

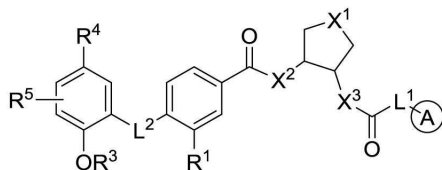
**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2020-0080273  
**(43) 공개일자** 2020년07월06일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)<br/>A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)<br/>C07D 403/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 401/12 (2013.01)<br/>A61K 31/192 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7014843</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년10월31일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년05월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058411</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/089729<br/>국제공개일자 2019년05월09일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/579,368 2017년10월31일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>유니버시티 오브 마이애미<br/>미국 플로리다주 33136 마이애미 노스웨스트 애비뉴 7 1951</p> <p>(72) 발명자<br/>알-알리, 하산<br/>미국 33136 플로리다주 마이애미 유닛 603 엔더블유 11티에이치 스트리트 816<br/>레몬, 반스<br/>미국 33136 플로리다주 마이애미 알라만다 스트리트 3038<br/>빅스비, 존<br/>미국 33133 플로리다주 마이애미 브라간자 애비뉴 4219</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **중추 및 말초 신경계 장애 치료를 위한 키나제 억제제****(57) 요약**

키나제 억제제, 예를 들어 ROCK, S6K, 및/또는 PKC 억제제로서 작용하며 신경 돌기 성장 및 축삭 성장에 유용한 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다.



(I)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)

*A61P 25/00* (2018.01)

*C07D 403/12* (2013.01)

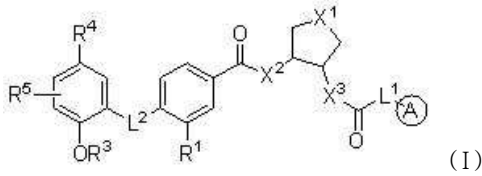
---

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(여기서,

고리 A는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 원자를 갖는 8-11원 비시클릭 헤테로아릴 고리 또는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리를 포함하고;

L<sup>1</sup>은 존재하지 않거나 또는 C<sub>1-2</sub>알킬렌이고;

X<sup>1</sup>은 -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;

X<sup>2</sup>는 NR<sup>2</sup> 또는 O이고;

X<sup>3</sup>은 NR<sup>2</sup> 또는 O이고;

L<sup>2</sup>는 C(O), O, CH<sub>2</sub>, 또는 CHOH이고;

R<sup>1</sup>은 H 또는 할로이고;

각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬이고;

R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, C(O)C<sub>1-3</sub>알킬, C(O)C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)아릴이고;

R<sup>4</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, C(O)C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, -OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O아릴, C<sub>1-4</sub>알콕시-아릴, C(O)OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)O아릴이고;

R<sup>5</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시임).

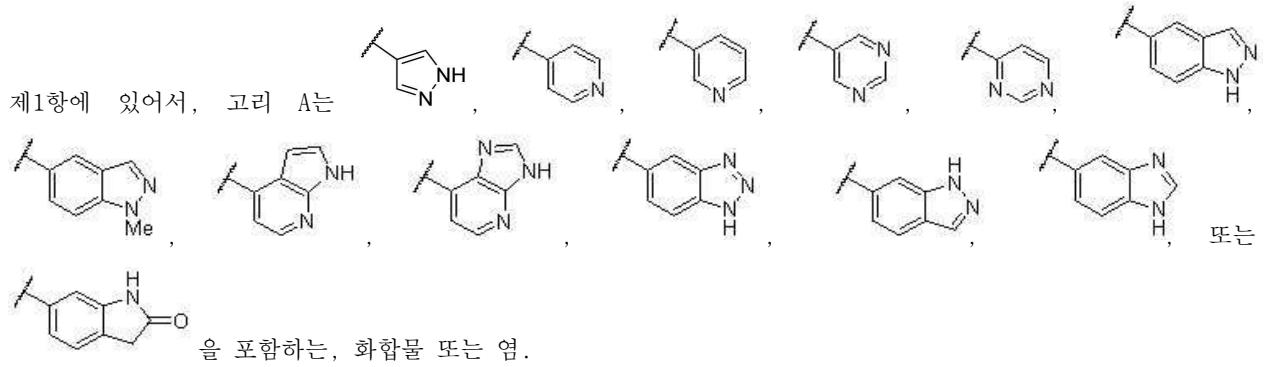
청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴, 피롤로피리디닐 또는 이미다조피리디닐을 포함하는, 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A는 피리딜, 피리미디닐, 피롤로피리디닐, 인다졸릴, 또는 이미다조피리디닐을 포함하는, 화합물 또는 염.

청구항 4



**청구항 5**

제1항 내지 제4 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 NH<sub>2</sub>, OH, 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 선택된 하나 또는 2개의 기로 치환되는, 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제4 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 비치환되는, 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, L<sup>1</sup>은 존재하지 않는, 화합물 또는 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, L<sup>1</sup>은 CH<sub>2</sub>인, 화합물 또는 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>은 NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>인, 화합물 또는 염.

**청구항 10**

제9항에 있어서, X<sup>1</sup>은 NH인, 화합물 또는 염.

**청구항 11**

제9항에 있어서, X<sup>1</sup>은 CH<sub>2</sub>NH 또는 NHCH<sub>2</sub>인, 화합물 또는 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-인, 화합물 또는 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>2</sup>은 NR<sup>2</sup>인, 화합물 또는 염.

**청구항 14**

제13항에 있어서, R<sup>2</sup>는 H 또는 Me인, 화합물 또는 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>2</sup>은 O인, 화합물 또는 염.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^3$ 은  $NR^2$ 인, 화합물 또는 염.

**청구항 17**

제16항에 있어서,  $R^2$ 는 H 또는 Me인, 화합물 또는 염.

**청구항 18**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^3$ 은 O인, 화합물 또는 염.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 H인, 화합물 또는 염.

**청구항 20**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 할로인, 화합물 또는 염.

**청구항 21**

제20항에 있어서,  $R^1$ 은 플루오로인, 화합물 또는 염.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  $L^2$ 는 C(O)인, 화합물 또는 염.

**청구항 23**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  $L^2$ 는 O 또는 CHO인, 화합물 또는 염.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 H인, 화합물 또는 염.

**청구항 25**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 Me인, 화합물 또는 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 C(O) $C_{1-3}$ 알킬인, 화합물 또는 염.

**청구항 27**

제26항에 있어서,  $R^4$ 는 OMe, OH, F, Cl, 또는 Me인, 화합물 또는 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 H, OH, 할로,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시, C(O) $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴,  $-OC_{3-6}$ 시클로알킬,  $-O$ 아릴, C(O) $OC_{3-6}$ 시클로알킬, 또는 C(O)O아릴인, 화합물 또는 염.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 는 H인, 화합물 또는 염.

**청구항 30**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>는 F, OMe, Cl, 또는 Me인, 화합물 또는 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제28항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>는 R<sup>4</sup>에 대해 오르토인, 화합물.

**청구항 32**

표 A에 열거된 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 33**

표 B에 열거된 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 34**

표 C에 열거된 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 35**

조성물로서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

**청구항 36**

Rho 키나제 (ROCK) 또는 리보솜 단백질 S6 키나제 (S6K) 또는 PKC를 억제하는 방법으로서, ROCK 또는 S6K 또는 단백질 키나제 C (PKC)를, ROCK 또는 S6K 또는 PKC를 억제하기에 효과적인 양의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 37**

Rho 키나제 (ROCK) 및 리보솜 단백질 S6 키나제 (S6K)를 억제하는 방법으로서, ROCK 및 S6K를, ROCK 및 S6K를 억제하기에 효과적인 양의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 38**

신경 돌기 성장을 유도하는 방법으로서, 뉴런을 신경 돌기 성장을 증가시키기에 효과적인 양의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 39**

이를 필요로 하는 대상체에서 뉴런 및/또는 축삭 손상과 관련된 중추 신경계 (CNS) 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을, 뉴런 및/또는 축삭 손상을 회복시키고 상기 CNS 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 상기 CNS 장애는 마비, 척수 손상, 시신경 손상, 녹내장, 다발성 경화증, 외상성 뇌손상, 미만성 축삭 손상, 뇌졸중 또는 퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병)인, 방법.

**청구항 41**

이를 필요로 하는 대상체에서 뉴런 및/또는 축삭 손상과 관련된 말초 신경계 (PNS) 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물을, 뉴런 및/또는 축삭 손상을 회복시키고 상기 PNS 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 PNS 장애는 말초 신경 외상, 반복 스트레스, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 발기 부전, 장기 이식과 관련된 장애, 신경 섬유종증, 혈관 질환, 당뇨병, 자가면역 장애, 화학 물질 독성과 관련된 장애, 또는 신장 질환인, 방법.

**청구항 43**

암 요법을 받는 대상체에서 신경 변성을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을, 상기 신경 변성을 치료하는데 효과적인 양으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

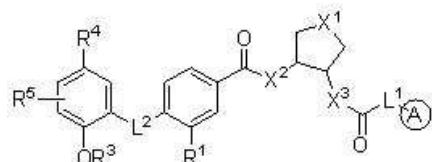
**기술 분야**

**배경 기술**

[0001] 척수 손상 (SCI)으로부터의 회복은, 중추 신경계 (CNS) 뉴런이 이들의 손상된 축삭을 재생할 수 없기 때문에 제한된다. SCI를 치료하기 위한 약물의 개발은 축삭 성장을 억제하는 2개의 메커니즘, 즉, 1) CNS 뉴런의 고유 재생 능력의 손실, 및 2) 손상된 축삭에 대항하는 억제성 CNS 미세환경의 존재로 인해 복잡하다. 효과적인 치료법은 손상 후 임상적으로 의미있는 축삭 재생을 유도하기 위해 두 가지 재생 실패 원인을 동시에 치료하는 것에 기반할 수 있다고 가정된다.

**발명의 내용**

[0002] 본원은, 다음 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



(I) (여기서, 고리 A는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 원자를 갖는 8-11원 비시클릭 헤테로아릴 고리 또는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리를 포함하고; L<sup>1</sup>은 존재하지 않거나 또는 C<sub>1-2</sub>알킬렌이고; X<sup>1</sup>은 -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고; X<sup>2</sup>는 NR<sup>2</sup> 또는 O이고; X<sup>3</sup>은 NR<sup>2</sup> 또는 O이고; L<sup>2</sup>는 C(O), O, CH<sub>2</sub>, 또는 CHOH이고; R<sup>1</sup>은 H 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬이고; R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, C(O)C<sub>1-3</sub>알킬, C(O)C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)아릴이고; R<sup>4</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, C(O)C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, -OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O아릴, C<sub>1-4</sub>알콕시-아릴, C(O)OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)O아릴이고; R<sup>5</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시임).

[0003] 본원은, Rho 키나제 (ROCK) 또는 리보솜 단백질 S6 키나제 (S6K) 또는 PKC를 억제하기 위해 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염을 사용하는 방법을 추가로 제공한다. 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염을 사용하여 ROCK 및 S6K 각각을 억제하는 방법이 또한 제공된다.

[0004] 신경 돌기를 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염과 접촉시킴으로써 신경 돌기 성장을 유도하는 방법이 또한 제공된다. 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염을, 뉴런 및/또는 축삭 손상을 회복시켜 CNS 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 투여함으로써 대상체에서 뉴런 및/또는 축삭 손상과 관련된 CNS 장애를 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 경우에서, 상기 CNS 장애는 마비, 척수 손상, 시신경 손상, 녹내장, 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 미만성 축삭 손상, 뇌졸중 또는 퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병)이다.

[0005] 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염을, 뉴런 및/또는 축삭 손상을 회복시켜 말초 신경계 (PNS) 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 투여함으로써 대상체에서 뉴런 및/또는 축삭 손상과 관련된 PNS 장애를 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 경우에서, 상기 PNS 장애는 말초 신경 외상, 반복 스트레스, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 발기 부전, 장기 이식과 관련된 장애, 신경 섬유종증, 혈관 질환, 당뇨병, 자가면역 장애, 화학 물질 독성과 관련된 장애, 또는 신장 질환이다.

[0006] 본원은 또한 암 요법을 받는 대상체에서 신경 변성을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염을 상기 신경 변성을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

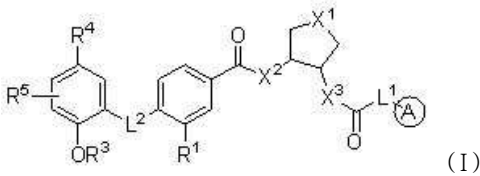
[0007] 도 1은 R0480500-002 및 이의 아마이드 유도체인 R04367842-001의 구조, 및 두 화합물이 1차 CNS 뉴런에서 신경 돌기 성장을 촉진한다는 것을 보여주는 그래프를 도시한다.

도 2는 1차 CNS 뉴런에서의 신경 돌기 성장에 대한 선택적 ROCK 억제제 (H-1152) 및 선택적 S6K 억제제 (PF-4708761)의 효과를 도시한다. ROCK의 억제제 및 S6K의 억제제를 조합하는 것은 신경 돌기 성장을 상승적으로 촉진시킨다.

도 3은 키나제 억제제 화합물인 R048 (A92), SBI-0799926 (A-16) 및 SBI-0814654 (A88)을 사용한 치료가 척수에서 CST 축삭 발아를 촉진한다는 것을 나타낸다. A) 일측 우측 추체로절단술 및 운동 피질로의 AAV8-GFP 및 화합물의 공동 주입 후 5주에서의 경부 척수의 횡단면은, R048 (A92), SBI-0799926 (A-16) 및 SBI-0814654 (A88)로 치료된 동물들에서 더 많은 GFP+ 축삭이 탈신경 회백질로 발아함을 나타낸다. B) 그래프는 지시된 화합물로 치료된 두 동물에 대한 발아 축삭 지수의 평균을 나타낸다. 오차 막대는 데이터 포인트의 범위를 나타낸다. N=2 동물 (마우스).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0008] 본원은, 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0009] (여기서, 고리 A는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리 또는 8-11원 비시클릭 헤테로아릴 고리를 포함하고; L<sup>1</sup>은 존재하지 않거나 또는 C<sub>1-2</sub>알킬렌이고; X<sup>1</sup>은 -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고; X<sup>2</sup>는 NR<sup>2</sup> 또는 O이고; X<sup>3</sup>은 NR<sup>2</sup> 또는 O이고; L<sup>2</sup>는 C(O), O, 또는 CHOH이고; R<sup>1</sup>은 H 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬이고; R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, C(O)C<sub>1-3</sub>알킬, C(O)C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)아릴이고; R<sup>4</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, C(O)C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, -OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O아릴, C<sub>1-4</sub>알콕시-아릴, C(O)OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)O아릴이고; R<sup>5</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시임).

[0011] Rho 키나제 (ROCK) 및 단백질 키나제 C (PKC)와 같은 키나제는 축삭 성장의 외인성 억제를 매개하는 것으로 공지되어 있다. 이들 키나제는 CNS 미세환경 내에서 억제 분자의 존재하에 축삭 성장을 억제한다. 리보솜 단백질 S6 키나제 (S6K)와 같은 키나제는 축삭 성장의 내인성 억제를 매개하는 것으로 공지되어 있다. 이들 키나제는 뉴런의 고유 재생 상태를 억제한다. 배양된 1차 뉴런을 ROCK 및/또는 S6K 유도된 신경 돌기 성장의 선택적 억제제로 치료함. 또한, 배양된 1차 뉴런을 두 키나제 모두의 억제제로 공동 치료하는 것은 신경 돌기 성장에 대해 강력한 상승작용 효과를 가졌다. 배양된 뉴런을 ROCK 및 S6K의 이중 억제제로 치료하는 것은 신경 돌기 성장의 증가 (대조군에 비해 400%)를 초래한다. SCI의 마우스 모델에서, 단일 피질 주사를 통한 ROCK 및 S6K의 이중 억제는 손상 (등쪽 반절) 후 강력한 축삭 재생을 유도하기에 충분하였다. 이 재생은 감각 운동 기능의 상당한 회복을 동반하였다. R048 (A92)은 척수 재생의 제2 모델 (추체로절단술)에서 시험되었으며, 손상된 동물의 CSF에 R048을 전달하는 것은 살아남은 축삭으로부터의 보상 발아를 향상시키는 것으로 밝혀졌다. CNS 손상의 제3 모델 (시신경 손상)을 사용한 예비 실험이 수행되었으며, 동물의 눈에 R040을 주입하는 것은 시신경 축삭의 재생을 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

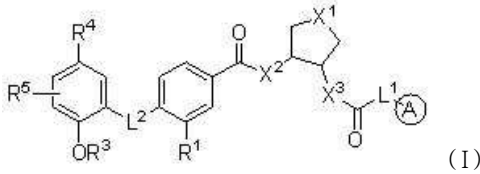
[0012] 이들 결과에 기초하여, 의약 화학 프로그램을 시작하고 유도체를 제조하였다. 몇몇 유도체는 배양물에서 신경 돌기 성장 촉진에 강한 영향을 미쳤다 (일부는 대조군의 700%에 근접함).

[0013] 참고: ROCK, PKC 및 S6K를 억제하는 것 외에도, 개시된 화합물은 또한 신경 돌기 성장을 촉진하기 위한 잠재적인 표적으로 확인된 2개의 다른 키나제를 억제할 수 있다. 이들은 PKG와 PKX이다.

[0014] 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 키나제, 예를 들어 Rho 키나제 (ROCK), 리보솜 단백질 S6 키나제 (S6K) 및/또는 단백질 키나제 C를 억제할 수 있다. 이들 키나제 중 하나 이상의 억제는 중추 신경계 (CNS)에서 신경 돌기 성장 및/또는 축삭 성장을 촉진할 수 있다.

[0015] **화학식 (I)의 화합물**

[0016] 본원은, 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개시한다:



[0017] (여기서, 고리 A는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리 또는 8-11원 비시클릭 헤테로아릴 고리를 포함하고; L<sup>1</sup>은 존재하지 않거나 또는 C<sub>1-2</sub>알킬렌이고; X<sup>1</sup>은 -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고; X<sup>2</sup>은 NR<sup>2</sup> 또는 O이고; X<sup>3</sup>은 NR<sup>2</sup> 또는 O이고; L<sup>2</sup>는 C(O), O, 또는 CHOH이고; R<sup>1</sup>은 H 또는 할로이고; 각각의 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-3</sub>알킬이고; R<sup>3</sup>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, C(O)C<sub>1-3</sub>알킬, C(O)C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)아릴이고; R<sup>4</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, C(O)C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, -OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O아릴, C<sub>1-4</sub>알콕시-아릴, C(O)OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 C(O)O아릴이고; R<sup>5</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시임). 일부 구현예에서, X<sup>1</sup>은 -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, 또는 -NHCH<sub>2</sub>-이다. 일부 구현예에서, R<sup>4</sup>는 H, OH, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, C(O)C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 아릴, -OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, -O아릴, C(O)OC<sub>3-6</sub>시클로알킬, C(O)O아릴이고; R<sup>5</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시이다.

[0019] 본원에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지형 포화 탄화수소기를 지칭한다. 용어 C<sub>n</sub>은 알킬기가 "n"개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 예를 들어, C<sub>4</sub> 알킬은 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다. C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬은 전체 범위 (즉, 1 내지 7개의 탄소 원자)뿐만 아니라 모든 하위 집단 (예를 들어, 1-6, 2-7, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 및 7개의 탄소 원자)을 포함하는 다수의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알킬기의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸 (2-메틸프로필), t-부틸 (1,1-디메틸에틸), 3,3-디메틸펜틸 및 2-에틸헥실을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 알킬기는 비치환된 알킬기 또는 치환된 알킬기일 수 있다. 치환된 알킬기의 비제한적인 예는 할로알킬기 (즉, 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기), 히드록시알킬기 (즉, 하나 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기) 등을 포함한다.

[0020] 본원에서, 용어 "알킬렌"은 치환기를 갖는 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "알킬렌아릴"은 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, 알킬렌기는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-일 수 있다. 용어 C<sub>n</sub>은 알킬렌기가 "n"개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. C<sub>1-6</sub> 알킬렌은, "알킬"기에 대해 전술된 바와 같이, 전체 범위뿐만 아니라 모든 하위 집단을 포함하는 다수의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기를 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한, 알킬렌기는 비치환된 알킬렌기 또는 치환된 알킬렌기일 수 있다.

[0021] 용어 "알콕시"는 산소로 치환된 알킬기, 예를 들어 알킬-O-를 지칭한다.

[0022] 본원에서, 용어 "시클로알킬"은 지방족 시클릭 탄화수소기를 지칭한다. 용어 C<sub>n</sub>은 시클로알킬기가 "n"개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 예를 들어, C<sub>5</sub> 시클로알킬은 고리에 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 지칭한다. C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬은 전체 범위 (즉, 3 내지 6개의 탄소 원자)뿐만 아니라 모든 하위 집단 (예를 들어, 3-5, 4-6, 5-6, 3, 4, 5, 및 6개의 탄소 원자)을 포함하는 다수의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 지칭한다. 시클로알킬기의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 달리 지시되지 않

는 한, 시클로알킬기는 비치환된 시클로알킬기 또는 치환된 시클로알킬기일 수 있다. 본원에 기술된 시클로알킬기는 다른 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기 및/또는 헤테로아릴기로부터 분리되거나 또는 이와 융합될 수 있다.

[0023] 본원에서, 용어 "아릴"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족기, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족기, 예를 들어 페닐 또는 나프틸을 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한, 아릴기는, 예를 들어 할로, 알킬, 알케닐, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, OH, 알콕시, 아미노, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의, 특히 1 내지 4개의 기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 아릴기는 다른 아릴기, 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 및/또는 헤테로아릴기로부터 분리되거나 또는 이와 융합될 수 있다. 예시적인 아릴기는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 클로로페닐, 메틸페닐, 메톡시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 니트로페닐, 2,4-메톡시클로로페닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0024] 본원에서, "헤테로아릴"은 N, S 및 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 방향족 고리, 또는 N, S 및 O로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 8-11원 비시클릭 방향족 고리를 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 고리 질소, 또는 1, 2, 또는 3개의 고리 질소를 포함한다. 고려되는 헤테로아릴기의 예는 티에닐, 푸릴, 피리디, 피롤릴, 옥사졸릴, 퀴놀릴, 티오펜, 이소퀴놀릴, 인돌릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에서, 상기 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리디, 피라지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴, 피롤로피리디닐 또는 이미다조피리디닐일 수 있다. 다양한 경우에서, 상기 헤테로아릴은 피리디, 피리미디닐, 피롤로피리디닐, 인다졸릴 또는 이미다조피리디닐일 수 있다.

[0025] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 지칭한다.

[0026] 본 개시내용의 구체적으로 고려되는 화합물은 하기 표의 것들을 포함한다.

