



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0094514
(43) 공개일자 2018년08월23일

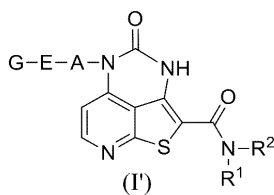
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 495/16 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) (52) CPC특허분류 C07D 495/16 (2013.01) A61K 31/519 (2013.01) (21) 출원번호 10-2018-7019519 (22) 출원일자(국제) 2016년12월09일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2018년07월09일 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/065964 (87) 국제공개번호 WO 2017/100668 국제공개일자 2017년06월15일 (30) 우선권주장 62/265,780 2015년12월10일 미국(US)	(71) 출원인 얀센 파마슈티카 엔.브이. 벨기에왕국 베-2340-비어제 투른호우트세베크 30 (72) 발명자 바카니 제네시스 엠. 미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로 우 3210 바베이 조셉 켄트 미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 웰쉬 앤드 매킨 로드 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 브루톤 티로신 키나제 억제제 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 사용 및 제조 방법, 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

램베넥 스콧 디.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

카이 민

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

첸 웨이

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

텍후트 샤를로트 폴리

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

에드워드 제임스 피.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

고시 브라만다

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400

하오 바오유

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

크르터 케빈

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400 앞센 리서치 앤드 디벨로프먼트내

리 갱

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

티케노 마크 에스.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

베나블 제니퍼 디.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

웨이 지안메이

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

위너 존 제이. 엠.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

우 야오

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

주 야오핑

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

장 페이펑

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

장 쟁

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

시아오 쿤

중국 201203 상하이 장지안 하이-테크 파크 카이룬 로드 720 빌딩 4 허치슨 메디파마 리미티드내

아로라 니디

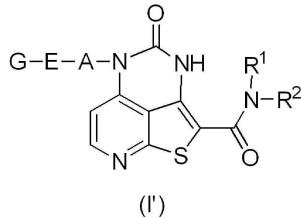
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

명세서

청구범위

청구항 1

화합식 (I')의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 동위체, N-옥사이드 또는 용매화물, 및 이의 입체 이성질체 또는 동위원소 변형체, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^2 는 C_{0-2} 알크-피페리디닐; C_{0-2} 알크-피롤리디닐; 옥사제파닐; 아제티디닐; 아제파닐; 퀴누클리디닐; C_2 알크-이미다졸리디닐; C_2 알크-피페라지닐; C_2 알크-모르폴리닐; 테트라하이드로피라닐; 및 C_{0-1} 알크-테트라하이드로푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^2 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; 옥소; 할로젠; OH; NH_2 ; CN; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알크-OH; OC_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; SO_2C_{1-6} 알킬; SO_2-C_{2-6} 알케닐; C_{1-2} 알크-아릴; $(C=O)H$; $(C=O)C_{1-6}$ 알킬; $(C=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $(C=O)-C_{2-6}$ 알케닐; $(C=O)-C_{2-6}$ 알키닐; $(C=O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; $(C=O)$ -페닐; $(C=O)$ -이미다졸릴; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크CN; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크-OH; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2C_{1-6} 알킬; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬 (여기서, $-C_{1-6}$ 알크-는 OH, OC_{1-6} 알킬 또는 NR^6R^7 으로 임의로 치환됨); $(C=O)C_{0-1}$ 알크-헤테로사이클로알킬 (여기서, -알크-는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환됨); 및 $NH(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

여기서, R^3 는 H, CN, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; C_{1-6} 알킬; CH_2OH ; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; OC_{1-6} 알킬; C_{1-4} 알크- NR^6R^7 ; NH_2 또는 CH_3 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; CH_3 로 치환된 옥세타닐; 1-아세틸피롤리딘-2-일; CH_2 -피롤리디닐; CH_2 -피페리디닐; $C(CH_3)_2$ -피페리디닐; CH_2 -모르폴리닐; $C(CH_3)_2$ -모르폴리닐; CH_2 -(4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NHSO_2CH_3$; $NH(C=O)C_{1-6}$ 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, $(C=O)H$ 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

A는 결합(bond), 페닐; 나프탈레닐, 피리딜; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 벤조티오페닐; 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, A는 C_{1-6} 알킬, 할로젠, OC_{1-6} 알킬, $(C=O)C_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

E는 -O-, 결합, $(C=O)-NH$, CH_2 및 CH_2-O 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G는 H, C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; NR^6R^7 ; SO_2C_{1-6} 알킬; OH; C_{3-6} 사이클로알킬; 페닐; 티오페닐; 피

리미디닐; 피리딜; 피리다지닐; 벤조푸라닐; 산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬; 페닐-CH₂-O-페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, 페닐, 티오펜, 피리미디닐, 피리딜, 피리다지닐 또는 벤조푸라닐은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆알킬, OC₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, CN, OH, NH₂, N(CH₃)₂, C₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, SO₂C₁₋₆알킬, (C=O)-NR⁶R⁷, SF₅ 및 (C=O)C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 H인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R²는 피페리디닐, CH₂CH₂-피페리디닐, 피롤리디닐, CH₂-피롤리디닐 또는 CH₂CH₂-피롤리디닐인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R²는 아제티디닐; 아제파닐; 퀴누클리디닐; CH₂CH₂-이미다졸리디닐; 또는 CH₂CH₂-피페라지닐인 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R²는 옥사제파닐, CH₂CH₂-모르폴리닐 또는 CH₂(C=O)-모르폴리닐인 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R²는 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 CH₂-테트라하이드로푸라닐인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 비치환되는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 옥소로 치환되는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 할로젠; CN; OH; C₁₋₆알킬; C₁₋₆할로알킬; C₁₋₆알킬-OH; OC₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; NH₂; 또는 C₁₋₂알카릴로 치환되는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 또는 제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 (C=O)H; (C=O)C₁₋₆알킬; (C=O)C₃₋₆사이클로알킬; (C=O)C₁₋₆할로알킬; (C=O)-알킬닐; (C=O)-페닐; (C=O)-C₁₋₆알킬CN; (C=O)-C₁₋₆알킬-OH; (C=O)-C₁₋₆알킬-NR⁶R⁷; 또는 (C=O)-C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬로 치환되고, 여기서 -C₁₋₆알킬-은 OH, OC₁₋₆알킬 또는 NR⁶R⁷으로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 또는 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $(C=O)C_{0-1}$ 알크-헤테로사이클로알킬로 치환되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제6항 또는 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 SO_2 알킬, $(C=O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2C_{1-6} 알킬 또는 SO_2-C_{2-6} 알케닐로 치환되는 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제6항 또는 제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되는 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^3 는 H인 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, R^3 는 CN인 화합물.

청구항 17

제14항에 있어서, R^3 는 F 또는 Cl인 화합물.

청구항 18

제14항에 있어서, R^3 는 C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중 하나는 H인 화합물.

청구항 20

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 H이고, R^5 는 H인 화합물.

청구항 21

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중 하나는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알크-OH, OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 C_{0-6} 알크- C_{3-6} 사이클로알킬인 화합물.

청구항 22

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중 하나는 CH_2NH_2 , $CH_2NH(CH_3)$, $CH_2N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2NH(CH_3)$, $C(CH_3)_2NH_2$, $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_3)$, $C(CH_3)_2NH$ -사이클로프로필, $NH(C=O)C_{1-6}$ 알킬 또는 $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$ 인 화합물.

청구항 23

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중 하나는 NH_2 또는 CH_3 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; CH_3 로

치환된 옥세타닐; 1-아세틸피롤리딘-2-일; CH_2 -피롤리디닐; CH_2 -피페리디닐; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -피페리디닐; CH_2 -모르폴리닐; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -모르폴리닐; 또는 CH_2 -(4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일인 화합물.

청구항 24

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중 하나는 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬인 화합물.

청구항 25

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 중 하나는 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 또는 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A는 페닐인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A는 피리딜인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A는 피리미디닐인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A는 피라지닐인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, A는 CH_3 로 치환되는 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, E는 O인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, E는 결합인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, E는 $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}$, CH_2 또는 CH_2O 인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 또는 OH인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 페닐인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 피리딜인 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 피리미디닐 또는 피리다지닐인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 벤조푸라닐 또는 티오펜인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, G는 페닐- CH_2 -O-페닐인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, G는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, G는 할로젠으로 치환되는 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, G는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OC_{1-6} 알킬, OC_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬, $(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환되는 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, G는 CN으로 치환되는 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, G는 OH로 치환되는 화합물.

청구항 49

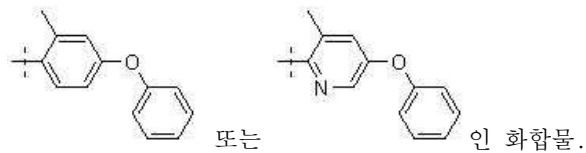
제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, G는 $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 으로 치환되는 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A-E-G는 페닐-O-페닐 또는 피리딜-O-페닐인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A-E-G는



청구항 52

제1항에 있어서, R^1 은 H이고; R^2 는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 피페리딘일며, 여기서 치환기 중 하나는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ (여기서, R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H임)이고; A는 CH_3 로 치환된 페닐 또는 피리딜이며; E는 O이고; G는 페닐인 화합물.

청구항 53

제56항에 있어서, R^2 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 인 1개의 치환기로 치환되는 화합물.

청구항 54

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트

라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(4-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-클로로아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(4-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸헵트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-

티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-13C-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-플루오로아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-플루오로아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로필피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-플루오로-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아이소프로필피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-13C-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((R)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노헨트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((S)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로

-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(4-메틸-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(다이메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(2-시아노-4-(다이메틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(옥세탄-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-하이드록시-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-시아노-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-에틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자

아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((S)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(트라이플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(α -톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(피페리딘-1-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(사이클로프로필아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R)-1-(3-메톡시부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((S)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R)-1-(3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자

자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-아미노프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(퀴누클리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(3-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(5,5-다이하이드로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이하이드로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

13C-(R,Z)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

13C-(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-메톡시-2,2-다이메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노아제판-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((R)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(3-(1-아미노사이클로프로필)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1,2-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-메타크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트

라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-(사이클로프로판카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(m-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(에틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(3-에톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-아이스프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(3-(메톡시메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-사이클로프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-메톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(S)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-(2-메톡시에틸)아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N1-((E)-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-(3-메톡시프로파노일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-에틸아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(p-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-N-(5,5-다이플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- N-(1-아이소프로필아세티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R,E)-N-(1-(4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R,Z)-N-(1-(2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(p-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-벤질-2-옥소아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,EZ)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-(트라이플루오로메틸)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

(R)-6-메틸-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-메톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-메톡시-3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-

티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(3-아세트아미도아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-클로로아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-트라이듀테리오메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설폰)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-(트라이듀테리오메틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설폰아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((S)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(2-플루오로-4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-2-(((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)메틸)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-모르폴리노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸헥트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-메틸아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,EZ)-N-(1-(2-클로로-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-모르폴리노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나

프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-

카르복스아미드;

5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R,E*)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R*)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R,Z*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R,Z*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R,E*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*R,E*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자

아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*Z)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*Z)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,*E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로판노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-아크틸로일아제티딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설폰아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-프로필페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-트라이듀테리오메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(에틸설폰)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아이소프로필피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-1-아크틸로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-아크틸로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((S)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로펜틸옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-아세틸페닐)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((R)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(S)-1-아크틸로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-N-(6-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-3-아미노-4-((3-사이클로부톡시페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

2-((1-아크틸로일피페리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(3R,5R)-tert-부틸 3-하이드록시-5-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-(사이클로펜틸옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(트랜스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

트랜스-tert-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;

(R)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나

프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(3S,4S)-tert-부틸 3-플루오로-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트;

(R)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

tert-부틸 4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;

(R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;

(R)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(3S,4S)-tert-부틸 3-메톡시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-하이드록시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-

2-카르복스아미드;

N-((3R,4R)-1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,4R)-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(시스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-N-(2-옥소피롤리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(시스-4-아크틸아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((*)E)-3-((S)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-아이소프로필피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([2,3'-바이피리딘]-4-일)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((1RS,2RS)-2-아미노사이클로헥실)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-([2,2'-바이피리딘]-4-일)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(트랜스-1-아크틸로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(메틸글리실)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-아이소프로필피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(2-아이소프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;

(R)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;

(R)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3*S,4*R)-4-아크틸아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((3*R,4*S)-4-아크틸아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-(2-플루오로페녹시)피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N1-(15-옥소-19-((3aR, 4R, 6aS)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3, 4-d]이미다졸-4-일)-4, 7, 10-트라이옥사-14-아자노나데실)-N5-((E)-4-옥소-4-(3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)글루타르아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R, EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

2-(4-아크릴로일피페리딘-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

(R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4, 5-다이하이드로-3H-1-티아-3, 5, 8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-4-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-3-카르복스아미드;

1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

1-에틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

1-메틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

(E)-4,4-다이메틸-2-(4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르보닐)펜트-2-엔니트릴;

4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르보니트릴;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(4-프로피오닐피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;

N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

(E)-1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

(E)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

1-메틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

1-에틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-((R)-1-((R)-아세티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-포르밀피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-포르밀피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피페리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-클로로프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-(아제티딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페라진-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-아크틸로일피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(p-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(1-메틸사이클로부틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

N1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로사이클로헥타[de]퀴나졸린-4-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소옥타하이드로사이클로헥타[d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드; 및

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 55

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드; 및

(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물의 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 적어도 하나의 제54항의 화합물의 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 58

제56항에 있어서, 적어도 하나의 제55항의 화합물의 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 59

브루톤 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태의 치료를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제55항으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 브루톤 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태를 앓고 있거나 이로 진단받은 대상을 치료하는 방법.

청구항 60

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 암을 치료하는 방법.

청구항 61

제64항에 있어서, 상기 암은 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 마크로글로불린혈증 또는 다발성 골수종인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 전신성 홍반성 루푸스를 치료하는 방법.

청구항 63

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 천포창 질환 또는 유사천포창 질환을 치료하는 방법.

청구항 64

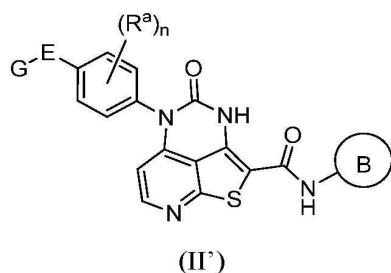
제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 류머티스성 관절염을 치료하는 방법.

청구항 65

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.

청구항 66

제1항에 있어서, 화학식 (II')의 구조를 갖는 화합물, 및 화학식 (II')의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염:



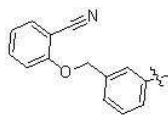
상기 식에서,

R^a 는 H, Cl, F, CH_3 및 CF_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

n 은 0 내지 2이며;

E 는 O이고;

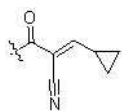
G 는 C_{3-6} 사이클로알킬; 옥세타닐; 테트라하이드로푸라닐; 테트라하이드로피라닐; 벤조푸란-7-일옥시; 피리달; CH_3 로 치환된 피리달; 페닐; 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OH, OC_{1-6} 알킬, OC_{1-6} 할로알킬, CH_2OCH_3 , $(C=O)NH_2$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원 (member)으로 치환된 페닐;



및 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

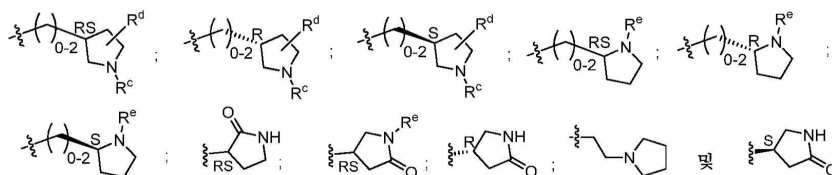
고리 B는,

(a) (여기서, R^b 는 H; C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)CH_2CH_2OCH_3$, $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$

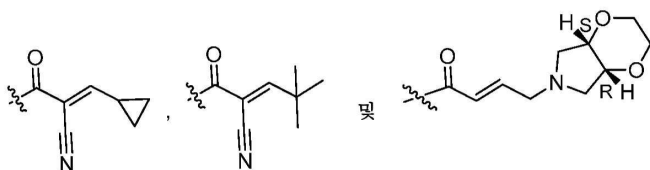


및 로 이루어진 군으로부터 선택됨);

(b)



(여기서, R^c 는 H, C_{1-6} 알킬, CN, $(C=O)C_{1-3}$ 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, C_{3-6} 사이클로알킬, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, $(C=O)CH_2CN$, CH_2 -페닐, $(C=O)CH_2Cl$, $(C=O)CH=CHCH_2NH_2$, $(C=O)CH_2CH_2OCH_3$, $(C=O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $(C=O)CH=CHCH_2OH$, $(C=O)$ -페닐, $SO_2CH=CH_2$, $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$,

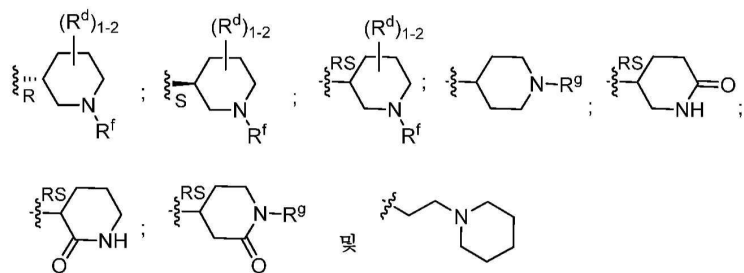


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^d 는 H, F, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^e 는 H 또는 C_{1-6} 알킬임);

(c)



(여기서, R^d 는 H, F, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^f 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; H; C_{1-6} 알킬; CN; $(C=O)C_{1-3}$ 알킬; $(C=O)C_{1-3}$ 할로알킬; $(C=O)C_{2-6}$ 알케닐; $(C=O)C_{2-6}$ 알키닐; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OH$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OCH_3$; $(C=O)H$; $(C=O)(CH_2)_{0-1}CN$; $(C=O)CH_2NH_2$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$; $(C=O)CH(CH_3)NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$; $(C=O)CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OH)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(OH)CH_2(OCH_3)$; C_{3-6} 사이클로알킬; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 아제티디닐; $(C=O)$ 옥세타닐; $(C=O)$ 테트라하이드로푸라닐; $(C=O)$ 테트라하이드로피라닐; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 피롤리디닐 (여기서, 상기 피롤리디닐은 CH_3 로 임의로 치환됨); $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 피페리디닐; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 모르폴리닐; SO_2-C_{2-6} 알케닐; SO_2C_{1-6} 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

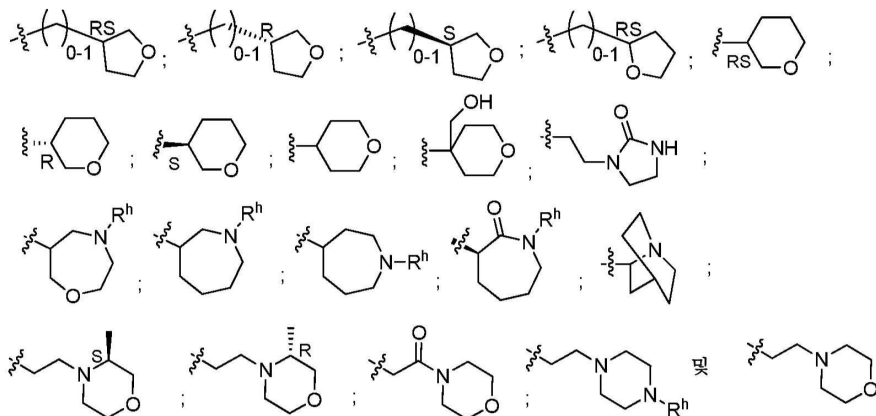
R^3 는 H, CN, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; C_{1-6} 알킬; CH_2OH ; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; OC_{1-6} 알킬; C_{1-4} 알크- NR^6R^7 ; NH_2 또는 CH_3 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; CH_3 로 치환된 옥세타닐; 1-아세틸피롤리딘-2-일; CH_2 -피롤리디닐; CH_2 -피페리디닐; $C(CH_3)_2$ -피페리디닐; CH_2 -모르폴리닐; $C(CH_3)_2$ -모르폴리닐; CH_2 -(4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NHSO_2CH_3$; $NH(C=O)C_{1-6}$ 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 는 H, C_{1-6} 알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

(d)



(여기서, R^h 는 H, CN, CH_3 및 CH_2 페닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)

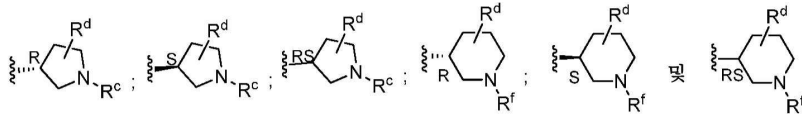
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 67

제66항에 있어서, R^a 는 H 또는 CH_3 이고; n은 1이며; E는 O이고;

G는 페닐, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 페닐이며;

고리 B는

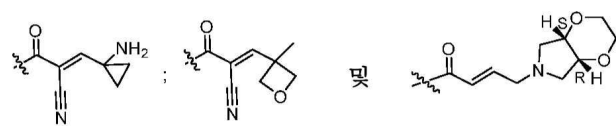


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^c 및 R^f 는 $(C=O)CH=CH_2$ 이며; R^d 는 H인 화합물.

청구항 68

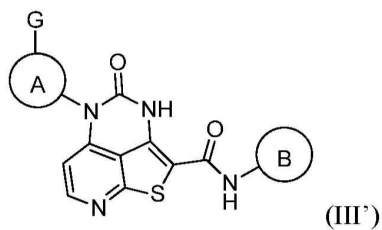
제66항에 있어서, R^f 는



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

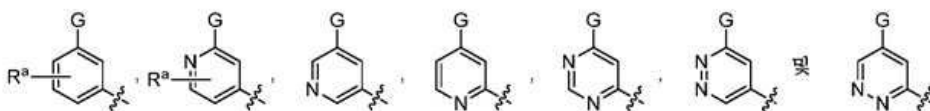
청구항 69

제1항에 있어서, 화학식 (III')의 구조를 갖는 화합물, 및 화학식 (III')의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

G-A는

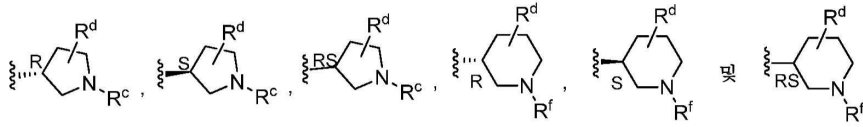


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, G는 페닐; 또는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 피리딜, 옥세탄-3-일 및 테트라하이드로-2H-피란-4-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐이며;

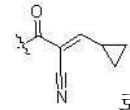
R^a 는 H 또는 CH_3 이고;

고리 B는



로 이루어진 군으로부터 선택되며;

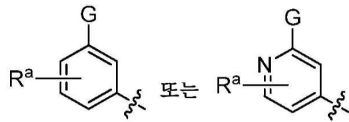
여기서, R^c 및 R^f 는 H, C_{1-6} 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ 및 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^d 는 H, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된다.



로 이루어진

청구항 70

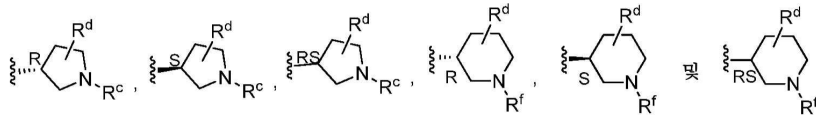
제69항에 있어서,



G-A는

G는 페닐, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 페닐이며;

고리 B는

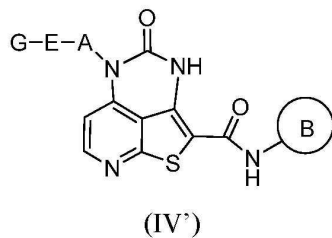


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^c 및 R^f 는 $(C=O)CH=CH_2$ 이며; R^d 는 H인 화합물.

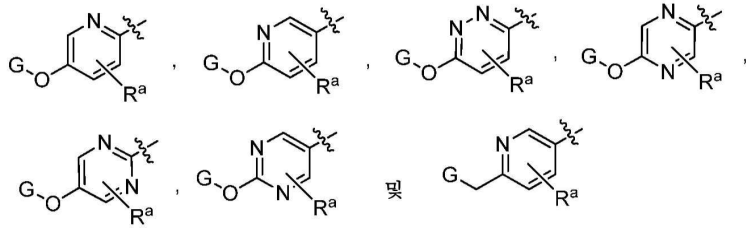
청구항 71

제1항에 있어서, 화학식 (IV')의 구조를 갖는 화합물, 및 화학식 (IV')의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

G-E-A는

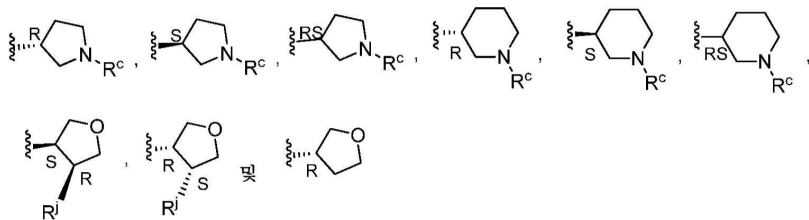


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, G는 C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 피리다진-3-일, 페닐, 및 F로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

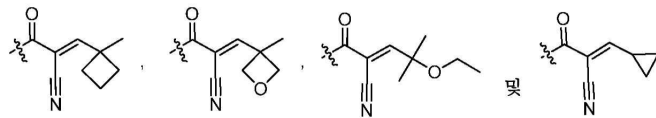
R^a는 H 또는 CH₃이고;

고리 B는



로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^c는 H, C₁₋₆알킬, (C=O)C₁₋₃알킬, (C=O)CH=CH₂, (C=O)C₁₋₆할로알킬,

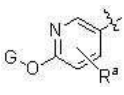


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^j는 H, NH₂ 및 NH(C=O)CH=CH₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 72

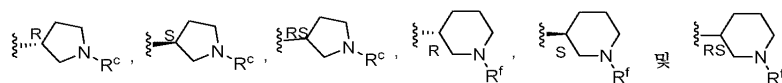
제71항에 있어서,

G-E-A는  이고;

R^a는 CH₃이며;

G는 페닐이고;

고리 B는

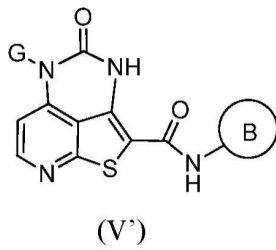


로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^c 및 R^f는 (C=O)CH=CH₂인 화합물.

청구항 73

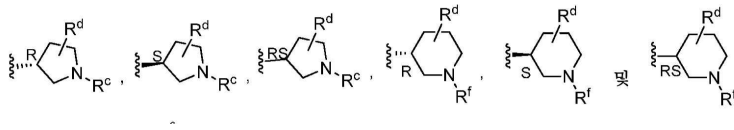
제1항에 있어서, 화학식 (V')의 구조를 갖는 화합물, 및 화학식 (V')의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

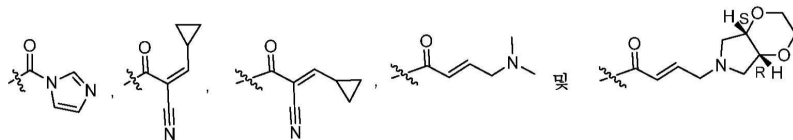
G는 C₁₋₆알킬; C₁₋₆할로알킬; 페닐; 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆알킬, OC₁₋₆할로알킬, (C=O)-C₁₋₆알킬, SF₅, OH, NH₂, N(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂ 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐; C1로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 2-메틸피리딘-3-일; 2-아이소프로필피리딘-4-일; 벤조티오펜; 나프탈레닐; 및 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 B는



로 이루어진 군으로부터 선택되며;

여기서, R^c 및 R^f는 H, C₁₋₆알킬, (C=O)C₁₋₃알킬, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂NHCH₃,



로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^d는 H 또는 OH이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 소분자 티로신 키나제 억제제에 관한 것이다.

배경 기술

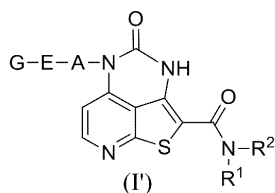
[0002] 류머티스성 관절염("RA")은 관절 내막에 침범하여, 동통성 종창을 일으켜서, 뼈침식 및 관절 변형을 가져올 수 있는 만성 자가면역 염증성 질환이다. RA는 사회적으로 상당한 충격을 주는데, 즉, 상대적으로 유병률이 높고 (미국 인구의 약 1%는 RA를 앓고 있음), 비가역적 관절 손상을 일으키며, 광범위한 동반이환율을 보인다. 많은 환자들이 현재 시판 중인 생물학적 소분자 의약품으로부터 혜택을 받지만, 대부분의 환자는 여전히 질환에 의한 만성 통증 및 염증을 앓고 있다.

[0003] 암, 특히 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 마크로글로불린혈증 및 다발성 골수종은 계속해서 환자를 괴롭히고 있다. 다른 효과적인 암 치료법이 여전히 필요하다.