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A1	N-{4-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]피리딘-3-일}피리딘-4-카르복스아미드	
A2	N-{4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피리딘-3-일}피리딘-4-카르복스아미드	
A3	N-{4-(4-벤조일벤즈아미도)피리딘-3-일}피리딘-4-카르복스아미드	
A4	N-{2-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]페닐}피리딘-4-카르복스아미드	
A5	N-{2-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]페닐}피리딘-4-카르복스아미드	
A6	N-[2-(4-벤조일벤즈아미도)페닐]피리딘-4-카르복스아미드	
A7	1-(4-벤조일벤조일)-4-(피리딘-4-카르보닐)피페라진	

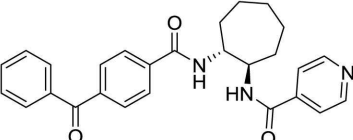
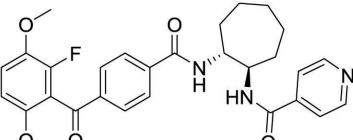
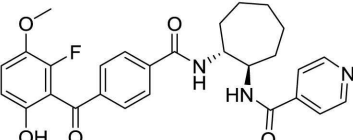
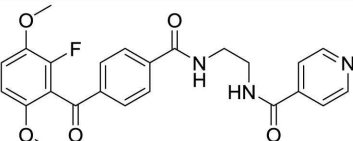
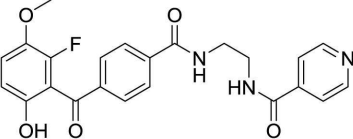
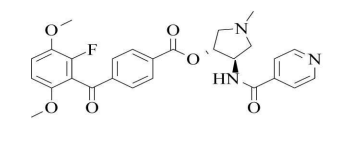
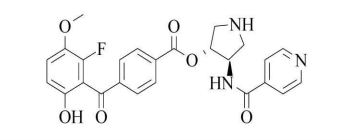
[0027]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A8	1-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조일]-4-(피리딘-4-카르보닐)피페라진	
A9	3-플루오로-4-메톡시-2-{4-[4-(피리딘-4-카르보닐)피페라진-1-카르보닐]벤조일}페놀	
A10	N-[(3R,4R)-4-(피리딘-4-아미도)피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A11	N-[(1R,2R)-1-(4-벤조일벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일]피리딘-4-카르복사미드	
A12	N-[(1R,2R)-1-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일]피리딘-4-카르복사미드	
A13	N-[(3R,4R)-4-(4-벤조일벤즈아미도)피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A14	N-[(1R,2R)-1-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일]피리딘-4-카르복사미드	

[0028]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A15	N-[(1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로펜틸]피리딘-4-카르복사미드	
A16	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A17	N-[(1R,2R)-2-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]시클로펜틸]피리딘-4-카르복사미드	
A18	N-[(1R,2R)-2-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]시클로펜틸]피리딘-4-카르복사미드	
A19	N-[(1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로헥실]피리딘-4-카르복사미드	
A20	N-[(3R,4R)-4-벤즈아미도피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A21	N-[(1R,2R)-2-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]시클로헥실]피리딘-4-카르복사미드	
A22	N-[(1R,2R)-2-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]시클로헥실]피리딘-4-카르복사미드	

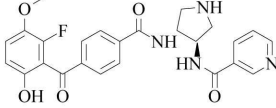
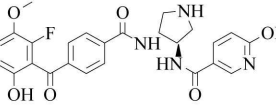
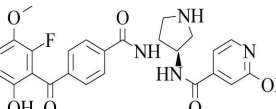
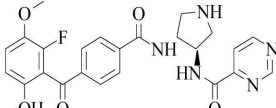
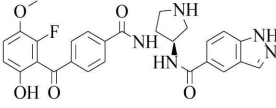
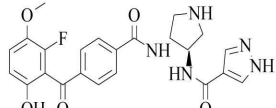
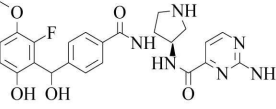
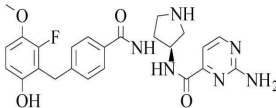
[0029]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A23	N-[(1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로헥틸]피리딘-4-카르복스아미드	
A24	N-[(1R,2R)-2-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]시클로헥틸]피리딘-4-카르복스아미드	
A25	N-[(1R,2R)-2-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]시클로헥틸]피리딘-4-카르복스아미드	
A26	4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)-N-{2-[(피리딘-4-일)포름아미도]에틸}벤즈아미드	
A27	4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-{2-[(피리딘-4-일)포름아미도]에틸}벤즈아미드	
A28	(3R,4R)-1-메틸-4-(피리딘-4-아미도)피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조에이트	
A29	(3R,4R)-4-(피리딘-4-아미도)피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트	

[0030]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A30	(3R,4R)-1-메틸-3-(피리딘-4-아미도)피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조에이트	
A31	(3R,4R)-3-(피리딘-4-아미도)피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트	
A32	N-[(3R,4S)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복스아미드	
A33	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도]-1-메틸피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복스아미드	
A34	N-[(3S,4S)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복스아미드	
A35	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-카르복스아미드	
A36	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복스아미드	
A37	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-4-히드록시벤즈아미드	

[0031]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A38	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-3-카르복사미드	
A39	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-6-히드록시피리딘-3-카르복사미드	
A40	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-2-히드록시피리딘-4-카르복사미드	
A41	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A42	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-인다졸-5-카르복사미드	
A43	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-피라졸-4-카르복사미드	
A44	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸]벤즈아미도}피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A45	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]벤즈아미도}피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	

[0032]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A46	4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-[(3R,4R)-4-[2-(피리딘-3-일)아세트아미도]피롤리딘-3-일]벤즈아미드	
A47	4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-[(3R,4R)-4-[2-(1H-피라졸-4-일)아세트아미도]피롤리딘-3-일]벤즈아미드	
A48	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르복사아미드	
A49	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-인다졸-5-카르복사아미드	
A50	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사아미드	
A51	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A52	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-1,3-벤조디아졸-5-카르복사아미드	
A53	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1-메틸-1H-인다졸-5-카르복사아미드	

[0033]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A54	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A55	N-[(3R,4R)-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]벤즈아미도}피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A56	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복사미드	
A57	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-인다졸-6-카르복사미드	
A58	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-카르복사미드	
A59	N-[(3R,4R)-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸]벤즈아미도}피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A60	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-메톡시페녹시)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A61	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-메톡시페녹시)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	

[0034]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A62	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[1-(2-히드록시-5-메톡시벤조일)피페리딘-4-아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A63	N-[(3R,4R)-4-[1-(2-히드록시-5-메톡시벤조일)피페리딘-4-아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A64	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시벤조일)-3-메틸벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A65	N-[(3R,4R)-4-[2-클로로-4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A66	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[3-클로로-4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A67	N-[(3R,4R)-4-[3-클로로-4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A68	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시벤조일)-2-메톡시벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	

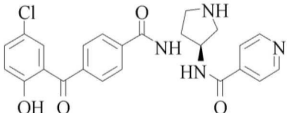
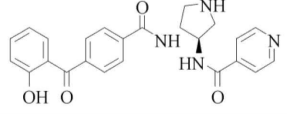
[0035]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A69	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시벤조일)-2-메톡시벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A70	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(3-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사아미드	
A71	N-[(3R,4R)-4-[4-(3-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A72	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사아미드	
A73	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A74	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-3-메틸벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사아미드	
A75	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-3-메틸벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A76	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-5-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사아미드	

[0036]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A77	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-5-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A78	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-4-메틸벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A79	N-[(3R,4R)-4-[4-(4-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A80	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-4-메틸벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A81	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-4-메틸벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A82	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-4-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	
A83	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시-4-메톡시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드	
A84	2-아미노-N-[(3R,4R)-4-[4-(5-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리미딘-4-카르복사미드	

[0037]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A85	N-[(3R,4R)-4-[4-(5-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A86	N-[(3R,4R)-4-[4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도]피롤리딘-3-일]피리딘-4-카르복사아미드	
A87	2-(4-(((3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-3-일)카바모일)벤조일)-4-메톡시페닐 벤조에이트	
A88	N-((3R,4R)-4-(4-(5-브로모-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	
A89	2-(4-(((3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-3-일)카바모일)벤조일)-4-메톡시페닐 아세테이트	

[0038]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A90	N-((3R,4R)-4-(4-(5-에톡시-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	
A91	N-((3R,4R)-4-(4-(5-플루오로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	
A92	(3R,4R)-3-(이소니코틴아미도)아제판-4-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트	
A93	N-((3R,4R)-4-(4-(4-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르보닐)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	

[0039]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A94	N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)아제판-3-일)이소니코틴아미드	
A95	N-((3R,4R)-4-(4-(5-에틸-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	
A96	N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	
A97	N-((3R,4R)-4-(4-(5-(벤질옥시)-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	

[0040]

Cpd ID	IUPAC 명칭	구조
A98	N-((3R,4R)-4-(4-(5-(tert-부톡시)-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	
A99	N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	

[0041]

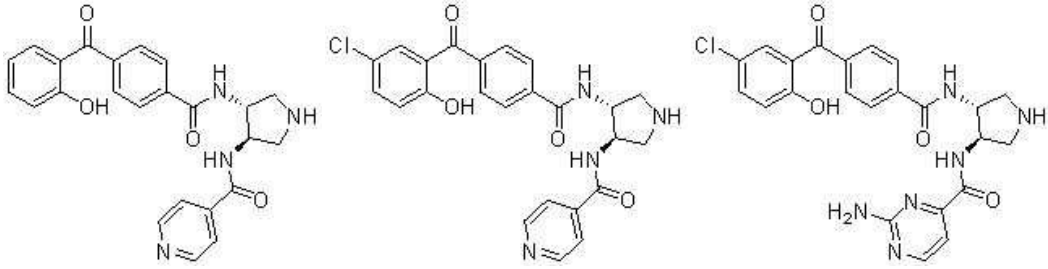
[0042]

일부 경우에서, 상기 화합물은 A1 내지 A86로부터 선택된 화합물 또는 염이다.

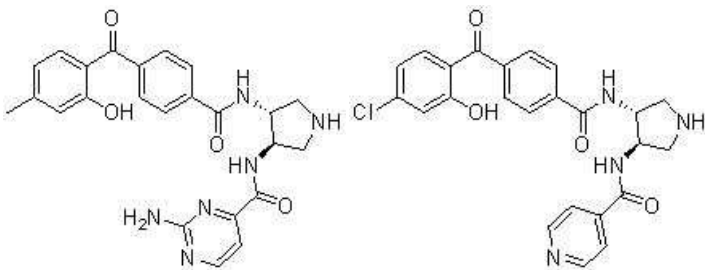
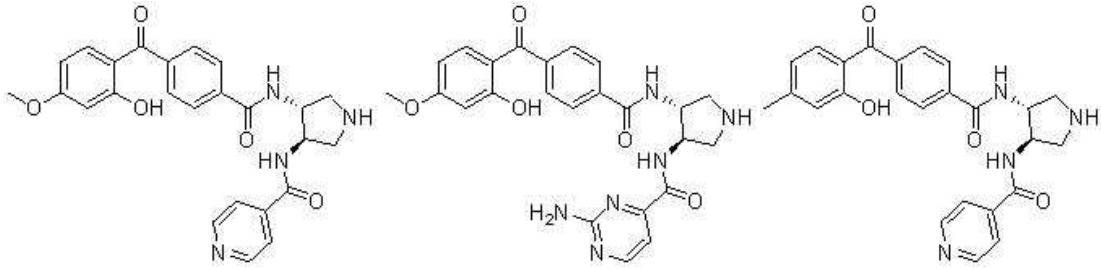
[0043]

일부 경우에서, 본 개시내용의 화합물은 표 A에 열거된 것들, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

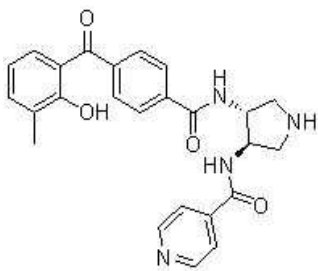
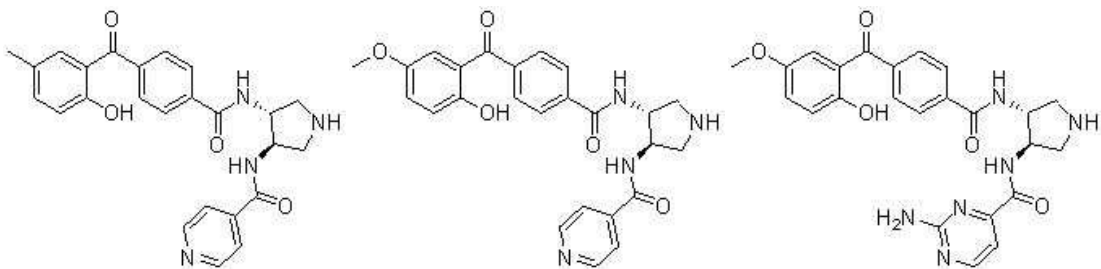
[0044] 표 A



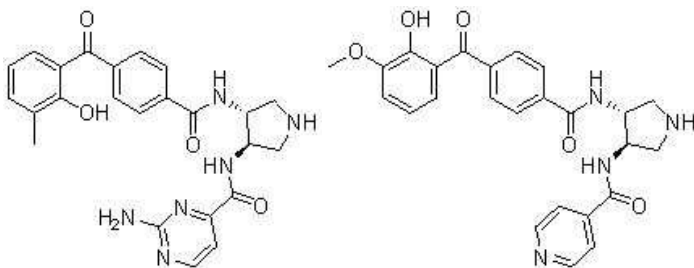
[0045]

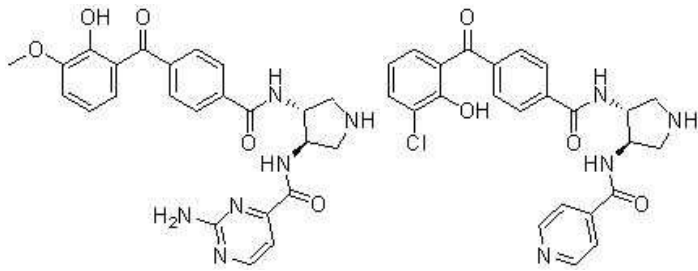


[0046]

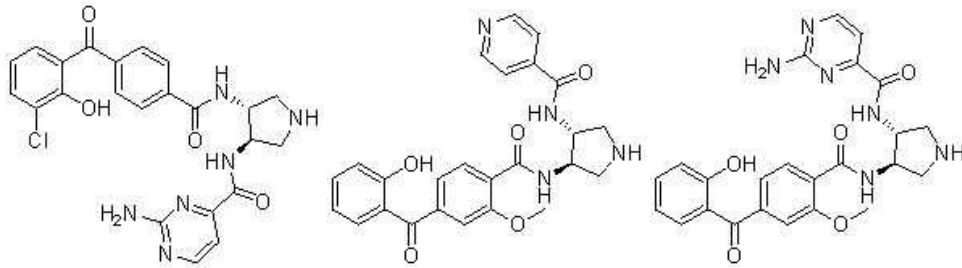


[0047]

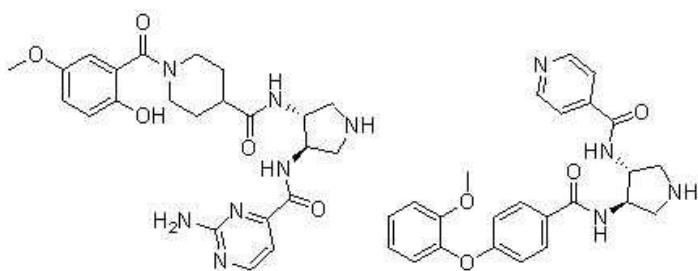
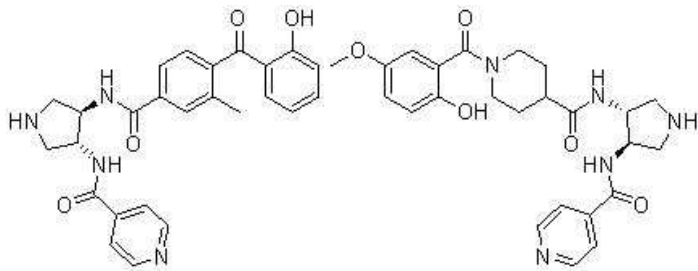
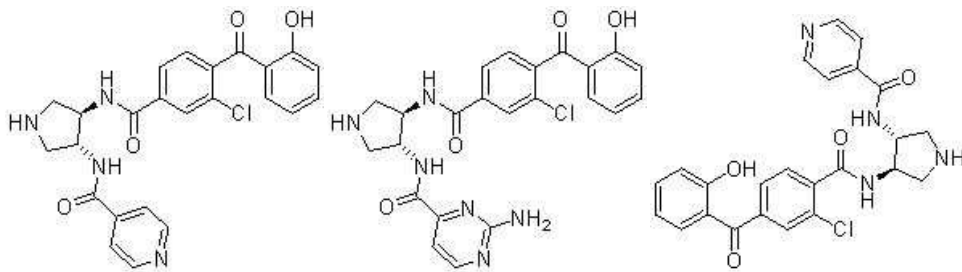




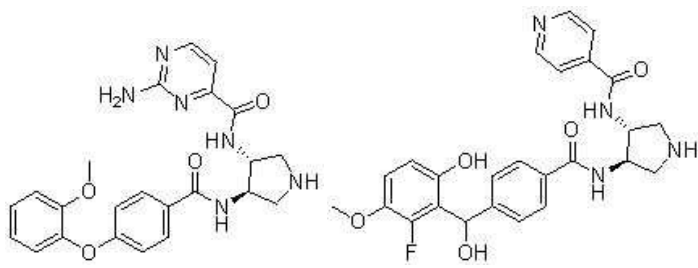
[0048]



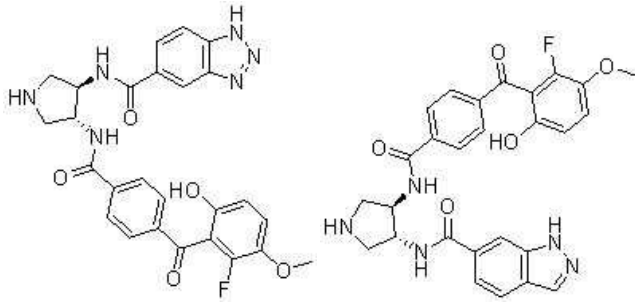
[0049]



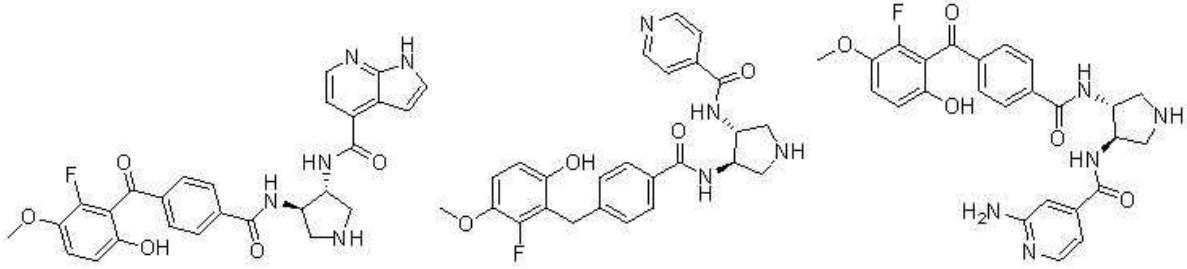
[0050]



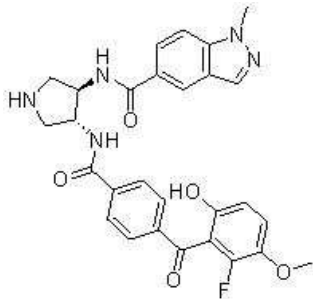
[0051]



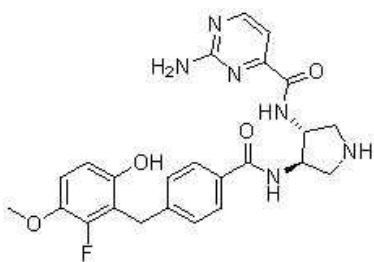
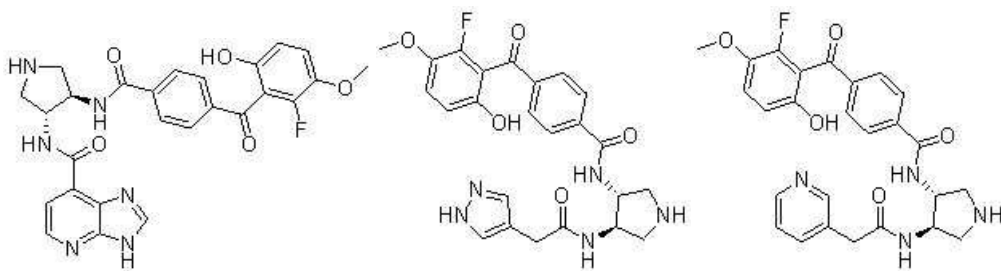
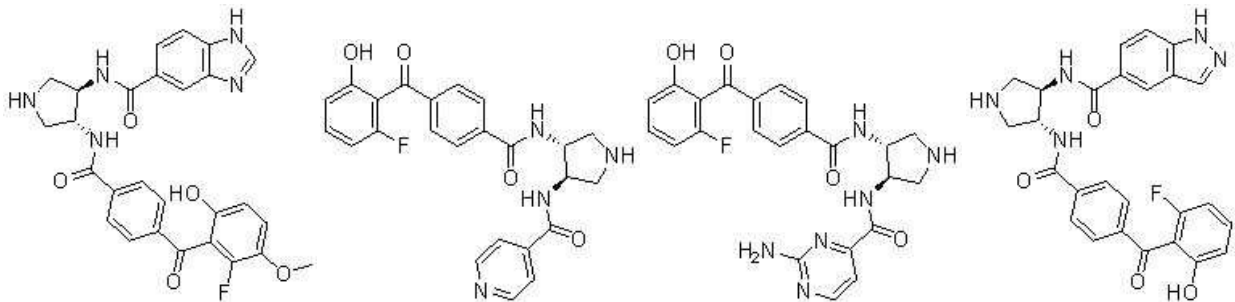
[0052]

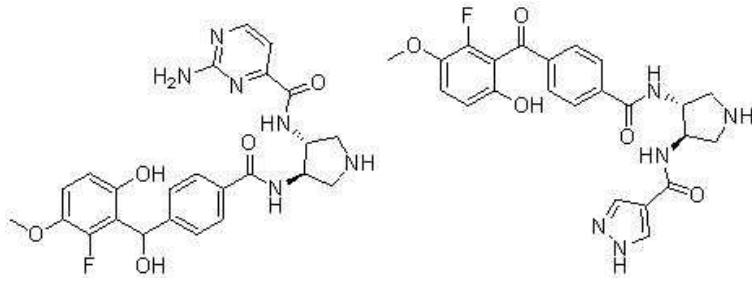


[0053]

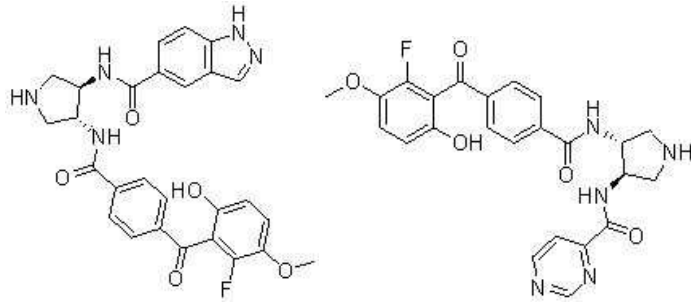


[0054]





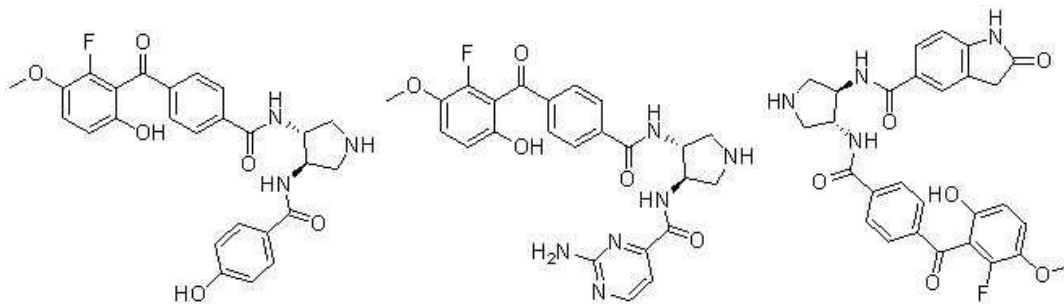
[0055]



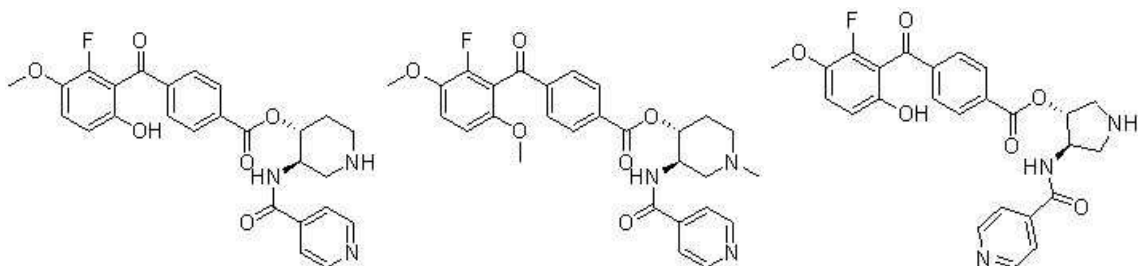
[0056]

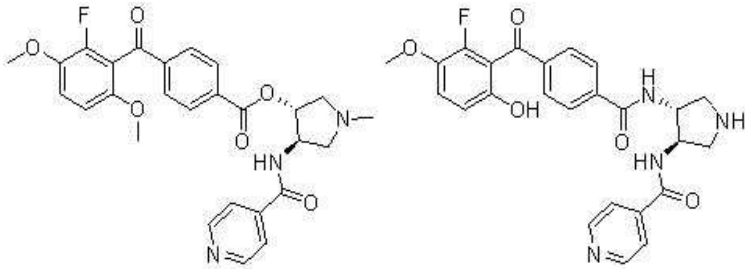


[0057]



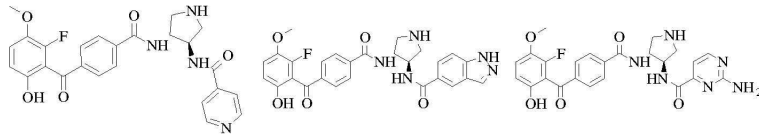
[0058]



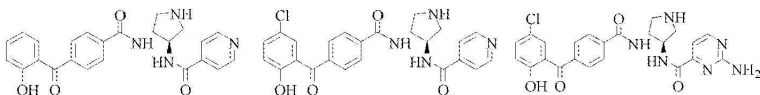
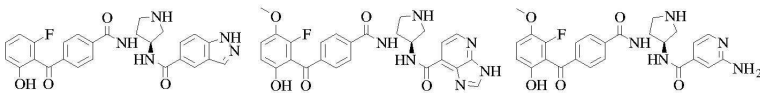
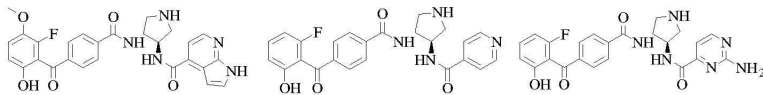