- [0004] 인간 브루톤 티로신 키나제("Btk")는 비수용체 티로신 키나제의 Tec 패밀리에 속하는 약 76 kDa 단백질이다. Tec 키나제는 포유류 세포에서 두 번째로 큰 세포질 티로신 키나제 패밀리를 형성하는데, 이는 BTK 이외에, 4개의 다른 구성원으로 이루어진다: 이파니머스(eponymous) 키나제 TEC, ITK, TXK/RLK 및 BMX. Tec 키나제는 척주동물 전체에 걸쳐서 진화적으로 보존되어 있다. 이들은 더 큰 Src 및 Syk 키나제 패밀리와 관련이 있지만, 구조적으로 상이하다. Tec 패밀리의 단백질은 조혈조직에 다량으로 발현되며, 포유동물의 혈액과 내피세포의 성장과 분화에 중요한 역할을 한다.
- [0005] 당업계에서 기재된 IHC 연구로부터의 Btk 발현에 기초하여, Btk 억제에 의해, B 세포, 대식세포, 비만세포, 과골세포 및 혈소판 미세입자와 관련된 상태를 조절할 수 있다. 문헌[Corneil, O.B., et al. Curr. Top. Microbiol. Immunol. *BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 2015 Sept. 5]. RA에서의 B 세포의 역할은 리툭시맙(Rituximab)TM으로 B 세포의 고갈 시에 클리닉에서 제시된 치료 효과에 의해 지지된다. 자가반응성 항체가 활막염에 중요한 역할을 하기 때문에, B 세포 구획의 치료 조절은 RA를 조기에 치료하고 질환을 초기 단계에서 잠재적으로 조절하는 매력적인 메커니즘이다. 콜라겐 유발 관절염(CIA)과 같은 류마티스 모델에 있어서의 B 세포의 고갈은 관절염의 진행을 예방한다. 문헌[Svensson, et al. (1998) B cell-deficient mice do not develop type II collagen-induced arthritis (CIA). *Clin Exp Immunol* 111, 521-526].
- [0006] 전임상 모델에서의 Btk 억제제의 사용은 RA와 관련된 B 세포 생물학에서의 Btk의 역할을 지지한다. Btk 억제제는 초기 단계 및 후속 B 세포 증식에서 항원 수용체 유도된 신호 전달을 차단한다. 또한, CD80 및 CD86 및 MHC-II와 같은 부자극 분자의 상향 조절 및 항원의 내재화와 같은 항원 제시 기능의 중요한 측면이 Btk 억제제로 차단될 수 있다(문헌[Kenny, E. F., et al. (2013) *PLoS One* 8, e74103]). Btk 억제제는 예방적으로 또는 완전히 치료적으로 투여되는지의 여부에 관계없이, 다양한 설치류 관절염 모델에서 효능을 나타낸다(문헌[Di Paolo, J. A., et al. *Nat Chem Biol* (2011) 7, 41-50]; 문헌[Liu, L., et al. (2011) *J Pharmacol Exp Ther* 338, 154-163]; 문헌[Honigberg, L. A., et al. (2010) *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 13075-13080]; 문헌[Evans, E. K., et al. (2013) *J Pharmacol Exp Ther* 346, 219-228]). 질환 증상을 개선시키는 것 외에도, Btk 억제는 자가항체 생산 및 아이소타입 스위칭뿐만 아니라, 소의 콜라겐으로부터 설치류의 콜라겐으로 확산되는 에피토프를 감소시킨다. 또한, Btk 억제는 염증을 일으킨 발 조직병리에 의해 평가된 염증 스코어의 현저한 감소를 나타낸다. 아울러, 이러한 데이터는 B 세포가 중요한 역할을 하는 염증성 자가면역 질환에서 Btk 억제제를 테스트하기 위한 이론적 근거를 제공한다. 게다가, Btk는 외부 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 발렌스트롬 마크로글로불린혈증과 같은 B 세포 악성종양의 치료에 승인된 비가역적 공유결합 억제제(ICI) 이브루티닙과 함께, 혈액 악성종양의 치료를 위한 임상적으로 입증된 표적이다(문헌[Hendriks, R. W., et al. (2014) *Nat Rev Cancer* 14, 219-232]).
- [0007] 다양한 면역학적 종양학적 경로에서의 Btk의 역할을 고려하여, Btk 억제제가 필요하다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 동위원소 변형체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



- [0009]
- [0010] 상기 식에서,
- [0011] R¹은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;
- [0012] R²는 -C₀₋₆알킬-피페리디닐; -C₀₋₆알킬-피롤리디닐; -C₀₋₆알킬-옥사제파닐; -C₀₋₆알킬-아제티디닐; -C₀₋₆알킬-아지리디닐; -C₀₋₆알킬-아제파닐; -C₀₋₆알킬-퀴누클리디닐; -C₀₋₆알킬-이미다졸리디닐; -C₀₋₆알킬-피페라지닐; -C₀₋₆알킬-

르폴리닐; $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로피라닐; 또는 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로푸라닐이며, 여기서 R^2 는 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=C(R^4)(R^5)$; $-C(O)-C(R^3)=C(R^4)(R^5)$; 옥소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NR^6R^7$; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-OH; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알카릴; $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬; $-SO_2-C_{2-6}$ 알케닐; $-C(O)H$; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐; $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴; $-C(O)$ -헤테로아릴; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2-C_{1-6} 알킬; $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬 (여기서, $-C_{1-6}$ 알크-는 $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-NR^6R^7$ 으로 임의로 치환됨); 및 $-C(O)-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬 (여기서, -알크-는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0013] 여기서, R^3 는 H; $-CN$; 할로젠; $-C_{1-6}$ 할로알킬; 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0014] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크- C_{3-6} 사이클로알킬; $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬; $-C_{1-6}$ 알크-OH; $-C_{0-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-NH- C_{0-6} 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-NH SO_2-C_{1-6} 알킬; $-C_{1-6}$ 알크- SO_2-C_{1-6} 알킬; $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬; 또는 -링커-PEG-비오틴이고;

[0015] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C(O)H$ 또는 $-CN$ 이며;

[0016] R^8 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0017] A는 결합(bond), 피리딜; 페닐; 나프탈레닐; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 할로젠으로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 벤조티오펜; 또는 피라졸릴이며; 여기서 A는 $-C_{1-6}$ 알킬; 할로젠; $-SF_5$; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬; 및 $-C_{1-6}$ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0018] E는 $-O-$; 결합; $-C(O)-NH-$; $-CH_2-$; 또는 $-CH_2-O-$ 이며;

[0019] G는 H; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; -페닐; -티오펜; $-C_{1-6}$ 알킬; -피리미디닐; -피리딜; -피리다지닐; -벤조푸라닐; $-C_{1-6}$ 할로알킬; -산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬; -페닐- CH_2-O -페닐; $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-NR^6R^7$; $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; 또는 $-OH$ 이고; 여기서, 페닐; 티오펜; 피리미디닐; 피리딜; 피리다지닐; 또는 벤조푸라닐은 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-OC_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-CN$; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-NR^6R^7$; 및 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0020] 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물도 기재되어 있다. 화학식 I의 화합물을 사용하는 방법도 본 발명의 범위 내에 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명은 하기 용어 해설 및 최종 실시예를 비롯하여, 하기 설명을 참조함으로써 더욱 충분히 이해될 수 있다. 명확함을 위해, 별개의 측면과 관련하여 본 명세서에 기재된 본 발명의 조성물 및 방법의 소정 특징이 단일 측면에서 조합되어 제공될 수도 있음을 이해하여야 한다. 역으로, 간결함을 위해, 단일 측면과 관련하여 본 명세서에 기재된 본 발명의 조성물 및 방법의 다양한 특징이 개별적으로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다.

[0022] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 사용되는 경우,쇄의 탄소 원자수가 1 내지 12 (" C_{1-12} "), 바람

직하계는 탄소 원자수가 1 내지 6 (C_{1-6})인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 알킬기의 예로는 메틸 (Me, C_1 알킬), 에틸 (Et, C_2 알킬), n-프로필 (C_3 알킬), 아이소프로필 (C_3 알킬), 부틸 (C_4 알킬), 아이소부틸 (C_4 알킬), sec-부틸 (C_4 알킬), tert-부틸 (C_4 알킬), 펜틸 (C_5 알킬), 아이소펜틸 (C_5 알킬), tert-펜틸 (C_5 알킬), 헥실 (C_6 알킬), 아이소헥실 (C_6 알킬), 및 당해 기술분야에 있어서의 통상의 기술 및 본 명세서에 주어진 교시내용을 고려하여, 상술한 예 중 어느 하나와 동등한 것으로 간주되는 기를 들 수 있다.

[0023] 탄소 원자의 범위, 예를 들어, C_{1-6} 가 사용되는 경우, 탄소 원자의 모든 범위 및 탄소 원자의 개별 개수가 포함된다. 예를 들어, " C_{1-3} "는 C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-3} , C_1 , C_2 및 C_3 를 포함한다.

[0024] 용어 " C_{1-6} 알크"는 탄소 원자수가 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 지방족 링커를 지칭하며, 예를 들어, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ 및 $-C(CH_3)_2-$ 를 포함한다. 용어 " $-C_0$ 알크-"는 결합을 지칭한다. 일부 측면에서, C_{1-6} 알크는 옥소기 또는 $-OH$ 기로 치환될 수 있다.

[0025] 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 탄소 원자수가 2 내지 12 (C_{2-12}), 바람직하게는 탄소 원자수가 2 내지 6 (C_{2-6})인 직쇄상 또는 분지쇄상 탄소쇄를 지칭하며, 여기서 탄소쇄는 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 이중 결합을 포함한다. 예를 들어, 알케닐 부분은 알릴, 1-프로펜-3-일, 1-부텐-4-일, 프로파-1,2-다이엔-3-일 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0026] 용어 "알킬닐"은 단독으로 또는 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 탄소 원자수가 2 내지 12 (C_{2-12}), 바람직하게는 탄소 원자수가 2 내지 6 (C_{2-6})인 직쇄상 또는 분지쇄상 탄소쇄를 지칭하며, 여기서 탄소쇄는 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 삼중 결합을 포함한다. 예를 들어, 알킬닐 부분은 비닐, 1-프로핀-3-일, 2-부틴-4-일 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0027] 용어 "아릴"은 탄소 원자수가 6 내지 10 (C_{6-10})인 탄소환식 방향족 기, 예컨대 페닐, 나프틸 등을 지칭한다.

[0028] 용어 "사이클로알킬"은 탄소 원자수가 3 내지 10 (C_{3-10}), 바람직하게는 탄소 원자수가 3 내지 6 (C_{3-6})인 모노사이클릭 비방향족 탄화수소기를 말한다. 사이클로알킬기의 예로는 예를 들어, 사이클로프로필 (C_3), 사이클로부틸 (C_4), 사이클로펜틸 (C_5), 사이클로헥실 (C_6), 1-메틸사이클로프로필 (C_4), 2-메틸사이클로펜틸 (C_4), 아다만타닐 (C_{10}) 등을 들 수 있다.

[0029] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 임의의 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화 고리 구조를 나타낸다. 헤테로사이클로알킬기는 고리의 어떤 헤테로원자 또는 탄소 원자에도 부착되어, 그 결과 안정한 구조가 될 수 있다. 적절한 헤테로사이클로알킬기의 예로는 아제파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 다이옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 다이옥사닐, 모르폴리닐, 다이티아닐, 티오모르폴리닐, 옥사제파닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 헥사하이드로-5H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤릴, 벤조[d][1,3]다이옥솔릴 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0030] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 4개 이하의 헤테로원자뿐만 아니라, 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리 구조를 나타낸다. 헤테로아릴 고리는 총 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는 피롤릴, 푸릴, 티오펜 (티에닐), 옥사졸릴, 이미다졸릴, 푸라졸릴, 아이속사졸릴, 아이소티아졸릴, 트라이아졸릴, 티아다리아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라닐, 푸라자닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 아이소인돌리닐, 인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 아이소티아졸릴, 시놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

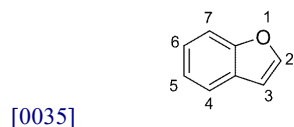
[0031] 용어 "할로젠"은 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다. 용어 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

[0032] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 부분을 말한다. 하나의 예시적인 치환기는 플루오로이다. 본 발명의 바람직한 할로알킬기는 트라이플루오로메틸기와 같은 트라이할로

겐화 알킬기를 포함한다.

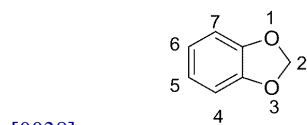
[0033] 용어 "옥소"는 동일한 탄소 원자의 2개의 수소가 카르보닐로 치환된 =O 부분을 지칭한다. 예를 들어, 옥소 치환된 피롤리딘 부분은 피롤리딘-2-온 부분 또는 피롤리딘-3-온 부분일 수 있다.

[0034] 용어 "벤조푸라닐"은 하기 부분을 나타낸다:

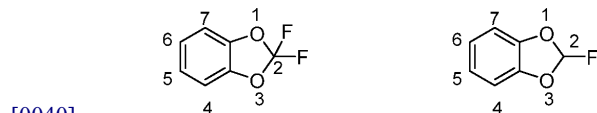


[0036] 벤조푸라닐 부분은 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

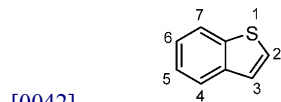
[0037] 용어 "벤조[d][1,3]다이옥솔릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0039] 벤조[d][1,3]다이옥솔릴 부분은 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다. "벤조[d][1,3]다이옥솔릴 부분이 할로겐으로 치환되는" 그러한 측면에서, 하기 부분이 바람직하다:



[0041] 용어 "벤조티오펜일"은 하기 부분을 나타낸다:



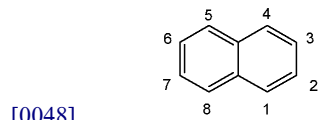
[0043] 벤조티오펜일 부분은 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0044] 용어 "페닐"은 하기 부분을 나타낸다:



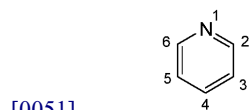
[0046] 페닐 부분은 어느 하나의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0047] 용어 "나프탈레닐" (즉, 나프틸)은 하기 부분을 나타낸다:



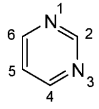
[0049] 나프탈레닐 부분은 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0050] 용어 "피리딜"은 하기 부분을 나타낸다:



[0052] 피리딜 부분은 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

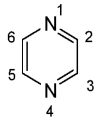
[0053] 용어 "피리미디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0054]

[0055] 피리미디닐 부분은 2-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

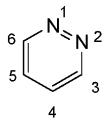
[0056] 용어 "피라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0057]

[0058] 피라지닐 부분은 2-, 3-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

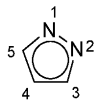
[0059] 용어 "피리다지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0060]

[0061] 피리다지닐 부분은 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

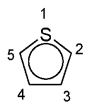
[0062] 용어 "피라졸릴"은 하기 부분을 나타낸다:



[0063]

[0064] 피라졸릴 부분은 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

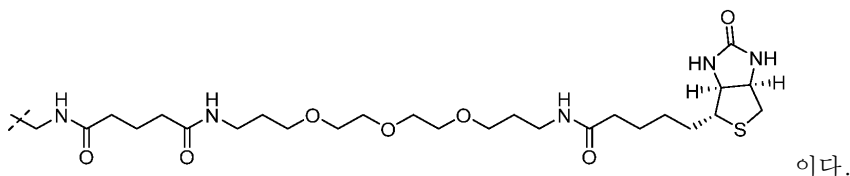
[0065] 용어 "티오펜일"은 하기 부분을 나타낸다:



[0066]

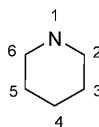
[0067] 티오펜일 부분은 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0068] 용어 "링커-PEG-비오틴"은 -링커-PEG-CH₂-NH-비오틴을 포함하는 부분을 말한다. 링커-PEG-비오틴 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 어느 하나의 방법에 따라 사용될 수 있다. 대안적으로, 링커-PEG-비오틴 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 당업계에서 공지된 방법에 따라 진단 프로브로서 사용될 수 있다. 바람직한 링커가 당업계에 공지되어 있으며, 링커 -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₃-C(O)-NH-CH₂-가 특히 바람직하다. 바람직한 PEG 부분은 적어도 2 내지 3개의 반복 -CH₂-CH₂-O- 부분을 포함한다. 바람직한 링커-PEG-비오틴 부분은



[0069]

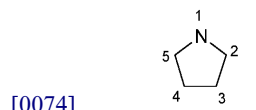
[0070] 용어 "피페리디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0071]

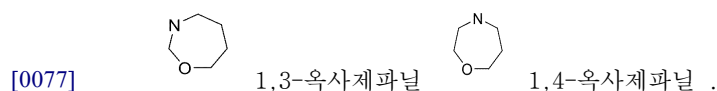
[0072] 본 발명에서, R^2 가 C₀알크-피페리디닐 부분인 경우, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C₀알크-피페리디닐 부분인 경우, 임의의 고리 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C₁₋₆알크-피페리디닐 부분인 경우, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 피페리디닐 부분이 치환기인 경우, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0073] 용어 "피롤리디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0075] 본 발명에서, R^2 가 C₀알크-피롤리디닐 부분인 경우, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C₀알크-피롤리디닐 부분인 경우, 임의의 고리 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C₁₋₆알크-피롤리디닐 부분인 경우, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 피롤리디닐 부분이 치환기인 경우, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0076] 용어 "옥사제파닐"은 1개의 고리 질소 원자 및 1개의 고리 산소 원자를 갖는 7원 헤테로사이클로알킬 부분을 말한다. 예로는 1,3-옥사제파닐 및 1,4-옥사제파닐 부분을 포함한다:



[0078] 본 발명에서, R^2 가 C₀알크-옥사제파닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C₀알크-옥사제파닐 부분인 경우, 임의의 고리 질소 또는 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C₁₋₆알크-옥사제파닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 옥사제파닐 부분이 치환기인 경우, 임의의 고리 탄소 원자를 통해서나 질소 원자를 통해 부착될 수 있다.

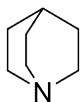
[0079] 용어 "아지리디닐"은 1개의 고리 질소를 갖는 3원 헤테로사이클로알킬 부분을 나타낸다. 본 발명에서, R^2 가 C₀알크-아지리디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C₁₋₆알크-아지리디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 아지리디닐 부분이 치환기인 경우, 임의의 탄소 원자를 통해서나 질소 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0080] 용어 "아제티디닐"은 1개의 고리 질소를 갖는 4원 헤테로사이클로알킬 부분을 나타낸다. 본 발명에서, R^2 가 C₀알크-아제티디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C₁₋₆알크-아제티디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C₁₋₆알크-아제티디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 아제티디닐 부분이 치환기인 경우, 임의의 탄소 원자를 통해서나 질소 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0081] 용어 "아제파닐"은 1개의 고리 질소를 갖는 7원 헤테로사이클로알킬 부분을 나타낸다. 본 발명에서, R^2 가 C₀알크-아제파닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측

면에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-아제파닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-아제파닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 아제파닐 부분이 치환기인 경우, 임의의 탄소 원자를 통해서나 질소 원자를 통해 부착될 수 있다.

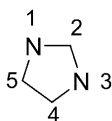
[0082] 용어 "퀴누클리디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0083] .

[0084] 본 발명에서, R^2 가 퀴누클리디닐 부분인 경우 또는 퀴누클리디닐 부분이 치환기인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다.

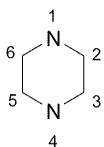
[0085] 용어 "이미다졸리디닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0086] .

[0087] 본 발명에서, R^2 가 C_0 알크-이미다졸리디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-이미다졸리디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-이미다졸리디닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 이미다졸리디닐 부분이 치환기인 경우, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

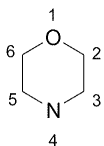
[0088] 용어 "피페라지닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0089] .

[0090] 본 발명에서, R^2 가 C_0 알크-피페라지닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-피페라지닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-피페라지닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 피페라지닐 부분이 치환기인 경우, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0091] 용어 "모르폴리닐"은 하기 부분을 나타낸다:



[0092] .

[0093] 본 발명에서, R^2 이 C_0 알크-모르폴리닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에

부착될 수 있다. 다른 측면에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-모르폴리닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 본 발명에서, R^2 가 C_{1-6} 알크-모르폴리닐 부분인 경우, 고리 탄소 원자 또는 질소 고리 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 모르폴리닐 부분이 치환기인 경우, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6 위치의 원자 중 어느 하나를 통해 부착될 수 있다.

[0094] 용어 "테트라하이드로피라닐"은 1개의 고리 산소를 갖는 6원 헤테로사이클로알킬 부분을 나타낸다. 테트라하이드로피라닐 부분은 고리 상의 임의의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0095] 용어 "테트라하이드로푸라닐"은 1개의 고리 산소를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬 부분을 나타낸다. 테트라하이드로푸라닐 부분은 고리 상의 임의의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 용어 "화학식 I의 화합물(들)"은 "화학식 I"의 화합물 및 화학식 I의 어느 하나의 하위 화합물을 포함한다.

[0097] 본 발명의 범위 내에서, 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE), 다이아이소프로필 에테르 (DIPE), 아세트산에틸, 아세트산아이소프로필, 아이소프로필 알코올, 메틸 아이소부틸 케톤 (MIBK), 메틸 에틸 케톤 (MEK), 아세톤, 니트로메탄, 테트라하이드로푸란 (THF), 다이클로로메탄 (DCM), 다이옥산, 헵탄, 톨루엔, 아니솔, 아세토니트릴 등을 사용하여 생성물 형성 또는 분리 과정 시에 형성된다. 한 측면에서, 용매화물은 클래스 (Class) 3의 용매(들)를 사용하여 형성되지만, 이에 한정되지 않는다. 용매의 카테고리는 예를 들어, 문헌[the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에 정의되어 있다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 일부 실시 형태에서, 기재된 화합물의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 편리하게도 본 명세서에 기재된 방법에서 제조되거나 형성된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 용매화물은 무수물이다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 비용매화 형태로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 비용매화 형태로 존재하며, 무수물이다.

[0098] "약제학적으로 허용가능한"은 동물, 특히 인간에서 사용하기 위한, 연방 또는 주정부의 규제 기관, 또는 미국 이외의 국가의 대응 기관, 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 승인된 약전에 언급된 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있는 것을 의미한다.

[0099] "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능하고, 모 화합물의 원하는 약리 활성을 지니는 본 발명의 화합물의 염을 말한다. 특히, 이러한 염은 비독성 염이며, 무기 또는 유기 산부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 (1) 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 사용하여 형성되거나; 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄페설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, mycon산 등을 사용하여 형성되는 산부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되거나; 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위결합을 할 때에 형성되는 염을 포함한다. 염은 추가로 단지 일례로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하며; 화합물이 염기성 작용기를 포함하는 경우, 비독성 유기산 또는 무기산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0100] "약제학적으로 허용가능한 비히클"은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 비독성이면서 생물학적 내성을 나타내며, 그 밖에 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 생리학적 조성물에 첨가되거나, 아니면 약제의 투여를 촉진시키도록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성을 갖는 불활성 물질을 말한다. 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있

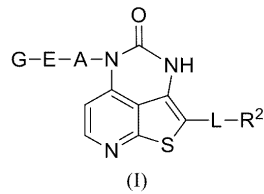
다.

- [0101] "대상"은 인간을 포함한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0102] 질환 또는 장애의 "치료하는" 또는 "치료"는 일 실시 형태에서, 질환 또는 장애를 개선시키는 (즉, 질환의 발생 또는 적어도 하나의 이의 임상 증상을 저지시키거나 감소시키는) 것을 말한다. 다른 실시형태에서 "치료하는" 또는 "치료"는 대상에 의해 인식될 수 없는 적어도 하나의 신체적 파라미터를 개선시키는 것을 말한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리적으로 (예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다를 조절하는 것을 말한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 말한다.
- [0103] "본 발명의 화합물" 및 등가의 표현은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 포함하며, 이러한 표현은 문맥에 따라 허용되는 경우, 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은 그 자체가 청구되어 있는지의 여부에 관계없이 문맥에 따라 허용되는 경우 이의 염 및 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0104] 본 명세서에 사용되는 용어 "동위원소 변형체"는 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서의 비정상적인 비율의 동위원소를 포함하는 이러한 화합물을 말한다. 예를 들어, 화합물의 "동위원소 변형체"는 방사성 동위원소로 표지될 수 있으며, 즉, 하나 이상의 비방사성 동위원소, 예를 들어 중수소 (^2H 또는 D), 탄소-13 (^{13}C), 질소-15 (^{15}N) 등을 함유한다. 이러한 동위원소 치환이 행해지는 화합물에서, 하기 원자가 존재하는 경우, 예를 들어 수소가 $^2\text{H}/\text{D}$ 가 될 수 있거나, 탄소가 ^{13}C 가 될 수 있거나, 질소가 ^{15}N 이 될 수 있도록 변화할 수 있으며, 이러한 원자의 존재 및 배치가 당해 기술 분야 내에서 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 마찬가지로, 본 발명은 예를 들어, 얻어진 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용될 수 경우에, 방사성 동위원소를 이용한 동위원소 변형체의 제조를 포함할 수 있다. 방사성 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물은 진단법, 예컨대 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영 (SPECT)에 사용될 수 있다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 는 이들의 용이한 혼입 및 측석의 검출 방법에 특히 유용하다. 게다가, 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로 치환되고, 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 연구에 유용한 화합물이 제조될 수 있다.
- [0105] 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형체 - 방사성 또는 비방사성 - 는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0106] 또한 동일한 분자식을 가지나 이들의 원자의 결합 특성 또는 결합 순서 또는 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 화합물이 "이성질체"로 명명되는 것으로 이해되어야 한다. 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체 이성질체", 예를 들어 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 회전장애 이성질체로 명명된다,
- [0107] 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체 이성질체"로 명명되며, 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체 이성질체는 "거울상 이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합되어 있는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 칸-프렐로그의 R- 및 S 순위 결정 규칙 (R- and S-sequencing rules of Cahn and Prelog)이나, 분자가 편광면을 회전시키는 방법에 의해 기술되며, 우선성 또는 좌선성 (즉, 각각 (+) 또는 (-) 이성질체)으로 나타낸다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 명명된다.
- [0108] "회전장애 이성질체"는 단일 결합 주위의 부자유 회전으로 인해 발생하는 입체 이성질체를 지칭한다.
- [0109] "호변 이성질체"는 상호 교환가능한 형태의 특정 화합물 구조로 되어 있으며, 수소 원자 및 전자의 치환에 따라 변화하는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2개의 구조는 π 전자 및 원자 (통상 H)의 이동을 통해 평형 상태로 될 수 있다. 예를 들어, 에놀 및 케톤은 산 또는 염기와의 처리에 의해 신속하게 상호 전환될 수 있기 때문에, 호변 이성질체이다. 호변 이성질 현상의 또 하나의 예는 마찬가지로, 산 또는 염기와의 처리에 의해 형성되는 페닐 니트로메탄의 아시형 및 니트로형이다.
- [0110] 호변 이성질체는 대상으로 하는 화합물의 최적 화학 반응성 및 생물 활성의 달성과 관련될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서, 이러한 화합물은 개별 (R) 또는 (S)

입체 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.

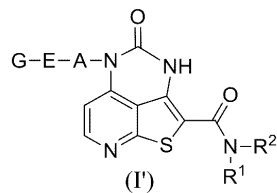
[0112] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 명세서 및 청구범위에서의 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별 거울상 이성질체 및 이들의 혼합물, 이들의 라세미 혼합물 또는 다른 것들을 포함하고자 한다. 본 발명에서, 본 명세서에 기재된 임의의 구조에서 탄소, 산소 또는 질소 원자 상에 나타나는 임의의 개방 원자가는 수소 원자의 존재를 나타낸다. 키랄 중심이 구조 내에 존재하지만, 그 중심에 대해 특정한 입체 화학이 나타나지 않는 경우, 개별적으로 또는 혼합물로서의 두 거울상 이성질체는 그 구조에 의해 포함된다. 입체 이성질체의 입체화학 결정 및 분리 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0113] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



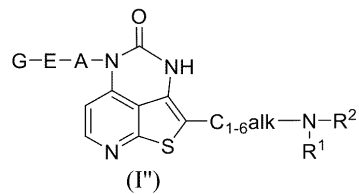
[0114]

[0115] 상기 식에서, L은 $-C(O)NR^1-$, $-C_{1-6}알크-NR^1-$, 결합 또는 $-NR^1-C(O)-$ 이다. 바람직한 실시 형태에서, L은 화학식 I'의 화합물에 상응하는 $-C(O)NR^1-$ 이다:



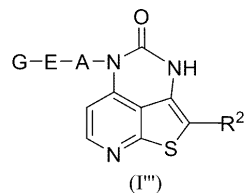
[0116]

[0117] 다른 측면에서, L은 화학식 I''의 화합물에 상응하는 $-C_{1-6}알크-NR^1-$ 이다:



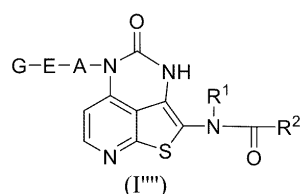
[0118]

[0119] 다른 측면에서, L은 화학식 I'''의 화합물에 상응하는 결합이다:



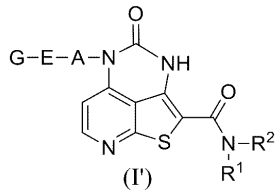
[0120]

[0121] 다른 측면에서, L은 화학식 I''''의 화합물에 상응하는 $-NR^1-C(O)-$ 이다:



[0122]

[0123] 본 발명의 바람직한 실시 형태는 화학식 (I')을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0124]

[0125] 상기 식에서,

[0126] R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0127] R^2 는 $-C_{0-6}$ 알크-피페리디닐; $-C_{0-6}$ 알크-피롤리디닐; $-C_{0-6}$ 알크-옥사제파닐; $-C_{0-6}$ 알크-아제티디닐; $-C_{0-6}$ 알크-아지리디닐; $-C_{0-6}$ 알크-아제파닐; $-C_{0-6}$ 알크-퀴누클리디닐; $-C_{0-6}$ 알크-이미다졸리디닐; $-C_{0-6}$ 알크-피페라지닐; $-C_{0-6}$ 알크모르폴리닐; $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로피라닐; 또는 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로푸라닐이며, 여기서 R^2 는 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; 옥소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NR^6R^7$; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-OH; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알카릴; $-SO_2-C_{1-6}$ 알킬; $-SO_2-C_{2-6}$ 알케닐; $-C(O)H$; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐; $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴; $-C(O)$ -헤테로아릴; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2-C_{1-6} 알킬; $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬 (여기서, $-C_{1-6}$ 알크-는 $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-NR^6R^7$ 으로 임의로 치환됨); 및 $-C(O)-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬 (여기서, -알크-는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0128] 여기서, R^3 는 H; $-CN$; 할로젠; $-C_{1-6}$ 할로알킬; 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0129] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크- C_{3-6} 사이클로알킬; $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬; $-C_{1-6}$ 알크-OH; $-C_{0-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-NH- C_{0-6} 알크-O- C_{1-6} 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-NHSO₂- C_{1-6} 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-SO₂- C_{1-6} 알킬; $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬; 또는 -링커-PEG-비오틴이고;

[0130] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C(O)H$ 또는 $-CN$ 이며;

[0131] R^8 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0132] A는 결합, 페닐; 나프탈레닐; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 할로젠으로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 벤조티오펜; 또는 피라졸릴이며; 여기서, A는 $-C_{1-6}$ 알킬; 할로젠; $-SF_5$; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬; 및 $-C_{1-6}$ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

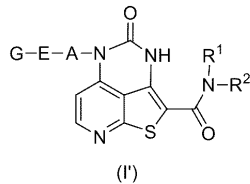
[0133] E는 -O-; 결합; $-C(O)-NH-$; $-CH_2-$; 또는 $-CH_2-O-$ 이며;

[0134] G는 H; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; -페닐; -티오펜; $-C_{1-6}$ 알킬; -피리미디닐; -피리딜; -피리다지닐; -벤조푸라닐; $-C_{1-6}$ 할로알킬; -산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬; -페닐- CH_2-O -페닐; $-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬; $-NR^6R^7$; $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; 또는 -OH이고; 여기서, 페닐; 티오펜; 피리미디닐; 피리딜; 피리다지닐; 또는 벤조푸라닐은 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-OC_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-CN$; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬;

$-C(O)-NR^6R^7$; 및 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0135] 화학식 I'의 입체 이성질체 및 동위원소 변형체도 본 발명의 범위 내에 있다. 화학식 I'의 약제학적으로 허용 가능한 염도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0136] 본 발명은 바람직하게는 화학식 (I')의 화합물에 관한 것이다:



[0137]

[0138] 상기 식에서,

[0139] R^1 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0140] R^2 는 C_{0-2} 알크-피페리디닐; C_{0-2} 알크-피롤리디닐; 옥사제파닐; 아제티디닐; 아제파닐; 퀴누클리디닐; C_2 알크-이미다졸리디닐; C_2 알크-피페라지닐; C_2 알크-모르폴리닐; 테트라하이드로피라닐; 및 C_{0-1} 알크-테트라하이드로푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^2 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; 옥소; 할로젠; OH; NH_2 ; CN; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알크-OH; OC_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; SO_2C_{1-6} 알킬; SO_2-C_{2-6} 알케닐; C_{1-2} 알크-아릴; $(C=O)H$; $(C=O)C_{1-6}$ 알킬; $(C=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $(C=O)-C_{2-6}$ 알케닐; $(C=O)-C_{2-6}$ 알키닐; $(C=O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; $(C=O)$ -페닐; $(C=O)$ -이미다졸릴; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크CN; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크-OH; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2C_{1-6} 알킬; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $(C=O)-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬 (여기서, $-C_{1-6}$ 알크-는 OH, OC_{1-6} 알킬 또는 NR^6R^7 으로 임의로 치환됨); $(C=O)C_{0-1}$ 알크-헤테로사이클로알킬 (여기서, -알크-는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환됨); 및 $NH(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0141] 여기서, R^3 는 H, CN, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0142] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; C_{1-6} 알킬; CH_2OH ; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; OC_{1-6} 알킬; C_{1-4} 알크- NR^6R^7 ; NH_2 또는 CH_3 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; CH_3 로 치환된 옥세타닐; 1-아세틸피롤리딘-2-일; CH_2 -피롤리디닐; CH_2 -피페리디닐; $C(CH_3)_2$ -피페리디닐; CH_2 -모르폴리닐; $C(CH_3)_2$ -모르폴리닐; CH_2 -(4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NHSO_2CH_3$; $NH(C=O)C_{1-6}$ 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0143] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, $(C=O)H$ 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0144] A는 결합, 페닐; 나프탈레닐, 피리딜; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 벤조티오펜; 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, A는 C_{1-6} 알킬, 할로젠, OC_{1-6} 알킬, $(C=O)C_{1-6}$ 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

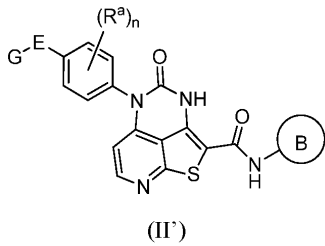
[0145] E는 -O-, 결합, $(C=O)-NH$, CH_2 및 CH_2-O 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0146] G는 H, C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; NR^6R^7 ; SO_2C_{1-6} 알킬; OH; C_{3-6} 사이클로알킬; 페닐; 티오펜; 피리미디닐; 피리딜; 피리다지닐; 벤조푸라닐; 산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬; 페닐- CH_2-O -페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, 페닐, 티오펜, 피리미디닐, 피리딜, 피리다지닐 또는 벤조푸라닐

은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆알킬, OC₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, CN, OH, NH₂, N(CH₃)₂, C₁₋₆알크-OC₁₋₆알킬, SO₂C₁₋₆알킬, (C=O)-NR^{6,7}, SF₅ 및 (C=O)C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0147] 화학식 I'의 입체 이성질체 및 동위원소 변형체, 약제학적으로 허용가능한 염, N-옥사이드 및 용매화물도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0148] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (II')의 화합물, 및 이의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0149]

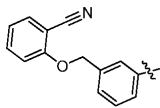
[0150] 상기 식에서,

[0151] R^a는 H, Cl, F, CH₃ 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0152] n은 0 내지 2이며;

[0153] E는 0이고;

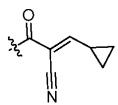
[0154] G는 C₃₋₆사이클로알킬; 옥세타닐; 테트라하이드로푸라닐; 테트라하이드로피라닐; 벤조푸란-7-일옥시; 피리딜; CH₃로 치환된 피리딜; 페닐; 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, OH, OC₁₋₆알킬, OC₁₋₆할로알킬, CH₂OCH₃, (C=O)NH₂ 및 C₃₋₆사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원 (member)으로 치환된 페닐;



및 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

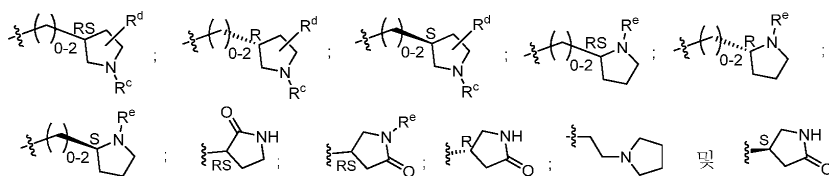
[0155] 고리 B는,

[0156] (a) (여기서, R^b는 H; C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂CH₂OCH₃, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃ 및



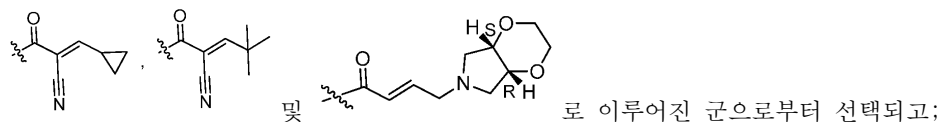
로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0157] (b)



[0158]

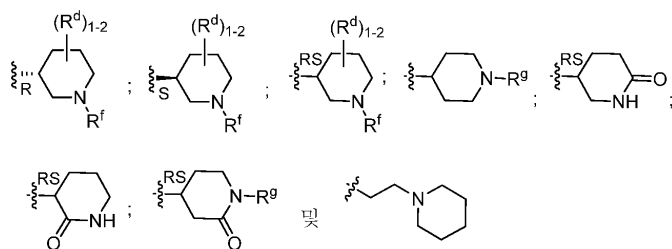
[0159] (여기서, R^c는 H, C₁₋₆알킬, CN, (C=O)C₁₋₃알킬, (C=O)CH=CH₂, C₃₋₆사이클로알킬, (C=O)CH₂NH₂, (C=O)CH₂NH(CH₃), (C=O)CH₂N(CH₃)₂, (C=O)CH₂CN, CH₂-페닐, (C=O)CH₂Cl, (C=O)CH=CHCH₂NH₂, (C=O)CH₂CH₂OCH₃, (C=O)CH=CHCH₂NH(CH₃), (C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, (C=O)CH=CHCH₂OH, (C=O)-페닐, SO₂CH=CH₂, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃,



[0160] R^d 는 H, F, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0161] R^e 는 H 또는 C_{1-6} 알킬임);

[0162] (c)



[0163] (여기서, R^d 는 H, F, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0165] R^f 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; H; C_{1-6} 알킬; CN; $(C=O)C_{1-3}$ 알킬; $(C=O)C_{1-3}$ 할로알킬; $(C=O)C_{2-6}$ 알케닐; $(C=O)C_{2-6}$ 알키닐; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OH$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OCH_3$; $(C=O)H$; $(C=O)(CH_2)_{0-1}CN$; $(C=O)CH_2NH_2$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$; $(C=O)CH(CH_3)NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$; $(C=O)CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OH)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$;

$(C=O)CH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(OH)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH_2CH_2CH_2(OCH_3)$; C_{3-6} 사이클로알킬; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 아제티디닐; $(C=O)$ 옥세타닐; $(C=O)$ 테트라하이드로푸라닐; $(C=O)$ 테트라하이드로피라닐; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 피롤리디닐 (여기서, 상기 피롤리디닐은 CH_3 로 임의로 치환됨); $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 피페리디닐; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 모르폴리닐; SO_2-C_{2-6} 알케닐; SO_2C_{1-6} 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

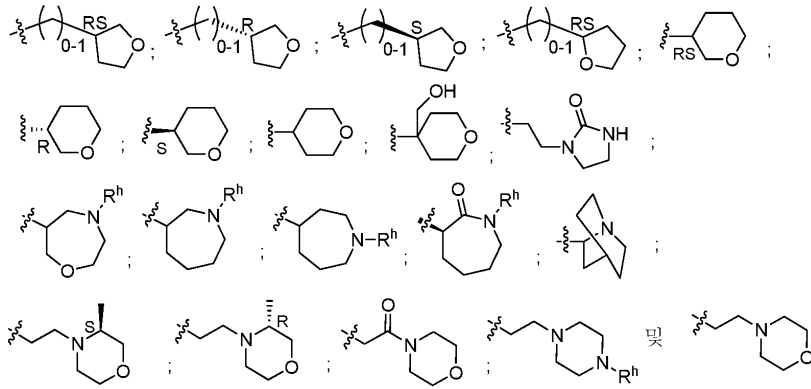
[0166] R^3 는 H, CN, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; C_{1-6} 알킬; CH_2OH ; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; OC_{1-6} 알킬; C_{1-4} 알크- NR^6R^7 ; NH_2 또는 CH_3 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; CH_3 로 치환된 옥세타닐; 1-아세틸피롤리딘-2-일; CH_2 -피롤리디닐; CH_2 -피페리디닐; $C(CH_3)_2$ -피페리디닐; CH_2 -모르폴리닐; $C(CH_3)_2$ -모르폴리닐; CH_2 -(4aR, 7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NHSO_2CH_3$; $NH(C=O)C_{1-6}$ 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0168] R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169] R^g 는 H, C_{1-6} 알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

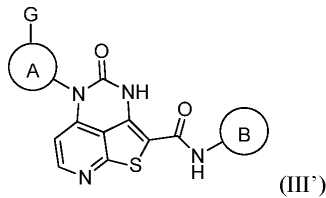
[0170] (d)



[0171]

[0172] (여기서, R^h 는 H, CN, CH_3 및 CH_2 페닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

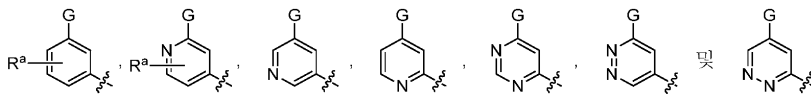
[0173] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (III')의 화합물, 및 이의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0174]

[0175] 상기 식에서,

[0176] G-A는



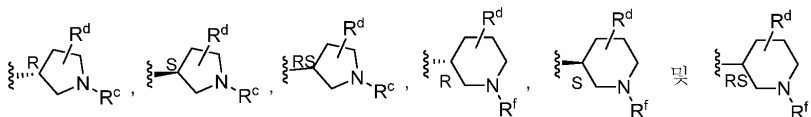
[0177]

[0178] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0179] 여기서, G는 페닐; 또는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 피리딜, 옥세탄-3-일 및 테트라하이드로-2H-피란-4-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐이며;

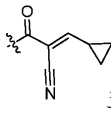
[0180] R^a 는 H 또는 CH_3 이고;

[0181] 고리 B는

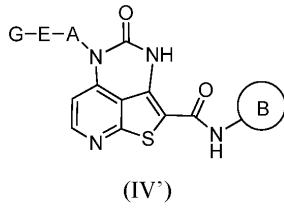


[0182]

[0183] 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

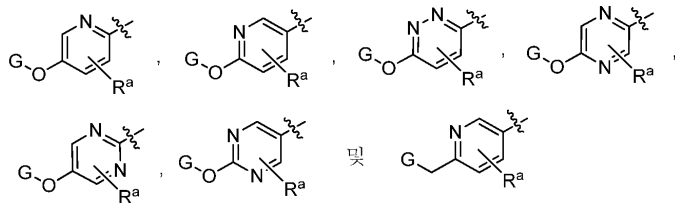
[0184] 여기서, R^c 및 R^f 는 H, C_{1-6} 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^d 는 H, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0185] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (IV')의 화합물, 및 이의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



상기 식에서,

G-E-A는

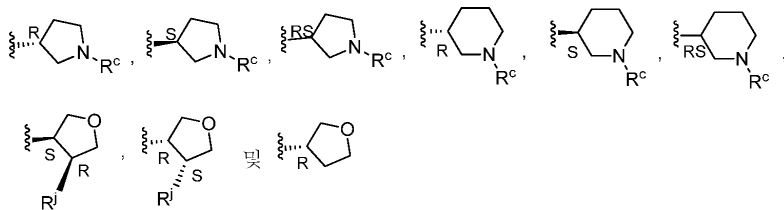


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, G는 C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 피리다진-3-일, 페닐, 및 F로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

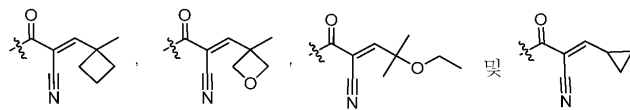
R^a는 H 또는 CH₃이고;

고리 B는



로 이루어진 군으로부터 선택되며;

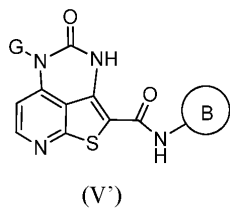
R^c는 H, C₁₋₆알킬, (C=O)C₁₋₃알킬, (C=O)CH=CH₂, (C=O)C₁₋₆할로알킬,



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^j는 H, NH₂ 및 NH(C=O)CH=CH₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (V')의 화합물, 및 이의 입체 이성질체, 동위원소 변형체 및 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



상기 식에서,

G는 C₁₋₆알킬; C₁₋₆할로알킬; 페닐; 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆알킬, OC₁₋₆할로알킬, (C=O)-C₁₋₆알킬,

SF₅, OH, NH₂, N(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂ 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐; Cl로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 2-메틸피리딘-3-일; 2-아이소프로필피리딘-4-일; 벤조티오펜; 나프탈레닐; 및 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

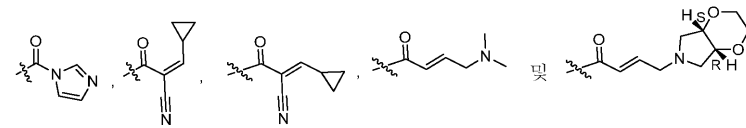
[0202] 고리 B는

[0203]

[0204] 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0205]

여기서, R^c 및 R^f는 H, C₁₋₆알킬, (C=O)C₁₋₃알킬, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂NHCH₃,



고;

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되

[0206]

R^d는 H 또는 OH이다.

[0207]

본 발명에 따라, R¹은 H 또는 C₁₋₆알킬이다. 일부 측면에서, R¹은 C₁₋₆알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸 또는 t-부틸이다. 바람직한 측면에서, R¹은 H이다.

[0208]

본 발명에 따라, R²는 비치환되거나 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되는 C₀₋₆ 알크-헤테로사이클로알킬 부분이다. R²가 -C₀ 알크-헤테로사이클로알킬인 실시 형태에서, 헤테로사이클로알킬은 결합을 통해 화학식 I의 화합물에 직접 부착된다. R²가 -C₁₋₆ 알크-헤테로사이클로알킬 부분인 측면에서, 헤테로사이클로알킬 부분은 탄소 원자수가 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 지방족 링커를 통해 화학식 I의 화합물에 부착되며, 여기서 C₁₋₆ 알크는 예를 들어, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂- 및 -C(CH₃)₂-를 포함한다. 일부 실시 형태에서, C₁₋₆ 알크 링커는 옥소, 예를 들어 -CH₂-C(O)-로 치환된다. 바람직한 측면에서, R²는 -C₀₋₁ 알크-헤테로사이클로알킬, 예를 들어 -C₀알크-헤테로사이클로알킬 (즉, -헤테로사이클로알킬) 또는 -C₁알크-헤테로사이클로알킬 (즉, -CH₂-헤테로사이클로알킬)이다.

[0209]

바람직한 측면에서, R² 헤테로사이클로알킬 부분은 3원, 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 바람직하게는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬이며, 6원 헤테로사이클로알킬이 가장 바람직하다. 본 발명에 따라, 헤테로사이클로알킬 부분은 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자, 또는 1개의 산소 원자를 포함할 수 있다. R²의 바람직한 1개의 질소 함유 헤테로사이클로알킬기는 피페리디닐; 피롤리디닐; 아제티디닐; 아제파닐; 아지리디닐; 및 퀴누클리디닐이고, 피페리디닐 및 피롤리디닐이 바람직하며, 피페리디닐이 더욱 바람직하다. R²의 바람직한 2개의 질소 함유 헤테로사이클로알킬기는 이미다졸리디닐 및 피페라지닐이다. R²의 바람직한 1개의 질소, 1개의 산소 함유 헤테로사이클로알킬기는 옥사제파닐 (1,4-옥사제파닐이 바람직함); 및 모르폴리닐이다. R²의 바람직한 1개의 산소 함유 헤테로사이클로알킬기는 테트라하이드로피라닐 및 테트라하이드로푸라닐이다.

[0210]

본 발명의 일부 측면에서, R²는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 -C₀₋₆알크-피페리디닐, 바람직하게는 -C₀알크-피페리디닐 또는 -C₁알크-피페리디닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R²는 본

명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-피페리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-피페리디닐 또는 $-C_1$ 알크-피페리디닐이다. 치환기는 피페리디닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 바람직한 측면에서, 하나 이상의 치환기가 피페리디닐 질소 원자를 통해 부착된다.

[0211] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-피롤리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-피롤리디닐 또는 $-C_1$ 알크-피롤리디닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-피롤리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-피롤리디닐 또는 $-C_1$ 알크-피롤리디닐이다. 치환기는 피롤리디닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 바람직한 측면에서, 하나 이상의 치환기가 피롤리디닐 질소 원자를 통해 부착된다.

[0212] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-옥사제파닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-옥사제파닐 또는 $-C_1$ 알크-옥사제파닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-옥사제파닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-옥사제파닐 또는 $-C_1$ 알크-옥사제파닐이다. 치환기는 옥사제파닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 옥사제파닐 질소 원자를 통해 부착된다.

[0213] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-아제티디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-아제티디닐 또는 $-C_1$ 알크-아제티디닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-아제티디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-아제티디닐 또는 $-C_1$ 알크-아제티디닐이다. 치환기는 아제티디닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 아제티디닐 질소 원자를 통해 부착된다.

[0214] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-아제파닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-아제파닐 또는 $-C_1$ 알크-아제파닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-아제파닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-아제파닐 또는 $-C_1$ 알크-아제파닐이다. 치환기는 아제파닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 아제파닐 질소 원자를 통해 부착된다.

[0215] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-아지리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-아지리디닐 또는 $-C_1$ 알크-아지리디닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-아지리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-아지리디닐 또는 $-C_1$ 알크-아지리디닐이다. 치환기는 아지리디닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 아제파닐 질소 원자를 통해 부착된다.

[0216] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-퀴누클리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-퀴누클리디닐 또는 $-C_1$ 알크-퀴누클리디닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-퀴누클리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-퀴누클리디닐 또는 $-C_1$ 알크-퀴누클리디닐이다. 치환기는 퀴누클리디닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다.

[0217] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-이미다졸리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-이미다졸리디닐 또는 $-C_1$ 알크-이미다졸리디닐이다. 더욱 바람직한 측면에서

서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-이미다졸리디닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-이미다졸리디닐 또는 $-C_1$ 알크-이미다졸리디닐이다. 치환기는 이미다졸리디닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 이미다졸리디닐 질소 원자 중 하나를 통해 부착된다.

[0218] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-피페라지닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-피페라지닐 또는 $-C_1$ 알크-피페라지닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-피페라지닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-피페라지닐 또는 $-C_1$ 알크-피페라지닐이다. 치환기는 피페라지닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 피페라지닐 질소 원자 중 하나를 통해 부착된다.

[0219] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-모르폴리닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-모르폴리닐 또는 $-C_1$ 알크-모르폴리닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-모르폴리닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-모르폴리닐 또는 $-C_1$ 알크-모르폴리닐이다. 치환기는 모르폴리닐 고리 상의 임의의 위치를 통해 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 하나 이상의 치환기가 모르폴리닐 질소 원자를 통해 부착된다.

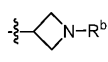
[0220] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로피라닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-테트라하이드로피라닐 또는 $-C_1$ 알크-테트라하이드로피라닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로피라닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-테트라하이드로피라닐 또는 $-C_1$ 알크-테트라하이드로피라닐이다. 치환기는 테트라하이드로피라닐 고리 상의 임의의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0221] 본 발명의 일부 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로푸라닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-테트라하이드로푸라닐 또는 $-C_1$ 알크-테트라하이드로푸라닐이다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 는 본 명세서에 열거된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로푸라닐, 바람직하게는 $-C_0$ 알크-테트라하이드로푸라닐 또는 $-C_1$ 알크-테트라하이드로푸라닐이다. 치환기는 테트라하이드로푸라닐 고리 상의 임의의 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

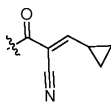
[0222] 본 발명의 바람직한 측면에서, R²는 피페리디닐, CH₂CH₂-피페리디닐,

[0223] 피롤리디닐, CH_2 -피롤리디닐 또는 CH_2CH_2 -피롤리디닐이다. 다른 바람직한 측면에서, R^2 는 아제티디닐; 아제파닐; 퀴누클리디닐; CH_2CH_2 -이미다졸리디닐; 또는 CH_2CH_2 -피페라지닐이다. 일부 측면에서, R^2 는 옥사제파닐 또는 CH_2CH_2 -모르폴리닐, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})$ -모르폴리닐이다. 다른 측면에서, R^2 는 테트라하이드로피라닐 또는 테트라하이드로푸라닐, 또는 CH_6 -테트라하이드로푸라닐이다.

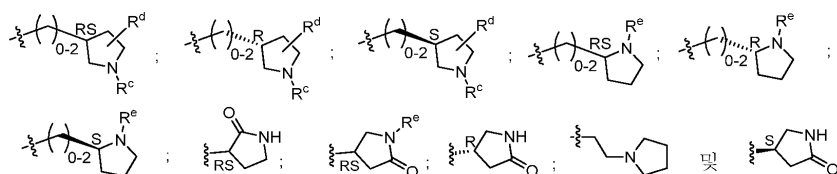
[0224] 일부 측면에서, R² 부분은 "고리 B"로서 정의될 수 있다. 일부 측면에서, 특히 화합물이 화학식 (II')을 갖는 경우, 고리 B는  이고, 여기서 R^b는 H; C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, (C=O)CH=CH₂,



경우, 고리 B는 이고, 여기서 R^b는 H; C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, (C=O)CH=CH₂,



(C=O)CH₂CH₂OCH₃, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃ 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 측면에서, 고리 B는



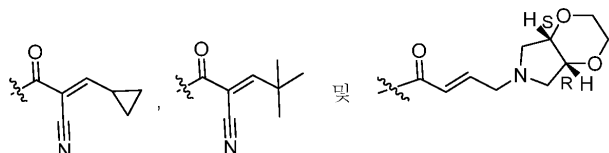
[0225]

[0226]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0227]

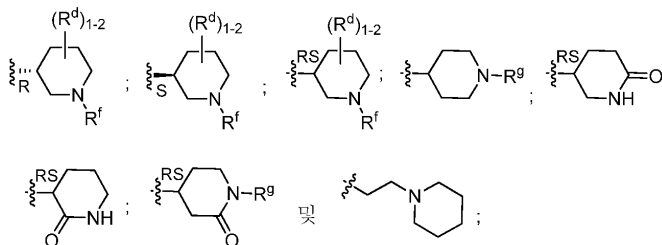
여기서, R^c 는 H, C_{1-6} 알킬, CN, $(C=O)C_{1-3}$ 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, C_{3-6} 사이클로알킬, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, $(C=O)CH_2CN$, CH_2 -페닐, $(C=O)CH_2Cl$, $(C=O)CH=CHCH_2NH_2$, $(C=O)CH_2CH_2OCH_3$, $(C=O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $(C=O)CH=CHCH_2OH$, $(C=O)$ -페닐, $SO_2CH=CH_2$, $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$,



로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0228]

R^d 는 H, F, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^e 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 측면에서, 고리 B는



[0229]

[0230]

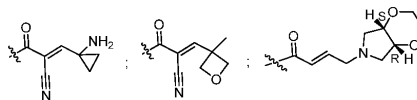
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0231]

여기서, R^d 는 H, F, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0232]

R^f 는 $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; H; C_{1-6} 알킬; CN; $(C=O)C_{1-3}$ 알킬; $(C=O)C_{1-3}$ 할로알킬; $(C=O)C_{2-6}$ 알케닐; $(C=O)C_{2-6}$ 알키닐; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OH$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OCH_3$; $(C=O)H$; $(C=O)(CH_2)_{0-1}CN$; $(C=O)CH_2NH_2$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$; $(C=O)CH(CH_3)NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$; $(C=O)CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OH)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$;



$(C=O)CH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(OH)CH_2(OCH_3)$; C_{3-6} 사이클로알킬;

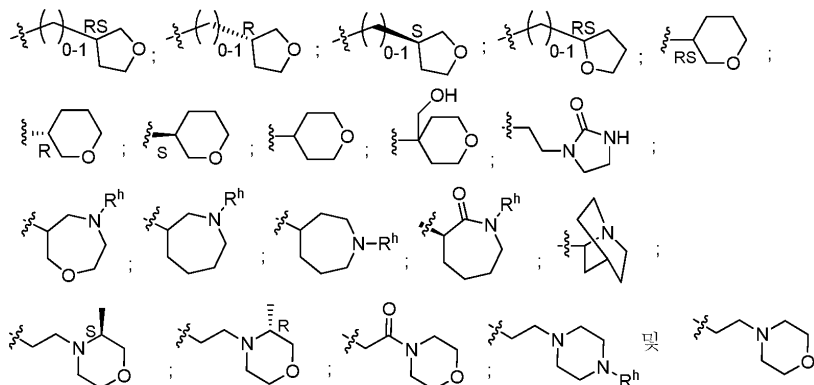
$(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 아제티디닐; $(C=O)$ 옥세타닐; $(C=O)$ 테트라하이드로푸라닐; $(C=O)$ 테트라하이드로피라닐; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 피롤리디닐 (여기서, 상기 피롤리디닐은 CH_3 로 임의로 치환됨); $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 피페리디닐; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ 모르폴리닐; SO_2-C_{2-6} 알케닐; SO_2C_{1-6} 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서, R^3 는 H, CN, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0233]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; C_{1-6} 알킬; CH_2OH ; C_{1-6} 알크- OC_{1-6} 알킬; OC_{1-6} 알킬; C_{1-4} 알크- NR^6R^7 ; NH_2 또는 CH_3 로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬; CH_3 로 치환된 옥세타닐; 1-아세틸피롤리딘-2-일; CH_2 -피롤리디닐; CH_2 -피페리디닐; $C(CH_3)_2$ -피페리디닐; CH_2 -모르폴리닐; $C(CH_3)_2$ -모르폴리닐; CH_2 -(4aR, 7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NHSO_2CH_3$; $NH(C=O)C_{1-6}$ 알킬; 및 링커-PEG-비오틴으로

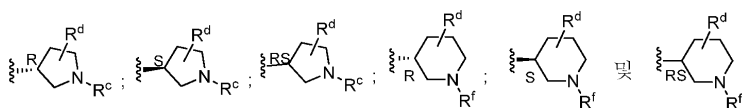
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0234] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^8 은 H, C_{1-6} 알킬 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 측면에서, 고리 B는



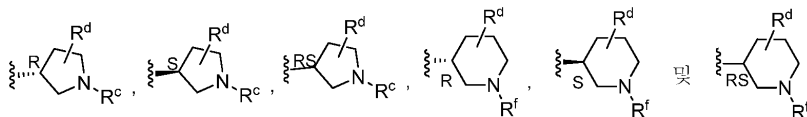
[0236] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0237] 여기서, R^h 는 H, CN, CH_3 및 CH_2 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 측면에서, 고리 B는

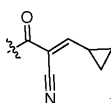


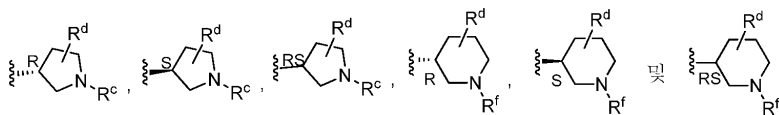
[0239] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^c 및 R^f 는 $(C=O)CH=CH_2$ 이며; R^d 는 H이다.

[0240] 일부 측면에서, R^2 부분은 "고리 B"로서 정의될 수 있다. 일부 측면에서, 특히 화합물이 화학식 (III')을 갖는 경우, 고리 B는



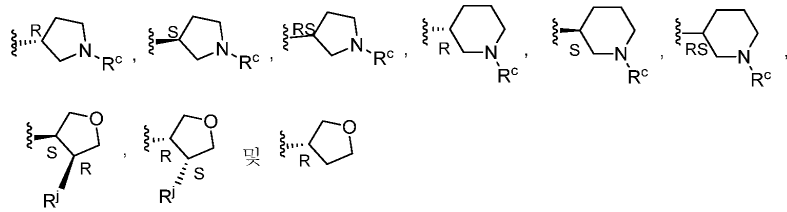
[0242] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0243] 여기서, R^c 및 R^f 는 H, C_{1-6} 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; R^d 는 H, OH 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 측면에서, 고리 B는



[0245] 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^c 및 R^f 는 $(C=O)CH=CH_2$ 이며; R^d 는 H이다.

[0246] 일부 측면에서, R^2 부분은 "고리 B"로서 정의될 수 있다. 일부 측면에서, 특히 화합물이 화학식 (IV')을 갖는 경우, 고리 B는



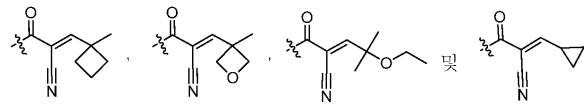
[0247]

[0248]

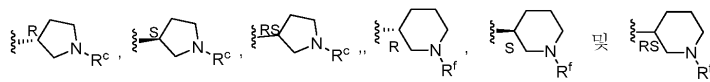
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0249]

여기서, R^c 는 H, C_{1-6} 알킬, $(C=O)C_{1-3}$ 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)C_{1-6}$ 할로알킬,



로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^j 는 H, NH_2 및 $NH(C=O)CH=CH_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 측면에서, 고리 B는



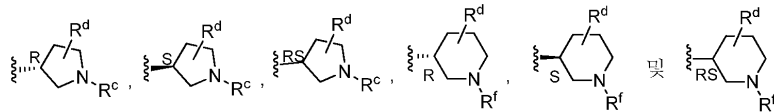
[0250]

[0251]

로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^c 및 R^f 는 $(C=O)CH=CH_2$ 이다.

[0252]

일부 측면에서, R^2 부분은 "고리 B"로서 정의될 수 있다. 일부 측면에서, 특히 화합물이 화학식 (V')을 갖는 경우, 고리 B는



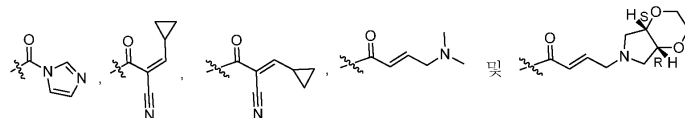
[0253]

[0254]

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0255]

여기서, R^c 및 R^f 는 H, C_{1-6} 알킬, $(C=O)C_{1-3}$ 알킬, $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)CH_2NHCH_3$,



로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; R^d 는 H 또는 OH이다.