[0059] 일부 경우에서, 상기 화합물은 표 B에 열거된 것들, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

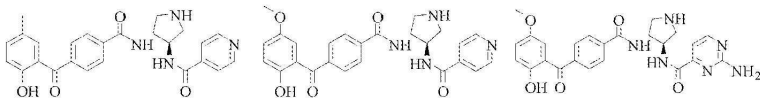
[0060] 표 B



[0061]



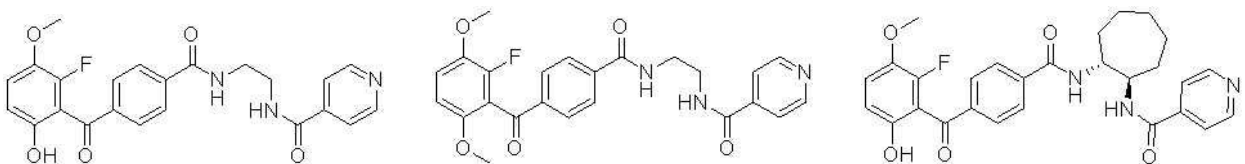
[0062]

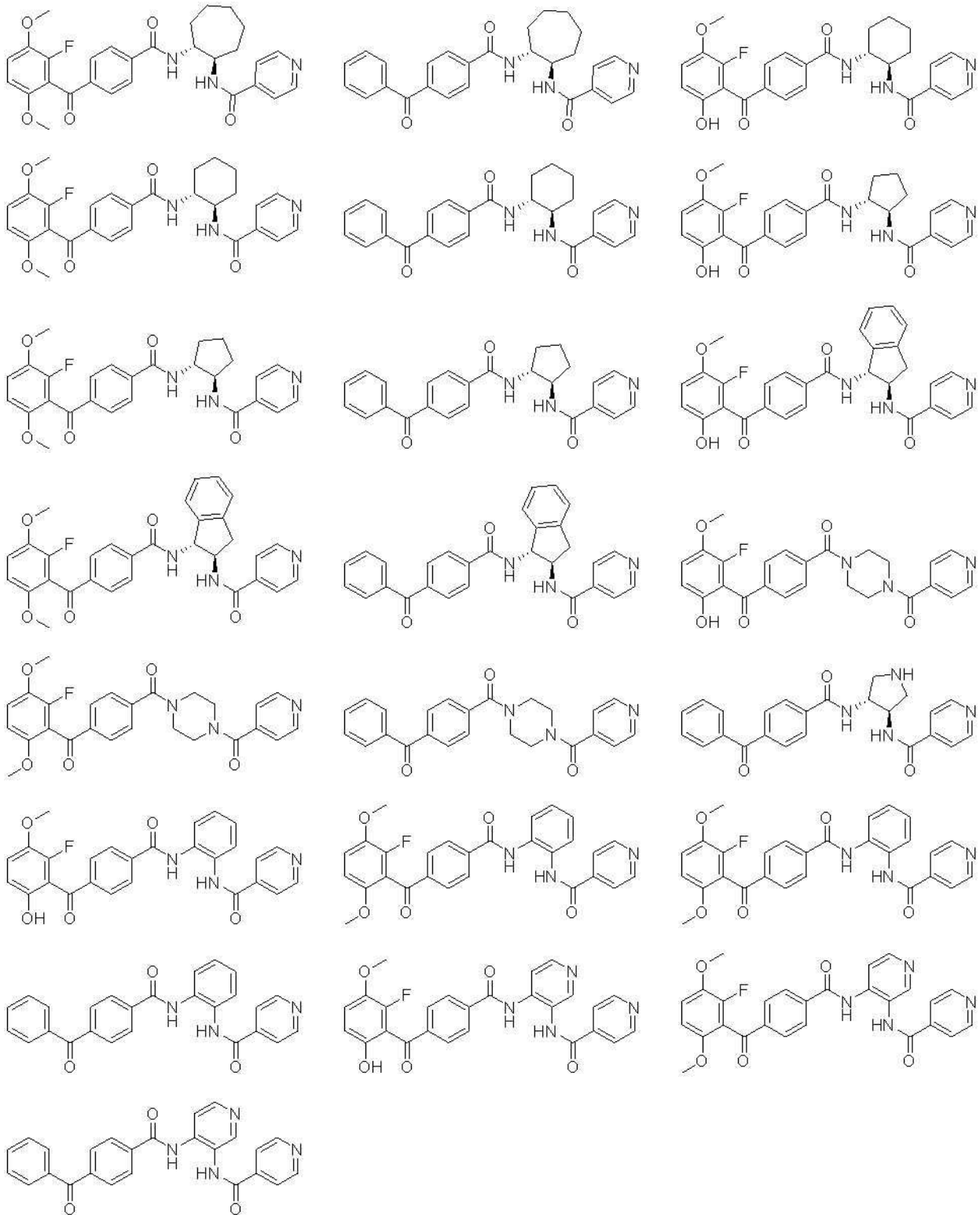


[0063] 일부 경우에서, 상기 화합물은 표 C에 열거된 것들, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0064] 표 C

[0065]





[0066]

본원에 개시된 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본원에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 널리 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 문헌 [*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19]에 약학적으로 허용가능한 염을 상술하였으며, 이 문헌은 원용에 의해 본원에 포함된다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 비독성 산부가염의 예는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로, 또는 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용하여, 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 이미

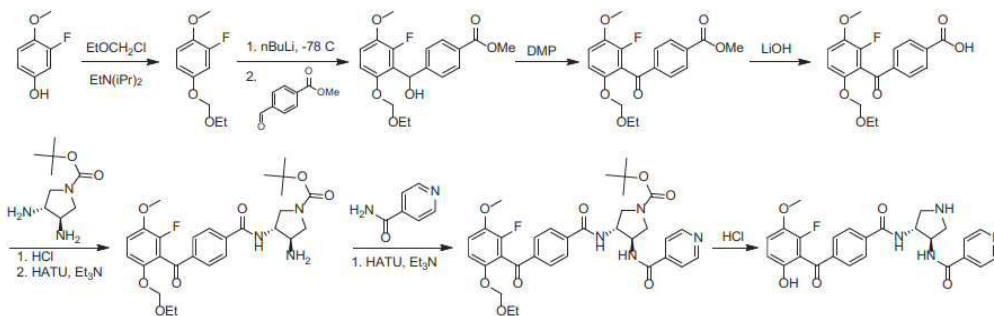
노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술포이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 요오드화수소, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트염 등을 포함한다. 카르복실산 또는 다른 산성 작용기를 함유하는 화합물의 염은 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 알루미늄 염, 암모늄,  $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염 및 유기 염기, 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데하이드로아비에틸아민, N,N'-비스데하이드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린 및 염기성 아미노산, 예를 들어 리신 및 아르기닌의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유기의 4차화를 고려한다. 이러한 4차화에 의해 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물이 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 약학적으로 허용가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0067] **화합물의 합성**

[0068] 본원에 개시된 화합물은 합성 유기 화학자에게 이용가능한 임의의 수단에 의해 합성될 수 있다. 화합물의 합성에 대한 지침을 실시예에 제시하였다.

[0069] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 하기 합성 반응식에 따라 적절한 출발 물질 및 시약을 선택함으로써 제조될 수 있다:

[0070] 반응식



[0071]

[0072] **약학적 제제, 투여 및 투여 경로**

[0073] 본원은, 본원에 기술된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 제제를 추가로 제공한다.

[0074] 본원에 기술된 화합물은 치료적 유효량 (예를 들어, ROCK, S6K 및/또는 PKC를 억제하기에 충분한 양)으로 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 조성물 또는 제제의 일부로서 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물은 모두 함께, 여러 번 투여되거나, 또는 일정 기간에 걸쳐 실질적으로 균일하게 전달될 수 있다. 또한 상기 화합물의 투여량은 시간의 경과에 따라 변할 수 있음이 주목된다.

[0075] 특정 대상체에 대한 특정 투여 요법은 부분적으로는, 상기 화합물, 투여되는 화합물의 양, 투여 경로, 및 임의의 부작용의 원인 및 정도에 따라 결정된다. 본 개시내용에 따라 대상체(예를 들어 포유류, 예를 들어 인간)에게 투여되는 화합물의 양은 합리적인 기간에 걸쳐 목적하는 반응을 나타내기에 충분해야 한다. 투여량은 전형적으로 투여 경로, 시기 및 빈도에 따라 결정된다. 따라서, 임상적은 최적의 치료 효과를 얻기 위해 투여량을 적

정하고 투여 경로를 변경하며, 통상적인 범위-확인 기술은 당업자에게 공지되어 있다.

- [0076] 순전히 예시로서, 상기 방법은 상기 언급된 인자들에 따라, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 또는 그 초과와 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 투여량은 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 또는 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 또는 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위이다. 일부 질환은 장기적인 치료를 필요로 하며, 이는 다중 투여 동안 더 낮은 투여량의 화합물의 투여를 수반하거나 수반하지 않을 수 있다. 원하는 경우, 상기 화합물의 투여량은 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로, 임의로 단위 투여 형태로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과와 하위 투여량으로 투여된다. 치료 기간은 특정 병태와 통증 유형에 따라 결정되며 하루에서 몇 달까지 지속될 수 있다.
- [0077] 생리학적으로 허용가능한 조성물, 예를 들어 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 적합한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 하나 초과와 경로를 사용하여 화합물을 투여할 수 있지만, 특정 경로는 다른 경로보다 더 즉각적이고 효과적인 반응을 제공할 수 있다. 상황에 따라, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 체강 내로 적용 또는 주입되고, 피부 또는 점막을 통해 흡수되고, 섭취, 흡입 및/또는 순환 내로 도입된다. 예를 들어, 특정 상황에서, 정맥내, 복강내, 뇌내 (실질내), 뇌실내, 근육내, 안구내, 동맥내, 문맥내, 병변내, 척수내, 경막내, 심실내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장내, 국소, 설하, 요도, 질 또는 직장 수단에 의해, 서방형 시스템, 또는 이식 장치에 의해, 상기 약제를 포함하는 약학적 조성물을 전달하는 것이 바람직하다. 원하는 경우, 상기 화합물은 관심 영역을 충족시키는 경막내 투여, 뇌내 (실질내) 투여, 뇌실내 투여, 또는 동맥내 또는 정맥내 투여를 통해 국소적으로 투여된다. 대안적으로, 상기 조성물은 막, 스펀지, 또는 목적하는 조성물이 흡수되거나 캡슐화된 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소적으로 투여된다. 이식 장치가 사용되는 경우, 상기 장치는, 일 양태에서, 임의의 적합한 조직 또는 기관 내로 이식되고, 목적하는 화합물의 전달은 예를 들어 확산, 시한 방출 볼루스 (timed-release bolus) 또는 연속 투여를 통한 것이다.
- [0078] 투여를 촉진시키기 위해, 다양한 양태에서, 상기 화합물은 담체 (즉, 비히클, 보조제 또는 희석제)를 포함하는 생리학적으로 허용가능한 조성물로 제제화된다. 사용되는 특정 담체는 용해도 및 상기 화합물과의 반응성 결여와 같은 물리화학적 고려 및 투여 경로에 의해서만 제한된다. 생리학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 주사용으로 적합한 예시적인 약학적 형태는 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다 (예를 들어, U.S. 특허 제5,466,468호 참조). 주사용 제제는 예를 들어, 문헌 [Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), and ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)]에 추가로 기술되어 있다. 일 양태에서, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 이러한 약학적 조성물의 용도에 관한 설명서를 제공하는 포장 물질과 함께 용기 내에 배치된다. 일반적으로, 이러한 설명서는 시약 농도뿐만 아니라, 특정 구현예에서는, 상기 약학적 조성물을 재구성하는 데 필요할 수 있는 부형제 성분 또는 희석제 (예를 들어 물, 식염수 또는 PBS)의 상대량을 기술하는 명확한 표현을 포함한다.
- [0079] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 등), 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예를 들어 올리브 오일) 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0080] 이들 조성물은 또한 보조제, 예를 들어 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 오염은 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등의 첨가에 의해 방지될 수 있다. 등장화제, 예를 들어, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사용 약학적 조성물의 장기간 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용하여 이루어질 수 있다.
- [0081] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성의 통상적인 부형제 (또는 담체), 예를 들어 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘, 또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 만니톨 및 살리실산; b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; c) 보습제, 예를 들어 글리세롤; d) 붕해제, 예를 들어 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 실리카이트 및 탄산나트륨; e) 용해 지연제, 예를 들어 파라핀; f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4급 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예

를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트; 및 i) 윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제 및 정제의 경우에, 상기 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0082] 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예를 들어 장용 코팅 및 당업계에 널리 공지된 다른 것들을 사용하여 제조될 수 있다. 상기 고체 투여 형태는 또한 불투명화제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 고체 투여 형태는 상기 활성 화합물 또는 화합물들을 장관의 특정 부위에서 지연된 방식으로 방출하도록 하는 포매 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스이다. 상기 활성 화합물은 또한, 임의로 하나 이상의 부형제를 갖는, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0083] 경구 투여용 액체 투여 형태는 약학적으로 허용가능한 유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 상기 활성 화합물 이외에, 상기 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름, 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

[0084] 이러한 불활성 희석제 이외에, 상기 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 상기 활성 화합물 이외에도, 현탁액은 현탁제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천, 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

[0085] 직장 투여용 조성물은 바람직하게는 좌제이며, 이는 본 개시내용의 화합물을, 예를 들어 보통의 실내 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이기 때문에 직장 또는 질강에서 용융되어 상기 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0086] 적절한 경우, 상기 화합물은 추가적인 (또는 증가된) 생물학적 효과를 달성하기 위해 다른 물질 (예를 들어 치료제) 및/또는 다른 치료 방식과 조합하여 투여된다. 이들 다른 치료제/공동 치료는 예를 들어 수술, 방사선 치료, 화학요법, 항혈관신생 인자 (예를 들어, 가용성 성장 인자 수용체 (예를 들어, sflt), 성장 인자 길항제 (예를 들어, 안지오텐신) 등), 항생제, 호르몬 요법, 항염증제 (예를 들어 비스테로이드성 항염증제 (NSAID) 또는 스테로이드성 항염증제), 항바이러스제, 항세균제, 기침 억제제, 충혈 완화제 또는 거담제, 진통제 등을 포함한다. 임의로, 상기 화합물은 혈액-뇌 장벽을 통한 수송을 촉진시키는 약제 및/또는 뇌로부터의 유출을 차단하는 약제와 조합하여 투여된다. 본원에 구체적으로 열거되지 않은 추가적인 병용 요법은 또한 본 개시내용의 범위 내에 속한다.

[0087] 따라서, 본 개시 내용은 상기 화합물을 하나 이상의 추가로 적합한 물질(들)과 조합하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 이들 적합한 물질 각각은 그 약제에 적합한 투여 요법에 따라 투여된다. 이러한 양태는, 상기 약제 및 하나 이상의 추가로 적합한 약제(들)의 동시 투여 (즉, 실질적으로 동시적인 투여) 및 비-동시 투여(즉, 중첩하는지 여부에 관계없이, 임의의 순서로, 상이한 시점에서 투여)를 포함한다. 특정 양태에서, 상이한 성분들은 동일한 또는 별개의 조성물에서, 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여되는 것으로 이해된다.

[0088] 인체에 대해 실시되는 방법의 특허 획득을 금지하는 관할권에서, 인간 대상체에 대한 조성물의 "투여"의 의미는, 인간 대상체가 임의의 기술 (예를 들어, 경구, 흡입, 국소 적용, 주사, 삽입 등) 에 의해 자가-투여하는 규제 약물을 처방하는 것으로 제한되어야 한다. 특허가능한 기술 요지를 정의하는 법률 또는 규정과 일치하는 가장 광범위하고 합리적인 해석이 의도된다. 인체에 대해 실시되는 방법의 특허 획득을 금지하지 않는 관할권에서, 조성물의 "투여"는 인체에 대해 실시되는 방법 및 전술한 활동 모두를 포함한다.

[0089] **사용 방법**

[0090] 본원에 개시된 화합물은 ROCK, S6K 및 PKC 중 하나 이상을 억제할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 화합물은 ROCK, PKC 및 S6K를 억제한다. 일부 경우에서, 상기 화합물은 ROCK, S6K, 및 PKC 각각을 억제한다.

[0091] ROCK 및 S6K의 공동 억제는 1차 뉴런에서 신경 돌기 성장을 상승적으로 촉진시킨다. 이러한 상승 작용은 신경

돌기 성장의 외인성 및 내인성 억제 둘 모두를 매개하는 메커니즘의 동시 조절에 기인한 것으로 보인다.

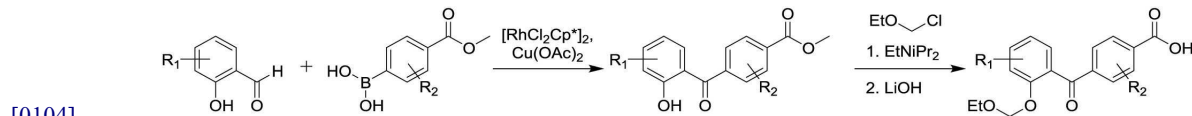
- [0092] 본원에 개시된 화합물의 억제 활성은 실시예에 기술된 분석을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 경우에서, ROCK에 대한 상기 화합물의 IC<sub>50</sub>은 0.1 내지 3000 nM, 0.1 내지 1000 nM, 0.1 내지 500 nM, 0.1 내지 100 nM, 0.1 내지 50 nM, 0.1 내지 25 nM, 0.1 내지 10 nM, 0.1 내지 5 nM, 0.1 내지 1 nM, 0.1 내지 0.5 nM, 1000 내지 2000 nM, 100 내지 1000 nM, 10 또는 100 nM, 5 내지 50 nM, 또는 1 내지 10 nM이다. 일부 경우에서, S6K에 대한 상기 화합물의 IC<sub>50</sub>은 0.1 내지 3000 nM, 0.1 내지 1000 nM, 0.1 내지 500 nM, 0.1 내지 100 nM, 0.1 내지 50 nM, 0.1 내지 25 nM, 0.1 내지 10 nM, 0.1 내지 5 nM, 0.1 내지 1 nM, 0.1 내지 0.5 nM, 1000 내지 2000 nM, 100 내지 1000 nM, 10 또는 100 nM, 5 내지 50 nM, 또는 1 내지 10 nM이다. 일부 경우에서, PKC에 대한 상기 화합물의 IC<sub>50</sub>은 0.1 내지 3000 nM, 0.1 내지 1000 nM, 0.1 내지 500 nM, 0.1 내지 100 nM, 0.1 내지 50 nM, 0.1 내지 25 nM, 0.1 내지 10 nM, 0.1 내지 5 nM, 0.1 내지 1 nM, 0.1 내지 0.5 nM, 1000 내지 2000 nM, 100 내지 1000 nM, 10 또는 100 nM, 5 내지 50 nM, 또는 1 내지 10 nM이다.
- [0093] 본원에 개시된 화합물은 신경 돌기 성장을 유도할 수 있다. 일부 경우에서, 본원에 개시된 화합물은 뉴런 및/또는 축삭 손상과 관련된 CNS 장애를 치료할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 CNS 장애, 예를 들어 마비, 척수 손상, 시신경 손상, 녹내장, 다발성 경화증, 외상성 뇌손상, 미만성 축삭 손상, 뇌졸중 또는 퇴행성 질환 (예를 들어 파킨슨병)을 치료할 수 있다.
- [0094] 일부 경우에서, 본원에 개시된 화합물은 뉴런 및/또는 축삭 손상과 관련된 말초 신경계 (PNS) 장애를 치료할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 PNS 장애는 말초 신경 외상, 반복 스트레스, 근위축성 축삭 경화증 (ALS), 발기 부전, 장기 이식과 관련된 장애, 신경 섬유종증, 혈관 질환, 당뇨병, 자가면역 장애, 화학 물질 독성과 관련된 장애, 또는 신장 질환이다.
- [0095] 일부 경우에서, 본원에 개시된 화합물은 암 요법을 받는 대상체에서 신경 변성을 치료할 수 있다.
- [0096] 본원에 개시된 화합물은, 예를 들어 (i) 신경계 장애 (예를 들어, 신경퇴행성 질환), (ii) 신경계 외부에 주요한 영향을 미치는 질환, 병태 또는 요법에 대해 2차적인 신경계의 병태, (iii) 신체적, 기계적 또는 화학적 외상에 의해 야기된 신경계의 손상, (iv) 기억 상실 및 (v) 정신 질환의 치료에 유용할 수 있다.
- [0097] 본 발명에 따라 신경 돌기 성장을 촉진함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 신경퇴행성 질환 및 병태의 예는, 근위축성 축삭 경화증 (ALS), 3차 신경통, 실인 신경통, 벨 마비, 중증 근무력증, 근육퇴행위축, 진행성 근위축증, 원발성 축삭 경화증 (PLS), 가구 연수 마비, 진행성 연수 마비, 척수 근위축증, 진행성 연수 마비, 유전성 근위축증, 추간관 증후군 (헤르니아, 파열 및 탈출 추간관 증후군), 경부 척추증, 신경총 장애, 흉곽 출구 파괴 증후군, 말초 신경병증, 포르피린증, 경도 인지 장애, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 파킨슨-플러스 증후군 (예를 들어, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비, 피질기저 변성), 루이소체 치매, 전측두엽 치매, 탈수 초성 질환 (예를 들어, 길랑-바레 증후군 및 다발성 경화증), 샤르코-마리-투스 병 (CMT; 유전성 운동 및 감각 신경병증 (HMSN)으로도 알려짐), 유전성 감각 운동 신경병증 (HSMN), 및 비골 근위축증), 프리온 질환 (예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군 (GSS), 치명적 가족성 불면증 (FFI), 소 해면상 뇌병증 (BSE, 광우병으로도 알려짐), 피크병, 간질, 및 AIDS 치매 복합 (HIV 치매, HIV 뇌병증, 및 HIV-관련 치매)을 포함한다.
- [0098] 신경계 외부에 주요한 영향을 미치는 특정 질환 및 병태는 신경계의 손상을 초래할 수 있으며, 이는 개시된 화합물을 사용하여 치료될 수 있다. 이러한 병태의 예는 당뇨병, 암, AIDS, 간염, 신장 기능장애, 콜로라도 진드기열, 디프테리아, HIV 감염, 나병, 라임병, 결절성 다발동맥염, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 매독, 전신 홍반성 루푸스, 및 아밀로이드증에 의해 야기되는 말초 신경병증 및 신경통을 포함한다.
- [0099] 또한, 본원에 개시된 화합물은, 중금속 (예를 들어, 납, 비소 및 수은) 및 산업용 용매뿐만 아니라 화학요법제 (예를 들어 빈크리스틴 및 시스플라틴), 덤손, HIV 약제 (예를 들어 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 리토나비르, 및 암프레나비르), 콜레스테롤 저하 약제 (예를 들어 로바스타틴, 인다파미드 및 겐피브로질), 심장 또는 혈압 약제 (예를 들어, 아미오다론, 히드랄라진, 퍼핵실린) 및 메트로니다졸을 비롯한 약물을 비롯한 독성 화합물에 대한 노출에 의해 야기되는 신경 손상, 예를 들어 말초 신경병증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0100] 본원에 개시된 화합물은 또한 물리적, 기계적 또는 화학적 외상에 의해 야기된 신경계 손상을 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 상기 방법은, 신체적 손상 (예를 들어, 화상, 상처, 수술 및 사고와 관련된), 허혈, 저온에 대한 장기간 노출 (예를 들어, 동상), 화학적 외상 (예를 들어, 암 치료제로서의 화학요법으로 인한 것)뿐만

아니라, 예를 들어, 뇌졸중 또는 두개내 출혈 (예를 들어 뇌출혈)로 인한 중추 신경계 손상에 의해 야기된 말초 신경 손상의 치료에 사용될 수 있다.

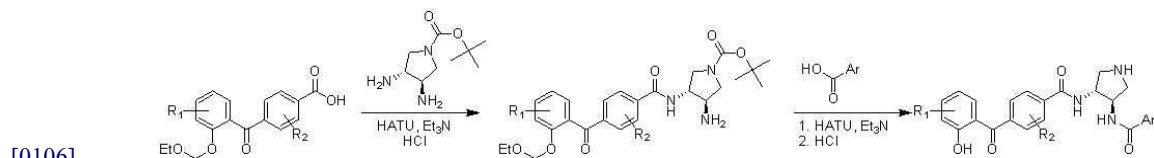
[0101] 또한, 본원에 개시된 화합물은 기억 상실, 예를 들어 노화와 관련된 기억 상실의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 상실에 의해 영향을 받을 수 있는 기억의 유형은 일화 기억, 의미 기억, 단기 기억 및 장기 기억을 포함한다. 기억 상실과 관련된 질환 및 병태의 예는 경증 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 화학 요법, 스트레스, 뇌졸중 및 외상성 뇌 손상 (예를 들어 뇌진탕)을 포함한다.