[0256]

본 발명에 따라, 일부 실시 형태에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 비치환된다. 바람직한 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다. 바람직한 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 치환되는 측면에서, 치환기는 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; 옥소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NR^6R^7$; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-OH; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알카릴; $-SO_2C_{1-6}$ 알킬; $-SO_2C_{2-6}$ 알케닐; $-C(O)H$; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐; $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴; $-C(O)$ -헤테로아릴; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2-C_{1-6} 알킬; $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- NR^6R^7 ; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-O-C₁₋₆알킬 (여기서, -알크-는 -OH, $-OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-NR^6R^7$ 로 임의로 치환됨); 및 $-C(O)-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬 (여기서, -알크-는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 여기서 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본 명세서에 정의된 바와 같다. R^2 헤테로사이클로알킬이 치환되는 측면에서, 치환기는 바람직하게는 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; $-C(O)-$

$C(R^3)=CR^4(R^5)$; 옥소; 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-NR^6R^7$; $-C_{1-6}알크-OH$; $-OC_{1-6}알킬$; $-C_{3-6}사이클로알킬$; $-C_{1-6}할로알킬$; $-C_{1-6}알카릴$; $-SO_2C_{1-6}알킬$; $-SO_2C_{2-6}알케닐$; $-C(O)H$; $-C(O)-C_{1-6}알킬$; $-C(O)-C_{3-6}사이클로알킬$; $-C(O)-C_{1-6}할로알킬$; $-C(O)-C_{2-6}알키닐$; $-C(O)-C_{6-10}아릴$; $-C(O)-\text{헤테로아릴}$; $-C(O)-C_{1-6}알크-CN$; $-C(O)-C_{1-6}알크-OH$; $-C(O)-C_{1-6}알크-SO_2-C_{1-6}알킬$; $-C(O)-C_{1-6}알크-NR^6R^7$; $-C(O)-C_{1-6}알크-O-C_{1-6}알킬$ (여기서, $-알크-$ 는 $-OH$, $-OC_{1-6}알킬$ 또는 $-NR^6R^7$ 로 임의로 치환됨); 및 $-C(O)-C_{0-6}알크-\text{헤테로사이클로알킬}$ (여기서, $-알크-$ 는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0257] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 옥소 부분, 예를 들어 1개의 옥소 부분으로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 옥소 부분으로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0258] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 할로젠, 예를 들어 불소 또는 염소로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 할로젠, 바람직하게는 1개의 할로젠으로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 할로젠으로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0259] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-CN$ 으로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-CN$, 바람직하게는 1개의 $-CN$ 으로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-CN$ 으로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0260] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-OH$ 로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-OH$, 바람직하게는 1개의 $-OH$ 로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-OH$ 로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0261] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-NR^6R^7$ 으로 치환되고, 여기서 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}알킬$, $-C_{3-6}사이클로알킬$; $-C(O)H$; 또는 $-CN$ 이다. 바람직한 측면에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}알킬$ 이다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-NR^6R^7$ 으로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0262] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}알킬$, 예를 들어, $-C_{1-5}알킬$, $-C_{1-4}알킬$, $-C_{1-3}알킬$, $-C_{1-2}알킬$ 또는 $-C_1알킬$ 로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C_{1-6}알킬$, 바람직하게는 1개의 $-C_{1-6}알킬$ 로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C_{1-6}알킬$ 로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0263] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}알크-OH$, 예를 들어, $-C_{1-5}알크-OH$, $-C_{1-4}알크-OH$, $-C_{1-3}알크-OH$, $-C_{1-2}알크-OH$ 또는 $-C_1알크-OH$ 로 치환되고, 여기서 $-OH$ 부분은 $-C_{1-6}알크$ 기의 임의의 탄소, 바람직하게는 ω 탄소에 부착될 수 있다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C_{1-6}알크-OH$, 바람직하게는 1개의 $-C_{1-6}알크-OH$ 로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C_{1-6}알크-OH$ 로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬

고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0264] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-OC_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는 1개의 $-OC_{1-6}$ 알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-OC_{1-6}$ 알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0265] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 바람직하게는 1개의 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0266] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$ 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C_{1-6}$ 할로알킬, 바람직하게는 1개의 $-C_{1-6}$ 할로알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C_{1-6}$ 할로알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0267] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}$ 알카릴, 예를 들어, 벤질 (즉, $-CH_2$ -페닐)로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C_{1-6}$ 알카릴, 바람직하게는 1개의 $-C_{1-6}$ 알카릴로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C_{1-6}$ 알카릴로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0268] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-SO_2-C_{1-5}$ 알킬, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2-C_{1-3}$ 알킬, $-SO_2-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-SO_2-C_1$ 알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는 1개의 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0269] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-SO_2C_{2-6}$ 알케닐, 예를 들어, $-SO_2C_{2-5}$ 알케닐, $-SO_2C_{2-4}$ 알케닐, $-SO_2C_{2-3}$ 알케닐 또는 $-SO_2C_2$ 알케닐로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-SO_2C_{2-6}$ 알케닐, 바람직하게는 1개의 $-SO_2C_{2-6}$ 알케닐로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-SO_2C_{2-6}$ 알케닐로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0270] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)H$ 로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)H$, 바람직하게는 1개의 $-C(O)H$ 로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)H$ 로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

- [0271] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0272] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, $-C(O)-$ 사이클로프로필, $-C(O)-$ 사이클로부틸, $-C(O)-$ 사이클로펜틸 또는 $-C(O)-$ 사이클로헥실로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0273] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2CH_2F$ 등을 포함하여, $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 할로알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0274] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, 예를 들어, $-C(O)-C_{2-5}$ 알키닐, $-C(O)-C_{2-4}$ 알키닐, $-C(O)-C_{2-3}$ 알키닐 또는 $-C(O)-C_2$ 알키닐로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{2-6}$ 알키닐로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0275] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴, 예를 들어, $-C(O)-$ 페닐 또는 $-C(O)-$ 나프탈레닐로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0276] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-$ 헤테로아릴, 예를 들어, $-C(O)-$ 피롤릴, $-C(O)-$ 티에닐, $-C(O)-$ 옥사졸릴, $-C(O)-$ 피라졸릴, $-C(O)-$ 피리딜, $-C(O)-$ 피리미디닐 등으로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-$ 헤테로아릴, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-$ 헤테로아릴로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-$ 헤테로아릴로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0277] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알크-CN, $-C(O)-C_{1-4}$ 알크-CN, $-C(O)-C_{1-3}$ 알크-CN, $-C(O)-C_{1-2}$ 알크-CN 또는 $-C(O)-C_1$ 알크-CN으로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN으로 치환된다. R^2 헤테로사이

클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN으로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0278] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알크-OH, $-C(O)-C_{1-4}$ 알크-OH, $-C(O)-C_{1-3}$ 알크-OH, $-C(O)-C_{1-2}$ 알크-OH 또는 $-C(O)-C_1$ 알크-OH로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH로 치환된다. -OH 부분은 $-C_{1-6}$ 알크기의 임의의 탄소, 바람직하게는 ω 탄소에 부착될 수 있다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0279] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-SO₂-C₁₋₆알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알크-SO₂-C₁₋₅알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알크-SO₂-C₁₋₄알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알크-SO₂-C₁₋₃알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알크-SO₂-C₁₋₂알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알크-SO₂-C₁알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-SO₂-C₁₋₆알킬, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-SO₂-C₁₋₆알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-SO₂-C₁₋₆알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0280] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-O-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-O-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-O-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-O-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-O-C_1$ 알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0281] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-NR⁶R⁷, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C(O)-C_{1-4}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C(O)-C_{1-3}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C(O)-C_{1-2}$ 알크-NR⁶R⁷ 또는 $-C(O)-C_1$ 알크-NR⁶R⁷으로 치환되며, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실; $-C(O)H$ 또는 $-CN$ 이다. 바람직한 측면에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, $-C_{1-6}$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고, H 및 $-C_{1-6}$ 알킬이 바람직하며, H 및 $-C_{1-2}$ 알킬이 더욱 바람직하다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-NR⁶R⁷, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-NR⁶R⁷으로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-NR⁶R⁷으로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0282] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알크-O-C₁₋₅알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알크-O-C₁₋₄알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알크-O-C₁₋₃알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알크-O-C₁₋₂알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알크-O-C₁알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-O-C₁₋₆알킬로 치환되는 특정 측면에서, $-C_{1-6}$ 알크-는 -OH; $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬; 또는 $-NR^6R^7$ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; $-C_{3-6}$

사이클로알킬; $-C(O)H$; 또는 $-CN$ 임)으로 임의로 치환된다. 바람직한 측면에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H , $-C_{1-6}$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고, H 및 $-C_{1-6}$ 알킬이 바람직하며, H 및 $-C_{1-2}$ 알킬이 더욱 바람직하다. 일부 측면에서, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬 부분의 $-C_{1-6}$ 알킬-은 $-OH$ 로 치환된다. 다른 측면에서, $-C_{1-6}$ 알킬-은 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 1개 또는 2개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는 1개의 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0283] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{0-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{0-5}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_{0-4}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_{0-3}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_{0-2}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_{0-1}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_1$ 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 $-C(O)-C_0$ 알킬-헤테로사이클로알킬로 치환된다. 바람직한 치환기인 헤테로사이클로알킬기는 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 등을 포함한다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬로 치환되는 특정 측면에서, $-C_{1-6}$ 알킬-은 옥소로 임의로 치환된다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{0-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬로 치환되는 특정 측면에서, 치환기 헤테로사이클로알킬 부분은 비치환되거나 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C_{0-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬로 치환되는 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0284] 일부 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되고, 여기서 R^3 , R^4 및 R^5 은 본 명세서에 기재된 바와 같으며, R^8 은 H 또는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬이다. 바람직한 측면에서, R^8 은 H 이다. 이들 측면에서, R^3 는 H ; $-CN$; 할로젠; $-C_{1-6}$ 할로알킬; 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^3 는 H 이다. 다른 측면에서, R^3 는 $-CN$ 이다. 다른 측면에서, R^3 는 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl 이다. 또 다른 측면에서, R^3 는 $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$ 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬이다. 추가의 측면에서, R^3 는 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬이다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0285] 본 발명의 바람직한 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환된다. 이러한 실시 형태에서, R^3 는 H ; $-CN$; 할로젠; $-C_{1-6}$ 할로알킬; 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^3 는 H 이다. 다른 측면에서, R^3 는 $-CN$ 이다. 다른 측면에서, R^3 는 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl 이다. 또 다른 측면에서, R^3 는 $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$ 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬이다. 추가의 측면에서, R^3 는 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬이다. R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되는 측면에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 R^2 치환기에 대하여 본 명세서에 정의된 1개 또는 2개의 추가의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0286] 바람직한 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$;

- [0287] $-C(O)-C_{1-6}알크-NR^6R^7$; $-C(O)-C_{1-6}알킬$; 또는 $-NR^6R^7$ 으로 치환된다. 더욱 바람직한 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환된다. 다른 바람직한 측면에서, R^2 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)-C_{1-6}알크-NR^6R^7$; $-C(O)-C_{1-6}알킬$; 또는 $-NR^6R^7$ 으로 치환되고; 여기서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}알킬$ 이다.
- [0288] 다른 측면에서, R^2 는 할로젠; CN; OH; $C_{1-6}알킬$; $C_{1-6}할로알킬$; $C_{1-6}알크-OH$; $OC_{1-6}알킬$; $C_{3-6}사이클로알킬$; NH_2 ; 또는 $C_{1-2}알카릴$ 로 치환된다. 또 다른 측면에서, R^2 는 $C(=O)H$; $(C=O)C_{1-6}알킬$; $(C=O)C_{3-6}사이클로알킬$; $(C=O)C_{1-6}할로알킬$; $(C=O)-알킬닐$; $(C=O)-페닐$; $(C=O)-C_{1-6}알크CN$; $(C=O)-C_{1-6}알크-OH$; $(C=O)-C_{1-6}알크-NR^6R^7$; 또는 $(C=O)-C_{1-6}알크-O-C_{1-6}알킬$ 로 치환되고, 여기서 $-C_{1-6}알크-$ 는 OH, $OC_{1-6}알킬$ 또는 NR^6R^7 으로 임의로 치환된다. 일부 측면에서, R^2 는 $(C=O)C_{0-1}알크-헤테로사이클로알킬$ 로 치환되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환된다. 다른 측면에서, R^2 는 $SO_2알킬$, $(C=O)-C_{1-6}알크-SO_2C_{1-6}알킬$ 또는 $SO_2-C_{2-6}알케닐$ 로 치환된다.
- [0289] R^4 및 R^5 를 사용하는 실시 형태, 즉, R^2 헤테로사이클로알킬이 $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 또는 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되는 측면에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H; 할로젠; $-C_{1-6}알킬$; $-OC_{1-6}알킬$; $-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환된 $-C_{0-6}알크-C_{3-6}사이클로알킬$; $-C_{1-6}알크-OH$; $-C_{0-6}알크-NR^6R^7$; $-C_{1-6}알크-O-C_{1-6}알킬$; $-C_{1-6}알크-NH-C_{0-6}알크-O-C_{1-6}알킬$; $-C(O)C_{1-6}알킬$ 또는 $-C_{1-6}알킬$ 로 임의로 치환된 $-C_{0-6}알크-헤테로사이클로알킬$; $-C_{1-6}알크-NHSO_2-C_{1-6}알킬$; $-C_{1-6}알크-SO_2-C_{1-6}알킬$; $-NHC(O)-C_{1-6}알킬$; 또는 링커-PEG-비오틴이다.
- [0290] 본 발명의 범위 내에서, $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 또는 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 에 존재하는 이중 결합은 *Z* 또는 *E* 배열일 수 있다.
- [0291] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 어느 것도 H가 아니다.
- [0292] 가장 바람직한 측면에서, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.
- [0293] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl이다.
- [0294] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{1-6}알킬$, 예를 들어, $-C_{1-5}알킬$, $-C_{1-4}알킬$, $-C_{1-3}알킬$, $-C_{1-2}알킬$ 또는 $-C_1알킬$ 이다.
- [0295] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-OC_{1-6}알킬$, 예를 들어, $-OC_{1-5}알킬$, $-OC_{1-4}알킬$, $-OC_{1-3}알킬$, $-OC_{1-2}알킬$ 또는 $-OC_1알킬$ 이다.
- [0296] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{0-6}알크-C_{3-6}사이클로알킬$, 예를 들어, $-C_{0-5}알크-C_{3-5}사이클로알킬$, $-C_{0-4}알크-C_{3-4}사이클로알킬$, $-C_{0-3}알크-C_3사이클로알킬$, $-C_{0-2}알크-C_{3-6}사이클로알킬$, $-C_{0-1}알크-C_{3-6}사이클로알킬$, $-C_0알크-C_{3-6}사이클로알킬$ 또는 $-C_1알크-C_{3-6}사이클로알킬$ 이다. 이러한 측면에서, 사이클로알킬 부분은 비치환될 수 있거나 $-C_{1-6}알킬$, 예를 들어, $-C_{1-5}알킬$, $-C_{1-4}알킬$, $-C_{1-3}알킬$, $-C_{1-2}알킬$ 또는 $-C_1알킬$ 로 치환될 수 있다. 치환은 스피로 치환 또는 비스피로 치환일 수 있다.
- [0297] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{0-6}알크-헤테로사이클로알킬$, 예를 들어, $-C_{1-6}알크-헤테로사이클로알킬$, $-C_{0-4}알크-헤테로사이클로알킬$, $-C_{0-3}알크-헤테로사이클로알킬$, $-C_{0-2}알크-헤테로사이클로알킬$, $-C_{0-1}알크-헤테로사이클로알킬$, $-C_1알크-헤테로사이클로알킬$ 또는 $-C_0알크-$

헤테로사이클로알킬이다. 이러한 측면에서, 치환기 헤테로사이클로알킬은 바람직하게는 산소 함유 헤테로사이클로알킬, 예를 들어, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 옥세타닐이다. 다른 측면에서, 헤테로사이클로알킬은 질소 함유 헤테로사이클로알킬, 예를 들어, 피롤리딘, 아지리딘 또는 피페리딘이다. 이러한 특정 측면에서, 치환기 헤테로사이클로알킬은 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 다른 측면에서, 치환기 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다.

[0298] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{1-6}$ 알크-OH, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크-OH, $-C_{1-4}$ 알크-OH, $-C_{1-3}$ 알크-OH, $-C_{1-2}$ 알크-OH 또는 $-C_1$ 알크-OH이다. -OH 부분은 $-C_{1-6}$ 알킬기의 임의의 탄소, 바람직하게는 ω 탄소에 부착될 수 있다.

[0299] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{0-6}$ 알크-NR⁶R⁷, 예를 들어, $-C_{0-5}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C_{0-4}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C_{0-3}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C_{0-2}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C_{0-1}$ 알크-NR⁶R⁷, C_1 알크-NR⁶R⁷, 또는 $-C_0$ 알크-NR⁶R⁷이고, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실; $-C(O)H$; 또는 $-CN$ 이다. 바람직한 측면에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고, 더욱 바람직하게는, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이다.

[0300] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{1-6}$ 알크-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크-O-C₁₋₅알킬, $-C_{1-4}$ 알크-O-C₁₋₄알킬, $-C_{1-3}$ 알크-O-C₁₋₃알킬, $-C_{1-2}$ 알크-O-C₁₋₂알킬 또는 $-C_1$ 알크-O-C₁알킬이다.

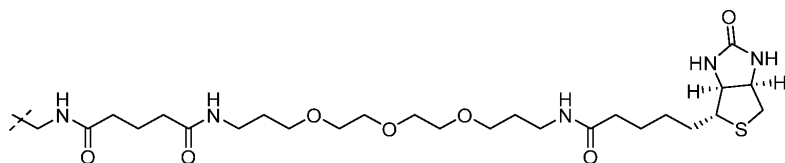
[0301] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{1-6}$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₅알킬, $-C_{1-4}$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₄알킬, $-C_{1-3}$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₃알킬, $-C_{1-2}$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₂알킬, $-C_1$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁알킬, $-C_{1-5}$ 알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₅알킬, $-C_{1-4}$ 알크-NH-C₁₋₅알크-O-C₁₋₄알킬, $-C_{1-3}$ 알크-NH-C₁₋₄알크-O-C₁₋₃알킬, $-C_{1-2}$ 알크-NH-C₁₋₃알크-O-C₁₋₂알킬, $-C_1$ 알크-NH-C₁₋₂알크-O-C₁알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알크-NH-C₀알크-O-C₁₋₆알킬이다.

[0302] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{1-6}$ 알크-NHSO₂-C₁₋₆알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크-NHSO₂-C₁₋₅알킬, $-C_{1-4}$ 알크-NHSO₂-C₁₋₄알킬, $-C_{1-3}$ 알크-NHSO₂-C₁₋₃알킬, $-C_{1-2}$ 알크-NHSO₂-C₁₋₂알킬 또는 $-C_1$ 알크-NHSO₂-C₁알킬이다.

[0303] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-C_{1-6}$ 알크-SO₂-C₁₋₆알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크-SO₂-C₁₋₅알킬, $-C_{1-4}$ 알크-SO₂-C₁₋₄알킬, $-C_{1-3}$ 알크-SO₂-C₁₋₃알킬, $-C_{1-2}$ 알크-SO₂-C₁₋₂알킬 또는 $-C_1$ 알크-SO₂-C₁알킬이다.

[0304] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-NHC(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-NHC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-NHC(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-NHC(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-NHC(O)-C_1$ 알킬이다.

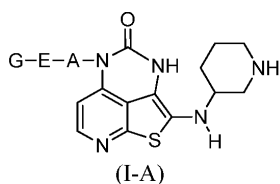
[0305] 일부 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이다. 이러한 특정 측면에서, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 링커-PEG-비오틴, 바람직하게는



[0306] 이다.

[0307] 바람직한 측면에서, R^4 및 R^5 중 하나는 H이고, R^4 및 R^5 중 다른 하나는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸, t-부틸); 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필); $-C_{1-6}$ 알크-NR⁶R⁷ (예를 들어, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NHCH_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-NH_2$, $-C(CH_3)_2-NHCH_3$, $-C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$); $-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬 (예를 들어, $-C(CH_3)_2-OCH_3$, $-C(CH_3)_2-OCH_2CH_3$); $-C_{1-6}$ 알킬로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬 (예를 들어, $-C(CH_3)$ -옥세타닐)이다.

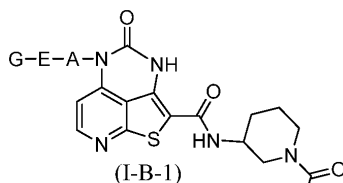
[0308] 바람직한 화학식 I의 하위 화합물은



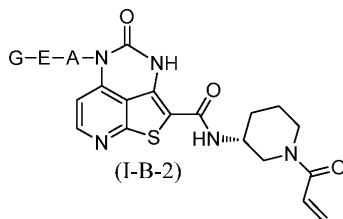
[0309] 이다:

[0310] 상기 식에서, 피페리딘 고리는 고리 질소에서 본 명세서에 정의된 임의의 1개 또는 2개의 R^2 치환기로 치환된다.

[0311] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-B-1) 및 화학식 (I-B-2)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다:



[0312] ; 및



[0313] .

[0314] 본 발명의 범위 내에서, A는 결합될 수 있다. 또한 본 발명의 범위 내에서, A는 피리딜; 페닐; 나프탈레닐; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 할로젠, 바람직하게는 F로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 벤조티오펜일; 또는 피라졸릴일 수 있다. 또한 본 발명의 범위 내에서, A는 피리딜; 페닐; 나프탈레닐; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 벤조티오펜일; 또는 피라졸릴일 수 있다. 또한 본 발명에 따라, A 부분 중 어느 하나 (결합을 제외함)는 비치환되거나, $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; 할로젠, 예를 들어, F 또는 Cl; $-SF_5$; $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬; 및 $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$ 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0315] 일부 측면에서, A는 피리딜이다. 피리딜은 임의의 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위

화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있지만, 바람직하게는 2- 또는 3 위치의 탄소를 통해 부착된다. 바람직하게는, 피리딜은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 피리딜 치환기는 피리딜 고리의 임의의 고리 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 피리딜이 3 위치의 탄소를 통해 화학식 I의 화합물에 부착되는 실시 형태에서, 치환기는 바람직하게는 2- 또는 4 위치에서 피리딜에 부착된다. 피리딜은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리딜은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피리딜은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 피리딜은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리딜은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리딜은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-CF_3$, CH_2CH_2F 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. A가 피리딜인 바람직한 치환기로는 $-C_{1-6}$ 알킬을 들 수 있으며, $-C_1$ 알킬이 가장 바람직하고, 1개의 $-C_1$ 알킬 치환기가 더욱 바람직하다. 다른 바람직한 치환기로는 할로젠, 특히 F 및 Cl을 들 수 있다.

[0316] 일부 측면에서, A는 페닐이다. 바람직하게는, 페닐은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 페닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 페닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 페닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-CF_3$, CH_2CH_2F 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 페닐 치환기는 페닐 고리의 임의의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 화학식 I의 화합물에 대한 페닐 부분의 부착점의 오르토에 부착될 수 있다. A가 페닐인 바람직한 치환기로는 $-C_{1-6}$ 알킬을 들 수 있으며, $-C_1$ 알킬이 가장 바람직하다. 다른 바람직한 치환기로는 할로젠, 특히 F 및 Cl을 들 수 있다.

[0317] 일부 측면에서, A는 나프탈레닐이다. 바람직하게는, 나프탈레닐은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 나프탈레닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 나프탈레닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 나프탈레닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 나프탈레닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 나프탈레닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 나프탈레닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-CF_3$, CH_2CH_2F 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 나프탈레닐은 이의 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 화학식 I의 화합물에 부착될 수 있다. 나프탈레닐 치환기는 나프탈레닐 고리의 임의의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 화학식 I의 화합물에 대한 나프탈레닐 부분의 부착점의 오르토에 부착될 수 있다. A가 나프탈레닐인 바람직한 치환기로는 $-C_{1-6}$ 알킬을 들 수 있으며, $-C_1$ 알킬이 가장 바람직하다. 다른 바람직한 치환기로는 할로젠, 특히 F 및 Cl을 들 수 있다.

[0318] 일부 측면에서, A는 피리미디닐이다. 피리미디닐은 임의의 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위 화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 피리미디닐은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 피리미디닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어,

$-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-CF_3$, CH_2CH_2F 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. A가 피리미디닐인 바람직한 치환기로는 $-C_{1-6}$ 알킬을 들 수 있으며, $-C_1$ 알킬이 가장 바람직하다. 다른 바람직한 치환기로는 할로젠, 특히 F 및 Cl을 들 수 있다.

[0319] 일부 측면에서, A는 피라지닐이다. 피라지닐은 임의의 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위 화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 피라지닐은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 피라지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피라지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피라지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 피라지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피라지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피라지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-CF_3$, CH_2CH_2F 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. A가 피라지닐인 바람직한 치환기로는 $-C_{1-6}$ 알킬을 들 수 있으며, $-C_1$ 알킬이 가장 바람직하다. 다른 바람직한 치환기로는 할로젠, 특히 F 및 Cl을 들 수 있다.

[0320] 일부 측면에서, A는 피리다지닐이다. 피리다지닐은 임의의 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위 화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 피리다지닐은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 피리다지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-CF_3$, CH_2CH_2F 등을 포함하여, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. A가 피리다지닐인 바람직한 치환기로는 $-C_{1-6}$ 알킬을 들 수 있으며, $-C_1$ 알킬이 가장 바람직하다. 다른 바람직한 치환기로는 할로젠, 특히 F 및 Cl을 들 수 있다.

[0321] 일부 측면에서, A는 벤조[d][1,3]다이옥솔릴이다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위 화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 비치환될 수 있거나, 1개 또는 2개의 할로젠, 바람직하게는 F로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 1개 또는 2개의 다른 치환기로 치환된다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-SF_5$ 로 치환될 수 있다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서

-C(O)-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C(O)-C₁₋₅알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₃알킬, -C(O)-C₁₋₂알킬 또는 -C(O)-C₁알킬로 치환될 수 있다. 벤조[d][1,3]다이옥솔릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -CF₃, CH₂CH₂F 등을 포함하여, -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다.

[0322]

일부 측면에서, A는 벤조티오펜일이다. 벤조티오펜일은 임의의 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위 화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 벤조티오펜일은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 벤조티오펜일은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬로 치환될 수 있다. 벤조티오펜일은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 벤조티오펜일은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -SF₅로 치환될 수 있다. 벤조티오펜일은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -OC₁₋₆알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅알킬, -OC₁₋₄알킬, -OC₁₋₃알킬, -OC₁₋₂알킬 또는 -OC₁알킬로 치환될 수 있다. 벤조티오펜일은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -C(O)-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C(O)-C₁₋₅알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₃알킬, -C(O)-C₁₋₂알킬 또는 -C(O)-C₁알킬로 치환될 수 있다. 벤조티오펜일은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -CF₃, CH₂CH₂F 등을 포함하여, -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다.

[0323]

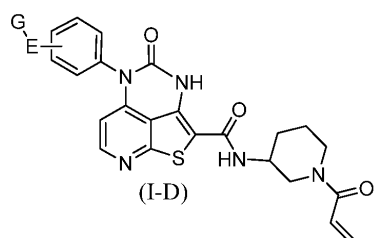
일부 측면에서, A는 피라졸릴이다. 피라졸릴은 임의의 고리 탄소를 통해 화학식 I의 화합물 (또는 이의 하위 화합물) 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 피라졸릴은 1개 또는 2개의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기로 치환된다. 피라졸릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬로 치환될 수 있다. 피라졸릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피라졸릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -SF₅로 치환될 수 있다. 피라졸릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -OC₁₋₆알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅알킬, -OC₁₋₄알킬, -OC₁₋₃알킬, -OC₁₋₂알킬 또는 -OC₁알킬로 치환될 수 있다. 피라졸릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -C(O)-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C(O)-C₁₋₅알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₃알킬, -C(O)-C₁₋₂알킬 또는 -C(O)-C₁알킬로 치환될 수 있다. 피라졸릴은 임의의 이용가능한 고리 탄소 원자에서 -CF₃, CH₂CH₂F 등을 포함하여, -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다.

[0324]

바람직한 측면에서, A는 비치환 또는 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜 또는 피라지닐 부분이며, 피리디닐이 특히 바람직하다. 페닐, 피리딜, 피리미딜 또는 피라지닐 부분이 치환되는 측면에서, 바람직한 치환기로는 -C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메틸) 및 할로젠 (예를 들어, F 또는 Cl)을 들 수 있으며, 메틸이 특히 바람직하다.

[0325]

본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-D)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:

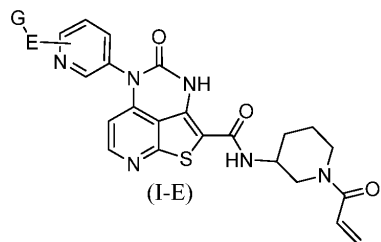


[0326]

[0327]

상기 식에서, 페닐 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

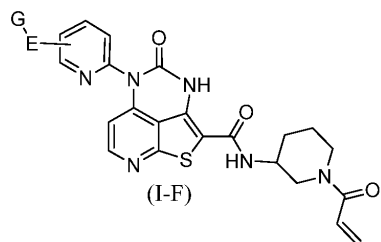
[0328] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-E)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0329]

[0330] 상기 식에서, 피리딜 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0331] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-F)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0332]

[0333] 상기 식에서, 피리딜 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0334] 본 발명에 따라, E는 -O-; 결합; -C(O)-NH-; -CH₂-; 또는 -CH₂-O-이다. E 부분은 A 부분 상의 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. E 부분은 또한 G 부분 상의 임의의 이용가능한 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다.

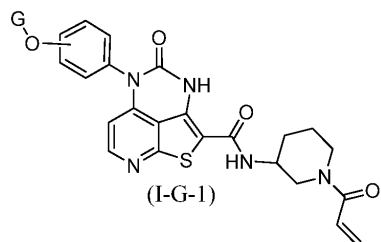
[0335] 바람직한 측면에서, E는 -O-이다. 다른 바람직한 측면에서, E는 결합이다.

[0336] 본 발명의 일부 측면에서, E는 -C(O)-NH-이고, 여기서 A-E-G 부분은 A-C(O)-NH-G이다.

[0337] 본 발명의 다른 측면에서, E는 -CH₂-이다.

[0338] 본 발명의 또 다른 측면에서, E는 -CH₂-O-이고, 여기서 A-E-G 부분은 A-CH₂-O-G이다.

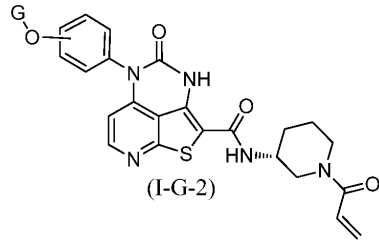
[0339] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-G-1)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0340]

[0341] 상기 식에서, 페닐 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

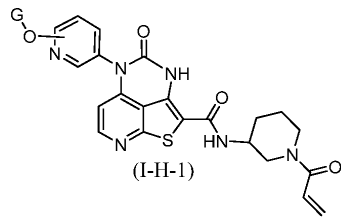
[0342] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-G-2)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0343]

[0344] 상기 식에서, 페닐 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

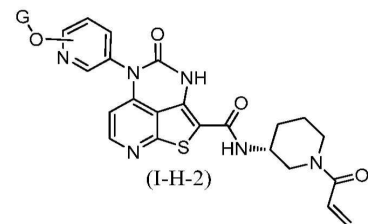
[0345] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-H-1)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0346]

[0347] 상기 식에서, 피리딜 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

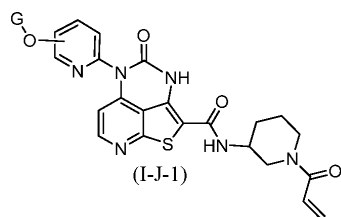
[0348] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-H-2)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0349]

[0350] 상기 식에서, 피리딜 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

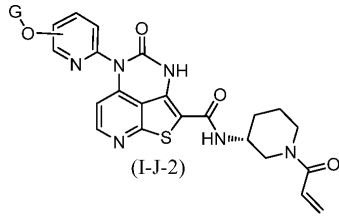
[0351] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-J-1)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0352]

[0353] 상기 식에서, 피리딜 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

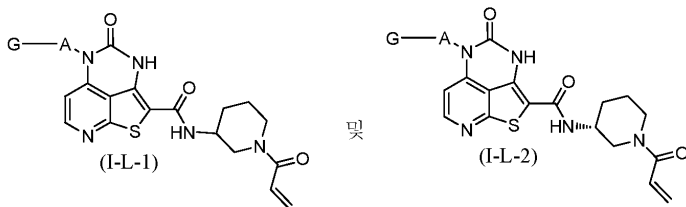
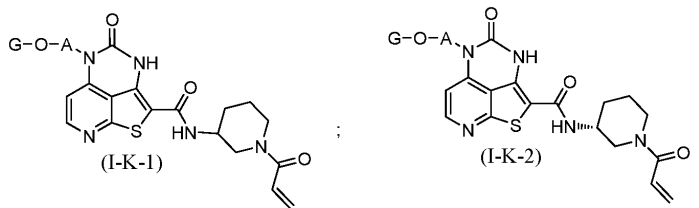
[0354] 본 발명의 추가의 실시 형태는 화학식 (I-J-2)의 하위 화합물을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0355]

[0356] 상기 식에서, 피리딜 부분은 비치환되거나, 임의의 이용가능한 탄소 원자에서 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0357] 다른 바람직한 화학식 I의 하위 화합물은



[0358] 이다:

[0359] 본 발명에 따라, G는 H; -C₃₋₆사이클로알킬; -페닐; -티오펜일; -C₁₋₆알킬;

[0360] -피리미디닐; -피리딜; -피리다지닐; -벤조푸라닐; -C₁₋₆할로알킬; -산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬; -페닐-CH₂-O-페닐; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -NR⁶R⁷; -SO₂C₁₋₆알킬; 또는 -OH이고; 여기서, 페닐; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 벤조푸라닐; 또는 티오펜일은 할로젠; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -CN; -OH; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -C(O)-NR⁶R⁷; 및 -C(O)-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0361] 일부 측면에서, G는 H이다.

[0362] 다른 측면에서, G는 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0363] 일부 측면에서, G는 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬이다.

[0364] 일부 측면에서, G는 -CF₃, -CH₂CH₂F 등을 포함하여, -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬이다.

[0365] 다른 측면에서, G는 -산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬, 예를 들어, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 옥세타닐이다.

[0366] 바람직한 측면에서, G는 -페닐-CH₂-O-페닐이다. 이러한 측면에서, -페닐-CH₂-O-페닐은 비치환되거나, 할로젠; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -CN; -OH; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -C(O)-NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 -C(O)-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으

로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -OC₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅할로알킬, -OC₁₋₄할로알킬, -OC₁₋₃할로알킬, -OC₁₋₂할로알킬 또는 -OC₁할로알킬로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -OC₁₋₆알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅알킬, -OC₁₋₄알킬, -OC₁₋₃알킬, -OC₁₋₂알킬 또는 -OC₁알킬로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -CN으로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -OH로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알크-O-C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알크-O-C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알크-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알크-O-C₁₋₂알킬 또는 -C₁알크-O-C₁알킬로 치환될 수 있다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -C(O)-NR⁶R⁷으로 치환될 수 있으며, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬; 또는 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬이다. -페닐-CH₂-O-페닐 부분의 페닐 고리 중 하나 또는 둘 다가 -C(O)-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C(O)-C_{1-6s}알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₃알킬, -C(O)-C₁₋₂알킬 또는 -C(O)-C₁알킬로 치환될 수 있다.

[0367] 일부 측면에서, G는 -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알크-O-C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알크-O-C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알크-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알크-O-C₁₋₂알킬 또는 -C₁알크-O-C₁알킬이다.

[0368] 다른 측면에서, G는 -NR⁶R⁷이며, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H; -C₁₋₆알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -C(O)H 또는 -CN이다. 이러한 측면에서, R⁶ 및 R⁷은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬; 또는 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬이다.

[0369] 일부 측면에서, G는 -SO₂C₁₋₆알킬, 예를 들어, -SO₂C₁₋₅알킬, -SO₂C₁₋₄알킬, -SO₂C₁₋₃알킬, -SO₂C₁₋₂알킬 또는 -SO₂C₁알킬이다.

[0370] 일부 측면에서, G는 -OH이다.

[0371] 바람직한 측면에서, G는 페닐이다. 이러한 측면에서, 페닐은 비치환되거나, 할로젠; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -CN; -OH; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -C(O)-NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 -C(O)-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 페닐은 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 페닐은 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 -OC₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅할로알킬, -OC₁₋₄할로알킬, -OC₁₋₃할로알킬, -OC₁₋₂할로알킬 또는 -OC₁할로알킬로 치환될 수 있다. 페닐은

-C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. 페닐은 -OC₁₋₆알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅알킬, -OC₁₋₄알킬, -OC₁₋₃알킬, -OC₁₋₂알킬 또는 -OC₁알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 -CN으로 치환될 수 있다. 페닐은 -OH로 치환될 수 있다. 페닐은 -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬-O-C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬-O-C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬-O-C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬-O-C₁알킬로 치환될 수 있다. 페닐은 -C(O)-NR⁶R⁷으로 치환될 수 있으며, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬; 또는 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬이다. 페닐은 -C(O)-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C(O)-C₁₋₆₅알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₃알킬, -C(O)-C₁₋₂알킬 또는 -C(O)-C₁알킬로 치환될 수 있다.

[0372] 일부 측면에서, G는 피리딘이다. 이러한 측면에서, 피리딘은 비치환되거나, 할로젠; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -CN; -OH; -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬; -C(O)-NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 -C(O)-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 피리딘은 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피리딘은 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬로 치환될 수 있다. 피리딘은 -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다. 피리딘은 -OC₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅할로알킬, -OC₁₋₄할로알킬, -OC₁₋₃할로알킬, -OC₁₋₂할로알킬 또는 -OC₁할로알킬로 치환될 수 있다. 피리딘은 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. 피리딘은 -OC₁₋₆알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅알킬, -OC₁₋₄알킬, -OC₁₋₃알킬, -OC₁₋₂알킬 또는 -OC₁알킬로 치환될 수 있다. 피리딘은 -CN으로 치환될 수 있다. 피리딘은 -OH로 치환될 수 있다. 피리딘은 -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬-O-C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬-O-C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬-O-C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬-O-C₁알킬로 치환될 수 있다. 피리딘은 -C(O)-NR⁶R⁷으로 치환될 수 있으며, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬; 또는 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬이다. 피리딘은 -C(O)-C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C(O)-C₁₋₆₅알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₃알킬, -C(O)-C₁₋₂알킬 또는 -C(O)-C₁알킬로 치환될 수 있다.

[0373] 일부 측면에서, G는 피리다지닐이다. 이러한 측면에서, 피리다지닐은 비치환되거나, 할로젠; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -CN; -OH; -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬; -C(O)-NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 -C(O)-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 -C₁₋₆알킬, 예를 들어, -C₁₋₅알킬, -C₁₋₄알킬, -C₁₋₃알킬, -C₁₋₂알킬 또는 -C₁알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 -C₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -C₁₋₅할로알킬, -C₁₋₄할로알킬, -C₁₋₃할로알킬, -C₁₋₂할로알킬 또는 -C₁할로알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 -OC₁₋₆할로알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅할로알킬, -OC₁₋₄할로알킬, -OC₁₋₃할로알킬, -OC₁₋₂할로알킬 또는 -OC₁할로알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 -C₃₋₆사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 -OC₁₋₆알킬, 예를 들어, -OC₁₋₅알킬, -OC₁₋₄알킬, -OC₁₋₃알킬,

$-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 $-CN$ 으로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 $-OH$ 로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크- $O-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알크- $O-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알크- $O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알크- $O-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알크- $O-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리다지닐은 $-C(O)-NR^6R^7$ 으로 치환될 수 있으며, 여기서 R^6 및 R^7 은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬이다. 피리다지닐은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다.

[0374] 일부 측면에서, G는 피리미디닐이다. 이러한 측면에서, 피리미디닐은 비치환되거나, 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-OC_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-CN$; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-NR^6R^7$ (여기서, R^6 및 R^7 은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-OC_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 할로알킬, $-OC_{1-4}$ 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-OC_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-OC_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-CN$ 으로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-OH$ 로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크- $O-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알크- $O-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알크- $O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알크- $O-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알크- $O-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-C(O)-NR^6R^7$ 으로 치환될 수 있으며, 여기서 R^6 및 R^7 은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 피리미디닐은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다.

[0375] 일부 측면에서, G는 벤조푸라닐이다. 이러한 측면에서, 벤조푸라닐은 비치환되거나, 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-OC_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-CN$; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-NR^6R^7$ (여기서, R^6 및 R^7 은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-OC_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 할로알킬, $-OC_{1-4}$ 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-OC_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-OC_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬,

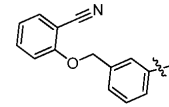
$-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-CN$ 으로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-OH$ 로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크- $O-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알크- $O-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알크- $O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알크- $O-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알크- $O-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 벤조푸라닐은 $-C(O)-NR^6R^7$ 으로 치환될 수 있으며, 여기서 R^6 및 R^7 은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬이다. 벤조푸라닐은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-65}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다.

[0376] 일부 측면에서, G는 티오펜이다. 이러한 측면에서, 티오펜은 비치환되거나, 할로젠; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-OC_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-CN$; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-NR^6R^7$ (여기서, R^6 및 R^7 은 본 명세서에서 상술한 바와 같음); 및 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 티오펜은 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-C_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 할로알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-C_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-OC_{1-6}$ 할로알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 할로알킬, $-OC_{1-4}$ 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 할로알킬, $-OC_{1-2}$ 할로알킬 또는 $-OC_1$ 할로알킬로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-OC_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-OC_{1-5}$ 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-OC_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-CN$ 으로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-OH$ 로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-C_{1-6}$ 알크- $O-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알크- $O-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알크- $O-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알크- $O-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알크- $O-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알크- $O-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다. 티오펜은 $-C(O)-NR^6R^7$ 으로 치환될 수 있으며, 여기서 R^6 및 R^7 은 바람직하게는 각각 독립적으로 H; $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 더욱 바람직하게는, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C_{1-5}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C_1$ 알킬이다. 티오펜은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 예를 들어, $-C(O)-C_{1-65}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)-C_{1-2}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_1$ 알킬로 치환될 수 있다.

[0377] 바람직한 측면에서, G는 비치환 또는 치환된 페닐, 피리딜, 피리디지닐 또는 피라지닐이다. G가 치환된 페닐, 피리딜, 피리디지닐 또는 피라지닐인 측면에서, 바람직한 치환기로는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸)을 들 수 있다. 다른 바람직한 측면에서, G는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, -아이소프로필)이다.

[0378] 바람직한 측면에서, G는 비치환 또는 치환된 페닐, 피리딜, 피리디지닐 또는 피라지닐이고, E는 $-CH_2-$ 또는 O이다. G가 치환된 페닐, 피리딜, 피리디지닐 또는 피라지닐이고, E가 $-CH_2-$ 또는 O인 측면에서, 바람직한 치환기로는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸)을 들 수 있다. 다른 바람직한 측면에서, G는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, -아이소프로필)이고, E는 $-CH_2-$ 또는 O이다.

[0379] 바람직한 실시 형태, 특히 화합물이 화학식 II'을 갖는 바람직한 실시 형태에서, G는 C_{3-6} 사이클로알킬; 옥세타닐; 테트라하이드로푸라닐; 테트라하이드로피라닐; 벤조푸란-7-일옥시; 피리딜; CH_3 로 치환된 피리딜; 페닐; 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OH, OC_{1-6} 알킬, OC_{1-6} 할로알킬, CH_2OCH_3 , $(C=O)NH_2$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진



군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐; 및
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직한 측면에서, G는 페닐, 또는 C₁₋₆알킬로 치환된 페닐이다.

[0380] 바람직한 실시 형태, 특히 화합물이 화학식 III'을 갖는 바람직한 실시 형태에서, G-A는

[0381]

[0382] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0383] 여기서, G는 페닐; 또는 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 피리딜, 옥세탄-3-일 및 테트라하이드로-2H-피란-4-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐이고; R^a는 H 또는 CH₃이다. 더욱 바람직한 측면에서, G-A는

[0384]

[0385] 바람직한 실시 형태, 특히 화합물이 화학식 IV'을 갖는 바람직한 실시 형태에서, G-E-A는

[0386]

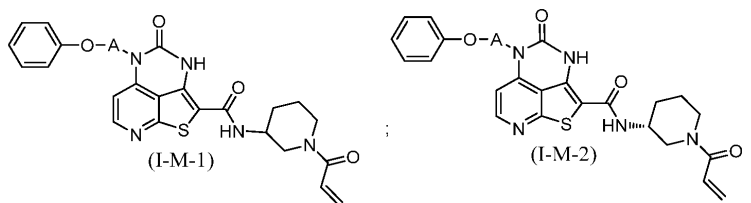
[0387] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

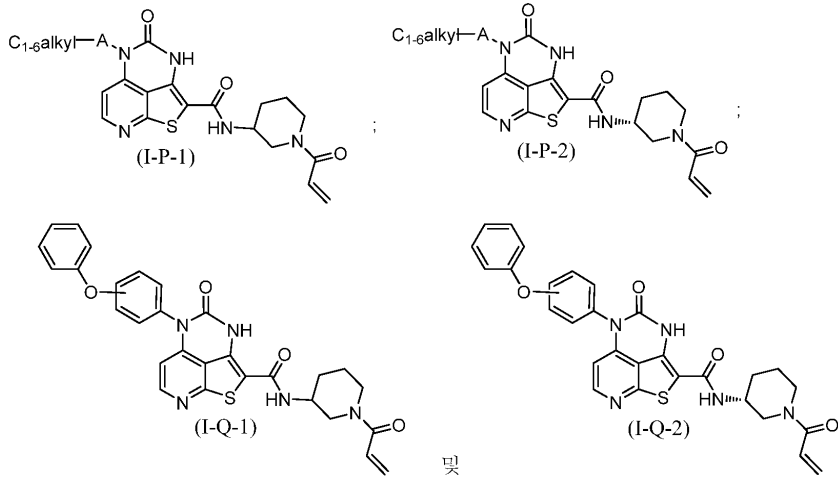
[0388] 여기서, G는 C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 피리다진-3-일, 페닐, 및 F로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^a는 H 또는 CH₃이다. 더욱 바람직한 측면에서, G-E-A는
R^a는 CH₃이며; G는 페닐이다.

[0389] 바람직한 실시 형태, 특히 화합물이 화학식 V'을 갖는 바람직한 실시 형태에서, G는 C₁₋₆알킬; C₁₋₆할로알킬; 페닐; 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, OC₁₋₆알킬, OC₁₋₆할로알킬, (C=O)-C₁₋₆알킬, SF₅, OH, NH₂, N(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂ 및 SO₂C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 구성원으로 치환된 페닐; Cl로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 2-메틸피리딘-3-일; 2-아이소프로필피리딘-4-일; 벤조티오펜; 나프탈레닐; 및 2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0390] 바람직한 화학식 I의 하위 화합물은 하기 식들을 포함한다:

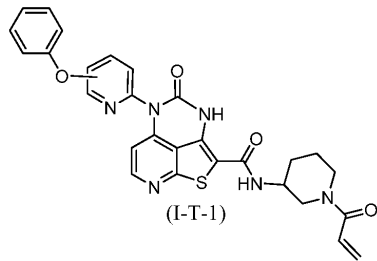
[0391]





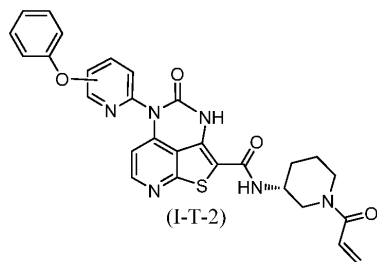
[0392]

[0393] 상기 식에서, A 페닐은 비치환되거나, 바람직하게는 -C₁₋₆알킬로 치환된다.



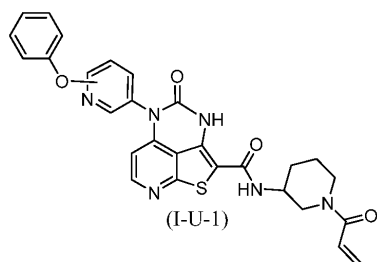
[0394]

[0395] 상기 식에서, A 피리딜은 비치환되거나, 바람직하게는 -C₁₋₆알킬로 치환된다.

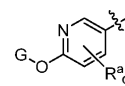


[0396]

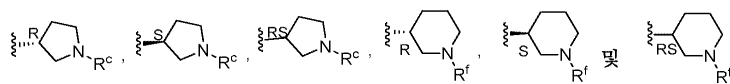
[0397] 상기 식에서, A 피리딜은 비치환되거나, 바람직하게는 -C₁₋₆알킬로 치환된다.



[0398]



[0412] 화합물이 화학식 (IV')을 갖는 본 발명의 실시 형태에서, 바람직하게는 G-E-A는 G는 페닐이고;



[0413] 고리 B는 이며; R^c 및 R^f는 (C=O)CH=CH₂이다.

[0414] 본 발명의 추가의 실시 형태는,

[0415] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0416] N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0417] N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0418] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0419] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0420] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0421] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0422] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0423] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0424] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0425] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0426] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0427] N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0428] N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0429] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0430] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

[0431] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이하이드록시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0432] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0433] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0434] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0435] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0436] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0437] (R,E)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0438] (R)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0439] (S,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0440] (R)-N-(1-(2-클로로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0441] (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0442] N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0443] (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0444] (R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0445] N-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0446] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0447] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0448] N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0449] (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0450] N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0451] N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0452] (R,E)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0453] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0454] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0455] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-13C-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0456] (R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0457] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0458] (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0459] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0460] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0461] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0462] (R)-N-(1-(2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0463] (R)-N-(1-(2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0464] N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0465] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로프로폭시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0466] (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0467] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0468] N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0469] (R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0470] (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0471] (R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0472] N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0473] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0474] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로필피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0475] (S)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0476] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0477] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0478] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0479] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0480] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0481] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0482] (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0483] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0484] (R)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0485] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0486] (R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0487] (R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0488] (R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0489] (R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0490] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0491] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0492] (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0493] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0494] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0495] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0496] (S)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0497] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0498] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0499] (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트;
- [0500] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0501] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0502] (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0503] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0504] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0505] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0506] N-(1,6-다이메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0507] (R)-N-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0508] N-((3S,4R)-4-플루오로-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0509] (R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0510] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0511] N-(1-시아노아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0512] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0513] (R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0514] (R,E)-N-(1-(부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0515] (R)-N-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0516] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0517] N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0518] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0519] (R,E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0520] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0521] (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0522] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0523] N-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0524] (R)-N-(1-13C-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0525] N-((R)-1-((R)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0526] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0527] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0528] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0529] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0530] (R,Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0531] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0532] (R)-N-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0533] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0534] N-((R)-1-((S)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0535] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0536] N-((R)-1-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0537] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0538] (R)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0539] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0540] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0541] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0542] (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0543] N-(4-메틸-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0544] (R)-N-(1-(3-(다이메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0545] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0546] N-((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0547] (R)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0548] (R,Z)-N-(1-(2-시아노-4-(다이메틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0549] (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0550] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(옥세탄-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0551] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0552] N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0553] N-((3S,4S)-4-하이드록시-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0554] (R)-N-(1-(2-시아노-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0555] (R)-N-(1-에틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0556] N-((R)-1-((S)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0557] N-((R)-1-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0558] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(트라이플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0559] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0560] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0561] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0562] (R)-5-(2-메틸-4-(o-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0563] (R)-N-(1-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0564] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(피페리딘-1-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0565] (R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0566] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(사이클로프로필아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0567] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0568] N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0569] N-((3R)-1-(3-메톡시부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0570] N-((R)-1-((S)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0571] (R)-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0572] N-((3R)-1-(3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0573] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0574] N-((3R,5R)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0575] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0576] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0577] (R)-N-(1-(3-아미노프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0578] N-((3R,5S)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0579] N-(1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0580] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0581] N-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0582] N-((3R,5R)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0583] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0584] (R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0585] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(퀴누클리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0586] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(3-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0587] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0588] (R)-N-(5,5-다이플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0589] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0590] 13C-(R,Z)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0591] 13C-(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0592] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0593] N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0594] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0595] (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0596] (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0597] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0598] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0599] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0600] N-((3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0601] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0602] (R)-N-(1-(3-메톡시-2,2-다이메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0603] N-(1-시아노아제판-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0604] N-((R)-1-((R)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0605] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0606] N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0607] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0608] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0609] (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0610] (R,E)-N-(1-(3-(1-아미노사이클로프로필)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0611] N-((3R,5S)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0612] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0613] (R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0614] N-((3S,4R)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0615] (R)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0616] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0617] N-(1,2-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0618] (R)-N-(1-메타크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0619] N-(1-(사이클로프로판카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0620] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0621] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0622] N-((3S,4R)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0623] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0624] (R)-5-(2-메틸-4-(m-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0625] N-((3S,4R)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0626] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(에틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0627] (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0628] (R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0629] (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0630] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0631] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0632] N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0633] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0634] (R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0635] (R,E)-N-(1-(3-에톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0636] (R)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0637] (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0638] N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0639] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0640] (R)-5-(4-(3-(메톡시메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0641] (R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0642] (R,Z)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0643] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0644] N-(1-사이클로프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0645] (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-메톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0646] (R,E)-5-(^{*}S)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0647] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0648] (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)-4-메틸헨트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0649] (R)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0650] N-((3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0651] N1-((E)-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드;
- [0652] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)헨트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0653] (R,E)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0654] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0655] N-((3S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0656] (R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0657] N-((3S,4S)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0658] N-((3S,4S)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0659] N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0660] N-(1-(3-메톡시프로파노일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0661] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-메틸헨트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0662] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세

나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0663] (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0664] (R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0665] N-(1-에틸아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0666] N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0667] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0668] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0669] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0670] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0671] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0672] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0673] N-((3R,5R)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0674] (R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0675] (R,Z)-N-(1-(2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0676] N-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0677] (R)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0678] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0679] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0680] N-((3R,5S)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0681] (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0682] N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0683] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아

세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0684] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0685] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(p-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0686] (R)-N-(5,5-다이플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0687] N-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0688] (R,E)-N-(1-(4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0689] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0690] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0691] (R,Z)-N-(1-(2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0692] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0693] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0694] (R)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0695] (R)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0696] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0697] (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0698] (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0699] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0700] (R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0701] (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0702] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0703] (S)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0704] (R)-5-(2-메틸-4-(p-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0705] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0706] (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0707] (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0708] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0709] (R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0710] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0711] (R)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0712] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0713] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0714] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0715] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0716] (R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0717] (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0718] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0719] (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0720] (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0721] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0722] (S)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0723] (S)-N-(1-벤질-2-옥소아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0724] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0725] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트

라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0726] N-((3R,5S)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0727] (R,EZ)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-(트라이플루오로메틸)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0728] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0729] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0730] (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0731] (R)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0732] (R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0733] (R)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0734] (R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0735] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0736] (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0737] (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0738] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0739] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0740] (R)-5-(4-(2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0741] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [0742] (R)-6-메틸-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0743] (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0744] (R)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0745] (R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0746] (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0747] (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0748] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0749] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0750] (R)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0751] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0752] (R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0753] (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0754] (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0755] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0756] (R)-5-(4-메톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0757] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0758] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0759] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0760] (R)-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0761] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0762] (R)-4-옥소-5-페닐-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0763] (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0764] (R)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0765] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0766] (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0767] (R)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0768] (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-4-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0769] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0770] (R)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0771] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0772] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0773] (R)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0774] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0775] (R)-5-아이소프로필-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0776] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0777] (R)-N-(1-(3-메톡시-3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0778] (R,Z)-N-(1-(3-아세트아미도아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0779] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0780] (R)-N-(1-(2-클로로아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0781] (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0782] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0783] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0784] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-트라이듀테리오메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0785] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0786] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0787] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0788] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설폰)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0789] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0790] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0791] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0792] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0793] (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0794] (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-(트라이듀테리오메틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0795] (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0796] (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0797] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설포아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0798] (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0799] (R,E)-N-(1-(2-시아노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0800] N-((R)-1-((S)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0801] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0802] (R,Z)-N-(1-(2-플루오로-4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0803] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0804] (R)-2-(((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)메틸)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [0805] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0806] (R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0807] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0808] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-모르폴리노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0809] (R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0810] (R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0811] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0812] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0813] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0814] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0815] (R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-메틸아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0816] (R,EZ)-N-(1-(2-클로로-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0817] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-모르폴리노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0818] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0819] (R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0820] (R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0821] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0822] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0823] (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0824] (R)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0825] (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0826] (R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0827] (R)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0828] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0829] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0830] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0831] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0832] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0833] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0834] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0835] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0836] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0837] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0838] (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0839] (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0840] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0841] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0842] (R)-5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0843] (R)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0844] (R)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0845] (R)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0846] 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0847] 5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0848] 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0849] 5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0850] N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0851] N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0852] (R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0853] (R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0854] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0855] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0856] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0857] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0858] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0859] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0860] (R)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0861] (R)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0862] (R,*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0863] (R,*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0864] (R,*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0865] (R,*)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0866] N-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0867] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0868] (R)-N-(1-(1H-이미다졸-1-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0869] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0870] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0871] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0872] 4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0873] (R)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0874] (R)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0875] (R)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0876] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0877] N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0878] N-((3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0879] (R)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0880] (R)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0881] N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0882] N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0883] (S)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0884] (S)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0885] (R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0886] (R)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0887] (R,*E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0888] (R,*E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0889] (R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0890] (R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0891] (R,*Z)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸헥트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0892] (R,*E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸헥트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0893] (R,*Z)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸헥트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0894] (R,*E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0895] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0896] N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0897] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0898] N-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0899] N-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0900] N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0901] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0902] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0903] N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0904] N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0905] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0906] (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0907] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0908] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0909] (R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0910] N-(1-아크틸로일아제티딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0911] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0912] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0913] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0914] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0915] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0916] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0917] (R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0918] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0919] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0920] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0921] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0922] N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0923] (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0924] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0925] (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0926] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0927] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0928] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0929] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0930] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0931] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0932] (S)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0933] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0934] (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0935] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0936] (R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0937] N-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0938] 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0939] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0940] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0941] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0942] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0943] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0944] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0945] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0946] (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설폰아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0947] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-프로필페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0948] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0949] (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-트라이듀테리오메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0950] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0951] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0952] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0953] (R)-N-(1-(에틸설폰)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0954] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0955] (R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0956] (R)-N-(1-아이소프로필피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0957] N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0958] (S)-1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드;
- [0959] (R)-1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드;
- [0960] (R)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0961] N-((R)-1-((S)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0962] N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0963] (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0964] (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0965] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0966] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0967] (R)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0968] (R)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0969] 5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0970] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0971] N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0972] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0973] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0974] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0975] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로헥틸옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0976] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0977] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0978] N-((R)-1-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0979] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0980] (R)-5-(3-아세틸페닐)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0981] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0982] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0983] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0984] (R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0985] N-((R)-1-((R)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0986] (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0987] (R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0988] N-(시스)-1-아크릴로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0989] (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0990] (R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0991] (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0992] 4-옥소-N-(6-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0993] N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0994] (R)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0995] (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0996] (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0997] (R)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [0998] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [0999] (R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1000] N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1001] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1002] N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1003] N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1004] (R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1005] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1006] (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1007] (R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1008] N-(1-시아노피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1009] (R)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1010] (E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1011] N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1012] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-3-아미노-4-((3-사이클로부톡시페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- [1013] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1014] 2-((1-아크틸로일피페리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [1015] (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1016] (R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1017] (R)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1018] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1019] (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아

자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1020] 2-((1-아크틸로일피페리딘-4-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [1021] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1022] 5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1023] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1024] (R)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1025] (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-하이드록시-5-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1026] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1027] (R)-5-(3-(사이클로펜틸옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1028] N-((3*S*,4*R*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1029] *N*-(트랜스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1030] (R)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1031] 트랜스-*tert*-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1032] (R)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1033] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1034] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1035] (R)-5-(3-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1036] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1037] (R)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1038] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1039] (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트;

- [1040] (R)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1041] tert-부틸 4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1042] (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1043] (R)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1044] (R)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1045] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1046] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1047] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1048] (R)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1049] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1050] (R)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1051] (R)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1052] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1053] (3S,4S)-tert-부틸 3-메톡시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1054] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1055] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1056] (R)-5-(4-하이드록시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1057] (R)-5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1058] (R)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1059] (R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1060] (R)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1061] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1062] (R)-tert-부틸 3-(5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1063] (R)-tert-부틸 3-(5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1064] (R)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1065] (R)-tert-부틸 3-(5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1066] (R)-tert-부틸 3-(5-(4-(tert-부톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1067] (R)-tert-부틸 3-(5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1068] (R)-tert-부틸 3-(5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1069] N-((3R,4R)-1-아크틸로일-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1070] (R)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1071] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1072] N-((3R,4R)-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1073] N-(시스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1074] 4-옥소-N-(2-옥소피롤리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1075] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1076] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1077] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1078] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1079] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1080] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1081] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1082] N-(시스-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1083] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1084] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1085] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1086] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1087] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1088] N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1089] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1090] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1091] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1092] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1093] N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1094] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1095] N-((R)-1-((*)E)-3-((S)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1096] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1097] N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1098] 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1099] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1100] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1101] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1102] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1103] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1104] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1105] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1106] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1107] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1108] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1109] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1110] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1111] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-아이소프로필피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1112] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1113] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1114] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1115] (R)-5-([2,3'-바이피리딘]-4-일)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1116] (R)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1117] (R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1118] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1119] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1120] (R)-5-(2',3'-다이하이드로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1121] N-((1RS,2RS)-2-아미노사이클로펜틸)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1122] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1123] (R)-5-([2,2'-바이피리딘]-4-일)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-

트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1124] (R)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1125] (R)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1126] N-(트랜스-1-아크틸로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1127] (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1128] (R)-N-(1-(메틸글리실)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1129] (R)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1130] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1131] (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1132] N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1133] (R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1134] (R)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1135] (R)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1136] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1137] (R)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1138] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1139] (R)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1140] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1141] (R)-5-(2-아이소프로필피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1142] (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1143] (R)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1144] (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1145] (R)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1146] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1147] (R)-5-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1148] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1149] (R)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1150] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1151] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1152] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1153] (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1154] (R)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1155] (R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1156] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1157] (R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1158] (R)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1159] N-((3S,4R)-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1160] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1161] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1162] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1163] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1164] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1165] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라