[0102] 또한, 본원에 개시된 화합물은 예를 들어, 정신분열증, 망상 장애, 분열정동 장애, 정신분열형, 공유 정신병적 장애, 정신병, 편집성 인격 장애, 분열성 인격 장애, 경계성 인격 장애, 반사회적 인격 장애, 자기애성 인격 장애, 강박 장애, 섬망, 치매, 기분 장애, 양극성 장애, 우울증, 스트레스 장애, 공황 장애, 광장공포증, 사회 공포증, 외상후 스트레스 장애, 불안 장애, 및 충동 조절 장애 (예를 들어 절도벽, 병적 도박, 방화벽 및 발모광)를 비롯한 정신 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0103] 실시예

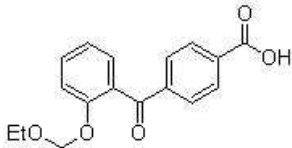


[0105] **일반 절차 1:** 실온에서 바이알에 살리실알데히드 (1.0 당량) 및 DMF (0.25 M)를 채웠다. 이어서, (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산 (1.2 당량)을 첨가한 후, [RhCl<sub>2</sub>Cp\*]<sub>2</sub> (0.04 당량) 및 Cu(OAc)<sub>2</sub> (1.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 3-4시간 동안 80°C로 가온하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하여 불용성 염을 제거하였다. 이어서 용액을 EtOAc로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기 부분을 농축시켜 미정제 중간체 메틸 4-(2-히드록시벤조일)벤조에이트를 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 사용될 수 있었다. 이 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M)에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (1.5 당량) 및 (클로로메톡시)에탄 (1.5 당량)으로 처리하였다. LCMS에 의해 페놀의 보호가 완료될 때까지 이 용액을 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고 물로 3회 세척하였다. 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (헥산/EtOAc 구배) 상에서 정제하여 메틸4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조에이트 유도체를 수득하였다. 이 에스테르 (1.0 당량)를 THF (0.25 M) 및 H<sub>2</sub>O (0.5 M)에 용해시키고 LiOH (4.0 당량)로 처리하였다. 비누화가 완료될 때까지 혼합물을 실온에서 교반한 후, EtOAc로 희석하고 10% 시트르산 용액 및 이어서 물로 세척하였다. 유기 부분을 농축시켜 4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산 유도체를 수득하였다.



[0107] **일반 절차 2:** 실온에서 바이알에 4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산 (1 당량), Et<sub>3</sub>N (1 당량) 및 DMF (0.5 M)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (1 당량)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (0.5 M) 중의 tert-부틸 (3R,4S)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (1 당량) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 2 당량)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 유사체를 수득하였으며, 이는 계내에서 직접 사용될 수 있었다. 이 용액에 헤테로아릴카르복실산 (1 당량), Et<sub>3</sub>N (2 당량) 및 HATU (1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.2 M) 및 수성 1N HCl (0.1 M)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 최종 생성물을 포르메이트염으로서 제공하였다.

[0108] 실시예 1: 1 4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산.

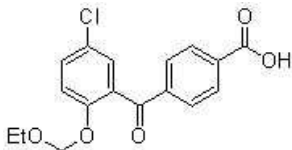


[0109]

[0110] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

[0111]

실시예 2: 4-(5-클로로-2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산.

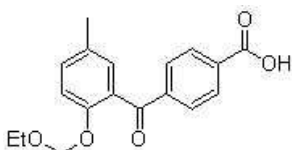


[0112]

[0113] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.48 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

[0114]

실시예 3: 4-(2-(에톡시메톡시)-5-메틸벤조일)벤조산.

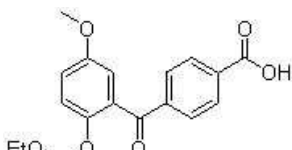


[0115]

[0116] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.47 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

[0117]

실시예 4: 4-(2-(에톡시메톡시)-5-메톡시벤조일)벤조산.

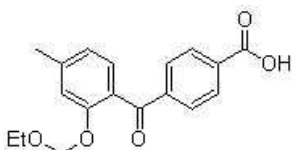


[0118]

[0119] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 9.1, 3.1$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

[0120]

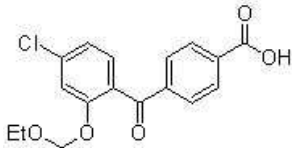
실시예 5: 4-(2-(에톡시메톡시)-4-메틸벤조일)벤조산.



[0121]

[0122] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.49 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

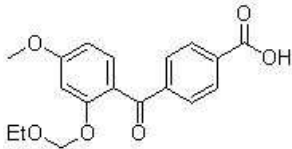
[0123] 실시예 6: 4-(4-클로로-2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산.



[0124]

[0125] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.48 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

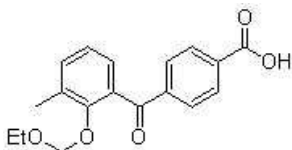
[0126] 실시예 7: 4-(2-(에톡시메톡시)-4-메톡시벤조일)벤조산.



[0127]

[0128] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

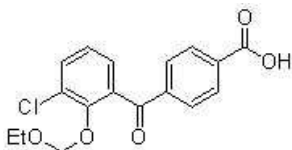
[0129] 실시예 8: 4-(2-(에톡시메톡시)-3-메틸벤조일)벤조산.



[0130]

[0131] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.46 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.01 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

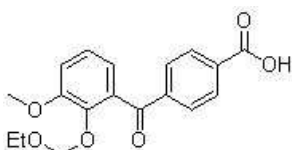
[0132] 실시예 9: 4-(3-클로로-2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산.



[0133]

[0134] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.44 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.05- 0.93 (m, 3H).

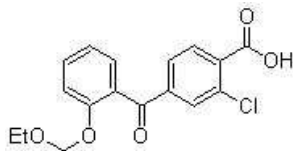
[0135] 실시예 10: 4-(2-(에톡시메톡시)-3-메톡시벤조일)벤조산.



[0136]

[0137] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.15 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

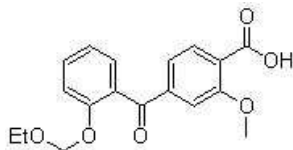
[0138] 실시예 11: 2-클로로-4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산.



[0139]

[0140] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.77- 7.72 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.52 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

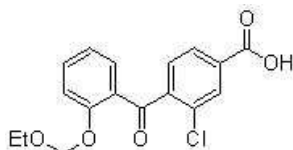
[0141] 실시예 12: 4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)-2-메톡시벤조산.



[0142]

[0143] 일반 절차 1에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.53- 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.39- 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.51 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

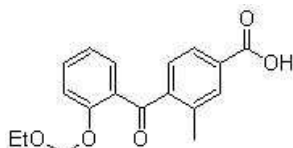
[0144] 실시예 13: 3-클로로-4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)벤조산.



[0145]

[0146] 일반 절차 1에 의해 제조됨. LCMS는 염소 손실을 나타내었다.

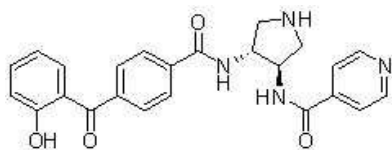
[0147] 실시예 14: 4-(2-(에톡시메톡시)벤조일)-3-메틸벤조산.



[0148]

[0149] 보론산 대신에 피나콜 보로네이트를 사용하여 일반 절차 1에 의해 제조함. 이 화합물은 불순물을 함유하였으며 추가 정제 없이 사용하였다.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.52- 7.46 (m, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.39 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

[0150] 실시예 15: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.

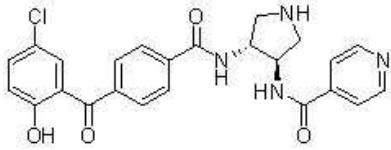


[0151]

[0152] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.76- 8.66 (m, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.85- 7.77 (m, 4H), 7.61- 7.47 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (t,  $J = 7.8$  Hz,

1H), 4.75 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.47 (m, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 431.17, 실측치 = 431.53.

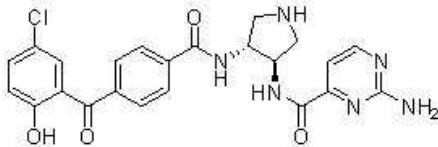
[0153] 실시예 16: N-((3R,4R)-4-(4-(5-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0154]

[0155] 일반 절차 2에 의해 제조됨. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.72 (s, 2H), 8.37 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 8.00 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 7.50 (dt, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.90- 3.81 (m, 2H), 3.50- 3.41 (m, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 465.13, 실측치 = 465.52.

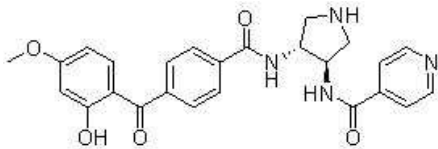
[0156] 실시예 17: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(5-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복사미드.



[0157]

[0158] 일반 절차 2에 의해 제조됨. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.99 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.35 (m, 2H). C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 481.13, 실측치 = 481.57.

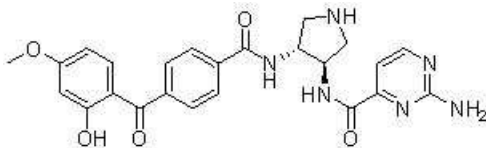
[0159] 실시예 18: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-4-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0160]

[0161] 일반 절차 2에 의해 제조됨. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84- 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77- 3.68 (m, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 461.18, 실측치 = 461.55.

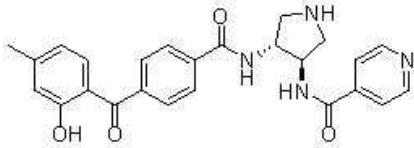
[0162] 실시예 19: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-4-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복사미드.



[0163]

[0164] 일반 절차 2에 의해 제조됨. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76- 3.64 (m, 2H), 3.26 (m, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 477.18, 실측치 = 477.58.

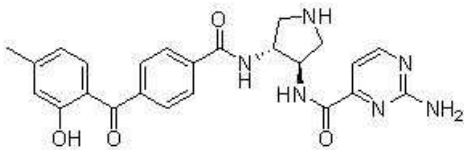
[0165] 실시예 20: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-4-메틸벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0166]

[0167] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.73- 4.66 (m, 2H), 3.74 (dd,  $J = 12.1, 6.9$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 445.18, 실측치 = 445.55.

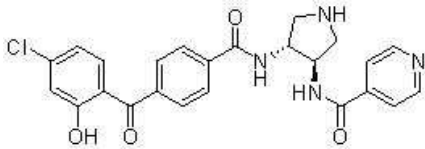
[0168] 실시예 21: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-4-메틸벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.



[0169]

[0170] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.40 (s, 4H), 7.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78- 6.75 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J = 11.8, 7.5$  Hz, 2H), 3.49- 3.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 461.19, 실측치 = 461.78.

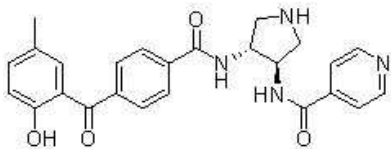
[0171] 실시예 22: N-((3R,4R)-4-(4-(4-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0172]

[0173] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.76- 8.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.83- 7.78 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 4.74- 4.68 (m, 2H), 3.74 (dd,  $J = 12.0, 7.0$  Hz, 2H), 3.33 (m, 2H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 465.13, 실측치 = 465.52.

[0174] 실시예 23: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-5-메틸벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.

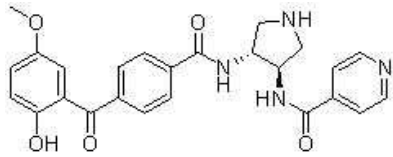


[0175]

[0176] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 8.37 (s, 3H), 8.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.84 (dd,  $J = 12.0, 6.8$  Hz, 2H), 3.48- 3.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 445.18, 실측치 = 445.55.

[0177] 실시예 24: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-5-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.

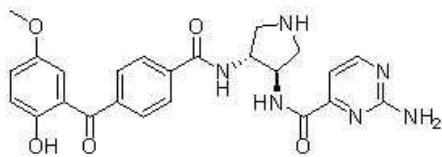
[0178]



[0179] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.76- 8.69 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.87- 7.77 (m, 4H), 7.19 (dd,  $J$  = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98- 6.95 (m, 1H), 4.73- 4.66 (m, 2H), 3.75 (dd,  $J$  = 12.1, 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 461.18, 실측치 = 461.45.

[0180] 실시예 25: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-5-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복사미드.

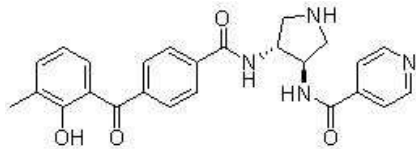
[0181]



[0182] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48- 8.43 (m, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J$  = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.01- 6.95 (m, 2H), 4.67 (dq,  $J$  = 19.9, 6.9 Hz, 2H), 3.81- 3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39- 3.33 (m, 2H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 477.18, 실측치 = 477.44.

[0183] 실시예 26: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-3-메틸벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.

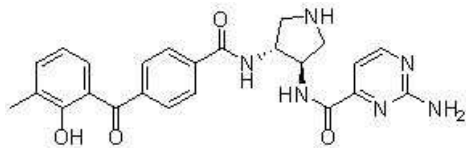
[0184]



[0185] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75- 8.68 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.85- 7.79 (m, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.73- 4.65 (m, 2H), 3.73 (dd,  $J$  = 12.0, 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 445.18, 실측치 = 445.44.

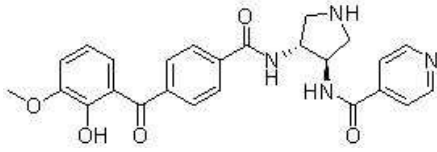
[0186] 실시예 27: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-3-메틸벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복사미드.

[0187]



[0188] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.49 (s, 2H), 8.46 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 6.83 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (dq,  $J$  = 22.0, 7.0 Hz, 2H), 3.78- 3.67 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 461.19, 실측치 = 461.42.

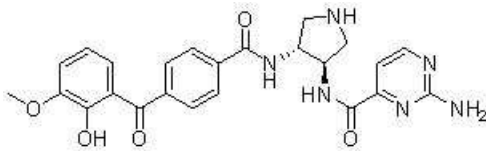
[0189] 실시예 28: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0190]

[0191] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75- 8.68 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.85- 7.77 (m, 4H), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 461.18, 실측치 = 461.55.

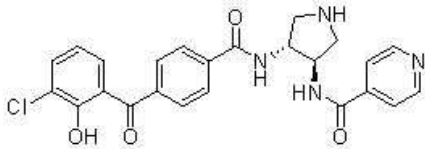
[0192] 실시예 29: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.



[0193]

[0194] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (s, 2H), 8.46 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.27 (s, 1H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 477.18, 실측치 = 477.58.

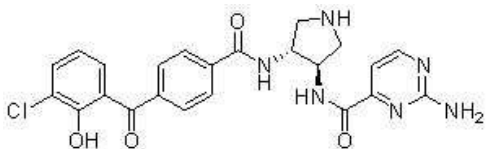
[0195] 실시예 30: N-((3R,4R)-4-(4-(3-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0196]

[0197] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.74- 8.69 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.85- 7.79 (m, 4H), 7.67 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.71 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (dd,  $J$  = 12.0, 6.8 Hz, 2H), 3.35 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 465.13, 실측치 = 465.52.

[0198] 실시예 31: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(3-클로로-2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.

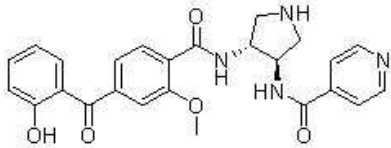


[0199]

[0200] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.71- 7.64 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.25 (m, 2H).  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 481.13, 실측치 = 481.51.

[0201] 실시예 32: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시벤조일)-2-메톡시벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.

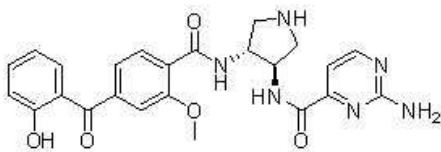
[0202]



[0203] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.76- 8.69 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.86- 7.79 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.9, 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (dd,  $J$  = 11.8, 7.8 Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J$  = 11.9, 7.8 Hz, 1H), 3.22 (td,  $J$  = 8.0, 3.8 Hz, 2H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 461.18, 실측치 = 461.60.

[0204] 실시예 33: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시벤조일)-2-메톡시벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.

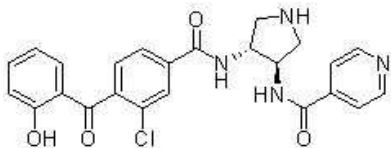
[0205]



[0206] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (dt,  $J$  = 22.6, 7.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73 (ddd,  $J$  = 31.3, 11.9, 7.8 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 477.18, 실측치 = 477.61.

[0207] 실시예 34: N-((3R,4R)-4-(3-클로로-4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.

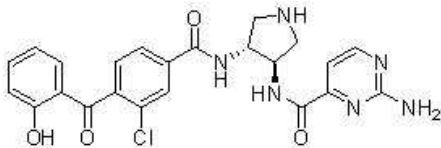
[0208]



[0209] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75- 8.69 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.83- 7.79 (m, 2H), 7.63- 7.53 (m, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.68 (dd,  $J$  = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 3.28- 3.21 (m, 2H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 465.13, 실측치 = 465.52.

[0210] 실시예 35: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(3-클로로-4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.

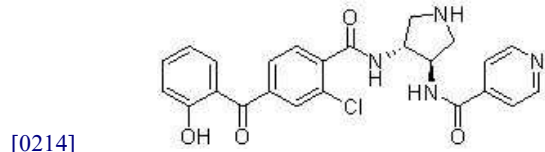
[0211]



[0212] 일반 절차 2에 의해 제조됨.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63- 7.54 (m, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.68- 4.60 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.25 (m, 2H).  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 481.13, 실측치 = 481.54.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 445.18, 실측치

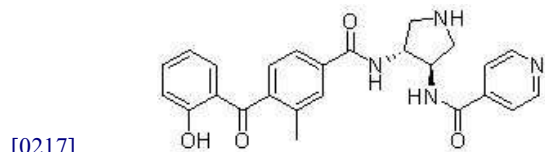
= 445.55.

[0213] 실시예 36: N-((3R,4R)-4-(2-클로로-4-(2-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



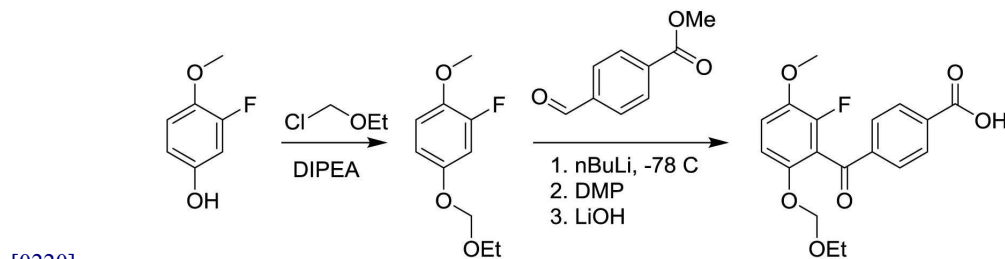
[0215] 일반 절차 2에 의해 제조됨. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.74- 8.69 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.86- 7.79 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (dq, *J* = 25.7, 7.2 Hz, 2H), 3.65 (ddd, *J* = 30.6, 11.9, 7.4 Hz, 2H), 3.23- 3.15 (m, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 465.13, 실측치 = 465.52.

[0216] 실시예 37: N-((3R,4R)-4-(4-(2-히드록시벤조일)-3-메틸벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0218] 일반 절차 2에 의해 제조됨. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.86- 7.76 (m, 4H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 12.6, 6.7 Hz, 2H), 3.26- 3.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0219] 실시예 38: 4-(에톡시메톡시)-2-플루오로-1-메톡시벤젠.



[0221] 실온에서 둥근 바닥 플라스크에 3-플루오로-4-메톡시페놀 (5.0 g, 0.035 mol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)를 채웠다. 이 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 디이소프로필에틸아민 (12.2 mL, 0.070 mol) 및 이어서 (클로로메톡시)에탄 (6.52 mL, 0.070 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하고 LC-MS로 모니터링하였다. 24시간 후, 용액을 물 및 NaHCO<sub>3</sub>로 순차적으로 세척하였다. 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (40 g, 헥산/EtOAc 구배 0%-20%) 상에서 정제하여 4-(에톡시메톡시)-2-플루오로-1-메톡시벤젠을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.93- 6.81 (m, 2H), 6.80- 6.72 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0222] 메틸4-((6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸)벤조에이트.

[0223] 화염 건조된 둥근 바닥 플라스크에 N<sub>2</sub> 분위기하에 4-(에톡시메톡시)-2-플루오로-1-메톡시벤젠 (1.5 g, 7.49 mmol) 및 무수 THF (25 mL)를 채웠다. 용액을 드라이 아이스/아세톤 조에서 냉각시킨 다음 nBuLi (4.48 mL의 2.5 M 헥산 용액, 11.2mmol)로 천천히 처리하였다. 2시간 동안 냉각 교반시킨 후, 용액을 무수 THF (5 mL) 중의 메틸 4-포름릴벤조에이트 (1.85 mL, 11.2 mmol)의 용액으로 천천히 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 LC-MS로 모니터링하였다. 완료시, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 농축시켜 3.36 g의 황색 오일을 수득한 다음, 이를 실리카 겔 (40 g, 헥산/EtOAc 구배 12%-100%) 상

에서 정제하여 메틸4-((6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸)벤조에이트를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.53- 3.29 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0224] 메틸4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조에이트.

[0225] 실온에서 둥근 바닥 플라스크에 메틸4-((6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸)벤조에이트 (2.13 g, 5.85 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL)를 채웠다. 이어서 테스-마틴 페리오디난 (3.72 g, 8.77 mmol)을 첨가하고 생성된 담황색 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 용액을 디클로로메탄으로 희석하고 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 농축시키고 실리카 겔 (40 g, 헥산/EtOAc 구배 6%-50%) 상에서 정제하여 메틸4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조에이트를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07- 6.95 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0226] 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산.

[0227] 바이알에 메틸4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조에이트 (1.0 g, 2.76 mmol), THF (9 mL), 및 물 (3 mL)을 채웠다. LiOH (264 mg, 11.0 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 10% 시트르산 용액으로 세척하였다. 유기 부분을 농축시켜 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (용매에 의해 가려짐, m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

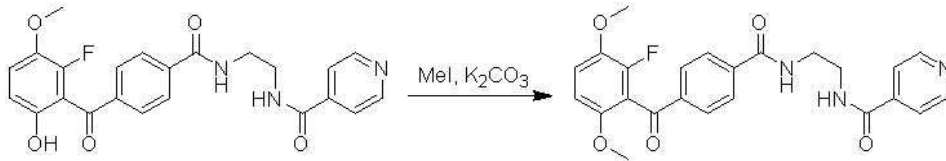
[0228] 실시예 39: N-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)에틸)이소니코틴아미드.



[0229]

[0230] 실온에서 반응 바이알에 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (75 mg, 0.215 mmol) 및 MeCN (2 mL)을 채웠다. 이 용액에 트리에틸아민 (60 μL, 0.430 mmol), tert-부틸 (2-아미노에틸)카바메이트 (35 mg, 0.215 mmol) 및 HATU (82 mg, 0.215 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. LCMS에 의해 완료시, 용액을 물로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 용액을 진공에서 농축한 다음 THF (3 mL)에 용해시켰다. 이어서, 이 용액을 1 N HCl (3 mL)로 처리하고 65°C로 가온하였다. LCMS에 의해 완료시, 용액을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석하였다. 이어서 유기 부분을 물, NaHCO<sub>3</sub> 및 염수 용액으로 세척하였다. EtOAc 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 131 mg의 N-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)에틸)이소니코틴아미드를 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다. 이 오일을 DMF (2 mL)에 용해시키고 실온에서 트리에틸아민 (90 μL, 0.645 mmol)으로 처리하였다. 이소니코틴산 (32 mg, 0.258 mmol) 및 이어서 HATU (98 mg, 0.258 mmol)를 첨가하고 15분 동안 교반하였다. LCMS가 페놀의 일부 아실화를 나타내었으므로, LiOH (1 mL H<sub>2</sub>O 중 20 mg)를 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수용액을 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)에틸)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.85- 7.80 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68- 3.63 (m, 4H). C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 438.14, 실측치 = 438.36.

[0231] 실시예 40: N-(2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)에틸)이소니코틴아미드.