이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1166] N-((³R,⁴S)-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(⁵S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1167] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(⁵S)-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1168] (R)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1169] (R)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1170] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(⁵R)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1171] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(⁵R)-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1172] (R)-5-(⁵S)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1173] (R)-5-(⁵S)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1174] (R)-5-(⁵R)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1175] (R)-5-(⁵S)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1176] (R)-5-(⁵R)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1177] (R)-5-(⁵S)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1178] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1179] (R)-5-(⁵S)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1180] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(⁵S)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1181] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(⁵R)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1182] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(⁵S)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1183] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(⁵R)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1184] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1185] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1186] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1187] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1188] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1189] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1190] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1191] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-(2-플루오로페녹시)피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1192] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1193] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1194] N1-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)-N5-((E)-4-옥소-4-(3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)글루타르아미드;
- [1195] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1196] (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1197] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1198] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1199] N-((R)-1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1200] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1201] N-((R)-1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(((R)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1202] 1-아크틸로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1203] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1204] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1205] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1206] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1207] (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1208] (R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1209] (S)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1210] 2-(4-아크틸로일피페라진-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [1211] (R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1212] (R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1213] (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1214] (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1215] (E)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1216] 1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1217] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1218] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1219] N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1220] (R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1221] (R)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1222] (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1223] (R)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1224] (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1225] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1226] (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1227] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1228] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1229] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1230] (E)-1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1231] 1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1232] N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1233] 1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1234] 1-아크틸로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1235] 1-에틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1236] 1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1237] 1-메틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1238] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [1239] (E)-4,4-다이메틸-2-(4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르보닐)펜트-2-엔이트릴;
- [1240] 4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르보니트릴;
- [1241] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(4-프로피오닐피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온;
- [1242] N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;
- [1243] (E)-1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1244] (E)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1245] 1-메틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1246] 1-에틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1247] N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1248] (R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1249] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1250] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1251] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1252] (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1253] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1254] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1255] (R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1256] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1257] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1258] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1259] (R,E)-5-(*S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1260] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1261] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1262] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1263] N-((R)-1-((R)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1264] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1265] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1266] (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1267] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1268] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1269] 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1270] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1271] 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1272] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1273] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1274] (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1275] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1276] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1277] (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1278] (S)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1279] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1280] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1281] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1282] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1283] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1284] 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1285] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1286] N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1287] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1288] (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1289] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1290] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1291] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하

이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1292] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1293] (S)-N-(1-포르틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1294] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1295] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1296] N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1297] N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1298] N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1299] (R)-N-(1-포르틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1300] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1301] (S)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1302] (R)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1303] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1304] N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1305] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1306] (S)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1307] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1308] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1309] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1310] (E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1311] (E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1312] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1313] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1314] (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피페리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1315] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1316] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1317] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1318] (S,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1319] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1320] (R)-N-(1-(3-클로로프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1321] 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1322] (R)-N-(1-(2-(아제티딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1323] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1324] (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1325] (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1326] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1327] (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1328] (R)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1329] (R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1330] (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1331] 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1332] 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라

이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1333] (R)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1334] N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1335] (E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1336] (R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1337] (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1338] (S)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1339] (R)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1340] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1341] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1342] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페라진-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1343] N-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1344] (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1345] (S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1346] 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1347] N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1348] (S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1349] N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1350] (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1351] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1352] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1353] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-

3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1354] (S)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1355] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1356] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1357] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1358] N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1359] (S)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1360] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1361] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1362] (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1363] (R)-5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1364] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1365] (R)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1366] (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(p-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1367] (R)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1368] (R)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1369] (R)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1370] (R)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1371] (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1372] (R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1373] (R)-N-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1374] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(1-메틸사이클로부틸)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-

옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;

- [1375] N1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로사이클로헥타[de]퀴나졸린-4-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소옥타하이드로사이클로헥타[d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드;
- [1376] (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1377] (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1378] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*R)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1379] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1380] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1381] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1382] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R)-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1383] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1384] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R)-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1385] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1386] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1387] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1388] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1389] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;
- [1390] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드; 및
- [1391] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물; 및 이의 입체 이성질체 또는 동위원소 변형체; 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.
- [1392] 본 발명은 또한 브루톤 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 상태로 진단받거나 이를 앓고 있는 대상을 치료하기 위해 본 명세서 기재된 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 브루톤 티로신 키나제를 억제하기에 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 대상에게 투여함으로써 달성된다.
- [1393] 추가의 측면에서, 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 상기 대상의 브루톤 티로신 키나제를 억제하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 발명의 일부 측면은 적어도 하나의

화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 자가면역 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함으로써 상기 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 예를 들어, 염증성 장질환, 관절염, 루푸스, 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병(Still's disease), 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis) 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 그레이브스병(Graves' disease), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병(Addison's disease), 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 만성 소화 장애(coeliac disease), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 다카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염, 온난성 자가면역성 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 건선, 전신성 탈모증, 베체트병(Behçet's disease), 만성 피로, 자율신경장애, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근 긴장증, 피부경화증 또는 외음부통이다. 자가면역 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 자가면역 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 자가면역 질환의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1394] 본 발명의 다른 실시 형태는 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 이종면역 상태를 앓고 있는 대상에게 투여함으로써 상기 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이종면역 상태 또는 질환은 예를 들어, 이식편대숙주병, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지, I형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염 또는 아토피성 피부염이다. 이종면역 상태의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이종면역 상태의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 이종면역 상태의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1395] 본 발명의 다른 실시 형태는 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 염증성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함으로써 상기 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시 형태에서, 염증성 질환은 예를 들어, 천식, 충수염, 안건염, 세기관지염, 기관지염, 활액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피구근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신장염, 난소염 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 간질성 폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활액막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염 또는 외음염이다. 염증성 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 염증성 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 염증성 질환의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1396] 본 발명의 다른 실시 형태는 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 암을 앓고 있는 대상에게 투여함으로써 상기 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 상기 암은 B 세포 증식성 질환, 예를 들어, 미만성 대세포형 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전립프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질세포성 골수종, 형질세포종, 림프질의 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 대세포형 B 세포 림프종, 혈관내 대세포형 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 림프종양 육아종증이다. 본 발명의 화합물로 치료하기에 특히 적합한 암은 다발성 골수종 뿐만 아니라, 외투 세포 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 및 마크로글로불린혈증을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상이 암을 앓고 있는 경우, 상술한 하나의 화합물 이외에도, 항암제가 대상에게 투여된다. 일 실시 형태에서, 항암제는 마이토겐 활성화 단백질 키나제 신호전달 억제제, 예를 들어, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만린(wortmannin) 또는 LY294002이다. 암의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I')), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제

제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 암의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 암의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1397] 본 발명의 다른 실시 형태는 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 혈전색전성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함으로써 상기 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가의 실시 형태에서, 혈전색전성 질환은 예를 들어, 심근경색, 협심증, 혈관성형술 후 재폐색, 혈관성형술 후 재협착, 대동맥 관상동맥 우회수술 후 재폐색, 대동맥 관상동맥 우회수술 후 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초동맥 폐쇄성 질환, 폐색전증 또는 심부정맥 혈전증이다. 혈전색전성 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 혈전색전성 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 혈전색전성 질환의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1398] 본 발명의 다른 실시 형태는 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 호흡기 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함으로써 상기 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 호흡기 질환은 천식이다. 이러한 측면의 추가의 실시 형태에서, 호흡기 질환은 성인 호흡곤란 증후군 및 알러지성(외인성) 천식, 비알러지성(내인성) 천식, 급성 중증 천식, 만성 천식, 임상적 천식, 야간 천식, 알레르겐 유도성 천식, 아스피린 감수성 천식, 운동 유발성 천식, 등탄산 과호흡(isocapnic hyperventilation), 소아 발병(child-onset) 천식, 성인 발병 천식, 기침형 천식, 직업성 천식, 스테로이드 저항성 천식, 계절성 천식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 호흡기 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 호흡기 질환의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 호흡기 질환의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1399] 다른 측면은 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 유효량을 1회 이상 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 류머티스성 관절염 및 골관절염을 예방하는 방법이다. 류머티스성 관절염 또는 골관절염의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I)의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 류머티스성 관절염 또는 골관절염의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 류머티스성 관절염 또는 골관절염의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1400] 다른 측면은 적어도 하나의 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 유효량을 1회 이상 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 피부의 염증 반응을 치료하는 방법이다. 이러한 피부의 염증 반응은 예로서, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 빨간코 및 흉터를 포함한다. 다른 측면은 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 피부, 관절, 또는 다른 조직 또는 기관의 건선 병변을 감소시키는 방법이다. 이러한 상태의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 단일 제제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이러한 상태의 치료에 사용되는 경우, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 이러한 질환의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1401] 바람직한 측면에서, 본 발명의 화합물은 류머티스성 관절염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[1402] 본 발명의 화합물은 또한 전신성 홍반성 루푸스를 치료하는데 사용될 수 있다.

[1403] 본 발명의 화합물은 또한 천포창 질환 및 유사천포창 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[1404] 일부 측면에서, 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (V'))의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 따라, CYP 3A4 억제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[1405] 본 발명의 치료 방법에 있어서, 본 발명의 약제학적 제제의 유효량은 이러한 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있거나 이것으로 진단을 받은 대상에게 투여된다. "유효량"은 통상 지정된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에 있어서의 원하는 치료적 효과를 가져오기에 충분한 양 또는 용량을 의미한다. 일상적 인자, 예를 들어 약물 전달 또는 투여의 방식 또는 경로, 화합물의 약물 동태, 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 진행, 대

상의 이전 또는 현행 요법, 대상의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단을 고려하여, 모델화, 용량 증량 연구 또는 임상 시험과 같은 일상적 방법에 의해, 본 발명의 화합물의 유효량 또는 용량을 확인할 수 있다. 용량의 예는, 단위 또는 분할 투여 단위 (예를 들어, BID, TID, QID)로 약 0.001 내지 약 200 mg(화합물)/kg(대상 체중)/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg의 인간인 경우, 적절한 투여량에 대한 예시적인 범위는 약 0.05 내지 약 7 g/일 또는 약 0.2 내지 약 2.5 g/일이다.

- [1406] 게다가, 본 발명의 화합물은 상기 상태들의 치료에서 추가의 활성 성분들과 조합하여 사용될 수 있다. 추가의 활성 성분은 본 발명의 화합물과 별도로 동시 투여될 수 있거나, 이러한 약제와 함께 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 병용은 효능을 증가시키거나 (예를 들어, 본 발명의 활성제의 효능 또는 유효성을 높이는 화합물을 배합물에 포함시킴으로써), 하나 이상의 부작용을 감소시키거나, 본 발명의 활성제의 필요 용량을 감소시키는 작용을 할 수 있다.
- [1407] 본 발명의 화합물은 본 발명의 약제학적 조성물을 제형화하기 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 병용하여 사용된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 (a) 적어도 하나의 본 발명의 화합물의 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.
- [1408] 활성제의 하나 이상의 용량 단위를 포함하는 약제학적 조성물의 전달 형태는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되거나 이용할 수 있게 된 적절한 약제학적 부형제 및 배합 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 조성물은 적절한 전달 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 국소, 또는 안구 경로에 의해, 또는 흡입에 의해 본 발명의 방법에서 투여될 수 있다.
- [1409] 제제는 정제, 캡슐, 샷세 (sachet), 당의정, 분제, 과립, 로젠지 (lozenge), 재구성용 분제, 액체 제제, 또는 좌제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 정맥내 주사, 국소 투여, 또는 경구 투여용으로 제형화된다.
- [1410] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 용액, 에멀전, 또는 현탁액으로서 제공될 수 있다. 경구 조성물을 제조하기 위해, 화합물은 예를 들어, 1일 약 0.05 내지 약 100 mg/kg, 1일 약 0.05 내지 약 35 mg/kg, 또는 1일 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 투여량을 산출하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 1일 약 5 mg 내지 5 g의 총 1일 투여량은 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여하여 달성될 수 있다.
- [1411] 경구 정제는 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 불활성 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제와 혼합된 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 적절한 불활성 충전제로는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘, 락토스, 전분, 당, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 소르비톨 등을 들 수 있다. 전형적인 액체 경구 부형제로는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 들 수 있다. 전분, 폴리비닐-피롤리돈 (PVP), 전분글리콜산나트륨, 미결정성 셀룰로스 및 알긴산은 적절한 붕해제이다. 결합제로는 전분 및 젤라틴을 들 수 있다. 윤활제는 존재하는 경우, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 텔크일 수 있다. 필요에 따라, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키도록 모노스테아르산글리세릴 또는 다이스테아르산글리세릴과 같은 물질로 코팅되거나, 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.
- [1412] 경구 투여용 캡슐은 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 본 발명의 화합물은 고형, 반고형, 또는 액상 희석제와 혼합될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 화합물을 물, 오일, 예를 들어 땅콩유 또는 올리브유, 액체 파라핀, 단쇄 지방산의 모노- 및 다이글리세라이드의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 400, 또는 프로필렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [1413] 경구 투여용 액체는 현탁액, 용액, 에멀전 또는 시럽의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물이나 다른 적절한 비히클과의 재구성을 위한 건조 제품으로서 제공되거나 동결 건조될 수 있다. 이러한 액체 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨, 메틸 셀룰로스, 알긴산나트륨, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 스테아르산알루미늄 겔 등); 비수성 비히클, 예를 들어, 오일 (예를 들어, 아몬드 오일 또는 분별된 코코넛 오일), 프로필렌 글리콜, 에틸 알코올, 또는 물; 방부제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산); 습윤제, 예를 들어 레시틴; 및, 필요에 따라, 향미제 또는 착색제를 임의로 함유할 수 있다.
- [1414] 본 발명의 활성제는 또한 비경구 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 좌제로 직장 투여용으로 제형화될 수 있다. 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하 경로를 비롯한 비경구적 사용의 경우, 본 발명의 화합물은 적절한 pH 및 등장성이 되도록 완충된, 멸균 수용액 또는 현탁액이나, 비경구용으로 허용가능한 오일로 제공될 수 있다. 적절한 수성 비히클은 링거액 및 등장 식염수를 포함한다. 그러한 형태는 앰플 또는 일회용 주사 기구

와 같은 단위 용량 형태, 적절한 용량을 꺼낼 수 있는 바이알과 같은 다회 용량 형태, 또는 주사 제제를 제조하는데 사용될 수 있는 고체 형태나 예비 농축물 (pre-concentrate)로 제공될 것이다. 예시적인 주입 용량은 수분 내지 수 일 범위의 기간에 걸쳐 약제학적 담체와 혼합되는 화합물이 약 1 내지 1000 $\mu\text{g/kg/min}$ 인 범위일 수 있다.

[1415] 국소 투여의 경우, 화합물은 비히클에 대하여 약 0.1% 내지 약 10%의 약물의 농도로 약제학적 담체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 화합물을 투여하는 다른 방식은 경피 전달에 영향을 주기 위해 패치 제형을 이용할 수 있다.

[1416] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에서, 예를 들어 적절한 담체를 또한 포함하는 분무 제형으로 비강 또는 경구 경로를 통하여 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[1417] 이제부터, 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 화합물은 이의 일반적인 제조를 위한 하기 예시적인 합성 반응 도식 및 후술하는 구체적인 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 당해 기술분야의 숙련가는 본 명세서의 각종 화합물을 얻기 위해, 최종적으로 원하는 치환기가 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않고서 반응 도식을 통해 가지게 되어, 원하는 생성물을 얻도록 출발물질이 적절히 선택될 수 있음을 인지할 것이다. 대안적으로, 최종적으로 원하는 치환기 대신에, 반응 도식을 통해 가질 수 있으며, 필요에 따라 원하는 치환기로 치환될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 달리 명시되지 않으면, 변수는 화학식 (I) (및 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV') 및 화학식 (IV'))에 대하여 상기에 정의한 바와 같다. 반응은 용매의 용점과 환류 온도 사이에서, 바람직하게는 0°C 내지 용매의 환류 온도에서 행해질 수 있다. 반응물은 통상적인 가열 또는 마이크로파 가열을 사용하여 가열될 수 있다. 반응은 또한 용매의 통상적인 환류 온도를 초과하여 밀폐된 압력 용기에서 행해질 수 있다.

[1418] 본 발명의 화합물은 본 발명의 개시내용과 조합하여 당해 기술분야의 숙련가의 지식을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기 반응 도식 및 실시예에 따라 제조될 수 있다.

[1419] **약어**

[1420] 표 1. 본 명세서에서 사용된 약어 및 두문자어는 다음을 포함한다.

[1421] [표 1]

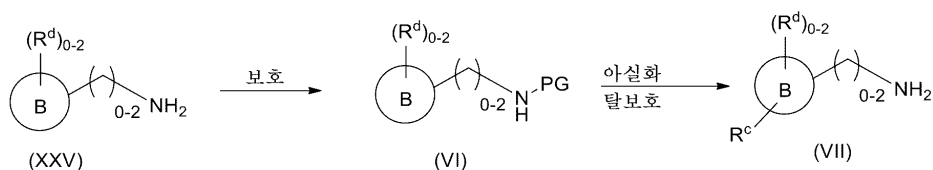
용어	두문자어/약어
아세트니트릴	ACN, MeCN
<i>tert</i> -부틸카르바모일	BOC
다이- <i>tert</i> -부틸 다이카르보네이트	(Boc) ₂ O
벤조트라이아졸-1-일옥시트리스(다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트	BOP
1,1'-카르보닐다이이미다졸	CDI
규조토	셀라이트(Celite) [®] 545,
(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트	COMU [®]
1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔	DBU
염화메틸렌, 다이클로로메탄	DCM
다이아이소프로필 아조다이포르메이트	DIAD
<i>N,N</i> -다이아이소프로필에틸아민	DIPEA, DIEA, 후니그 염기(Hunig's base)
<i>N,N</i> -다이메틸포름아미드	DMF
4-다이메틸아미노피리딘	DMAP
다이메틸 설펝사이드	DMSO
듀테로-다이메틸 설펝사이드	DMSO- <i>d</i> ₆
다이페닐포스포노 페로센	dppf
비스(2-다이페닐포스포노)페닐 에테르	DPEphos
다이- <i>tert</i> -부틸포스포노 페로센	dtbpf
1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드	EDCI, EDC, EDAC
전기분무 이온화(electrospray ionization)	ESI
아세트산에틸	EtOAc, EA 또는 AcOEt
에탄올	EtOH
플래시 컬럼 크로마토그래피	FCC
2-(1 <i>H</i> -9-아조벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트	HATU
아세트산	HOAc, AcOH
1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸	HOAT, HOAt
1-하이드록시-벤조트라이아졸	HOBt
고압 액체 크로마토그래피	HPLC
아이스프로필 알코올	IPA
듀테로메탄올	MeOD- <i>d</i> ₄
메탄올	MeOH
염화메탄설펝닐	MsCl
메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르	MTBE
나트륨 메톡사이드	NaOMe
테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)	Pd(PPh ₃) ₄
아세트산팔라듐(II)	Pd(OAc) ₂
[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)	Pd(dppf)Cl ₂
팔라듐(II)비스(트라이페닐포스핀) 다이클로라이드, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂
트라이페닐포스핀	PPh ₃
침전물	ppt
<i>p</i> -톨루엔설펝산	<i>p</i> -TsOH, PTSA
(벤조트라이아졸-1-일-옥시트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트)	PyBOP
브로모트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트	PyBrOP [®]
실온	rt
초임계 유체 크로마토그래피	SFC
염화티오닐	SOCl ₂
테트라부틸암모늄 플루오라이드	TBAF
<i>tert</i> -부틸(클로로)다이메틸실란	TBSCl
트라이에틸아민	TEA
트라이플루오로아세트산	TFA
트라이플루오로아세트산 무수물	TFAA
테트라하이드로퓨란	THF
박막 크로마토그래피	TLC

[1422]

[1423] **제조예**

[1424] 이제부터, 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 화합물이 이의 일반적인 제조를 위한 하기 예시적인 합성 반응 도식 및 후술하는 구체적인 실시예를 참조하여 설명될 것이다.

[1425] **반응 도식 1**



[1426]

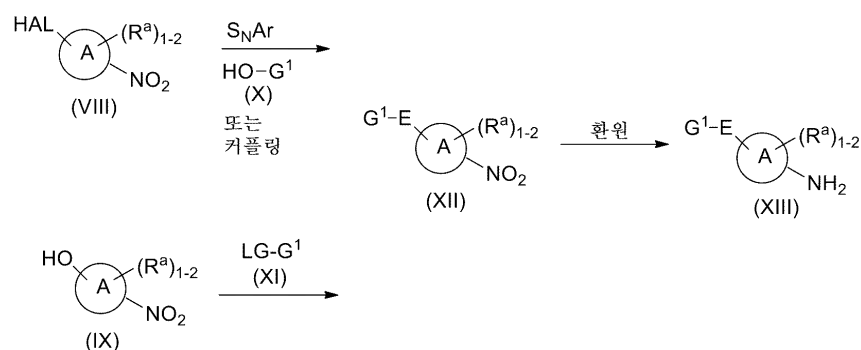
[1427] 반응 도식 1에 따라, 고리 B가 C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬, 예컨대 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 등이고; PG가 적절한 질소 보호기, 예컨대 BOC인 화학식 (VI)의 화합물은 시판 중이거나, 화학식 (XXV)의 화합물로부터 당업자에게 공지된 조건을 사용하여 합성에 의해 입수가능하다. 화학식 (VI)의 헤테로사이클로알킬 화합물의 아

실화를 0℃ 내지 25℃ 범위의 온도에서 2 내지 6시간 동안 적절한 용매, 예컨대 THF, DCM 등에서 시약, 예컨대 DMAP의 존재 또는 부재 하에 적절한 염기, 예컨대 TEA, DIPEA 등의 존재 하에, 적절한 아실화제, 예컨대 카르복실산의 무수물 및 할로젠화물, 예를 들어 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물, 프로프-2-에노일 클로라이드, C₁₋₆알킬(C=O)Cl 등을 사용하여 행한다. *tert*-부틸카르바메이트 (BOC) 보호기 (PG)의 후속 탈보호를 용매, 예컨대 MeOH, 다이옥산 또는 DCM 중에서 산, 예컨대 HCl, TFA, p-톨루엔설폰산을 사용하여 행한다. 바람직한 실시 형태에서, 탈보호를 HCl/MeOH 또는 TFA/DCM을 사용하여 행하여, 화학식 (VII)의 화합물을 얻는다.

[1428] 고리 B가 C₅₋₆사이클로알킬이고, Y가 NH₂인 화학식 (VI)의 화합물은 미츠노부(Mitsunobu) 조건 하에, 고리 B가 C₅₋₆사이클로알킬이고, Y가 OH인 화학식 (VI)의 화합물로부터 제조된다. 2단계에서, Y가 OH인 화학식 (VI)의 화합물과, 트라이페닐포스판, DIAD 및 프탈이미드의 반응, 이어서 용매, 예컨대 EtOH 중에서의 하이드라진 수화물에 의한 하이드라진 분해에 의해, 고리 B가 C₅₋₆사이클로알킬이고, PG가 BOC이며, Y가 NH₂인 화학식 (VI)의 화합물을 얻는다.

[1429] 고리 B가 C₅₋₆사이클로알킬이고, PG가 BOC이며, Y가 CO₂H인 화학식 (VI)의 화합물을 약 100℃의 온도에서 18 내지 24시간 동안 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 다이페닐 포스포르아지데이트 (DPPA), 페닐메탄올, 및 염기, 예컨대 TEA와 반응시켜, PG가 BOC이고, Y가 NH-(C=O)OCH₂페닐인 화합물 (VI)을 얻는다. 당업자에게 공지된 조건 하에서의 CBz의 탈보호, 예를 들어 Pd(OH)₂를 사용하여 (H₂, 30 psi)를 사용한 수소화에 의해, PG가 BOC이고, Y가 NH₂인 화학식 (VI)의 화합물을 얻는다.

[1430] 반응 도식 2



[1431]

[1432] 반응 도식 2에 따라, 합성에 의해 입수가가능하거나 시판 중인, A가 페닐, 또는 1개 또는 2개의 질소 구성원을 포함하는 6원 헤테로아릴 고리이고, HAL이 Br 또는 F이며, R^a가 독립적으로 H, 할로젠 및 CH₃인 화학식 (VIII)의 화합물을 방향족 친핵성 치환반응에서, 적절한 용매, 예컨대 DMF, DMA, THF, 다이옥산 등에서 시판 중이거나 합성에 의해 입수가가능한, G¹이 페닐, C₃₋₆사이클로알킬 또는 C₁₋₆알킬인 화학식 G¹-OH (X)의 화합물, 적절한 염기, 예컨대 NaH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등과 반응시켜, E가 O인 화학식 (XII)의 화합물을 얻는다.

[1433] 대체 방법에서, E가 O인 화학식 (XII)의 화합물은 커플링 반응에서, HAL이 F이고, R^a가 OH인 화학식 (VIII)의 화합물로부터 제조된다. 예를 들어, 용매, 예컨대 DCM 등에서 약 16시간 동안 화학식 (VIII)의 화합물과 시판 중이거나 합성에 의해 입수가가능한 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 또는 에스테르, 예컨대 페닐 보론산, 금속 촉매, 예컨대 아세트산구리(II), 염기, 예컨대 트라이메틸아민의 반응에 의해, R^a가 F이고, E가 O인 화학식 (XII)의 화합물을 얻는다.

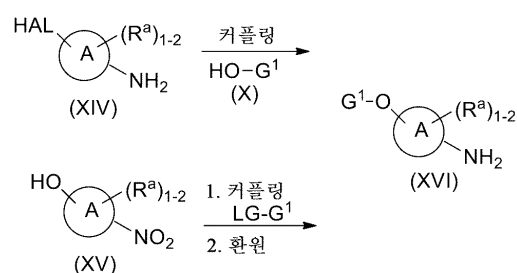
[1434] R^a가 C₁₋₆알킬인 화학식 (IX)의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 DMF, DMA, THF, 다이옥산 등에서 시판 중이거나 합성에 의해 입수가가능한, LG가 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I 또는 메탄설포네이트이고, G¹이 C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬 또는 C₃₋₆헤테로사이클로알킬인 화학식 LG-G¹ (XI)의 화합물, 적절한 염기, 예컨대 NaH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등과 반응시켜, E가 O이고, G¹이 C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬 또는 C₃₋₆헤테로사이클로알킬인 화학식

(XII)의 화합물을 얻는다.

[1435] 고리 A가 피리딘이고, E가 N-PG이며, G^1 이 C_{1-6} 알킬인 화학식 (XII)의 화합물을 HAL이 Cl이고, R^a 가 C_{1-6} 알킬인 화학식 (VII)의 화합물로부터 제조한다. 예를 들어, 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘을 용매, 예컨대 THF 중에서 아민, 예컨대 프로판-2-아민, 이어서 DMAP, 다이-tert-부틸 다이카르보네이트와 반응시켜, 고리 A가 피리딘이고, E가 보호기 (BOC)로 치환된 N이며, G^1 이 C_{1-6} 알킬인 화학식 (XII)의 화합물을 얻는다.

[1436] 0°C 내지 25°C 범위의 온도에서 2 내지 6시간 동안 용매, 예컨대 EtOH/물 중에서 NH_4Cl 또는 진한 HCl의 존재 하에, 당업자에게 공지된 조건, 예를 들어, 철 (Fe)에 의한 환원을 이용하여, E가 O 또는 N-PG이고, G^1 이 페닐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 피리딘인 화학식 (XII)의 화합물의 니트로 부분의 환원에 의해, 대응하는 화학식 (XIII)의 아민을 얻는다. 또한 화학식 (VII)의 니트로 화합물의 환원을, 실온 내지 50°C 범위의 온도에서 적절한 용매, 예컨대 THF, MeOH, EtOAc 또는 이들의 혼합물 중에서 H_2 (예를 들어, 대기압 또는 30 내지 50 PSI에서)의 존재 하에 수소화 조건, 예를 들어 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd/C, Pd(OH)₂, Pt/C 등과의 반응을 사용하여 행하여, 화학식 (XIII)의 아민 화합물을 얻는다. 또한 화학식 (XII)의 니트로 화합물의 환원을 0°C 내지 실온 범위의 온도에서 약 2 내지 6시간 동안 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 아세톤/물 중에서 Zn, 염화암모늄을 사용하여 행하여, 화학식 (XIII)의 아민 화합물을 얻는다.

[1437] 반응 도식 3

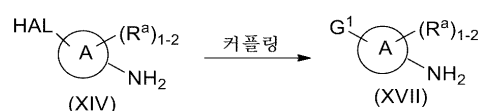


[1438]

[1439] 반응 도식 3에 따라, 고리 A가 1개 내지 2개의 질소 구성원을 포함하는 적절히 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, HAL이 I, Cl 또는 Br이며, R^a 가 C_{1-6} 알킬인 화학식 (XIV)의 화합물을 구리 촉매 크로스 커플링 반응에서 G^1 이 페닐, 또는 1개 내지 2개의 질소 구성원을 포함하는 헤테로아릴인 화학식 G^1-OH 의 화합물과 반응시킨다. 예를 들어, 화학식 (XV)의 화합물, 예컨대 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민을, 약 90°C의 온도에서 1 내지 3일간 적절한 용매, 예컨대 다이옥산, DMSO 등에서 화학식 (X)의 화합물, 예컨대 페놀, 구리 촉매, 예컨대 Cu, CuI 등, N,N-다이메틸글리신, 염기, 예컨대 K_2CO_3 , CS_2CO_3 등과 반응시켜, 4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-아민을 얻는다. 대체 방법에서, 커플링 반응을 용매, 예컨대 DMSO 중에서 마이크로파 또는 통상적인 가열을 이용하여, 촉매의 부재 하에 염기, 예컨대 K_2CO_3 와 함께 행한다.

[1440] 또한 화학식 (XVI)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물로부터 2단계로 제조한다. 제1 단계에서, 고리 A가 페닐, 또는 1개 내지 2개의 질소 구성원을 포함하는 헤테로아릴 고리이고, R^a 가 C_{1-6} 알킬인 화학식 (IX)의 화합물과의 커플링을 LG가 Cl이고, G^1 이 C_{1-6} 알킬, 페닐, 또는 1개 내지 2개의 질소 구성원을 포함하는 6원 헤테로아릴 고리인 상술한 화학식 LG- G^1 의 화합물과 반응시킨다. 제2 단계에서, 당업자에게 공지된 조건을 사용하여 니트로 부분의 환원에 의해, 화학식 (XVI)의 화합물을 얻는다.