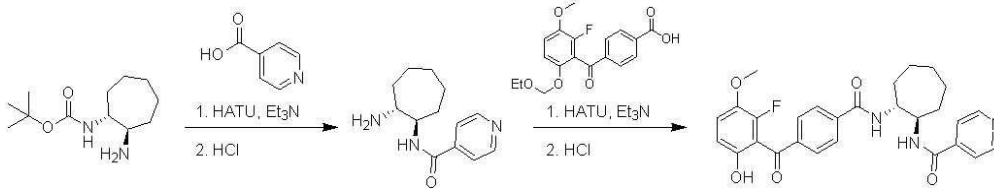


[0232]

[0233] 실온에서 바이알에 N-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)에틸)이소니코틴아미드 (4.4 mg) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (0.6  $\mu$ L, DMF 용액으로 첨가) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 18시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-(2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)에틸)이소니코틴아미드를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.75 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 7.92 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.08- 7.00 (m, 2H), 6.69 (dd,  $J$  = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80- 3.71 (m, 4H), 3.68 (s, 3H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$  [M+H] $^+$ 에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 452.16, 실측치 = 452.39.

[0234]

실시예 41: N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헵틸)이소니코틴아미드.

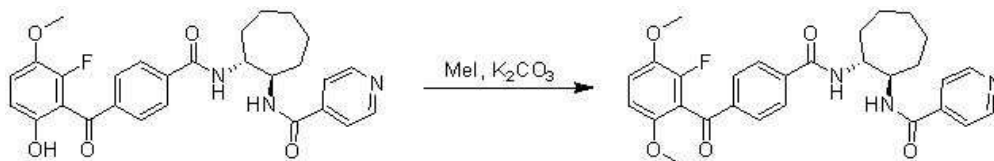


[0235]

[0236] 아세트니트릴 (1.5 mL) 중의 tert-부틸 ((1R,2R)-2-아미노시클로헵틸)카바메이트 (69 mg, 0.300 mmol), 이소니코틴산 (37 mg, 0.300 mmol) 및 트리에틸 아민 (84  $\mu$ L, 0.600 mmol)의 실온 용액에 HATU (114 mg, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 3회 세척하고 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디옥산 (2 mL) 중의 4 N HCl에 용해시켜 침전물을 형성하였다. 농축시켜 고체를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이렇게 형성된 N-((1R,2R)-2-아미노시클로헵틸)이소니코틴아미드 (0.200 mmol)를 아세트니트릴 (1.5 mL) 및 DMF (1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 트리에틸아민 (167  $\mu$ L, 1.2 mmol) 및 이어서 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (70 mg, 0.200 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc로 2회 추출한 다음 진공에서 농축시켰다. THF (1 mL) 및 1N HCl (1 mL)에 용해시킨 후 3시간 동안 55 $^{\circ}$ C로 가온하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고 수성  $\text{NaHCO}_3$ 와 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (12 g, 헥산/EtOAc 구배 25%-100%) 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헵틸)이소니코틴아미드를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.70 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.21 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J$  = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.88- 1.72 (m, 4H), 1.60 (m, 4H).  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5$  [M+H] $^+$ 에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 506.20, 실측치 = 506.42.

[0237]

실시예 42: N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헵틸)이소니코틴아미드.

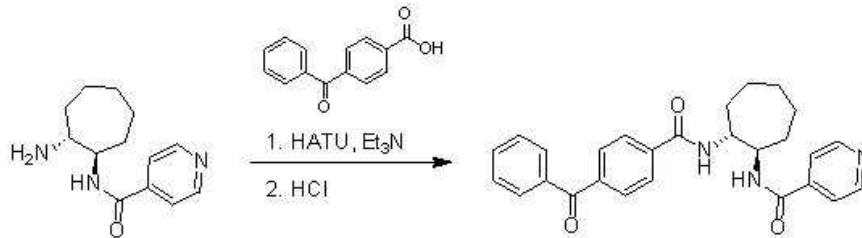


[0238]

[0239] 실온에서 바이알에 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헵틸)이소니코틴아미드 (5.0 mg) 및 DMF (0.5 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (0.6  $\mu$ L, DMF 용액으로 첨가) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-((1R,2R)-2-

(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥틸)이소니코틴아미드를 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.73- 8.65 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 4.25- 4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.75 (m, 8H). C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 520.22, 실측치 = 520.47.

[0240] 실시예 43: N-((1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로헥틸)이소니코틴아미드.

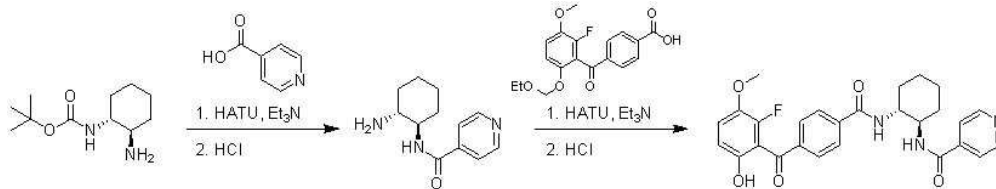


[0241]

[0242] 이렇게 형성된 N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥틸)이소니코틴아미드 (0.100 mmol)를 아세트니트릴 (1.0 mL) 및 DMF (1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 트리에틸아민 (84 μL, 0.6 mmol) 및 이어서 4-(벤조일)벤조산 (23 mg, 0.100 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 120분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. 용액을 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로헥틸)이소니코틴아미드를 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.80 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.77- 7.73 (m, 2H), 7.65- 7.56 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24- 4.06 (m, 2H), 2.11- 1.98 (m, 2H), 1.86- 1.66 (m, 4H), 1.62 (m, 4H). C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 442.21, 실측치 = 442.46.

[0243]

실시예 44: N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드.

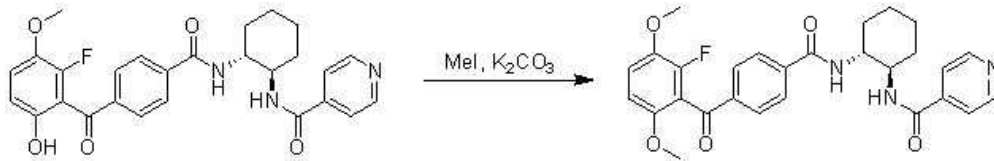


[0244]

[0245] 아세트니트릴 (1.5 mL) 중의 tert-부틸 ((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)카바메이트 (64 mg, 0.300 mmol), 이소니코틴산 (37 mg, 0.300 mmol) 및 트리에틸 아민 (84 μL, 0.600 mmol)의 실온 용액에 HATU (114 mg, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 3회 세척하고 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디옥산 (4 mL) 중의 4 N HCl에 용해시키고 20분 동안 교반하였다. 농축시켜 백색 고체 (152 mg)를 획득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이렇게 형성된 N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)이소니코틴아미드 (0.150 mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (84 μL, 0.60 mmol) 및 이어서 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (52 mg, 0.150 mmol) 및 HATU (57 mg, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc로 2회 추출한 다음 진공에서 농축시켰다. THF (2 mL) 및 1N HCl (2 mL)에 용해시킨 후 2시간 동안 55°C로 가온하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고 수성 NaHCO<sub>3</sub>와 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기 부분을 농축시키고 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드를 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.25 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76- 7.71 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.21 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.48 (m, 4H). C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + H]에 대한 LCMS (ESI +) 예상치 = 492.19, 실측치 = 492.43.

[0246] 실시예 45: N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드.

[0247]



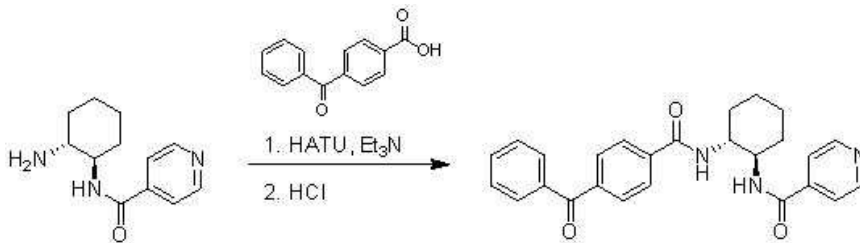
[0248]

실온에서 바이알에 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드 (4.5 mg) 및 DMF (0.5 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (1 당량, DMF 용액으로 첨가) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 18시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.70 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.32- 2.15 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 4H). C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 506.20, 실측치 = 506.45.

[0249]

실시예 46: N-((1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드.

[0250]



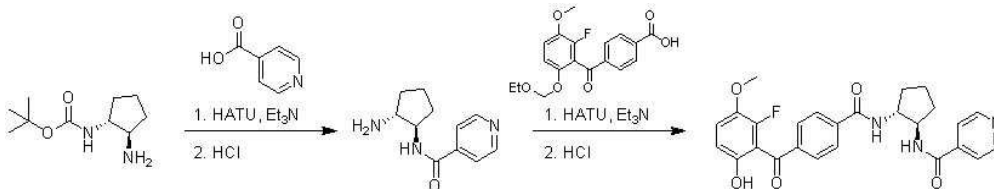
[0251]

N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)이소니코틴아미드 (0.150 mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (84 μL, 0.60 mmol) 및 이어서 4-(벤조일)벤조산 (34 mg, 0.150 mmol) 및 HATU (57 mg, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. EtOAc (2 회)로 추출한 후 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 (12 g 헥산/EtOAc 구배 15%-100%) 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.81 (s, 4H), 7.79- 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.11- 3.92 (m, 2H), 2.38- 2.18 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.47 (m, 4H). C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 428.19, 실측치 = 428.43.

[0252]

실시예 47: N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드.

[0253]

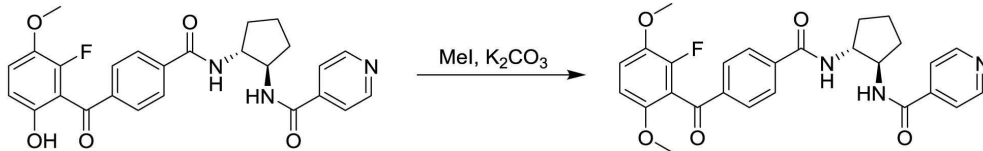


[0254]

아세트니트릴 (1.5 mL) 중의 tert-부틸 ((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)카바메이트 (60 mg, 0.300 mmol), 이소니코틴산 (37 mg, 0.300 mmol) 및 트리에틸 아민 (84 μL, 0.600 mmol)의 실온 용액에 HATU (114 mg, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 3회 세척하고 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디옥산 (2 mL) 중의 4 N HCl에 용해시키고 18시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이렇게 형성된 N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)이소니코틴아미드 (0.200 mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (111 μL, 0.80 mmol) 및 이어서 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (70 mg, 0.200 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc로 2회 추

출한 다음 진공에서 농축시켰다. THF (1 mL) 및 1N HCl (2 mL)에 용해시킨 후 2시간 동안 60°C로 가온하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고 수성 NaHCO<sub>3</sub>와 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (12 g, 헥산/EtOAc 구배 25%-100%) 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.26 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.73- 7.68 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 4.41- 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (ddq, *J* = 58.7, 13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.72- 1.59 (m, 2H). C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 478.17, 실측치 = 478.44.

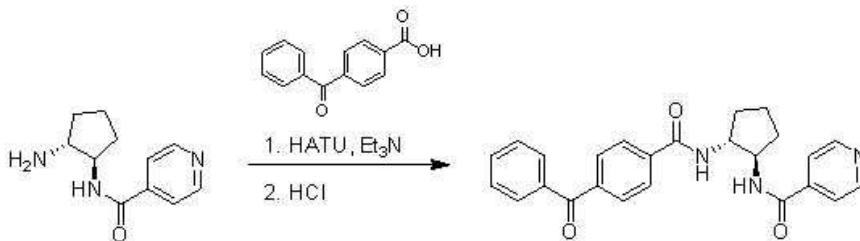
[0255] 실시예 48: N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드.



[0256]

[0257] 실온에서 바이알에 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드 (6.2 mg) 및 DMF (1.0 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (1 당량, DMF 용액으로 첨가) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 23시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 17.5, 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.23- 4.12 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.46 (dq, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.35 (dq, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.97- 1.86 (m, 2H), 1.74- 1.55 (m, 4H). C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 492.19, 실측치 = 492.45.

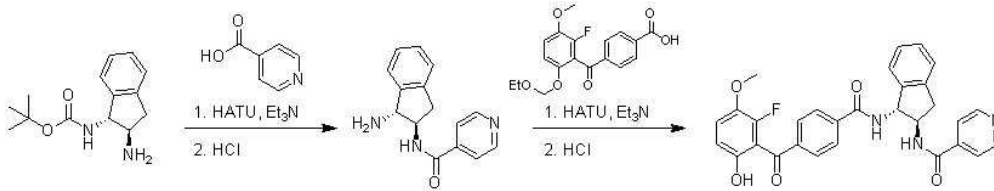
[0258] 실시예 49: N-((1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드.



[0259]

[0260] N-((1R,2R)-2-아미노시클로펜틸)이소니코틴아미드 (0.100 mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (84 μL, 0.60 mmol) 및 이어서 4-(벤조일)벤조산 (23 mg, 0.100 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 70분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. EtOAc (2회)로 추출한 후 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 (12 g 헥산/EtOAc 구배 25%-80%) 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-벤조일벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.75 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81- 7.75 (m, 2H), 7.75- 7.67 (m, 2H), 7.65- 7.57 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25- 4.12 (m, 1H), 2.47 (dq, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.37 (dq, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 414.18, 실측치 = 414.40.

[0261] 실시예 50: N-((1R,2R)-1-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드.



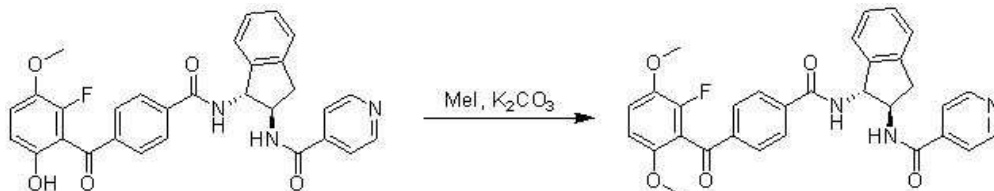
[0262]

[0263]

아세트오트릴 (1.5 mL) 중의 tert-부틸 ((1R,2R)-2-아미노-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)카바메이트 (75 mg, 0.300 mmol), 이소니코틴산 (37 mg, 0.300 mmol) 및 트리에틸 아민 (84  $\mu$ L, 0.600 mmol)의 실온 용액에 HATU (114 mg, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 3회 세척하고 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디옥산 (2 mL) 중의 4 N HCl에 용해시키고 18시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이렇게 형성된 N-((1R,2R)-1-아미노-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드 (0.200 mmol)를 MeCN (2.0 mL) 및 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (111  $\mu$ L, 0.80 mmol) 및 이어서 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (70 mg, 0.200 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc로 2회 추출한 다음 진공에서 농축시켰다. THF (1 mL) 및 1N HCl (2 mL)에 용해시킨 후 2시간 동안 60°C로 가온하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고 수성 NaHCO<sub>3</sub>와 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (5 g, 헥산/EtOAc 구배 20%-100%) 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-1-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.85- 8.74 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88- 7.75 (m, 4H), 7.34 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.90- 6.82 (m, 2H), 5.76 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 2.99- 2.86 (m, 1H). C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 526.17, 실측치 = 526.45.

[0264]

실시예 51: N-((1R,2R)-1-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드.



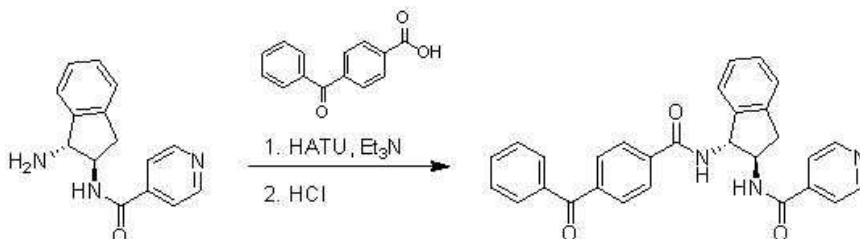
[0265]

[0266]

실온에서 바이알에 N-((1R,2R)-1-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드 (5.0 mg) 및 DMF (1.0 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (1 당량, DMF 용액으로 첨가) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-((1R,2R)-2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)시클로펜틸)이소니코틴아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.39- 7.29 (m, 4H), 7.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.53- 4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 15.5, 9.9 Hz, 1H). C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 540.19, 실측치 = 540.48.

[0267]

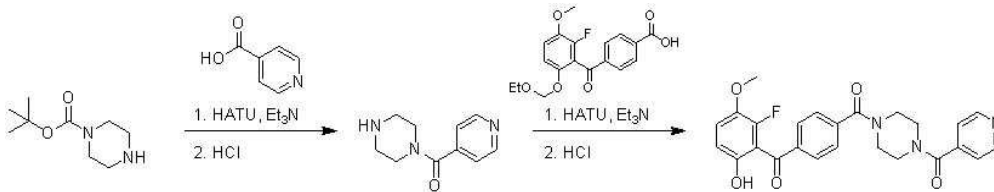
실시예 52: N-((1R,2R)-1-(4-벤조일벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드.



[0268]

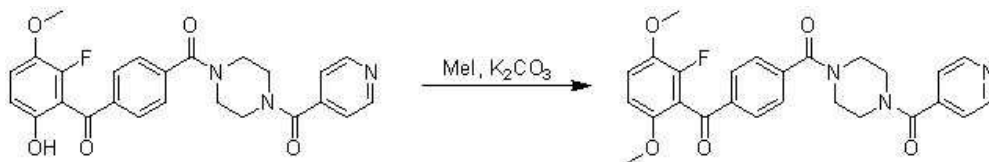
[0269] N-((1R,2R)-1-아미노-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드 (0.100 mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (84  $\mu$ L, 0.60 mmol) 및 이어서 4-(벤조일)벤조산 (23 mg, 0.100 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 60분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. EtOAc (2 회)로 추출한 후 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 (5 g 핵산/EtOAc 구배 25%-100%) 상에서 정제하여 N-((1R,2R)-1-(4-벤조일벤즈아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)이소니코틴아미드를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.71 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.79- 7.75 (m, 2H), 7.71- 7.67 (m, 2H), 7.65- 7.59 (m, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.29- 7.27 (m, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.75 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.48 (tdd,  $J$  = 9.6, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 15.4, 9.9 Hz, 1H).  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 462.18, 실측치 = 462.43.

[0270] 실시예 53: (4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일)메탄온.



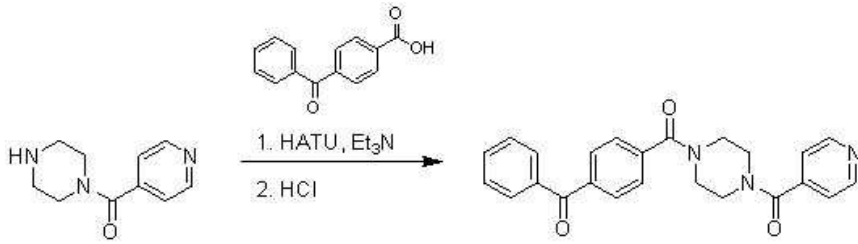
[0271] 아세트니트릴 (1.5 mL) 중의 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (56 mg, 0.300 mmol), 이소니코틴산 (37 mg, 0.300 mmol) 및 트리에틸 아민 (84  $\mu$ L, 0.600 mmol)의 실온 용액에 HATU (114 mg, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 3회 세척하고 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디옥산 (1 mL) 중의 4 N HCl에 용해시키고 30분 동안 교반하였다. 진공에서 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이렇게 형성된 피페라진-1-일(피리딘-4-일)메탄온 (0.200 mmol)을 MeCN (2.0 mL) 및 DMF (1.0 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (111  $\mu$ L, 0.80 mmol) 및 이어서 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (70 mg, 0.200 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. 용액을 EtOAc로 2회 추출한 다음 진공에서 농축시켰다. THF (1 mL) 및 1N HCl (2 mL)에 용해시킨 후 0.5시간 동안 60 $^{\circ}$ C로 가온하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고 수성  $\text{NaHCO}_3$ 와 EtOAc 사이에 분할하였다. 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (5 g, EtOAc/MeOH 구배 0%-20%) 상에서 정제하여 (4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일)메탄온을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 7.22 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J$  = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (br, 4H), 3.48 (br, 4H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$  [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 464.16, 실측치 = 464.39.

[0272] 실시예 54: (4-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일)메탄온.



[0273] 실온에서 바이알에 (4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일)메탄온 (5.0 mg) 및 DMF (1.0 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (1 당량, DMF 용액으로 첨가) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 2시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 (4-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일) 메탄온을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.73 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.03 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (br, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (br, 4H).  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$  [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 478.17, 실측치 = 478.41.

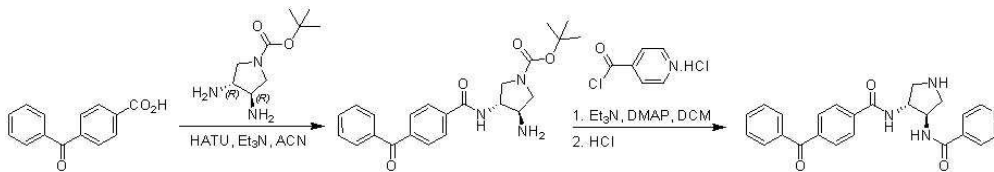
[0276] 실시예 55: (4-(4-벤조일벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일)메탄온.



[0277]

[0278] 피페라진-1-일(피리딘-4-일)메탄온 (0.100 mmol)을 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (84  $\mu$ L, 0.60 mmol) 및 이어서 4-(벤조일)벤조산 (23 mg, 0.100 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 85분 동안 교반한 다음 물로 급냉시켰다. EtOAc (2회)로 추출한 후 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 역상에서 정제하여 (4-(4-벤조일벤조일)피페라진-1-일)(피리딘-4-일)메탄온을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  8.74 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.34 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (br, 4H), 3.49 (br, 4H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H] $^+$ 에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 400.16, 실측치 = 400.38.

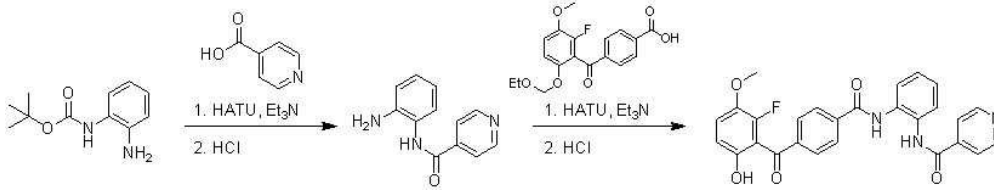
[0279] 실시예 56: *N*-((3R,4R)-4-(4-벤조일벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0280]

[0281] 4-벤조일벤조산 및 HATU를 20 mL 바이알에서 칭량하고, 2 mL 건조 MeCN 및 이어서 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 10분 동안 교반하였다. 2 mL 건조 MeCN 중의 tert-부틸 (3R,4R)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트의 용액을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 1시간 동안 교반하였다. 분취액의 LCMS 분석은 출발 산 및 모노 및 비스-아실화 생성물의 완전한 전환을 보여 주었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 추출하였다. 유기층을 농축시키고 잔류물을 분취 TLC 및 메탄올/에틸 아세테이트 (0-20%)를 사용한 용리에 의해 정제하여 아민, tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-벤조일벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 28%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.68 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.79- 7.75 (m, 4H), 7.69- 7.62 (m, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 4.80- 4.68 (m, 2H), 3.98- 3.86 (m, 2H), 3.42- 3.33 (m, 2H). 2 mL 건조 디클로로메탄 중의 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-벤조일벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 61.06  $\mu$ mol)에, 트리에틸아민, DMAP 및 이소니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드 (16.3 mg, 91.6  $\mu$ mol)을 첨가하고 혼합물을 23°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 mL 디클로로메탄으로 희석하고 포화 중탄산나트륨으로 3회 세척하였다. 유기층을 조합 및 증발시키고, 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 생성물인 tert-부틸 (3R,4R)-3-(4-벤조일벤즈아미도)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 무색 오일 (7 mg, 22%)로서 수득하였다. tert-부틸 (3R,4R)-3-(4-벤조일벤즈아미도)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트에 1 mL의 0.5 M HCl을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 0.5 mL 메탄올을 첨가하여 증발시키고 (2x), 진공 건조 후, 생성물인 *N*-((3R,4R)-4-(4-벤조일벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드의 하이드로클로라이드염을 백색 고체 (6 mg, 98%)로서 수득하였다;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 8.62 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.62- 7.58 (m, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 4.91- 4.81 (m, 2H), 3.94 (ddd,  $J$  = 12.6, 7.2, 1.8 Hz, 2H), 3.65 (dt,  $J$  = 12.4, 4.3 Hz, 2H);  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  [M+H] $^+$ 에 대한 LCMS (ESI+) 계산치 = 415.17, 실측치 = 415.44.

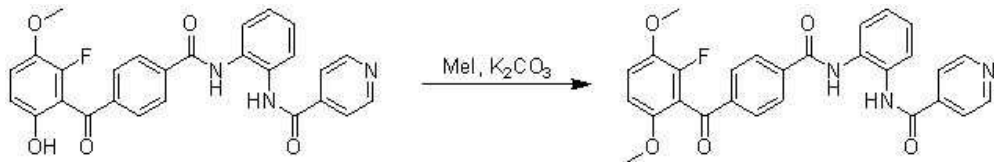
[0282] 실시예 57: N-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)페닐)이소니코틴아미드.



[0283]

[0284] 이소니코틴산 (48 mg, 0.39 mmol)에 2 mL 아세트니트릴, 0.11 mL (0.78 mmol) 트리에틸아민, 177 mg (0.47 mmol) HATU 및 81 mg (0.39 mmol) 2-BOC-아미노아닐린 (CAS# 146551-75-4)을 채웠다. 1.5시간 후, LCMS는 양호한 전환을 나타내었고 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 1 mL 디클로로메탄 및 1 mL 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 15분 후, LCMS는 양호한 전환을 나타내었고 혼합물을 주황색 액체로 농축시켰다. 이 샘플을 2개의 절반으로 나누고, 그 중 하나를 아래에 기술된 N-(2-(4-벤조일벤즈아미도)페닐)이소니코틴아미드의 합성에 사용하였다. 나머지 부분 (약 0.2 mmol)을 1 mL 아세트니트릴, 0.27 mL (2 mmol) 트리에틸아민, 91 mg (0.24 mmol) HATU 및 70 mg (0.2 mmol) 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산과 조합하였다. 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 5 mL의 물로 희석하고 2 mL 분획의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 황산마그네슘 플러그에 통과시키고 갈색 오일 (332 mg)로 농축시키고, 이를 플래시 크로마토그래피 (25 mL 실리카 겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산, 에틸 아세테이트, 5% 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 부분 정제하여 128 mg의 황색 필름을 수득하였다. 이 샘플을 2 mL 테트라하이드로푸란에 용해시키고 1 mL 1N HCl로 처리하였다. 17시간 동안 교반한 후, LCMS가 50% 전환을 나타내었으므로 온도를 60°C로 증가시켰다. 6.5시간 후, 혼합물을 8 mL 물로 희석하고 3.75 N NaOH로 pH를 약 8로 조정하였다. 생성된 황색 용액 중의 백색 고체를 농축시키고 2 mL 분획의 20% 메탄올/클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기물을 여과하고, 황색 여과액을 황색 고체 127 mg으로 농축시켰다. 이 샘플을 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 목적하는 화합물 20.8 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.79- 8.65 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89- 7.79 (m, 2H), 7.67 (ddd, J = 22.5, 6.2, 3.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 6.1, 3.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 486.14, 실측치 = 486.39.

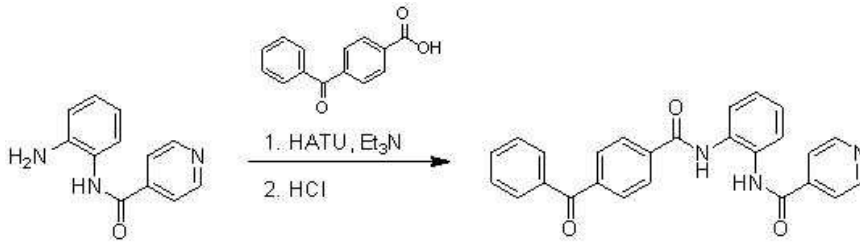
[0285] 실시예 58: N-(2-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)페닐)이소니코틴아미드.



[0286]

[0287] 0.20 mL 요오드메탄 및 20 mL의 N,N-디메틸포름아미드로부터 스톡 용액을 제조하였다. N-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)페닐)이소니코틴아미드 (11.9 mg, 0.025 mmol, 전술된 합성)의 부분에 탄산칼륨 (10.4 mg, 0.075), 0.8 mL의 DMF, 및 2 μL의 요오드메탄 (0.032 mmol)을 전달하기 위한 0.2 mL의 스톡 용액을 채웠다. 3일 후, 혼합물을 8 mL 물로 희석하고 2, 1, 및 1 mL 분획의 20% 메탄올/클로로포름으로 추출하였다. 유기물을 황산마그네슘 플러그를 통해 여과하고 70 mg의 주황색 오일로 농축시켰다. 이 샘플을 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 포르메이트염으로서의 목적하는 화합물인 2.3 mg의 백색 필름을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.77- 8.65 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.10- 7.98 (m, 2H), 7.96- 7.79 (m, 4H), 7.68 (dd, J = 6.1, 3.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 500.15, 실측치 = 500.43.

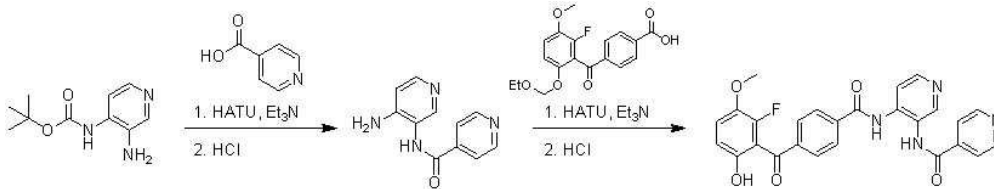
[0288] 실시예 59: *N*-(2-(4-벤조일벤즈아미도)페닐)이소니코틴아미드.



[0289]

[0290] *N*-(2-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)페닐)이소니코틴아미드의 합성에서 이소니코틴산으로부터 유래된 중간체의 나머지 부분 (약 0.2 mmol)을 1 mL 아세토니트릴, 0.27 mL (2 mmol) 트리메틸아민, 91 mg (0.24 mmol) HATU 및 45 mg (0.2 mmol)의 4-(벤조일)벤조산과 조합하였다. 1시간 후 LCMS가 완료를 나타내었으며; 따라서, 1.3시간 후, 혼합물에 4 mL 물을 채웠다. 밤새 교반한 후, 황색 고체 (81 mg)를 수집하고 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 13.4 mg의 목적하는 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.81 (dd, J = 19.6, 7.9 Hz, 8H), 7.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 4H). C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 422.14, 실측치 = 422.38.

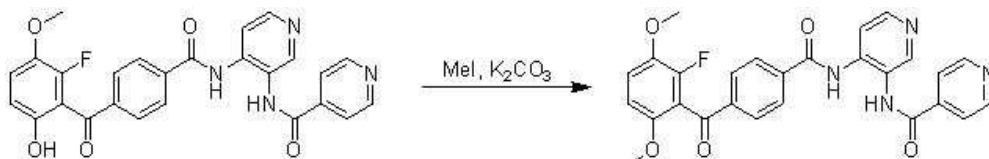
[0291] 실시예 60: *N*-(4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0292]

[0293] 이소니코틴산 (49 mg, 0.40 mmol)에 2 mL 아세토니트릴, 0.11 mL (0.80 mmol) 트리에틸아민, 183 mg (0.48 mmol) HATU 및 이어서 84.1 mg (0.40 mmol) 3-아미노-4-BOC-아미노피리딘 (CAS# 183311-28-6)을 채웠다. 30분 후, LCMS는 약 75% 전환을 나타내었고, 1시간 후 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 1 mL 디클로로메탄 및 1 mL 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 17시간 후, LCMS는 양호한 전환을 나타내었고, 혼합물을 1 g의 주황색 현탁액으로 농축시켰다. 이 샘플을 2개의 절반으로 나누고, 그 중 하나를 아래에 기술된 *N*-(2-(4-*N*-(4-(4-벤조일벤즈아미도)피리딘-3-일)이소니코틴아미드)의 합성에 사용하였다. 나머지 부분 (약 0.2 mmol)을 1 mL 아세토니트릴, 0.28 mL (2 mmol) 트리에틸아민, 91 mg (0.24 mmol) HATU 및 70 mg (0.2 mmol) 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산과 조합하였다. 4시간 및 24시간 후 LCMS가 반응이 약 50% 전환에서 정지됨을 나타내었으므로, 0.28 mL의 트리메틸아민 및 91 mg의 HATU를 추가로 첨가하였다. 추가적인 4시간 후, LCMS는 양호한 전환을 나타내었고, 혼합물을 10 mL의 물로 희석하고 2mL 분획의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 황산마그네슘 플러그에 통과시키고 주황색 오일 (294 mg)로 농축시키고, 이를 플래시 크로마토그래피 (25 mL 실리카 겔, 2% 내지 5% 메탄올/클로로포름)로 부분 정제하여 73 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이 샘플을 1 mL 테트라하이드로푸란에 용해시키고 1 mL 1N HCl로 처리하였다. 60°C에서 1.25시간 동안 교반한 후, 혼합물을 8mL 물로 희석하고 약 0.3 mL 3.75 N NaOH를 사용하여 pH를 약 7로 조정하였다. 생성된 황색 고체 122 mg을 수집하고, 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 이포름산염으로서의 목적하는 화합물인 49.2 mg 황색 필름을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.82- 8.65 (m, 3H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.14- 7.99 (m, 3H), 7.99- 7.84 (m, 4H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 487.13, 실측치 = 487.36.

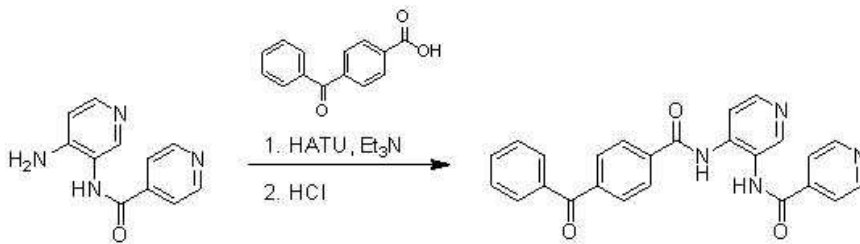
[0294] 실시예 61: *N*-(4-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)피리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0295]

[0296] 0.20 mL 요오드메탄 및 20 mL의 N,N-디메틸포름아미드로부터 스톡 용액을 제조하였다. N-(4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피리딘-3-일)이소니코틴아미드 (21.1 mg, 0.0434 mmol, 전술된 합성)의 부분에 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol), 0.8 mL DMF, 및 2.7  $\mu$ L의 요오드메탄 (0.043 mmol)을 전달하기 위한 0.27 mL의 스톡 용액을 채웠다. 3일 후, 혼합물을 8 mL 물로 희석하고 2, 1, 및 1 mL 분획의 20% 메탄올/클로로포름으로 추출하였다. 유기물을 황산마그네슘 플러그를 통해 여과하고 110 mg의 황색 오일로 농축시켰다. 이 샘플을 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 이포름산염으로서의 목적하는 화합물인 10.2 mg 황색 고체를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.81- 8.63 (m, 3H), 8.40 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02- 7.83 (m, 4H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 501.15, 실측치 = 501.40.

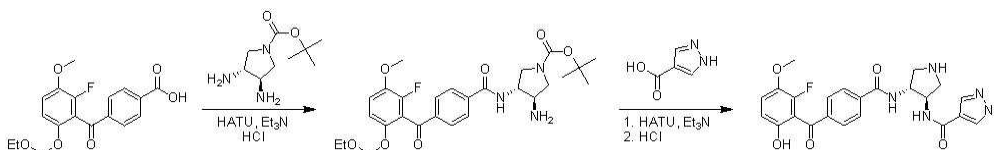
[0297] 실시예 62: N-(4-(4-벤조일벤즈아미도)피리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0298]

[0299] 전술된 N-(4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피리딘-3-일)이소니코틴아미드의 합성에서 이소니코틴산으로부터 유래된 중간체의 나머지 부분 (약 0.2 mmol)을 1 mL 아세트니트릴, 0.28 mL (2 mmol) 트리메틸아민, 91 mg (0.24 mmol) HATU 및 45 mg (0.2 mmol)의 4-(벤조일)벤조산과 조합하였다. 3.5시간 후 LCMS가 완료를 나타내었다. 혼합물에 8 mL의 물을 채우고 2, 1, 및 1 mL 분획의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 황산마그네슘 플러그를 통해 여과하고 254 mg의 황색 오일로 농축시켰으며, 이를 역상 분취 HPLC에 의해 정제하여 포르메이트염으로서의 목적하는 화합물을 26.8 mg의 백색 고체로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.84- 8.67 (m, 3H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 8.02- 7.92 (m, 2H), 7.92- 7.84 (m, 2H), 7.86- 7.74 (m, 2H), 7.73- 7.62 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 2H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 423.14, 실측치 = 423.34.

[0300] 실시예 63: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드.



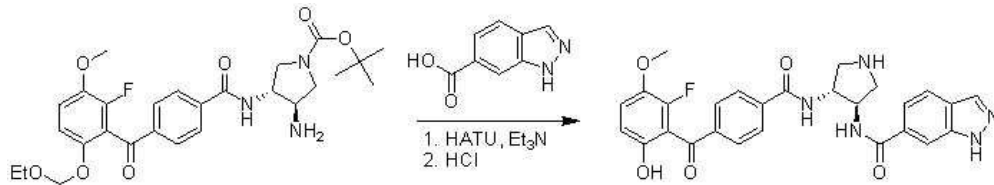
[0301]

[0302] 실온에서 바이알에 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (138 mg, 0.397 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (55  $\mu$ L, 0.397 mmol) 및 DMF (2.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (151 mg, 0.397 mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (2.0 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4R)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.397 mmol) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 200  $\mu$ L)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제 2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이는 분리되거나 계내에서 직접 사용될 수 있었다.

[0303] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.056 mmol), 1H-피라졸-4-카르복실산 (6.3 mg, 0.056 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (16  $\mu$ L, 0.112 mmol) 및 DMF (500  $\mu$ L)를 채웠다. HATU (22 mg, 0.056 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 1 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50 $^\circ\text{C}$ 로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전

히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복스아미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.66 (h, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (td, J = 11.8, 7.4 Hz, 2H) 포르메이트염. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 468.16, 실측치 = 468.45.

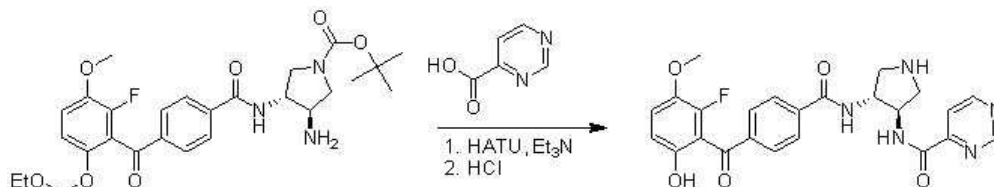
[0304] 실시예 64: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-5-카르복스아미드.



[0305]

[0306] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.056 mmol), 1H-인다졸-6-카르복실산 (9.0 mg, 0.056 mmol), Et<sub>3</sub>N (32 μL, 0.22 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (22 mg, 0.056 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.5 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50°C로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-5-카르복스아미드를 포르메이트염으로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94- 7.88 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.35 (m, 2H). C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 518.18, 실측치 = 518.46.

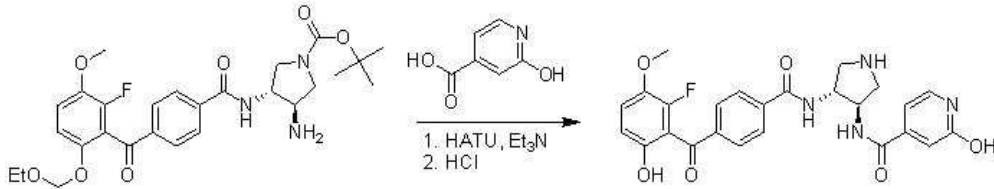
[0307] 실시예 65: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.



[0308]

[0309] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.056 mmol), 피리미딘-4-카르복실산 (7.0 mg, 0.056 mmol), Et<sub>3</sub>N (32 μL, 0.22 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (22 mg, 0.056 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50°C로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드를 포르메이트염으로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.84 (m, 5H), 3.47 (ddd, J = 16.6, 12.1, 6.7 Hz, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 480.16, 실측치 = 480.42.

[0310] 실시예 66: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-2-히드록시이소니코틴아미드.



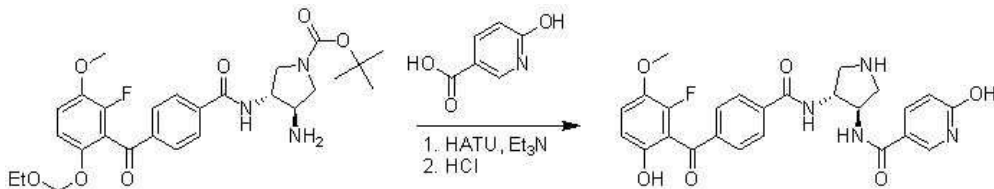
[0311]

[0312]

바이알에 tert-부틸 ((3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.056 mmol), 2-히드록시이소니코틴산 (7.8 mg, 0.056 mmol), Et<sub>3</sub>N (32 μL, 0.22 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (22 mg, 0.056 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50℃로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-2-히드록시이소니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73- 6.65 (m, 2H), 4.67- 4.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.38- 3.33 (m, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 495.16, 실측치 = 495.42.

[0313]

실시예 67: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-6-히드록시니코틴아미드.



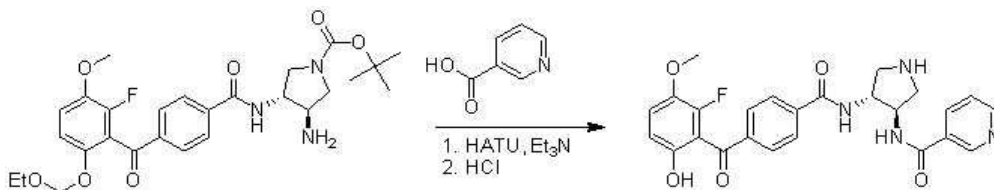
[0314]

[0315]

바이알에 tert-부틸 ((3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.056 mmol), 6-히드록시니코틴산 (7.8 mg, 0.056 mmol), Et<sub>3</sub>N (32 μL, 0.22 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (22 mg, 0.056 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50℃로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-6-히드록시니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.70- 4.66 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.42 (td, J = 11.8, 6.3 Hz, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 495.16, 실측치 = 495.45.

[0316]

실시예 68: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)니코틴아미드.



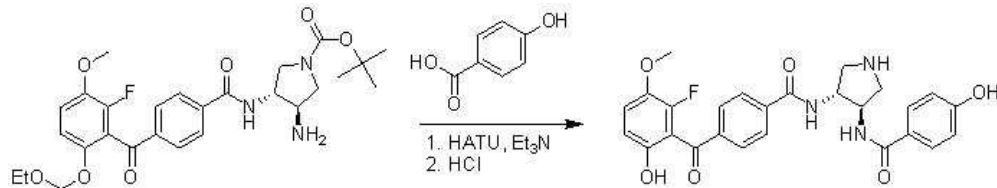
[0317]

[0318]

바이알에 tert-부틸 ((3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.038 mmol), 니코틴산 (4.6 mg, 0.038 mmol), Et<sub>3</sub>N (21 μL, 0.15 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (15 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M,

0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50℃로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일) 니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.76- 4.72 (m, 2H), 3.93- 3.81 (m, 5H), 3.46 (dd, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 479.17, 실측치 = 479.41.

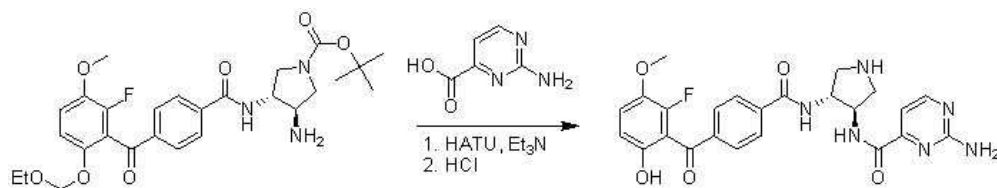
[0319] 실시예 69: 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-((3R,4R)-4-(4-히드록시벤즈아미도)피롤리딘-3-일)벤즈아미드.



[0320]

[0321] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.038 mmol), 4-히드록시벤조산 (5.2 mg, 0.038 mmol), Et<sub>3</sub>N (21 μL, 0.15 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (15 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50℃로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-((3R,4R)-4-(4-히드록시벤즈아미도)피롤리딘-3-일)벤즈아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.22- 3.16 (m, 2H). C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 494.17, 실측치 = 494.44.

[0322] 실시예 70: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.

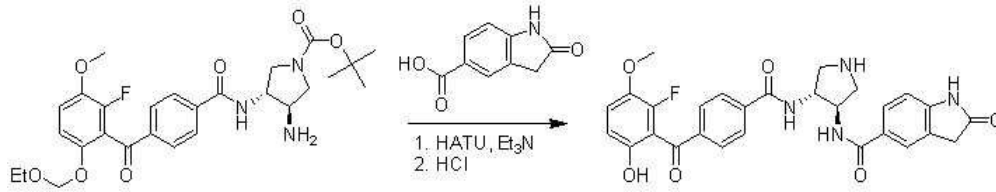


[0323]

[0324] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.038 mmol), 2-아미노피리미딘-4-카르복실산 (5.3 mg, 0.038 mmol), Et<sub>3</sub>N (21 μL, 0.15 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (15 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 50℃로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.63 (dq, *J* = 24.7, 6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 12.0, 7.8 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 495.17, 실측치 = 495.42.

[0325] 실시예 71: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-2-옥소인돌린

-5-카르복사미드.



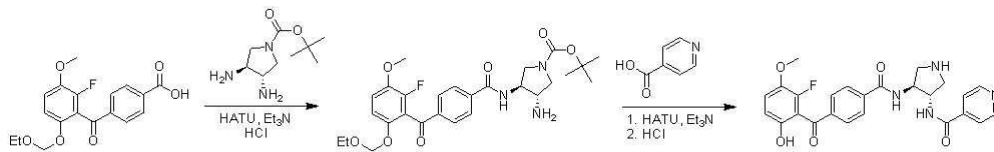
[0326]

[0327]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.038 mmol), 2-옥소인돌린-5-카르복실산 (6.7 mg, 0.038 mmol), Et<sub>3</sub>N (21 μL, 0.15 mmol) 및 DMF (500 μL)를 채웠다. HATU (15 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (0.75 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.75 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-2-옥소인돌린-5-카르복사미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78- 7.73 (m, 2H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.69- 4.60 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (dt, J = 11.8, 7.0 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 10.7 Hz, 1H). C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 533.18, 실측치 = 533.45.

[0328]

실시예 72: N-((3S,4S)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



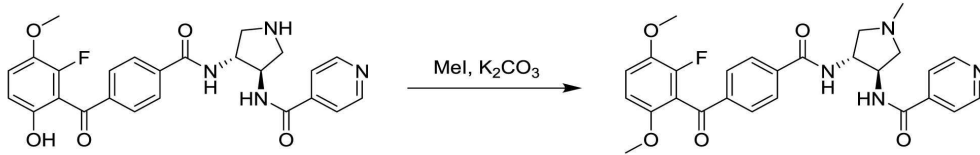
[0329]

[0330]

실온에서 바이알에 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (86 mg, 0.248 mmol), Et<sub>3</sub>N (35 μL, 0.248 mmol) 및 DMF (2.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (94 mg, 0.248 mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (2.0 mL) 중의 tert-부틸 (3S,4S)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.248 mmol) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 124 μL)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, EtOAc와 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분할하였다. 유기 부분을 물로 세척하고 농축시켰다. 실리카 겔 (5 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 구배) 상에서 정제하여 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (81 mg)를 수득하였다. 이어서, 이 물질을 DMF (2.0 mL)에 용해시키고, 실온에서 Et<sub>3</sub>N (84 μL, 0.60 mmol) 및 이소니코틴산 (18 mg, 0.15 mmol)으로 순차적으로 처리하였다. 20분 후, 용액을 EtOAc로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기 부분을 진공에서 농축시킨 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 1.0 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3S,4S)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.73- 4.70 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 2H), 3.39 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 479.17, 실측치 = 479.41.

[0331]

실시예 73: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)-1-메틸피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



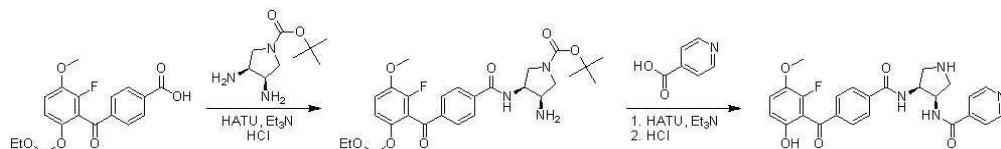
[0332]

[0333]

실온에서 바이알에 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드 (16.0 mg, 0.033 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (10  $\mu$ L, 0.16 mmol) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 18시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤즈아미도)-1-메틸피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포름에이트염으로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.13 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.84 (m, 5H), 3.45 (br, 3H). 피크 누락됨, MeOD에 의해 가려진 것일 수 있음.  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 507.20, 실측치 = 507.50.