[1441] 반응 도식 4



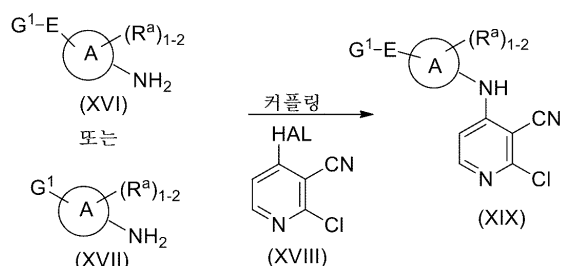
[1442]

[1443] 반응 도식 4에 따라, 고리 A가 페닐, 또는 1개 내지 2개의 질소 구성원을 포함하는 헤테로아릴 고리이고, HAL이

Cl, Br이며, R^a가 H 또는 C₁₋₆알킬인 화학식 (XIV)의 아릴 할라이드 화합물에 대하여, 전이 금속 촉매 크로스 커플링 반응, 예컨대 스즈키(Suzuki), 네기시(Negishi) 및 그리냐르 반응이 행해진다. 예를 들어, 80℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서 12 내지 24시간 동안 마이크로파 또는 통상적인 가열을 이용하여, 적절한 용매, 예컨대 ACN, THF, MeOH, EtOH, 톨루엔, 다이옥산, 물 또는 이들의 혼합물 중에서 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂ 등, 염기, 예컨대 Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃ 등의 존재 하에 화학식 (XIV)의 화합물과 시판 중이거나 합성에 의해 입수가능한 알킬 또는 아릴 보론산 또는 에스테르의 반응에 의해, G¹이 C₁₋₆알킬 또는 페닐인 화학식 (XVII)의 화합물을 얻는다.

[1444] 유사한 방법으로, 고리 A가 페닐, 또는 1개 내지 2개의 질소 구성원을 포함하는 헤테로아릴 고리이고, HAL이 Cl, Br이며, R^a가 H 또는 C₁₋₆알킬인 화학식 (XIV)의 아릴 할라이드 화합물을, -78℃ 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ · DCM, Pd(dppf)₂Cl₂ 등의 존재 하에, 그리냐르 시약, 예컨대 아이소프로필마그네슘 클로라이드, 또는 유기아연 시약, 예컨대 아이소부틸아연(II) 브로마이드, 사이클로부틸아연(II) 브로마이드 등과 반응시켜, G¹이 C₁₋₆알킬인 화학식 (XVII)의 화합물을 얻는다.

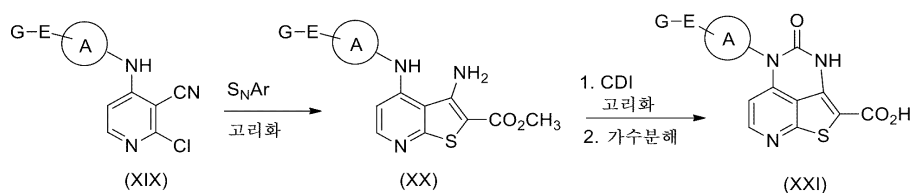
[1445] 반응 도식 5



[1446]

[1447] 반응 도식 5에 따라, HAL이 I, Cl 또는 Br인 화학식 (XVIII)의 아릴 할라이드에 대하여, 60 내지 120℃ 범위의 온도에서 마이크로파 또는 통상적인 가열을 이용하여, 적절한 용매, 예컨대 ACN, THF, 톨루엔, 다이옥산 등에서 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ 등, 리간드, 예컨대 Xantphos, S-Phos, BINAP, DPEPhos, 적절한 염기, 예컨대 NaOtBu, Cs₂CO₃, K₃PO₄ 등의 존재 하에, G¹이 페닐 및 C₃₋₆사이클로알킬이고, R^a가 H 또는 C₁₋₆알킬인 화학식 (XVI) 또는 (XVII)의 화합물을 사용하여 팔라듐 촉매 아릴화를 행하여, E가 결합 또는 O인 화학식 (XI)의 화합물을 얻는다.

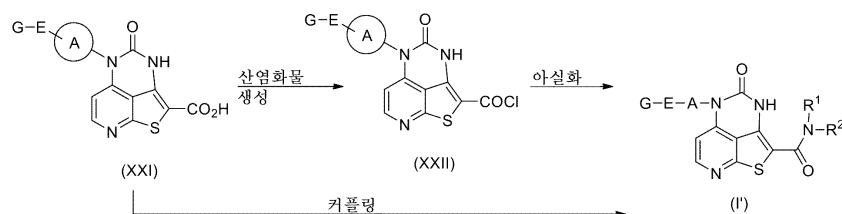
[1448] 반응 도식 6



[1449]

[1450] 반응 도식 6에 따라, 화학식 (XIX)의 니트릴 화합물을 방향족 친핵성 치환반응에서 염기성 조건 하에 티오아세트산에틸과 반응시킨 후에, 고리 닫힘을 거쳐, 화학식 (XX)의 티에노피리딘-카르복실레이트 화합물을 얻는다. 화학식 (XXI)의 화합물을 화학식 (XX)의 화합물로부터 2단계로 제조한다. 제1 단계에서, 화학식 (XX)의 화합물을 환류 온도에서 12 내지 24시간 동안 적절한 용매, 예컨대 다이옥산 등에서 CDI와 반응시킨다. 제2 단계에서, 실온 내지 50℃ 범위의 온도에서 12 내지 24시간 동안 용매, 예컨대 MeOH 등에서 적절한 염기, 예컨대 NaOH, LiOH 등에 의한 에스테르 부분의 가수분해에 의해, 화학식 (XXI)의 산 화합물을 얻는다.

[1451] 반응 도식 7



[1452]

[1453] 반응 도식 7에 따라, 상술한 화학식 (XXI)의 산 화합물을 먼저, 화학식 (XXII)의 산염화물 화합물로 전환시킨다. 예를 들어, 화학식 (XXI)의 화합물을 용매, 예컨대 톨루엔 등에서 염소화제, 예컨대 염화티오닐 등으로 처리하여, 화학식 (XXII)의 화합물을 형성한다.

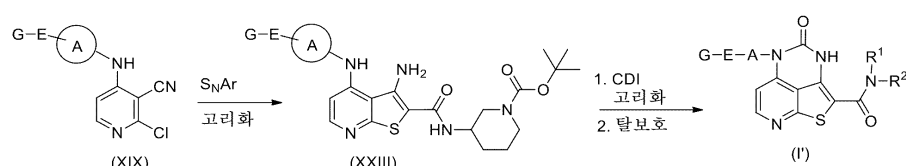
[1454] 커플링 반응을 반응 도식 5에 나타낸 바와 같이, 당업자에게 잘 알려진 통상적인 아마이드 결합 형성 기술에 의해 행한다. 예를 들어, 화학식 (XXI)의 아실 할라이드 (예를 들어, 클로라이드) 화합물을, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 적절한 용매, 예컨대 DCM 또는 THF 중에서 과량의 삼차 아민, 예컨대 TEA, 피리딘 등의 존재 하에, 임의로 적절한 촉매, 예컨대 DMAP의 존재 하에, 시판 중이거나 합성에 의해 입수가능한 적절히 치환된 화학식 (XXV), (VI) 또는 (VII)의 아민과 반응시켜, 화학식 (I')의 화합물을 얻는다. 다양한 다른 아마이드 커플링 방법을 사용하여, 화학식 (XXI)의 화합물을 커플링시킨다. 아마이드 결합 형성 조건 하에서의 시판 중이거나 합성에 의해 입수가능한 적절히 치환된 화학식 (XXV), (VI) 또는 (VII)의 아민과 적절히 치환된 화학식 (XXI)의 산의 반응에 의해, 화학식 (I')의 화합물을 얻는다. 바람직한 실시 형태에서, 유리 염기 또는 산성 염으로서의 화학식 (XXV), (VI) 또는 (VII)의 화합물을 유기 용매 또는 이의 혼합물, 예컨대 톨루엔, 아세트니트릴, 아세트산에틸, DMF, THF, 염화메틸렌 등에서 탈수제, 예컨대 HOBt/EDAC, HATU, HOAT, T3P[®] 등, 적절히 선택된 염기, 예컨대 DIPEA, TEA 등의 존재 하에 화학식 (XXI)의 산 화합물과 반응시켜, 화학식 (I')의 화합물을 얻는다. 특히 바람직한 실시 형태에서, 탈수제는 HATU이고, 염기는 TEA 또는 DIPEA이다. 화학식 (XXV), (VI) 또는 (VII)의 아민 화합물이 *tert*-부틸카르바메이트 (BOC) 보호기 (PG)를 갖는 경우에는, *tert*-부틸카르바메이트 (BOC) 보호기 (PG)의 제거를 용매, 예컨대 MeOH, 다이옥산 또는 DCM 중에서 산, 예컨대 HCl, TFA, *p*-톨루엔설폰산을 사용하여 행한다. 바람직한 실시 형태에서, 탈보호를 HCl/MeOH 또는 TFA/DCM을 사용하여 행한다.

[1455] R²가 적절히 치환된 C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬인 화학식 (I')의 화합물을 적절한 용매, 예컨대 DCM, MeOH, THF 등에서 환원적 아미노화 조건 하에 적절한 알데히드, 예컨대 포름알데히드, 파라포름알데히드, 환원제, 예컨대 NaBH₄, NaBH(OAc)₃ 등과 반응시켜, R²가 CH₃로 치환된 C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬인 화학식 (I')의 화합물을 얻는다.

[1456] R²가 C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬인 화학식 (I')의 화합물을 상술한 조건 하에서 아실화제, 예컨대 카복실산의 무수물 및 할로젠화물, 예를 들어 아세트산 무수물, 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트, 프로피온산 무수물, C₁₋₆알킬(C=O)Cl 등과 반응시켜, R²가 (C=O)C₁₋₃알킬 및 (C=O)C₁₋₃알케닐로 치환된 C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬인 화학식 (I')의 화합물을 얻는다.

[1457] R²가 C₄₋₁₀헤테로사이클로알킬인 화학식 (I')의 화합물을 상술한 아마이드 결합 형성 조건 하에 적절한 산, 예컨대 CO₂H-C₁₋₆알킬-N(R⁶R⁷), 2-(다이메틸아미노)아세트산, 시아노아세트산, Boc-사르코신, 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)아세트산, (*E*)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산, 아크릴산 등과 반응시켜, 화학식 (I')의 화합물을 얻는다. 적용 가능한 경우, 상술한 조건을 사용하는 탈보호 단계를 사용한다.

[1458] 반응 도식 8



[1459]

- [1460] 반응 도식 8에 따라, 화학식 (XIX)의 니트릴 화합물을 고열, 예컨대 150℃ 하에서의 밀봉 용기에서 15분 내지 1 시간 동안 방향족 친핵성 치환반응에서 *tert*-부틸-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트와 반응시킨 후에, 고리 닫힘에 의해, 화학식 (XXIII)의 티에노피리딘-카르복사미드 화합물을 얻는다. 화학식 (I')의 화합물을 화학식 (XXIII)의 화합물로부터 2단계로 제조한다. 제1 단계에서, 화학식 (XXIII)의 화합물을 환류 온도에서 12 내지 24시간 동안 적절한 용매, 예컨대 다이옥산 등에서 CDI와 반응시킨다. 제2 단계에서, 실온 내지 40℃ 범위의 온도에서 30분 내지 24시간 동안 용매, 예컨대 다이옥산 등에서 적절한 산, 예컨대 HCl 또는 TFA 등에 의한 아민 부분의 탈보호에 의해, 화학식 (I')의 아민 화합물을 얻는다.
- [1461] 화학식 (I')의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 이의 대응하는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I')의 아민은 용매, 예컨대 Et₂O, CH₂Cl₂, THF, MeOH, 클로로포름 또는 아이소프로판올 중에서 트라이플루오로아세트산, HCl 또는 시트르산으로 처리되어, 대응하는 염 형태가 얻어진다. 대안적으로, 트라이플루오로아세트산 또는 포름산 염은 역상 HPLC 정제 조건의 결과로서 얻어진다. 화학식 (I')의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염의 결정 형태는 극성 용매 (극성 용매의 혼합물 및 극성 용매의 수성 혼합물을 포함) 또는 비극성 용매 (비극성 용매의 혼합물을 포함)로 재결정하여, 결정 형태로 얻어질 수 있다.
- [1462] 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 이는 그에 따라 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우에, 이는 추가로 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [1463] 상술한 반응 도식에 따라 제조된 화합물은 형태 특이적 합성 또는 분해에 의해 단일 거울상 이성질체와 같은 단일 형태로서 얻어질 수 있다. 상기 반응 도식에 따라 제조된 화합물은 교대로 다양한 형태의 혼합물, 예컨대 라세미(1:1) 또는 비라세미(1:1이 아님) 혼합물로서 얻어질 수 있다. 거울상 이성질체의 라세미 및 비라세미 혼합물이 얻어지는 경우, 단일 거울상 이성질체는 당업자에게 공지된 통상적인 분리 방법, 예를 들어 키랄 크로마토그래피, 재결정, 부분입체 이성질체 염 형성, 부분입체 이성질체 부가물로의 유도체화, 생체내 변환 (biotransformation) 또는 효소 변환을 이용하여 분리될 수 있다. 위치 이성질체 또는 부분입체 이성질체 혼합물이 얻어지는 경우, 적용 가능한 경우, 단일 이성질체는 통상적인 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화를 이용하여 분리될 수 있다.
- [1464] 하기 구체적인 실시예는 본 발명 및 다양한 바람직한 실시형태를 더욱더 설명하기 위해 제공된다.
- [1465] **실시예**
- [1466] 하기 실시예에 기재된 화합물 및 대응하는 분석 데이터를 얻는데 있어서, 달리 지시하지 않는 한, 하기 실험 및 분석 프로토콜을 따랐다.
- [1467] 달리 언급하지 않는 한, 반응 혼합물을 질소 분위기하에 실온(rt)에서 자석 교반하였다. 용액을 "건조시키는" 경우에는, 이를 일반적으로 건조제, 예컨대 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조시켰다. 혼합물, 용액 및 추출물을 "농축시키는" 경우에는, 이를 전형적으로 감압 하에 회전 증발기에서 농축시켰다. 마이크로파 조사 조건 하에서의 반응을 바이오티지 이니시에이터 (Biotage Initiator) 또는 CEM (마이크로웨이브 리액터 (Microwave Reactor)) 디스커버 인스트루먼트 (Discover instrument)에서 행하였다.
- [1468] 순상 실리카 겔 크로마토그래피 (FCC)를 미리 충전된 카트리지를 사용하여 실리카 겔 (SiO₂) 상에서 행하였다.
- [1469] 분취용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP HPLC)를 다음 중 하나에서 행하였다:
- [1470] 엑스테라 (Xterra) 분취용 (Prep) RP18 컬럼 (5 μm, 30 × 100 또는 50 × 150 mm) 또는 엑스브리지 (XBridge) C18 OBD 컬럼 (5 μm, 30 × 100 또는 50 × 150 mm), 20 mM NH₄OH 중의 5% ACN에서 2분간 유지, 그 다음에 15분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 그라디언트 (gradient), 그 후에 99% ACN에서 5분간 유지의 이동상, 및 40 또는 80 mL/min의 유량을 사용한 애질런트 (Agilent) HPLC;
- [1471] 이너트실 (Inertsil) ODS-3 컬럼 (3 μm, 30 × 100 mm, T = 45℃), H₂O 중의 5% ACN (모두 0.05% TFA 함유)에서 1분간 유지, 그 다음에 6분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 그라디언트, 그 후에 99% ACN에서 3분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min의 유량을 사용한 시마즈 (Shimadzu) LC-8A 시리즈 HPLC;
- [1472] 엑스브리지 C18 OBD 컬럼 (5 μm, 50 × 100 mm), H₂O 중의 5% ACN (모두 0.05% TFA 함유)에서 1분간 유지, 그 다음에 14분간에 걸친 5 내지 99% ACN의 그라디언트, 그 후에 99% ACN에서 10분간 유지의 이동상, 및 80 mL/min

의 유량을 사용한 시마즈 LC-8A 시리즈 HPLC; 또는

[1473] 엑스브리지 C18 컬럼 (5 μ m, 100 $\times$ 50 mm), 80 mL/min의 유량에서의 10분간에 걸친 20 mM NH_4OH 중의 5 내지 99% ACN, 그 다음에 99% ACN에서 2분간 유지의 이동상을 사용한 길슨(Gilson) HPLC.

[1474] 품질 관리 시험에는 연속 UV (280 nm) 및 감마 검출을 갖춘, 1 mL/min의 유량으로 메탄올/아세트산암모늄의 혼합물 5 mM, 65/35, v/v로 용리되는 엑스브리지 C18 (5 μ m, 4.6 $\times$ 250 mm) 컬럼을 사용한 HPLC에 의한 동일성, 화학적 및 방사화학적 순도를 포함한다.

[1475] 분취용 초임계 유체 고성능 액체 크로마토그래피 (SFC)를 자스코 (Jasco) 분취용 SFC 시스템, APS 1010 시스템 (베르거 인스트루먼트 (Berger instruments) 사제) 또는 SFC-PICLAB-PREP 200 (프랑스 아비뇽 소재의 픽 솔루션 (PIC SOLUTION)) 중 하나에서 행하였다. 분리를 40 내지 60 mL/min 범위의 유량으로 100 내지 150 바에서 행하였다. 컬럼을 35 내지 40°C로 가열하였다.

[1476] 질량 스펙트럼 (MS)은 달리 지시되지 않으면, 포지티브 모드에서 전기분무 이온화 (ESI)를 사용하여 애질런트 시리즈 1100 MSD 상에서 획득하였다. 계산된 (calcd.) 질량은 정확한 질량에 해당한다.

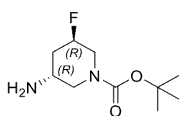
[1477] 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 (Bruker) 모델 DRX 분광계 상에서 획득하였다. 다중도에 대한 정의는 다음과 같다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, br = 브로드. 교환성 프로톤을 포함하는 화합물의 경우, 상기 프로톤은 NMR 스펙트럼을 실행하는데 사용되는 용매의 선택 및 용액 중의 화합물의 농도에 따라 NMR 스펙트럼 상에서 가시적일 수도 비가시적일 수도 있음을 이해할 것이다.

[1478] 화학명은 켐드로우 울트라 (ChemDraw Ultra) 12.0, 켐드로우 울트라 14.0 (미국 매사추세츠주 캠브리지 소재의 캠브리지소프트 코퍼레이션 (CambridgeSoft Corp.)) 또는 ACD/네임 (Name) 버전 10.01 (어드밴스트 케미스트리 (Advanced Chemistry))을 이용하여 생성하였다.

[1479] R* 또는 S*로 나타낸 화합물은 절대 배열이 결정되지 않은 순수한 거울상 이성질체 화합물이다.

[1480] 키랄 분할 방법 A. 회전장에 이성질체를 크로마토그래프로 분석하여, 2개의 분리된 회전장에 이성질체로 분리하고, 각각의 단일 회전장에 이성질체를 임의로 *S 또는 *R로 표지하여, 화합물이 미지의 절대 배열의 단일 회전장에 이성질체임을 나타내었다. 단일 회전장에 이성질체 화합물의 절대 배열이 결정된 경우에는, 회전장에 이성질체는 통틀어 S 또는 R로 명명된다 (S는 대체 명칭(alternate designation) aS, S_a 또는 P에 상응하고; R은 대체 명칭 aR, R_a 또는 M에 상응함). 정제를 키랄 SFC 컬럼 (고정상: 웰크(Whelk) 01 (S,S), 5 μ m, 250 $\times$ 21.1 mm 컬럼) 상에서 행하였다. 이동상은 40% CO_2 , 60% MeOH (0.2% 포름산)이었다.

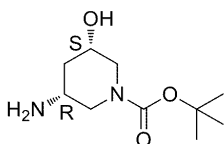
[1481] 중간체 1: tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트.



[1482]

[1483] -78°C에서 DCM 중의 (3R,5S)-tert-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 2, 단계 I) (1.5 g, 6.19 mmol)의 혼합물에, DAST (1.2 g, 7.43 mmol)를 서서히 첨가하여 반응시켰다. 반응 용액을 -78°C에서 2시간, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물에 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하여 켄칭(quenching)하였다. 유기층을 분리하여, NaHCO_3 수용액, 물로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 중간체 2의 단계 J와 유사한 조건을 사용하여 환원시켜, 표제 화합물 (660 mg, 44%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치, 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1484] 중간체 2: tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.



[1485]

- [1486] 단계 A: (2*R*,4*S*)-메틸 1-벤질-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 (2*R*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (12 g, 83 mmol) 및 DCM (150 mL)을 첨가하였다. 실온에서 반응 혼합물에, 트라이에틸아민 (33.3 g, 330 mmol) 및 브롬화벤질 (17 g, 99 mmol)을 첨가한 다음에, 16시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 세정하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 표제 화합물 (9.2 g, 42%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₀H₂₀N₂O₃에 대한 질량 계산치, 216.1; m/z 실측치, 217.1 [M+H]⁺.
- [1487] 단계 B: (2*R*,4*S*)-메틸 1-벤질-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실레이트. 실온에서 둥근 바닥 플라스크에, (2*R*,4*S*)-메틸 1-벤질-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (9.2 g, 39 mmol), DCM (200 mL), 트라이에틸아민 (7.90 g, 7.82 mmol), TBSCl (7.07 g, 47.0 mmol) 및 DMAP (48 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시켜, 포화 NaHCO₃로 세정하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서의 표제 화합물 (13 g, 40%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₃₁NO₃Si에 대한 질량 계산치, 349.2; m/z 실측치, 350.1 [M+H]⁺.
- [1488] 단계 C: ((2*R*,4*S*)-1-벤질-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-일)메탄올. 0℃에서 둥근 바닥 플라스크에, (2*R*,4*S*)-메틸 1-벤질-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실레이트 (13 g, 37 mmol), THF (50 mL) 및 LiBH₄ (2.0 g, 93 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시켜, 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 세정하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (6 g, 50%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₈H₃₁NO₂Si에 대한 질량 계산치, 321.2; m/z 실측치, 322.1 [M+H]⁺.
- [1489] 단계 D: (3*S*,5*S*)-1-벤질-5-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올. 둥근 바닥 플라스크에, ((2*R*,4*S*)-1-벤질-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-일)메탄올 (6.0 g, 19 mmol), THF (20 mL) 및 트라이에틸아민 (5.7 mL, 28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이것에 TFAA (5.9 g, 28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 세정하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (3 g, 50%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₈H₃₁NO₂Si에 대한 질량 계산치, 321.2.1; m/z 실측치, 322.0 [M+H]⁺.
- [1490] 단계 E: (3*S*,5*S*)-5-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올. 둥근 바닥 플라스크에, (3*S*,5*S*)-1-벤질-5-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올 (3.0 g, 9.3 mmol), EtOH (20 mL) 및 Pd/C (활성탄 상의 10%, 600 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 H₂를 첨가하여, 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물 (2.4 g, 정량적)을 얻었다. MS (ESI): C₁₁H₂₅NO₂Si에 대한 질량 계산치, 231.2; m/z 실측치, 232.2 [M+H]⁺.
- [1491] 단계 F: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-3-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 둥근 바닥 플라스크에, (3*S*,5*S*)-5-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올 (2.4 g, 10 mmol), DCM (20 mL), 트라이에틸아민 (2.1 g, 21 mmol) 및 (Boc)₂O (2.7 g, 12 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (3.3 g, 96%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₆H₃₃NO₄Si에 대한 질량 계산치, 331.2; m/z 실측치, 332.1 [M+H]⁺.
- [1492] 단계 G: *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-3-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-메틸설포닐옥시피페리딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 둥근 바닥 플라스크에, *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-3-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (3.3 g, 10 mmol), DCM (20 mL), 트라이에틸아민 (3 g, 29 mmol) 및 MsCl (1.7 g, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄

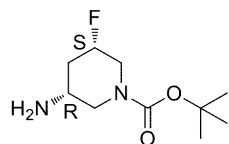
칭하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물 (4 g, 98%)을 얻었다. MS (ESI): C₁₇H₃₅NO₆SSi에 대한 질량 계산치, 409.2; m/z 실측치, 410.1 [M+H]⁺.

[1493] 단계 H: (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트. 실온에서 둥근 바닥 플라스크에, *tert*-부틸 (3*S*,5*S*)-3-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-메틸설포닐옥시피페리딘-1-카르복실레이트 (3.6 g, 8.8 mmol), DMF (20 mL) 및 NaN₃ (1.7 g, 26 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 72 시간 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (3.0 g, 96%)을 얻었다.

[1494] 단계 I: (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 둥근 바닥 플라스크에, (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.0 g, 8.4 mmol), THF (10 mL) 및 TBAF (1 M 용액, 10 mL, 10 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 용액을 실온으로 가온시켜, 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응물에 물을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (1.4 g, 69%)을 얻었다. C₁₀H₁₈N₄O₃에 대한 질량 계산치, 242.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.89-3.62 (m, 3H), 3.58-3.31 (m, 1H), 3.08-3.88 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[1495] 단계 J: (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트. (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.06 mmol), Pd/C (활성탄 상의 10%, 200 mg) 및 MeOH (5 mL)의 혼합물을 H₂ 하에 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하여, 농축 건조시켰다. 더 이상 정제하지 않았다 (407 mg, 91% 수율). MS (ESI): C₁₀H₂₀N₂O₃에 대한 질량 계산치, 216.1; m/z 실측치, 217.0 [M+H]⁺.

[1496] 중간체 3: *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트.



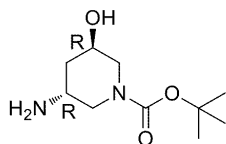
[1497]

[1498] 단계 A: (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 중간체 2의 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 메틸 (2*R*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신에 메틸 (2*R*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[1499] 단계 B: (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트. -78℃에서 건조 DCM (50 mL) 중의 (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 6.2 mmol)의 용액에, DAST (1.2 g, 7.4 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 용액을 -78℃에서 2시간 동안, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물에 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 켄칭하고, 유기층을 분리하여, NaHCO₃ 수용액 및 물로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일 (660 mg, 44% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. C₁₀H₁₇FN₂O₂. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.80 (d, J = 46.5 Hz, 1H), 4.32 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.71 (m, 2H), 3.39-2.63 (m, 2H), 2.41-2.12 (m, 1H), 1.86-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[1500] 단계 C: (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트. MeOH (60 mL) 중의 (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (660 mg, 2.7 mmol)의 용액에, Pd/C (C 상의 10% Pd, 130 mg)를 첨가하여, 혼합물을 H₂ 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일 (450 mg, 76% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₁₀H₁₉FN₂O₂에 대한 질량 계산치, 218.1; m/z 실측치, 219.1 [M+H]⁺.

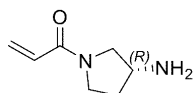
[1501] 중간체 4: *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트.



[1502]

[1503] 표제 화합물을 중간체 2, 단계 A 내지 J와 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 메틸 (2*R*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신에 (2*R*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{10}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 216.1; m/z 실측치, 217.1 $[M+H]^+$.

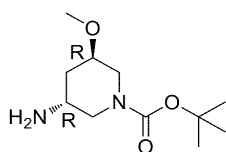
[1504] 중간체 5: 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온.



[1505]

[1506] DCM (60 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 (5.0 g, 27 mmol) 및 DIEA (4.156 g, 32.21 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 프로프-2-엔-1-일 클로라이드 (2.43 g, 26.8 mmol)를 조금씩 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 순수한 생성물을 얻고, 이를 진한 HCl (30 mL) 및 MeOH (30 mL)에 용해시켜, 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 황색 오일 (3.98 g, 83.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_7H_{12}N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 140.1; m/z 실측치, 141.1 $[M+H]^+$.

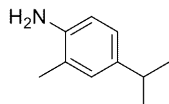
[1507] 중간체 6: *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트.



[1508]

[1509] 표제 화합물을 방법 2, 단계 A 내지 J를 이용하여, 단계 A에서 메틸 (2*R*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신에 (1*R*,3*S*)-3-하이드록시사이클로펜탄 카르복실산을 사용하고, 단계 J에서, 먼저 메틸 에스테르를 형성한 후에, 환원시켜, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 얻음으로써 제조하였다. MS (ESI): $C_{10}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치: 216.1; m/z 실측치, 217.1 $[M+H]^+$.

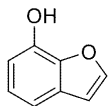
[1510] 중간체 7: 4-아이소프로필-2-메틸-아닐린.



[1511]

[1512] -78°C에서 THF (50 mL) 중의 4-요오도-2-메틸-아닐린 (4.0 g, 17 mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂ (140 mg, 0.17 mmol)의 용액에, 아이소프로필마그네슘 클로라이드 (25.5 mL, 51.0 mmol)를 첨가하여, 환류 하에 4시간 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 (320 mg, 12%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{10}H_{15}N$ 에 대한 질량 계산치, 149.1; m/z 실측치, 150.0 $[M+H]^+$.

[1513] 중간체 8: 벤조푸란-7-올.

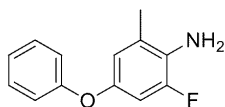


[1514]

[1515] 단계 A: 7-메톡시벤조푸란. 둥근 바닥 플라스크에, 7-메톡시-2-벤조푸란-2-카르복실산 (5.0 g, 0.026 mol), 구리 (0.2 g, 3 mmol) 및 퀴놀린 (30 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (2.45 g, 64% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_9H_8O_2$ 에 대한 질량 계산치, 148.1; m/z 실측치, 149.0 $[M+H]^+$.

[1516] 단계 B: 벤조푸란-7-올. 0℃에서 7-메톡시벤조푸란 (2.45 g, 16.5 mmol) 및 무수 DCM (25 mL)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, DCM 중의 삼브롬화붕소의 용액 (1 M, 33 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시켜, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, Et₂O로 추출하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담갈색 오일로서의 표제 화합물 (1.23 g, 55% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_8H_6O_2$ 에 대한 질량 계산치, 134.0.1; m/z 실측치, 135.1 $[M+H]^+$.

[1517] 중간체 9: 2-플루오로-6-메틸-4-페녹시아닐린.

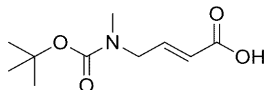


[1518]

[1519] 단계 A: 4-브로모-2-플루오로-6-메틸아닐린. 둥근 바닥 플라스크에, 2-플루오로-6-메틸아닐린 (7 g, 56 mmol) 및 무수 DMF (100 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 병속에서 냉각시켜, 질소 분위기 하에 두고, N-브로모석신 이미드 (10 g, 56 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시켜, 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 희석 염수 수용액에 부어, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 희석 염수 (3X)로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 실리카 패드를 통해 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 폼 (foam)으로서의 표제 화합물 (6.84 g, 60% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C_7H_7BrFN 에 대한 질량 계산치, 203.0; m/z 실측치, 204 $[M+H]^+$.

[1520] 단계 B: 2-플루오로-6-메틸-4-페녹시아닐린. 4-브로모-2-플루오로-6-메틸아닐린 (4.73 g, 23 mmol), 페놀 (4.4 g, 48 mmol), 1-부틸이미다졸 (1.4 g, 11 mmol), CuCl (230 mg, 2.3 mmol) 및 K₂CO₃ (6.5 g, 47 mmol)의 혼합물을 탈가스하여, 하룻밤 동안 120℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 혼합물을 농축시키고, 용리제로서 MeOH/H₂O를 사용하여 ISCO로 정제하여, 갈색 오일 (2.23 g, 44%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{13}H_{12}FNO$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치, 218 $[M+H]^+$.

[1521] 중간체 10: (E)-4-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산.