[0334]

실시예 74: N-((cis)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



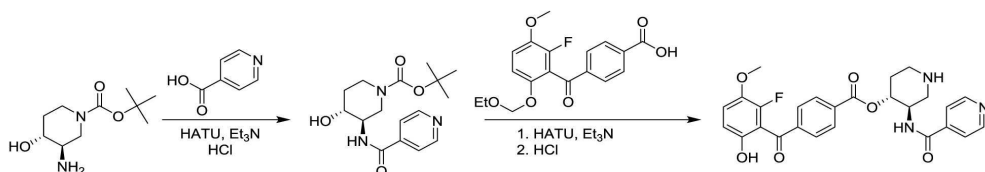
[0335]

[0336]

실온에서 바이알에 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (86 mg, 0.248 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (35  $\mu$ L, 0.248 mmol) 및 DMF (2.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (94 mg, 0.248 mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (2.0 mL) 중의 tert-부틸 tert-부틸 (3R,4S)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.248 mmol) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 124  $\mu$ L)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4S)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이는 계내에서 직접 사용될 수 있었다. 이 용액에 이소니코틴산 (31 mg, 0.248 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (139  $\mu$ L, 0.992 mmol) 및 HATU (94 mg, 0.248 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물로 희석한 다음 HPLC 상에서 정제하여 tert-부틸 (3S,4R)-3-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (50 mg)를 수득하였다. 이어서, 이 물질을 THF (1 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 용해시켰다. 용액을 65 $^\circ\text{C}$ 로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4S)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포름에이트염으로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 7.91- 7.80 (m, 4H), 7.71- 7.62 (m, 2H), 7.13 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J$  = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 2H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 479.17, 실측치 = 479.46.

[0337]

실시예 75: (3R,4R)-3-(이소니코틴아미도)피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트.



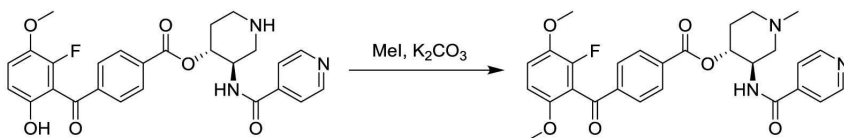
[0338]

[0339]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.23 mmol), 이소니코틴산 (28 mg, 0.23 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (64  $\mu$ L, 0.46 mmol) 및 DMF (1.5 mL)를 채웠다. HATU (87 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고 실온에서 45분 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-4-히드록시-3-(이소니코틴아미도)피페리딘-1-카르복실레이트

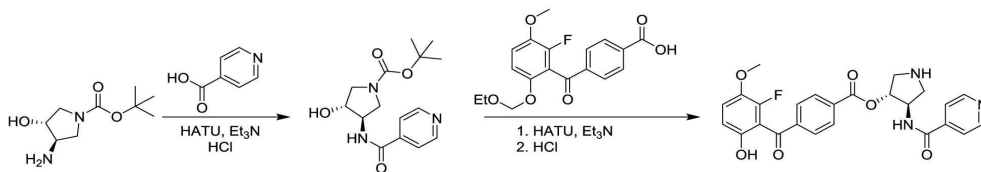
트를 수득하였다. 이어서, 이 용액에 Et<sub>3</sub>N (64 μL, 0.46 mmol), 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (80 mg, 0.23 mmol) 및 마지막으로 HATU (87 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기 부분을 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 HCl (1.0 N, 1.0 mL)에 재용해시키고 1시간 동안 65°C로 가온하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 (3R,4R)-3-(이소니코틴아미도)피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.67- 8.60 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71- 7.60 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (td, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (td, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 3.50- 3.41 (m, 1H), 3.20- 3.01 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.00 (m, 1H). C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 494.17, 실측치 = 494.47.

[0340] 실시예 76: (3R,4R)-3-(이소니코틴아미도)-1-메틸피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조에이트.



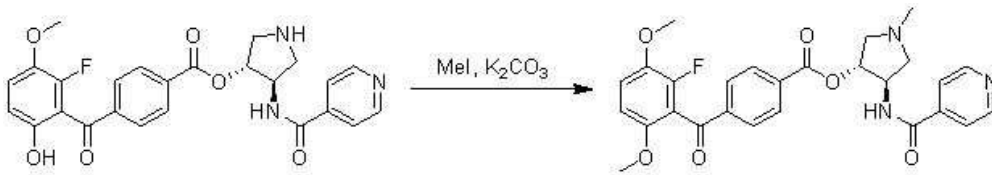
[0341] 실온에서 바이알에 (3R,4R)-3-(이소니코틴아미도)피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트 (23 mg, 0.047 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (20 μL, 0.33 mmol) 및 과량의 탄산 칼륨으로 처리하였다. 용액을 1시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 (3R,4R)-3-(이소니코틴아미도)-1-메틸피페리딘-4-일 4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조에이트를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.67- 8.60 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68- 7.59 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.37 (td, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 5.01- 4.92 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.61- 2.45 (m, 2H). C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 522.20, 실측치 = 522.51.

[0343] 실시예 77: (3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트.



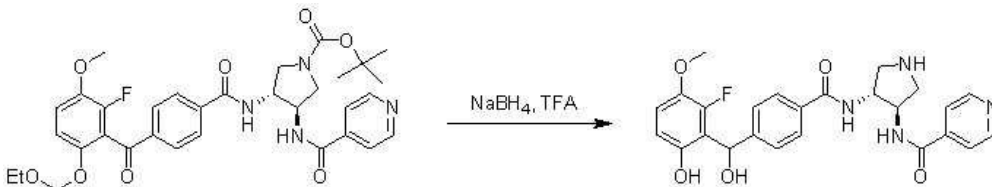
[0345] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.247 mmol), 이소니코틴산 (30 mg, 0.247 mmol), Et<sub>3</sub>N (138 μL, 0.988 mmol) 및 MeCN (1.5 mL)를 채웠다. HATU (94 mg, 0.247 mmol)를 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-3-히드록시-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. 이어서, 이 용액에 4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조산 (86 mg, 0.247 mmol) 및 HATU (94 mg, 0.247 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기 부분을 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 HCl (1.0 N, 1.0 mL)에 재용해시키고 4시간 동안 65°C로 가온하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 (3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.73- 8.68 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84- 7.77 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.48- 3.40 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.96 (m, 1H). C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 480.15, 실측치 = 480.43.

[0346] 실시예 78: (3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조에이트.



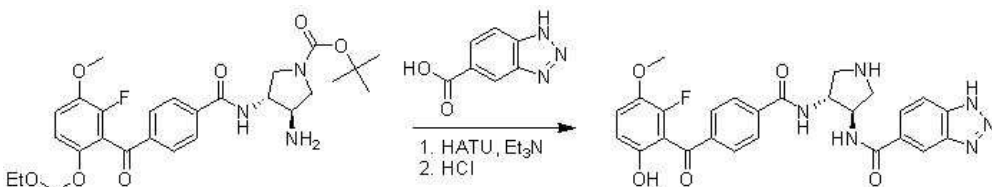
[0347] 실온에서 바이알에 (3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤조에이트 (13 mg) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. 용액을 요오드메탄 (20  $\mu$ L) 및 과량의 탄산칼륨으로 처리하였다. 용액을 1시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 HPLC 상에서 직접 정제하여 (3R,4R)-4-(이소니코틴아미도)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-(2-플루오로-3,6-디메톡시벤조일)벤조에이트를 포르메이트염으로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 8.21 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 7.15 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 508.18, 실측치 = 508.47.

[0349] 실시예 79: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0350] 실온에서 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.031 mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에  $\text{NaBH}_4$  (4 mg, 0.11 mmol) 및 이어서 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가하였으며, 이는 무색 용액을 적색으로 변색시켰고, 이는 10 분에 걸쳐 퇴색하였다. 4시간 후, 용액을 농축시키고 HPLC 상에서 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.84- 7.77 (m, 4H), 7.52 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J$  = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.69 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (dt,  $J$  = 14.3, 7.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$  [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 481.18, 실측치 = 481.27.

[0352] 실시예 80: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르복사미드.

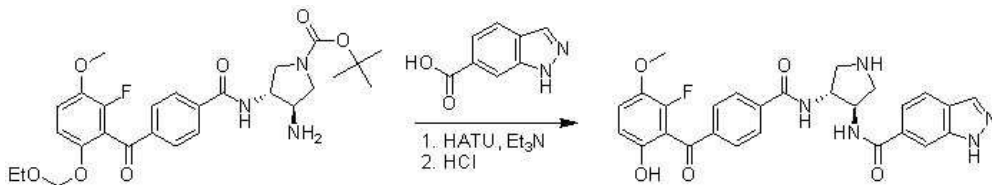


[0354] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (52 mg, 0.099 mmol), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르복실산 (16 mg, 0.099 mmol), HATU (38 mg, 0.099 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다.  $\text{Et}_3\text{N}$  (40  $\mu$ L, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축시킨 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 1.0 mL)에 재용해시켰다. 용액을 60 $^\circ\text{C}$ 로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가

LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르복사아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.56- 8.47 (m, 3H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 3H), 7.15 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84- 3.76 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H). C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 519.17, 실측치 = 519.28.

[0355] 실시예 81: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-6-카르복사아미드.

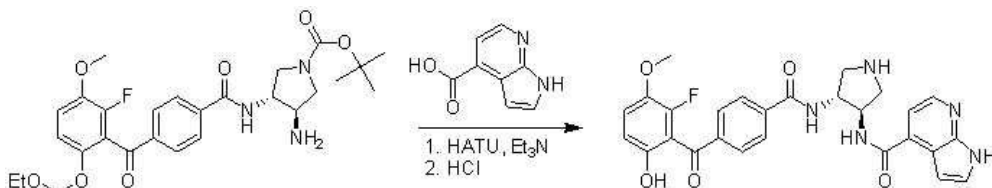
[0356]



[0357] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (52 mg, 0.099 mmol), 1H-인다졸-6-카르복실산 (16 mg, 0.099 mmol), HATU (38 mg, 0.099 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (40 μL, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축시킨 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 1.0 mL)에 재용해시켰다. 용액을 60°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-6-카르복사아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.15- 8.10 (m, 3H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.91- 7.78 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.75- 2.70 (m, 1H). C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 518.18, 실측치 = 518.30.

[0358] 실시예 82: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복사아미드.

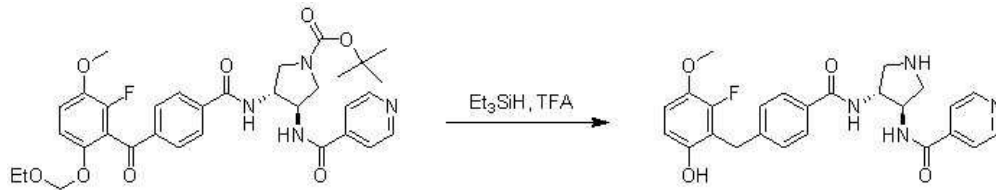
[0359]



[0360] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (52 mg, 0.099 mmol), 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복실산 (16 mg, 0.099 mmol), HATU (38 mg, 0.099 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (40 μL, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축시킨 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 1.0 mL)에 재용해시켰다. 용액을 60°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카르복사아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H). C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 518.18, 실측치 = 518.25.

[0361] 실시예 83: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤질)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드

드.



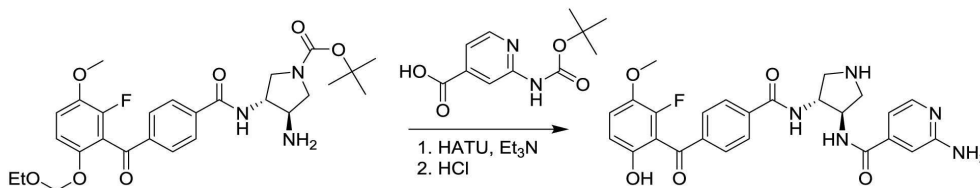
[0362]

[0363]

실온에서 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)-4-(이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.031 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL) 및 이어서 Et<sub>3</sub>SiH (148 μL, 10 당량)를 첨가하였다. 20시간 후, 용액을 농축시키고 HPLC 상에서 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.44 (s, 2H), 7.85- 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.85- 6.79 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 465.19, 실측치 = 465.27.

[0364]

실시예 84: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



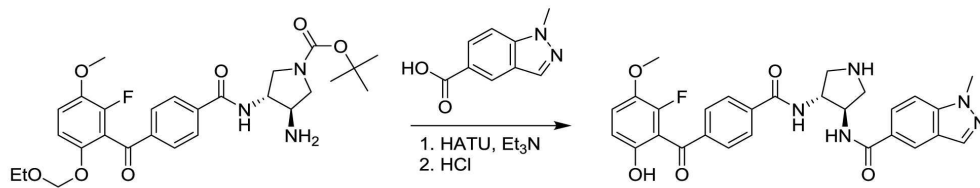
[0365]

[0366]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (52 mg, 0.099 mmol), 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)이소니코틴산 (24 mg, 0.099 mmol), HATU (38 mg, 0.099 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (40 μL, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.05- 7.89 (m, 5H), 7.20- 7.13 (m, 1H), 7.01- 6.91 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.94- 3.79 (m, 5H), 3.53- 3.39 (m, 2H). C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 494.18, 실측치 = 494.26.

[0367]

실시예 85: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-카르복스아미드.



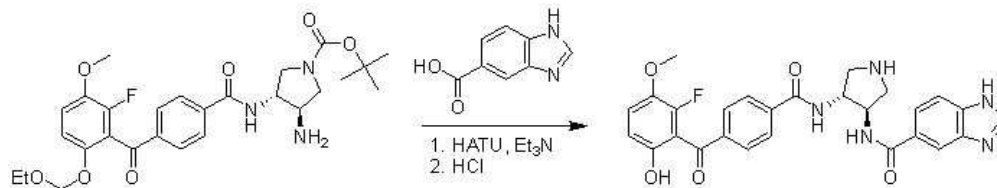
[0368]

[0369]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (52 mg, 0.099 mmol), 1-메틸-1H-인다졸-5-카르복실산 (18 mg, 0.099 mmol), HATU (38 mg, 0.099 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (40 μL, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수

성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-5-카르복사미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03- 7.89 (m, 5H), 7.70- 7.61 (m, 1H), 7.15 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 3.1 Hz, 5H), 3.47 (s, 2H). C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 532.20, 실측치 = 532.34.

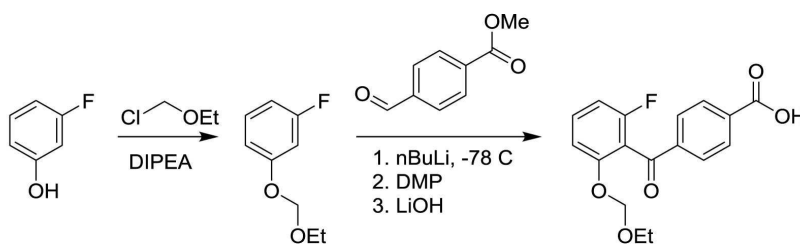
[0370] 실시예 86: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드.



[0371]

[0372] 바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (52 mg, 0.099 mmol), 1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (16 mg, 0.099 mmol), HATU (38 mg, 0.099 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (40 μL, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복사미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77- 4.69 (m, 2H), 3.86 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.84- 3.75 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 2H). C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 518.18, 실측치 = 518.29.

[0373] 실시예 87: 4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤조산.



[0374]

[0375] 실온에서 둥근 바닥 플라스크에 3-플루오로페놀 (1.0 g, 8.92 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (3.10 mL, 17.8 mmol) 및 이어서 (클로로메톡시)에탄 (1.65 mL, 17.8 mmol)을 첨가하였다. LC-MS에 의해 완료될 때까지 (18시간), 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 용액을 물로 2회 세척하고, 유기 부분을 농축시키고 실리카 겔 (20 g, 헥산/EtOAc 구배 2%-25%) 상에서 정제하여 1-(에톡시메톡시)-3-플루오로벤젠을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.26- 7.18 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.74- 6.65 (m, 1H), 5.21 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.73 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

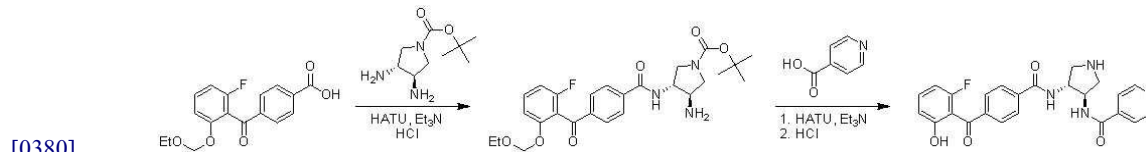
[0376] 화염 건조된 둥근 바닥 플라스크에 N<sub>2</sub> 분위기하에 1-(에톡시메톡시)-3-플루오로벤젠 (1.08 g, 6.35 mmol) 및 무수 THF (20 mL)를 채웠다. 용액을 드라이 아이스/아세톤 조에서 냉각시킨 다음 nBuLi (3.80 mL의 2.5M 헥산 용액, 9.51 mmol)로 천천히 처리하였다. 2시간 동안 냉각 교반시킨 후, 용액을 무수 THF (4 mL) 중의 메틸 4-포르

밀벤조에이트 (1.56 mL, 9.51 mmol)의 용액으로 천천히 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 LC-MS로 모니터링하였다. 완료시, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 농축시켜 오일을 수득한 후, 이를 실리카 겔 (20 g, 헥산/EtOAc 구배 10%-100%) 상에서 정제하여 메틸4-((2-(에톡시메톡시)-6-플루오로페닐)(히드록시)메틸)벤조에이트를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01-7.94 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25- 7.19 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.21- 5.14 (m, 1H), 5.14- 5.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.41- 3.29 (m, 1H), 1.08 (td, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 3H).

[0377] 실온에서 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-((2-(에톡시메톡시)-6-플루오로페닐)(히드록시)메틸)벤조에이트 (1.93 g, 5.77 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL)를 채웠다. 이어서 데스-마틴 페리오디난 (3.67 g, 8.66 mmol)을 첨가하고 생성된 담황색 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 용액을 디클로로메탄으로 희석하고 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 농축시키고 실리카 겔 (20 g, 헥산/EtOAc 구배 5%-40%) 상에서 정제하여 메틸4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤조에이트를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.49 Hz, 2H), 7.40 (q, *J* = 8.8, 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6, 1H), 6.88- 6.80 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57- 3.47 (m, 2H), 1.16- 1.07 (t, *J* = 7.3, 3H).

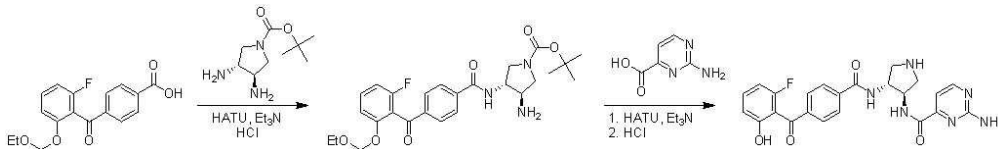
[0378] 바이알에 메틸4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤조에이트 (300 mg, 0.903 mmol), THF (3 mL) 및 물 (1 mL)을 채웠다. LiOH (86 mg, 3.6 mmol) 를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 10% 시트르산 용액으로 세척하였다. 유기 부분을 농축시켜 4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤조산을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.23-8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44- 7.37 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 2H), 1.16- 1.08 (m, 3H).

[0379] 실시예 88: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드.



[0381] 실온에서 바이알에 4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤조산 (32 mg, 0.099 mmol), Et<sub>3</sub>N (14 μL, 0.099 mmol) 및 DMF (1.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (38 mg, 0.099 mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (0.5 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4S)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.099 mmol) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 50 μL)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이는 계내에서 직접 사용될 수 있었다. 이 용액에 이소니코틴산 (12 mg, 0.099 mmol), Et<sub>3</sub>N (42 μL, 0.298 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.099 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.78- 8.69 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82- 6.76 (m, 1H), 6.72 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.73- 4.65 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 449.16, 실측치 = 449.26.

[0382] 실시예 89: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피롤리딘-4-카르복스아미드.



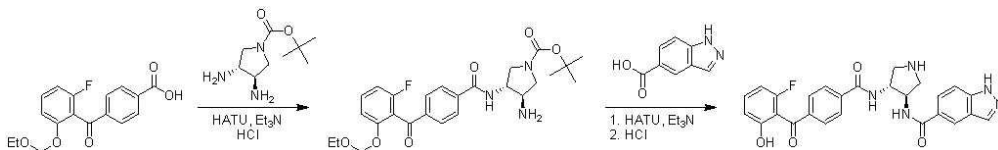
[0383]

[0384]

실온에서 바이알에 4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤조산 (32 mg, 0.099 mmol), Et<sub>3</sub>N (14 μL, 0.099 mmol) 및 DMF (1.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (38 mg, 0.099 mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (0.5 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4S)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.099 mmol) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 50 μL)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이는 계내에서 직접 사용될 수 있었다. 이 용액에 2-아미노피리미딘-4-카르복실산 (14 mg, 0.099 mmol), Et<sub>3</sub>N (42 μL, 0.298 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.099 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65 °C로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 24.8 Hz, 3H), 3.73 (t, J = 10.0 Hz, 2H). C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 465.16, 실측치 = 465.25.

[0385]

실시예 90: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-5-카르복스아미드.



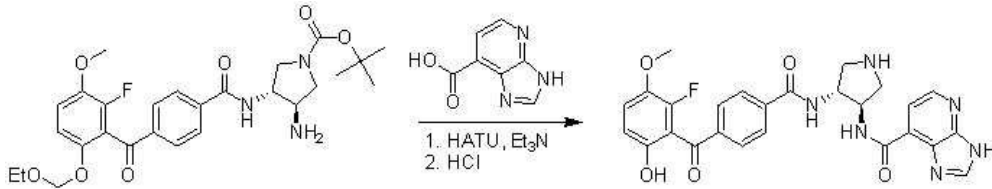
[0386]

[0387]

실온에서 바이알에 4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤조산 (32 mg, 0.099 mmol), Et<sub>3</sub>N (14 μL, 0.099 mmol) 및 DMF (1.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 HATU (38 mg, 0.099 mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 DMF (0.5 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4S)-3,4-디아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.099 mmol) 및 HCl (4.0 M 디옥산 용액, 50 μL)의 새로 제조된 혼합물을 함유하는 제2 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하여 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(2-(에톡시메톡시)-6-플루오로벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이는 계내에서 직접 사용될 수 있었다. 이 용액에 1H-인다졸-5-카르복실산 (16 mg, 0.099 mmol), Et<sub>3</sub>N (42 μL, 0.298 mmol) 및 HATU (38 mg, 0.099 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.5 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세트알 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-5-카르복스아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03- 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H). C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 488.17, 실측치 = 488.27.

[0388]

실시예 91: N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르복스아미드.



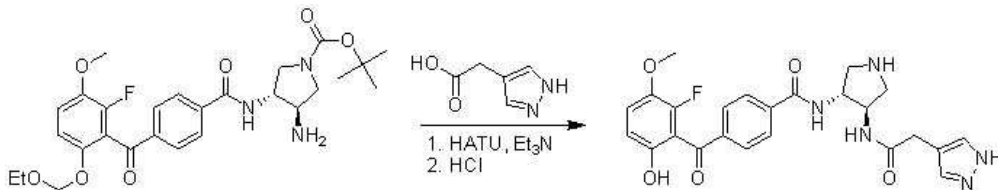
[0389]

[0390]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (66 mg, 0.124 mmol), 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르복실산 (20 mg, 0.124 mmol), HATU (47 mg, 0.124 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (52  $\mu$ L, 0.372 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.3 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카르복시아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 4.84- 4.71 (m, 2H), 3.92- 3.81 (m, 5H), 3.48 (dd, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1H). C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 519.17, 실측치 = 519.32.

[0391]

실시예 92: N-((3R,4R)-4-(2-(1H-피라졸-4-일)아세트아미도)피롤리딘-3-일)-4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미드.



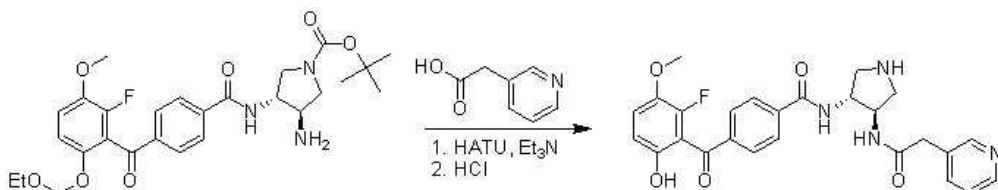
[0392]

[0393]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (66 mg, 0.124 mmol), 2-(1H-피라졸-4-일)아세트산 (16 mg, 0.124 mmol), HATU (47 mg, 0.124 mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (52  $\mu$ L, 0.372 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.3 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 N-((3R,4R)-4-(2-(1H-피라졸-4-일)아세트아미도)피롤리딘-3-일)-4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (dq, *J* = 27.9, 7.2 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.82- 3.69 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.30- 3.21 (m, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]에 대한 LCMS (ESI+) 예상치 = 482.18, 실측치 = 482.30.

[0394]

실시예 93: 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-((3R,4R)-4-(2-(피리딘-3-일)아세트아미도)피롤리딘-3-일)벤즈아미드.



[0395]

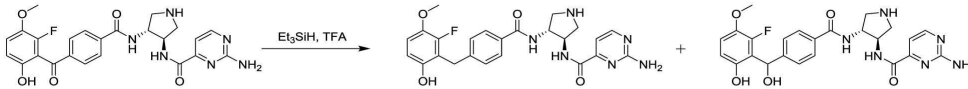
[0396]

바이알에 tert-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-(4-(6-(에톡시메톡시)-2-플루오로-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (66 mg, 0.124 mmol), 2-(피리딘-3-일)아세트산 (17 mg, 0.124 mmol), HATU (47 mg, 0.124

mmol) 및 DMF (1 mL)를 채웠다. Et<sub>3</sub>N (52 μL, 0.372 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부분을 진공에서 농축한 다음 THF (1.0 mL) 및 수성 HCl (1.0 M, 0.3 mL)에 재용해시켰다. 용액을 65°C로 가온하고 카바메이트 및 아세탈 보호기가 LCMS에 의해 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 HPLC를 통해 정제하여 4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)-N-((3R,4R)-4-(2-(피리딘-3-일)아세트아미도)피롤리딘-3-일)벤즈아미드를 포르메이트염으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.90 (s, 3H), 7.80- 7.76 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 4.56 (dq, J = 37.2, 7.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (ddd, J = 12.0, 10.1, 7.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H). C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 493.18, 실측치 = 493.28.

[0397] 실시예 94: 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤질)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드.

[0398]



[0399]

실온에서 바이알에 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤조일)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드 (8 mg, 0.016 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL)를 채웠다. 이어서, 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL) 및 이어서 Et<sub>3</sub>SiH (30 μL)를 첨가하였다. 20시간 후, 용액을 농축시키고 HPLC 상에서 정제하여 부분적으로 환원된 카비놀 및 완전히 환원된 메틸렌 화합물 둘 모두를 수득하였다. 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-(2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시벤질)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.50 (s, 2H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (dq, J = 31.2, 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.79 (s, 5H), 3.38 (s, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 481.20, 실측치 = 481.29. 2-아미노-N-((3R,4R)-4-(4-((2-플루오로-6-히드록시-3-메톡시페닐)(히드록시)메틸)벤즈아미도)피롤리딘-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 8H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 24.2, 7.0 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (d, J = 11.6 Hz, 2H). C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 LCMS (ESI<sup>+</sup>) 예상치 = 497.19, 실측치 = 497.27.

[0400] 합성이 명시적으로 설명되지 않은 다른 개시된 화합물은 상기 실시예에 설명된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0401] 실시예 95: 세포 제조 및 배양

[0402] 배양 플레이트 사전 코팅: 실험 전날, 각 웰에 50 μl의 폴리-D-리신 용액 (PDL, 0.5 mg/mL)을 도말하여 96-웰 플레이트를 사전 코팅하였다. 다음날 아침, 플레이트를 HBSS 또는 PBS (150 μl/세정)로 4-5회 세척한 다음, 세포가 도말될 때까지 완충제에 방치하였다.

[0403] 세포 제조: E18 배아를 갖는 지정된 임신 래트를 IACUC 승인된 방법을 사용하여 안락사시켰다. 종류 후드에서, 배아를 제거하고 pH 7.3의 20 mM HEPES를 갖는 Hank's 평형 염 용액 (Hank's Balanced Salt Solution (HBSS))을 함유하는 페트리 접시에 넣었다. 새끼 뇌를 해부하고 (문헌 [Meberg 등, 2003] 참조) SM1 (2% v/v)을 갖는 Hibernate E를 함유하는 15 mL 원뿔형 튜브에 해마를 수집하였다.

[0404] 4.5 mL의 Hibernate E (SM1 미포함)를 0.5 mL의 트립신 및 100 μl의 DNase 용액과 조합하여 분리 배지를 제조하였다. 해마 위의 배지를 조심스럽게 제거하고 분리 용액으로 교체한 다음, 때때로 튜브를 회전시키면서, 37°C에서 15-20분 동안 배양하였다.

[0405] 화염 연마되고 솜가개로 막힌 파스퇴르 피펫을 사용하여, 분리 배지를 제거한 다음, 5 mL의, SM1을 함유하는 Hibernate E를 첨가하였다. 튜브를 회전시켜 조직을 철저히 세척하였다. 조직을 튜브의 바닥으로 가라앉히고 세

정 용액을 조심스럽게 제거하였다. 이 단계를 5회 반복하여 트립신 및 DNase를 희석시키고 용해된 세포로부터 잔해물을 제거하였다.

- [0406] 최종 세정 배지를 튜브로부터 제거하고 SM1을 갖는 Hibernate E를 피펫 한 가득 1회 (1-2 mL) 첨가하였다. 화염 연마된 파스퇴르 피펫 (세정 배지로 사전 습윤됨)을 사용하여, 모든 세포가 분리되고 눈에 보이는 조직 덩어리가 남지 않을 때까지 튜브를 분쇄하였다. 10회 미만의 분쇄가 전형적으로 수행되었다. SM1을 함유하는 Hibernate E를 사용하여 부피를 8-12mL로 조정하고, 웰을 혼합하고 세포 농도를 측정하였다.
- [0407] 도말: 세포를 배양 배지 (NbActiv4 세포 배양 배지)에서 최종 농도 10,000 세포/mL로 희석하였다. HBSS를 PDL 코팅된 플레이트로부터 흡인하고, 150  $\mu$ l의 세포 용액을 웰당 1500개의 세포로 중간 48개의 웰에 로딩하였다. 가장자리 웰로부터의 증발을 감소시키기 위해 물을 바깥쪽 웰에 로딩하였다. 처리 전에 조직 배양물 배양기에서 2시간 동안 세포를 부착시켰다.
- [0408] 처리: 화합물을 다양한 농도로 희석하여 20  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 5,  $\mu$ M, 2.5  $\mu$ M, 1.25  $\mu$ M, 0.625  $\mu$ M, 0.3125  $\mu$ M, 0.15625  $\mu$ M, 및 0.078125  $\mu$ M의 9가지 투여량 반응 농도를 제공하였다. 플레이트를 48시간 동안 배양하고, 다양한 투여량 반응 농도의 화합물에 노출시켰다.
- [0409] 배양물 고정: 배양 배지를 플레이트로부터 제거하고 즉시 100-200  $\mu$ l의, 인산염 완충 식염수 (PBS) 중의 따뜻한 (37°C) 4% 파라포름알데히드 (PFA) 용액으로 교체하였다. 세포를 실온에서 15-20분 동안 고정시킨 후, PBS (200  $\mu$ l/웰 x 3)로 세정하였다.
- [0410] 염색 및 영상화: PBS를 제거하고 100  $\mu$ l의 차단/투과화 완충제 (PBS, 0.2% 어류 젤라틴, 0.03% 트리톤 X-100, 0.02%  $\text{NaN}_3$ )로 교체한 다음, 4°C에서 밤새 배양하였다. 여기에 100  $\mu$ l의 1차 항체 용액 (차단 완충제 중의 마우스 항-베타 III 튜불린)을 첨가하고 4°C에서 밤새 배양하였다. 웰을 PBS (200  $\mu$ l  $\times$  3)로 세정하고, 이를 제거하고 100  $\mu$ l의 2차 항체 용액 (PBS 중의 염소 항-마우스 Alexa 488, 10  $\mu$ g/ml Hoechst 33342, 0.2% 어류 젤라틴, 0.02% 아지드)으로 교체하였다. 플레이트를 회전 진탕기에서 2시간 동안 부드럽게 진탕한 다음 PBS (200  $\mu$ l  $\times$  5)로 세정하였다.
- [0411] 핵 염색 (Hoechst) 및 세포체/신경 돌기 염색 ( $\beta$ III-튜불린)을 위한 2개의 상이한 채널에서 Cellomics ArrayScan VTI를 사용하여 플레이트를 영상화하였다. 전형적으로, 웰당 9개의 필드가 5X 대물 렌즈를 사용하여 영상화되었고 Neuronal Profiling Bioapplication에 의해 자동으로 추적되었다. 재현가능한 결과를 얻기 위해 조건 당 최소 200-300개의 유효 뉴런을 측정하였다.
- [0412] 상기 분석에서 평가된 각각의 화합물에 대한 데이터를 하기 표 1에 제시하였으며, 이는 각 농도의 화합물에 노출시 신경 돌기 성장 길이 (% NTL)를 나타낸다.

표 1

표 1

	20 $\mu$ M %NTL	10 $\mu$ M %NTL	5 $\mu$ M %NTL	2.5 $\mu$ M %NTL	1.25 $\mu$ M %NTL	625 nM %NTL	312 nM %NTL	156 nM %NTL	78 nM %NTL
A1	84.59	86.99	92.91	85.81	93.47	90.99	89.64	88.96	89.92
A2	100.38	93.37	94.12	91.10	88.92	93.05	84.59	96.16	93.76
A3	96.62	92.90	93.64	95.07	96.65	92.57	96.28	99.86	98.31
A4	160.62	132.08	113.83	114.28	105.00	93.21	110.09	98.98	101.99
A5	131.55	123.89	116.01	113.00	101.74	102.12	97.21	102.00	97.83
A6	121.20	107.24	105.41	92.86	94.12	95.38	83.05	105.56	94.65
A7	91.80	86.42	91.99	88.34	90.82	91.24	95.70	94.76	97.03
A8	81.61	93.23	93.82	94.37	92.86	98.98	96.40	98.70	99.15
A9	89.14	89.62	98.35	98.89	88.00	96.63	90.69	91.54	94.49
A10	92.60	86.03	85.88	82.94	83.65	88.19	87.46	91.19	91.73
A11	110.10	109.70	94.60	98.47	91.67	93.85	87.41	102.21	103.85
A12	119.02	98.61	105.72	90.99	90.64	93.14	91.17	90.73	96.59
A13	147.40	129.01	120.42	113.46	106.05	102.90	97.66	101.26	99.51
A14	174.99	153.54	140.04	125.97	126.71	118.56	117.90	110.84	105.26
A15	136.04	121.85	109.99	107.46	109.99	114.21	111.29	105.50	98.50
A16	660.88	573.73	403.74	228.24	167.31	144.99	125.17	117.55	117.21
A17	119.03	120.74	111.62	113.43	103.19	99.84	103.50	100.18	99.73
A18	140.11	130.60	130.17	133.32	121.01	120.24	119.39	115.01	112.57
A19	91.20	87.39	79.44	78.45	75.70	74.96	68.74	93.71	90.07
A20	103.31	93.83	90.74	90.24	88.40	86.06	77.66	81.49	86.16
A21	107.94	106.78	102.39	91.52	86.78	81.75	79.75	83.27	84.72
A22	94.65	91.08	88.74	85.47	85.50	86.23	92.28	91.77	89.30
A23	144.40	116.62	104.71	100.79	96.98	93.58	95.61	101.78	98.34
A24	168.53	130.98	113.84	101.49	91.75	96.90	93.41	96.83	96.27
A25	163.32	146.22	134.45	121.94	120.29	111.16	109.64	97.54	98.93
A26	117.38	97.77	102.47	99.91	93.51	99.28	94.24	99.25	93.29
A27	150.50	141.32	117.42	105.14	110.42	118.35	107.37	101.33	103.27
A28	139.00	137.19	132.96	118.22	102.88	83.66	102.99	113.43	97.76
A29	269.49	226.69	172.95	151.95	123.67	121.54	119.66	117.83	123.24
A30	117.38	107.23	103.00	94.79	93.78	83.52	90.55	89.72	93.11
A31	137.38	142.13	150.97	140.22	135.94	114.65	118.44	120.15	122.27
A32	86.59	82.90	88.24	90.59	81.36	84.61	88.20	86.89	98.72
A33	207.05	159.35	141.98	129.36	114.66	106.63	99.34	106.08	107.83

[0413]

	20 μM %NTL	10 μM %NTL	5 μM %NTL	2.5 μM %NTL	1.25 μM %NTL	625 nM %NTL	312 nM %NTL	156 nM %NTL	78 nM %NTL
A34	130.91	118.29	110.06	105.94	95.84	92.27	92.06	102.77	102.90
A35	106.81	96.69	97.19	95.04	86.88	89.26	86.33	90.06	91.75
A36	470.23	480.45	516.37	358.08	238.96	149.25	130.71	126.39	115.57
A37	211.85	154.55	132.14	123.52	113.19	107.07	113.37	109.29	99.97
A38	87.68	100.44	106.01	99.97	100.40	96.60	103.22	101.57	107.67
A39	100.58	98.87	98.03	87.33	82.95	80.49	85.55	92.99	96.28
A40	121.39	106.33	100.73	107.86	94.11	86.22	86.15	91.18	86.29
A41	190.30	152.00	124.40	102.24	95.91	86.95	86.20	88.45	91.35
A42	368.85	431.35	402.61	255.45	169.05	117.86	126.44	109.72	115.00
A43	173.26	154.98	143.76	135.87	123.55	113.63	115.41	117.86	117.56
A44	105.09	102.87	103.74	96.16	99.37	76.36	78.84	87.12	94.04
A45	111.39	97.19	89.06	93.34	84.84	86.95	83.72	90.16	96.49
A46	90.20	100.33	88.09	86.76	93.08	77.54	90.83	94.95	95.62
A47	161.73	128.27	121.79	111.68	104.25	96.82	99.67	99.28	100.42
A48	421.47	460.51	331.77	219.41	144.30	120.02	116.40	117.05	108.76
A49	206.59	321.91	298.34	200.44	138.61	111.70	101.33	99.50	106.71
A50	457.37	561.20	431.11	285.18	193.50	135.55	118.09	113.45	112.84
A51	420.94	506.09	361.80	260.12	191.35	157.66	134.95	128.52	129.32
A52	100.15	115.27	120.18	112.62	93.31	101.62	99.51	99.93	104.15
A53	70.00	91.90	90.14	88.53	85.81	76.28	79.27	82.49	90.02
A54	227.71	151.47	120.06	105.05	94.72	84.11	84.31	79.92	83.12
A55	96.04	98.77	93.58	90.13	81.96	76.79	80.06	77.96	85.02
A56	488.07	374.82	267.31	196.25	165.48	132.68	130.54	136.70	127.78
A57	111.06	107.49	105.35	93.54	97.27	93.92	95.07	97.82	92.24
A58	88.58	89.45	85.34	84.80	76.29	75.71	79.27	87.57	88.35
A59	105.80	110.70	95.38	91.20	76.68	82.32	73.56	82.81	91.90
A60	91.78	100.82	88.88	98.45	84.35	69.75	80.81	79.69	88.95
A61	152.19	108.17	97.02	91.67	95.68	91.52	92.77	91.78	94.56
A62	133.49	96.18	93.93	93.64	92.12	94.16	92.63	90.36	88.98
A63	223.87	143.60	117.99	104.27	91.93	103.77	96.44	96.30	100.17
A64	126.26	120.74	124.31	129.41	116.10	105.44	106.93	99.78	91.33
A65	160.83	149.93	127.75	128.51	126.01	112.65	122.60	116.94	108.46
A66	161.12	144.82	129.09	128.72	121.97	111.17	122.31	107.02	112.95
A67	128.29	119.57	108.09	106.24	112.46	104.43	103.63	97.87	94.15
A68	94.26	102.28	96.78	101.06	101.75	91.25	94.76	95.73	101.04
A69	117.28	119.25	111.98	111.87	109.93	106.76	96.04	96.20	94.29
A70	144.96	135.12	121.56	117.33	123.15	121.97	115.07	106.96	102.89
A71	123.56	116.78	118.60	109.30	102.26	109.02	104.56	98.98	94.77

[0414]

	20 μM %NTL	10 μM %NTL	5 μM %NTL	2.5 μM %NTL	1.25 μM %NTL	625 nM %NTL	312 nM %NTL	156 nM %NTL	78 nM %NTL
A72	156.98	126.65	113.38	104.86	106.49	107.88	97.65	94.01	96.38
A73	158.80	135.55	120.66	117.34	125.11	104.94	101.50	109.85	96.70
A74	NA	137.17	121.40	118.91	105.43	105.75	102.97	102.69	101.11
A75	140.29	146.47	119.26	119.03	116.01	106.00	105.30	93.67	97.09
A76	691.89	557.77	317.48	207.35	168.56	155.84	139.87	120.88	130.68
A77	653.37	469.06	263.06	186.81	158.86	144.33	132.84	125.06	117.77
A78	502.56	409.68	255.55	175.58	152.11	143.39	133.21	120.99	121.64
A79	94.65	106.94	111.85	115.71	111.13	117.86	117.37	109.21	115.72
A80	155.49	159.73	202.94	220.71	178.49	157.67	141.08	124.09	124.98
A81	116.43	112.57	129.67	125.18	128.34	128.45	126.73	120.48	123.64
A82	116.60	130.66	119.93	120.02	122.06	123.85	116.69	115.44	106.90
A83	117.46	123.49	126.83	127.43	123.58	118.28	109.99	104.76	105.67
A84	564.48	492.48	269.85	164.51	152.70	139.22	124.79	117.61	114.61
A85	426.16	533.51	376.48	218.99	176.87	152.65	140.15	144.13	133.69
A86	379.35	270.94	184.87	157.50	136.32	133.66	125.73	135.37	123.89

[0415]

- [0416] 실시예 96: 생체내 축삭 성장 측정
- [0417] 생체내 축삭 성장에서의 본원에 기술된 화합물의 역할을 평가하기 위해, 일측 추체로절단술 모델을 사용하였고, 여기에서 복부 뇌간의 추체가, 피질 척수로 (CST) 축삭의 교차로에 대해 문측으로, 일측으로 절단되었다. 이어서, 2 mM의 최종 농도 (각각의 조건에 대해 2마리 동물 (마우스))가 되도록 AAV8-Ubc-GFP 또는 AAV8-Ubc-TdTomato ( $5 \times 10^{13}$  GC/mL)와 1:1 혼합된 본원에 기술된 화합물 (또는 DMSO)의 양측 피질 주사를 동물들에게 투여하였다. 각각의 반구의 감각 운동 피질에 0.5 mm 깊이로 다음의 좌표에 5회 주사 (각각 500 nL)하였다: 2mm/±1.5mm, 1.25mm/±1.5mm, 0.5mm/±1.5mm, -0.25mm/±1mm, and -1mm/±1mm (정수리점에 대해 전후방/내외측). 5주 후에 경부 척수의 축삭 성장을 평가하였다. 척수의 경부 절편을 PKC $\gamma$ 에 대한 항체 (병변의 완전성을 평가하기 위함) 및 GFP (바이러스로부터의 신호를 증폭시키기 위함)로 염색하였다. 분석을 위해, 중심관에 대해 측면으로 0, 500, 1000  $\mu$ m에서 탈신경 회백질로 발아하는 GFP+ 축삭을 계수하였고, 뇌간 수준에서의 GFP+ 섬유 수로 정규화하였다 (발아 축삭 지수). R048 (A92) 또는 이의 유도체 (SBI-079926- 화합물 A16, 및 SBI-0814654- 화합물 A88)로 치료된 동물에서, 발아 축삭 지수 그래프 (도 3)에 의해 측정하였을 때, 발아가 거의 두 배 증가하였다. 이들 결과는 R048이 상기 화합물의 단일 투여 후 CST 축삭 성장을 촉진할 수 있음을 확인하였으며 (문헌 [Al-Ali 등, *ACS Chem Biol.* 2015;10(8):1939-512015]), 상기 유도체 화합물이 또한 생체내 환경에서 축삭 성장을 촉진할 수 있음을 나타낸다.
- [0418] 실시예 97: 신경 돌기 성장 측정
- [0419] 상기 화합물이 신경 돌기 성장을 촉진하는 능력을 평가하기 위해, 문헌 [Al-Ali 등, "High Content Screening with Primary Neurons" in *Assay Guidance Manual* [Internet], Sittampalam et al., eds., Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004. 2013 Oct 15 [updated 2014 Oct 1]]에 기술된 프로토콜을 사용하여 HCS 분석을 수행하였다. 이 분석의 결과를 하기 표 2에 제시하였다.

표 2

표 2

화합물 번호	EC50 (μM)
A1	9.34
A2	1.81
A3	0.7985
A4	9.64
A5	10.44
A6	1.67
A7	1.665
A8	-
A9	4.9205
A10	0.93
A11	5.58
A12	-
A13	4.96
A14	-
A15	7.84
A16	5.505
A17	1.83
A18	6.6085
A19	2.2355
A20	9.49
A21	2.915
A22	2.612
A23	16.8
A24	16.1
A25	-
A26	-
A27	7.895
A28	4.72
A29	5.21
A30	4.92
A31	1.1505
A32	-
A33	-
A34	13.025

화합물 번호	EC50 (μM)
A35	0.163
A36	1.835
A37	-
A38	3.15
A39	3.76
A40	9.62
A41	11.045
A42	2.45
A43	3.11
A44	2.05
A45	-
A46	1.646
A47	7.43
A48	6.075
A49	2.46
A50	3.605
A51	4.9
A52	2.06
A53	0.814
A54	-
A55	4.74
A56	8.54
A57	-
A58	5.27
A59	7.13
A60	1.25
A61	-
A62	16
A63	-
A64	0.593
A65	7.11
A66	2.33
A67	-
A68	1.24

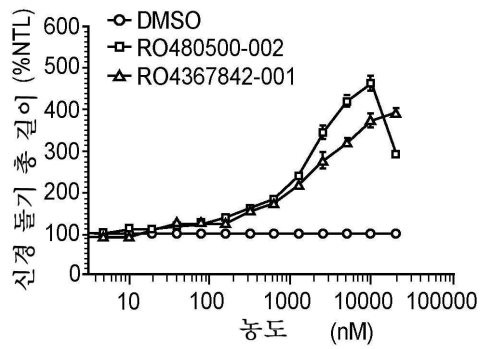
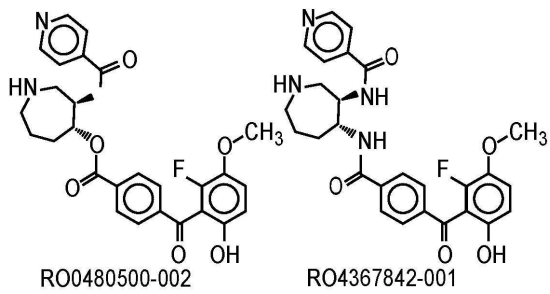
화합물 번호	EC50 (μM)
A69	0.401
A70	-
A71	2.15
A72	-
A73	-
A74	4.5
A75	6.565
A76	8.37
A77	10.42
A78	7.765
A79	-
A80	0.534
A81	5.22
A82	0.154
A83	0.486
A84	6.86
A85	3.82
A86	11.9
A87	13.1
A88	1.165
A89	8.08
A90	1.795
A91	3.41
A92	0.711
A93	13.35
A94	0.813
A95	9.7735
A96	1.4475
A97	11.3
A98	9.975
A99	2.36

"-"는 >20 의 활성을 나타냄

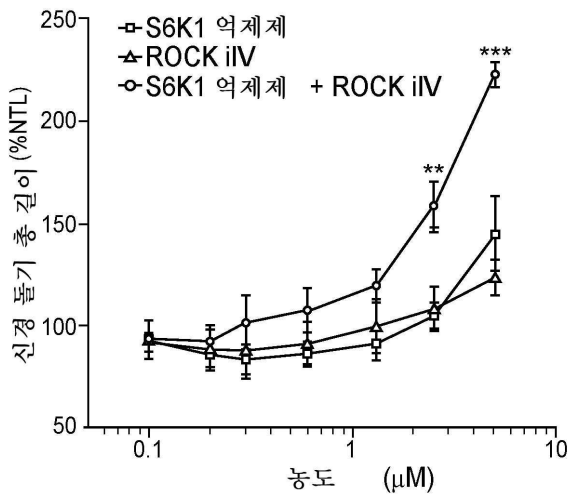
[0420]

도면

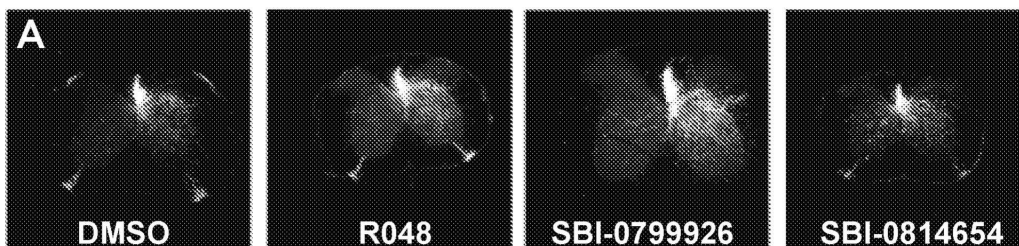
도면1



도면2



도면3a



도면3b