[1522]

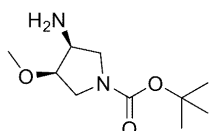
[1523] 단계 A: 메틸 (E)-4-(메틸아미노)부트-2-에노에이트. -20℃에서 30분간에 걸쳐서 THF (3 mL) 중의 메틸 (E)-4-브로모부트-2-에노에이트 (1.79 g, 10 mmol)의 용액에, 메틸아민 (0.776 g, 25.0 mmol)을 첨가한 다음에, -5℃에서 2시간 동안 교반하고, 여과하여, THF로 세정하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 갈색 오일 (0.96 g, 74%)로서의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[1524] 단계 B: 메틸 (E)-4-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-에노에이트. THF (20 mL) 및 H₂O (20 mL) 중의 메틸 (E)-4-(메틸아미노)부트-2-에노에이트 (0.96 g, 7.4 mmol) 및 Na₂CO₃ (1.58 g, 14.9 mmol)의 용액에,

Boc₂O (3.24 g, 14.9 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 염수로 수회 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 액체 (0.68 g, 40% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1525] 단계 C: (E)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산. THF (15 mL) 및 물 (15 mL) 중의 메틸 (E)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-에노에이트 (0.68 g, 3.0 mmol)의 용액에, LiOH·H₂O (0.498 g, 11.9 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 약 2로 조절하여, EtOAc로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하고, 농축 건조시켜, 담황색 액체 (0.41 g, 64% 수율)로서의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS (ESI): C₁₁H₁₉NO₄에 대한 질량 계산치, 229.1; m/z 실측치, 130.0 [M-Boc+H]⁺.

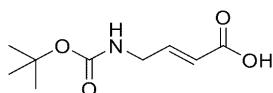
[1526] 중간체 11: *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트.



[1527]

[1528] THF (20 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.47 mmol), 무수 프탈산 (439 mg, 2.97 mmol), 트라이에틸아민 (500 mg, 4.94 mmol) 및 DMAP (60 mg, 0.49 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 중간체를 얻었다. 이러한 물질을 MeI (10 mL) 중의 Ag₂O (1.142 g, 4.944 mmol)와 반응시켜, 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 중간체를 얻었다. EtOH (5 mL) 중의 이러한 물질 및 NH₂NH₂·H₂O (1 mL, 85%)의 용액을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 제거하여, 오일로서의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1529] 중간체 12: (E)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부트-2-엔산.

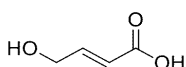


[1530]

[1531] 단계 A: (E)-4-아미노부트-2-엔산. 둥근 바닥 플라스크에, (E)-4-브로모부트-2-엔산 (1 g, 6 mmol) 및 암모니아수 (10 mL)를 첨가하여, 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (0.61 g, 100%)을 얻어, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1532] 단계 B: (E)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부트-2-엔산. (E)-4-아미노부트-2-엔산 (0.61 g, 6 mmol), Na₂CO₃ (1.3 g, 12 mmol), THF (15 mL) 및 H₂O (15 mL)의 용액을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, Boc₂O (2.6 g, 12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 수층의 pH를 1 M HCl로 2로 조절하였다. 산성 수층을 EtOAc로 추출하고, 염수 (3X)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.24 g, 20% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₉H₁₅NO₄에 대한 질량 계산치; 201.1; m/z 실측치, 102 [M-Boc+H]⁺.

[1533] 중간체 13: (E)-4-하이드록시부트-2-엔산.



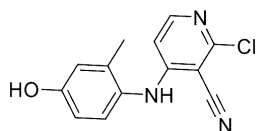
[1534]

[1535] 단계 A: 에틸 (E)-4-브로모부트-2-에노에이트. 에틸 (2E)-부트-2-에노에이트 (10.9 g, 87.6 mmol) 및 CCl₄ (100 mL)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, NBS (17 g, 96 mmol) 및 AIBN (4.3 g, 26 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하여, 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜, 오일로서의 표제 화합물 (7.5 g, 44% 수율)을 얻었다.

[1536] 단계 B: (E)-4-하이드록시부트-2-엔산. 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 (E)-4-브로모부트-2-에노에이트 (2 g, 10 mmol), KOH (1.2 g, 21 mmol) 및 물 (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음에, 1 M HCl로 산성화하여, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 갈색 오일로서의 표제 화합물 (560 mg, 53% 수율)을 얻었다.

[1537] 중간체 14: 2-클로로-4-(4-하이드록시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴.

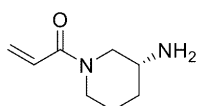


[1538]

[1539] 단계 A: 2-클로로-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. 둥근 바닥 플라스크에, 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (1.7 g, 6.4 mmol), 4-메톡시-2-메틸아닐린 (880 mg, 6.4 mmol), DPEPhos [비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르] (690 mg, 1.3 mmol), 아세트산팔라듐(II) (145 mg, 0.646 mmol), K₃PO₄ (3.7 g, 0.017 mmol) 및 다이옥산 (15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈가스하여, 하룻밤 동안 120℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체로서의 표제 화합물 (1.1 g, 63% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₄H₁₂ClN₃O에 대한 질량 계산치, 273.1; m/z 실측치, 274 [M+H]⁺.

[1540] 단계 B: 2-클로로-4-(4-하이드록시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. 0℃에서 무수 DCM (15 mL) 중의 2-클로로-4-(4-메톡시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (1.1 g, 4 mmol)의 용액을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, DCM 중의 삼브롬화붕소의 용액 (1 M, 4 mL, 4 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 토크하고, 에틸 에테르로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (900 mg, 86% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₃H₁₀ClN₃O에 대한 질량 계산치, 259.1; m/z 실측치, 260.0 [M+H]⁺.

[1541] 중간체 15: 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온.

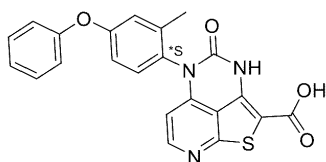


[1542]

[1543] 단계 A: (R)-tert-부틸 (1-아크릴로일피페리딘-3-일)카르바메이트. DCM (30 mL) 중의 tert-부틸 N-[(3R)-3-피페리딘]카르바메이트 (2 g, 10 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (5 g, 50 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 프로프-2-에노일 클로라이드 (2.7 g, 30 mmol)를 서서히 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O 및 DCM으로 추출하여, 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 조생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[1544] 단계 B: 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온. (R)-tert-부틸 (1-아크릴로일피페리딘-3-일)카르바메이트 (단계 A로부터)를 MeOH에 용해시켜, 농축 건조시켰다. 진한 HCl 수용액을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS (ESI): C₈H₁₄N₂O에 대한 질량 계산치, 154.1; m/z 실측치, 155.1 [M+H]⁺.

[1545] 중간체 16: 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



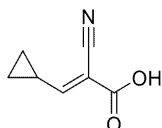
[1546]

[1547]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 F (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 단계 A를 포함함)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 417.1; m/z 실측치, 418.2 $[M+H]^+$.

[1548]

중간체 17: (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산.



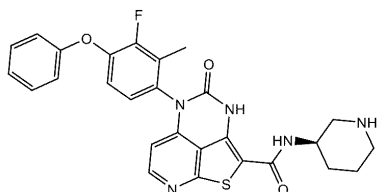
[1549]

[1550]

N_2 하에 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크의 시아노아세트산 (1.34 g, 15.7 mmol), 사이클로프로판 카르복스알데히드 (1.0 mL, 13 mmol), NH_4OAc (101 mg, 1.31 mmol) 및 $HOAc$ (10 mL)의 용액을 110°C로 설정된 샌드 배스 (sand bath)에서 가온시켰다. LCMS 및 TLC에 의해, 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지, 반응을 계속 행하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 물 (20 mL)을 백색 고체에 첨가하였다. 이러한 혼합물을 농축 건조시켜, 한 번 더 반복하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하여, 백색 고체 (1.3 g, 72% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_7H_7NO_2$ 에 대한 질량 계산치, 137.0; m/z 실측치, 138.0 $[M+H]^+$.

[1551]

중간체 18: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1552]

[1553]

단계 A: 2-브로모-3-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠. DMF (50 mL) 중의 2-브로모-3,4-다이하이드로-1-니트로벤젠 (15.8 g, 66.4 mmol) 및 탄산칼륨 (18.3 g, 132.8 mmol)의 혼합물에, 페놀 (6.25 g, 66.4 mmol)을 첨가한 후에, 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 여과하여, 황색 고체 (18 g, 87%)를 분리함으로써, 표제 화합물을 수집하였다.

[1554]

단계 B: 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-1-페녹시벤젠. 40°C에서 톨루엔 중의 2 M 용액으로서의 다이메틸아연 (80.1 mL, 96.1 mmol)을, 다이옥산 (200 mL) 중의 2-브로모-3-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠 (10 g, 32.0 mmol) 및 팔라듐-(다이페닐포스피노페로세닐)-다이클로라이드-이염화메틸렌 착체 (1.33 g, 1.60 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 메탄올, 이어서 포화 염화암모늄 용액을 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하여, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조 오일 (crude oil)을 실리카 겔 (PE/아세트산에틸, 9/1) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 조생성물을 얻어, 수율을 측정하지 않고 다음 단계로 가져갔다.

[1555]

단계 C: 3-플루오로-2-메틸-4-페녹시아닐린. 실온에서 철 분말 (4.5 g, 80.6 mmol) 및 NH_4Cl (4.5 g, 84.1 mmol)을 EtOH (60 mL) 및 H_2O (20 mL) 중의 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-1-페녹시벤젠 (단계 B의 생성물)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 얻어진 갈색 현탁액을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세정하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시킨 후에, 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, PE/아세트산에틸, 10/1)로 정제하여, 황색 고체

(2.42 g, 35%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{13}H_{12}FNO$ 에 대한 질량 계산치, 217.1; m/z 실측치, 217.9 $[M+H]^+$.

[1556] 단계 D: 2-클로로-4-((3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)아미노)니코티노니트릴. 다이옥산 (50 mL) 중의 3-플루오로-2-메틸-4-페녹시아닐린 (2.4 g, 11.0 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (2.9 g, 11.0 mmol), DPEPhos (1.19 g, 2.2 mmol), $Pd(AcO)_2$ (247.5 mg, 1.1 mmol), K_3PO_4 (4.68 g, 22.1 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 환류 하에 4시간 동안 가열시킨 다음에, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, PE/아세트산에틸, 10/1)로 정제하여, 황색 고체 (3.9 g, 99.8%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{19}H_{13}ClFN_3O$ 에 대한 질량 계산치, 353.1; m/z 실측치, 354.0 $[M+H]^+$.

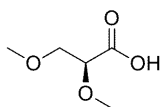
[1557] 단계 E: 메틸 3-아미노-4-((3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트. MeOH (30 mL) 중의 2-클로로-4-((3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)아미노)니코티노니트릴 (3.9 g, 11.0 mmol), 메틸 2-메르캅토아세테이트 (2.3 g, 22.0 mmol) 및 NaOMe (1.17 g, 22.0 mmol)의 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 정제없이 표제 화합물을 얻었다 (3.2 g, 69%). MS (ESI): $C_{22}H_{18}FN_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 423.1; m/z 실측치, 524.0 $[M+H]^+$.

[1558] 단계 F: 메틸 5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 실온에서 CDI (4.9 g, 30.2 mmol) 및 Et_3N (0.5 mL)을 1,4-다이옥산 (25 mL) 중의 메틸 3-아미노-4-((3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 (3.2 g, 7.56 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 교반한 다음에, 농축시키고, MeOH로 세정하여, 황색 고체 (3.0 g, 99%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{23}H_{16}FN_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 449.4; m/z 실측치, 449.9 $[M+H]^+$.

[1559] 단계 G: 5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. MeOH/THF/ H_2O (30/30/25 mL) 중의 메틸 5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (3.0 g, 6.68 mmol)의 혼합물에, $LiOH \cdot H_2O$ (1.4 g, 33.4 mmol)를 첨가하여, 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 1N HCl로 산성화하였다. 표제 화합물을 여과에 의해 수집하여, 황갈색 고체 (2.6 g, 90%)를 얻었다. MS (ESI): $C_{22}H_{14}FN_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 435.4; m/z 실측치, 435.9 $[M+H]^+$.

[1560] 단계 H: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 화합물 5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (650 mg, 1.49 mmol), *tert*-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (598.03 mg, 2.99 mmol), Et_3N (301.6 mg, 2.99 mmol) 및 HATU (1.13 g, 2.99 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 분리하여, 담황색 고체를 얻었다. 고체를 MeOH (8 mL)에 용해시켜, HCl (8 mL)을 사용하여 산성화하였다. 얻어진 혼합물을 50°C로 가열시켜, 30분간 교반한 다음에, 용매를 제거하여, 추가의 정제없이 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다 (680 mg, 82%). MS (ESI): $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 517.2; m/z 실측치, 518.0 $[M+H]^+$.

[1561] 중간체 19: (S)-2,3-다이메톡시프로판산.



[1562]

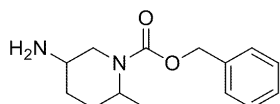
[1563] 단계 A: 메틸 (S)-2-하이드록시-3-메톡시프로판노에이트. 실온에서 메탄올 (0.48 mL) 중의 메틸 (S)-옥시란-2-카르복실레이트 (1 g, 9.80 mmol)의 용액에, 트라이플루오로메탄설폰산마그네슘 (790 mg, 2.45 mmol)을 첨가하여, 16시간 동안 40°C로 가온시켰다. 여과하여, DCM으로 행군 다음에, 농축시켜, 무색 오일 (1.0 g, 76% 수

을)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1564] 단계 B: 메틸 (S)-2,3-다이메톡시프로판노에이트. 실온에서 DCM (10 mL) 중의 메틸 (S)-2-하이드록시-3-메톡시프로판노에이트 (900 mg, 6.7 mmol)의 혼합물을 요오드화메틸 (1.90 g, 13.4 mmol) 및 산화은 (2.32 g, 10 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 6시간 동안 40℃로 가온시켰다. 여과하여, DCM으로 행군 다음에, 농축시켜, 무색 오일 (400 mg, 2.7 mmol, 40% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1565] 단계 C: (S)-2,3-다이메톡시프로판산. DME (4 mL) 및 물 (1 mL) 중의 메틸 (S)-2,3-다이메톡시프로판노에이트 (400 mg, 2.7 mmol) 및 수산화리튬 수화물 (454 mg, 11 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. pH를 <7로 조절하여, DCM으로 추출하고, 농축시켜, 무색 오일로서의 표제 화합물을 추가의 정제없이 또는 수율 결정없이 얻었다.

[1566] 중간체 20: 벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트.

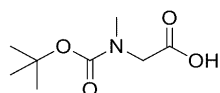


[1567]

[1568] 단계 A: 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. DCM 중의 tert-부틸 (6-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (900 mg, 4.2 mmol)의 혼합물에, 트라이에틸아민 (848 mg, 8.4 mmol) 및 염화벤조일 (1.07 g, 6.3 mmol)을 첨가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물을 추가의 정제없이 얻었다 (900 mg, 61% 수율). MS (ESI): C₁₉H₂₈N₂O₄에 대한 질량 계산치, 348.2; m/z 실측치, 349.1 [M+H]⁺.

[1569] 단계 B: 벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트. 메탄올 (5 mL) 중의 벤질 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 2.58 mmol)의 혼합물에, 메탄올 중의 1M HCl (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물을 추가의 정제없이 얻었다 (600 mg, 94% 수율). MS (ESI): C₁₄H₁₉NO₂에 대한 질량 계산치, 233.1; m/z 실측치, 234.0 [M+H]⁺.

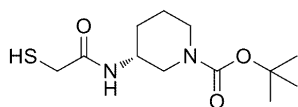
[1570] 중간체 21: 2-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산.



[1571]

[1572] 0℃에서 수소화나트륨 (6.85 g, 171 mmol)을 THF (600 mL) 중의 (tert-부톡시카르보닐)글리신 (10 g, 57.1 mmol)과 요오드화메틸 (75 g, 528 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 서서히 실온으로 가온시켰다. 물 (300 mL)을 첨가하여, 아세트산에틸 (2 × 500 mL)로 추출하였다. 수층을 1 M HCl로 pH 3으로 산성화하여, 아세트산에틸 (2 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액 (500 mL)으로 추출하여, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 농축시켜, 오일 (10 g, 91%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

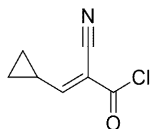
[1573] 중간체 22: tert-부틸 (3R)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트.



[1574]

[1575] 20 mL 마이크로파 바이알에, (R)-1-boc-3-아미노피페리딘 (5.0 g, 25 mmol)을 주입하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기시키고, 다시 아르곤으로 3회 충전하였다. 메틸 2-메르캅토아세테이트 (6.7 mL, 170 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하여, 오일욕에서 150℃로 가열하였다. 1시간 35분 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일 (6.15 g, 90%)을 얻었다.

[1576] 중간체 23: (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-에노일 클로라이드.

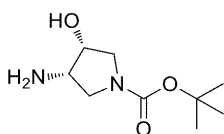


[1577]

[1578] 단계 A: (E)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴산. 아세트산 (10 mL) 중의 합한 시아노아세트산 (1.34 g, 15.7 mmol), 사이클로프로판카르복스알데히드 (1.0 mL, 13 mmol), 아세트산암모늄 (101 mg, 13.1 mmol)을 110℃로 설정된 샌드 베스에서 2시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 고체로 농축시켜, 물 (20 mL)에 현탁시켰다. 표제 화합물을 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물 (1.3 g, 72%)을 얻었다.

[1579] 단계 B: (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-에노일 클로라이드. CDCl_3 (5.2 mL) 중의 (E)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴산 (72.3 mg, 0.527 mmol)의 현탁액에, 1-클로로-N,N,2-트라이메틸프로프로페닐아민 (0.084 mL, 1.01 g/mL, 0.635 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 투명한 무색 용액을 후속 반응에서 그대로 사용하기 전에 5분간 혼합하였다.

[1580] 중간체 24: *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트.



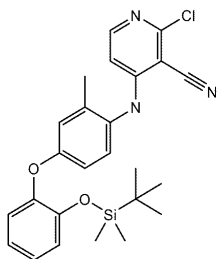
[1581]

[1582] 단계 A: (3*S*,4*R*)-*tert*-부틸 3-아지도-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트. 0℃에서 DCM 중의 염화메탄설폰 (11.66 g, 101.8 mmol)의 용액을 DCM 중의 *tert*-부틸 (3*R*,4*R*)-3-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트 (26.9 g, 84.8 mmol)와 트라이에틸아민 (16.6 mL, 119 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 용해시켜, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜, 농축 건조시켰다. DMF 중의 잔류물 및 아지드화나트륨 (11.2 g, 170 mmol)을 13시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 부어, 혼합물을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (13.5 g, 47%)을 얻었다.

[1583] 단계 B: *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-피롤리딘-1-카르복실레이트. 에탄올 (150 mL) 중의 (3*S*,4*R*)-*tert*-부틸 3-아지도-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (13.5 g, 39.4 mmol) 및 Pd/C (탄소 상의 10%, 400 mg, 0.376 mmol)의 용액을 H_2 가스 하에 2시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하여, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (12.36 g, 99.08% 수율)을 얻었다.

[1584] 단계 C: *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트. THF 중의 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-피롤리딘-1-카르복실레이트 (12.15 g, 38.39 mmol)의 용액에, TBAF (52.2 mL, 52.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 물을 첨가하였다. 혼합물을 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 물 및 염수로 수회 세정하였다. 수층을 클로로포름으로 수회 추출하였다. NaCl을 수층에 첨가하여, 다시 클로로포름으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (7.8 g, 100% 수율)을 얻었다.

[1585] 중간체 25: 4-((4-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)아미노)-2-클로로니코티노니트릴.



[1586]

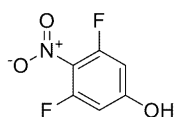
[1587] 단계 A: 2-(3-메틸-4-니트로페녹시)페놀. 표제 화합물을 피로카테콜을 사용하여, 중간체 27, 단계 A와 유사한 방법으로 제조하였다.

[1588] 단계 B: *tert*-부틸다이메틸(2-(3-메틸-4-니트로페녹시)페녹시)실란.

[1589] DCM (40 mL) 중의 2-(3-메틸-4-니트로페녹시)페놀 (4.90 g, 20 mmol)의 용액에, Et₃N (3.03 g, 30 mmol) 및 TBSCl (3.31 g, 22 mmol)을 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM과 포화 NH₄Cl 수용액에 분산시켰다. 유기층을 수집하여, 농축시키고, PE/EA로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (4.10 g, 57% 수율)을 얻었다.

[1590] 단계 C: 4-((4-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)아미노)-2-클로로니코티노니트릴. 표제 화합물을 단계 B의 *tert*-부틸다이메틸(2-(3-메틸-4-니트로페녹시)페녹시)실란을 사용하여, 중간체 27, 단계 B 내지 C와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₈ClN₃O₂Si에 대한 질량 계산치, 465.2; m/z 실측치, 466.0 [M+H]⁺.

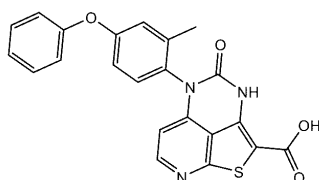
[1591] 중간체 26: 3,5-다이플루오로-4-니트로페놀.



[1592]

[1593] DCM (225 mL) 중의 3,5-다이플루오로페놀 (20.45 g, 157.2 mmol)의 용액에, 발연 질산 (>90%, 7.86 mL, 157 mmol)을 10분간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 오렌지색 용액을 빙욕에서 50분간 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 부어, 상분리하였다. 수상을 DCM (50 mL) 및 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (11.24 g, 40.8% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₆H₃F₂NO₃에 대한 질량 계산치, 175.0; m/z 실측치, 174 [M-H]⁻.

[1594] 중간체 27: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카복실산.



[1595]

[1596] 단계 A: 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠. 둥근 바닥 플라스크에, 페놀 (42.5 g, 452 mmol), K₂CO₃ (125 g, 905 mmol) 및 DMF (500 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 5-플루오로-2-니트로톨루엔 (70.2 g, 452 mmol)을 첨가하여, 반응물을 N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 희석하여, MTBE (3 × 400 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 갈색 오일로서의 표제 화합물 (100 g, 92% 수율)을 얻었다.

[1597] 단계 B: 2-메틸-4-페녹시아닐린. EtOH/H₂O (3:1 비율, 2000 mL) 중의 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 (100 g, 436 mmol)의 용액에, 연속적으로 NH₄Cl (117 g, 2180 mmol) 및 Fe (97 g, 1700 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시킨 다음에, 반응물을 25℃로 냉각시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물에 물 및 EtOAc를 첨가하여, 유기층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 및 포화 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (82 g, 90% 수율)을 얻었다.

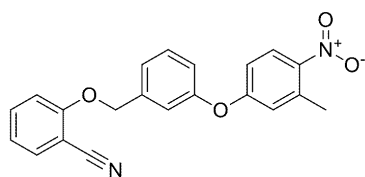
[1598] 단계 C: 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. N₂ 분위기 하에서의 둥근 바닥 플라스크에, 2-메틸-4-페녹시아닐린 (30 g, 150 mmol), 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (51.6 g, 195 mmol) 및 다이옥산 (200 mL)을 첨가한 다음에, 비스(2-다이페닐포스포페닐)에테르 (DPEphos) (16 g, 30 mmol), Pd(OAc)₂ (3.36 g, 15 mmol) 및 K₃PO₄ (89 g, 420 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (32 g, 63% 수율)을 얻었다.

[1599] 단계 D: 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, MeOH (150 mL) 중의 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (36 g, 107 mmol)을 첨가하였다. 이러한 용액에 MeOH (30 mL) 중의 NaOMe (14.5 g, 268 mmol), 이어서 메틸 2-설퍼닐아세테이트 (23 g, 217 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 황색 침전물을 여과하여, MeOH로 세정하고, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (30 g, 75% 수율)을 얻었다.

[1600] 단계 E: 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (30.6 g, 75.5 mmol), 카르보닐다이이미다졸 (49 g, 300 mmol) 및 1,4-다이옥산 (500 mL)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물에 MeOH (200 mL)를 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하여 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (28.1 g, 86%)을 얻었다.

[1601] 단계 F: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (9.2 g, 21 mmol), 수산화리튬 (4.47 g, 106 mmol), THF (200 mL), MeOH (200 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, H₂O로 희석하였다. pH를 1 M HCl로 2로 조절하고, 침전물을 여과하여, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (8.1 g, 91% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₁₅N₃O₄S에 대한 질량 계산치, 417.1; m/z 실측치, 418.1 [M+H]⁺.

[1602] 중간체 28: 2-((3-(3-메틸-4-니트로페녹시)벤질)옥시)벤조니트릴



[1603]

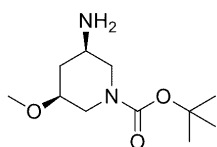
[1604] 단계 A: 3-(3-메틸-4-니트로페녹시)벤즈알데히드. 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 (13 mL, 106.6 mmol), 3-하이드록시벤즈알데히드 (19.8 mL, 162 mmol) 및 K₂CO₃ (30.1 g, 217.9 mmol)를 아르곤 분위기 하에 실온에서 DMF (123 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 110℃의 샌드 배스에서 5시간 동안 가온시켰다. 냉각시키고, 여과하여, 에테르로 추출하여, 염수 용액으로부터 분리하였다. 표제 화합물을 실리카 크로마토그래피로 정제하였다 (아세트산에틸/헥산, 이어서 DCM/메탄올) (9.83 g, 36%). MS (ESI): C₁₄H₁₁NO₄에 대한 질량 계산치, 257.1; m/z 실측치, 258.0 [M+H]⁺.

[1605] 단계 B: (3-(3-메틸-4-니트로페녹시)페닐)메탄올. 3-(3-메틸-4-니트로페녹시)벤즈알데히드 (13 g, 50.5 mmol)를 포함하는 신틸레이션 바이알에 교반 막대를 추가하여, 용기를 N₂로 퍼징하였다. 건조 MeOH (125 mL, 고온

3A 시브(sieve)로 건조시킴)를 시린지 필터를 통해 첨가하여, 현탁액을 -10℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (1.1 g, 29 mmol)을 혼합하면서 한 번에 첨가하여, 반응물을 30분간에 걸쳐서 실온으로 가온시켰다. 표제 화합물을 아세트산에틸로 추출하여 포화 NH₄Cl 수용액으로부터 분리한 후에, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. (8.66 g, 66%) C₁₄H₁₃NO₄. ¹H NMR (500 Mhz, 메탄올-d₄): δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

[1606] 단계 C: 2-((3-(3-메틸-4-니트로페녹시)벤질)옥시)벤조니트릴. (3-(3-메틸-4-니트로페녹시)페닐)메탄올 (8.13 g, 31.4 mmol), 트라이페닐포스핀 (9.97 g, 37.6 mmol) 및 DIAD (6.5 mL, 31.4 mmol)를 N₂ 분위기 하에 건조 THF (118 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 -10℃로 냉각시켜, 2-하이드록시벤조니트릴 (4.5 g, 37.6 mmol)을 혼합하면서 한 번에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시킨 후에, 3시간 동안 80℃로, 33시간 동안 40℃로, 1.5 시간 동안 80℃로 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실리카 상에서 농축시키고, 아세트산에틸/헥산(4/1)으로 프릿 깔때기의 실리카 플러그를 통해 용리시켜, 표제 화합물 (8.65 g, 77%). MS (ESI): C₂₁H₁₆N₂O₄에 대한 질량 계산치, 360.1; m/z 실측치, 361.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, 메탄올-d₄): δ 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

[1607] 중간체 29: *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트.



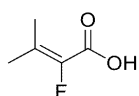
[1608]

[1609] 단계 A: (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 중간체 2, 단계 A 내지 J에 대한 방법을 사용하여 제조하였다. C₁₀H₁₈N₄O₃에 대한 질량 계산치, 242.1.1; ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃): δ 3.85-3.68 (m, 3H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.16-3.00(m, 2H), 2.38-2.07 (m, 3H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

[1610] 단계 B: *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아지도-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트. CH₃I (4 mL) 중의 (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아지도-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.83 mmol) 및 Ag₂O (152 mg, 1.24 mmol)의 용액을 60℃에서 16시간 동안 반응시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 무색 오일 (200 mg, 95%)로서의 표제 화합물을 얻었다. C₁₁H₂₀N₄O₃에 대한 질량 계산치, 256.2; ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃): δ 4.39-4.00 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.36-3.29(m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.68-2.31 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 1H).

[1611] 단계 C: *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트. MeOH (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아지도-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.78 mmol) 및 Pd/C (탄소 상의 10%, 20 mg)의 용액을 H₂ 하에 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하여, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (170 mg, 95%)을 얻어, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): C₁₁H₂₂N₂O₃에 대한 질량 계산치, 230.30; m/z 실측치, 231.1 [M+H]⁺.

[1612] 중간체 30: 2-플루오로-3-메틸부트-2-엔산.



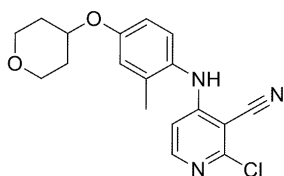
[1613]

[1614] 단계 A: 에틸 2-다이에톡스포스포릴-2-플루오로아세테이트. 에틸 2-브로모 2-플루오로아세테이트 (5.0 g, 27 mmol)를 트라이에틸포스파이트 (13 mL)에 첨가하여, 23시간 동안 130℃로 가열하였다. 얻어진 혼합물을 저압 하에 증류시켜 (1.4 mbar, 75 내지 110℃), 누르스름한 오일 (6.0 g, 92%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1615] 단계 B: 에틸 2-플루오로-3-메틸부트-2-에노에이트. N₂로 퍼징된 건조 250 mL 2구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 2-다이에톡시포스포릴-2-플루오로아세테이트 (500 mg, 2.07 mmol)를 첨가하였다. 무수 THF (20 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 -70℃로 냉각시킨 다음에, BuLi (헥산 중의 2.5 M, 1 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 2시간 동안 교반한 다음에, 아세톤 (1 mL)을 첨가하여, 반응물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl 용액을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 오일 (266 mg, 88.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1616] 단계 C: 2-플루오로-3-메틸부트-2-엔산. 다이옥산 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중의 에틸 2-플루오로-3-메틸부트-2-에노에이트 (266 mg, 1.82 mmol)의 용액에, NaOH (291.3 mg, 7.281 mmol)를 첨가하여, 60℃에서 10분간 교반하였다. 혼합물을 2 M HCl로 pH 2로 산성화하여, DCM으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 오일 (181 mg, 84%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1617] 중간체 31: 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴.



[1618]

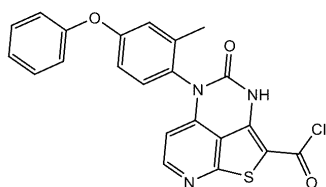
[1619] 단계 A: 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트. 0℃에서 DCM (20 mL) 중의 테트라하이드로-2H-피란-4-올 (2 g, 20 mmol)의 용액에, DIEA (3 g, 23.5 mmol) 및 염화메탄설포닐 (2.46 g, 21.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부어, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다 (3.72 mg, 정량적).

[1620] 단계 B: 4-(3-메틸-4-니트로페녹시)테트라하이드로-2H-피란. 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (3.53 g, 19.6 mmol)를 DMF (40 mL)에 용해시킨 후에, Cs₂CO₃ (9.57 g, 29.4 mmol) 및 3-메틸-4-니트로페놀 (3 g, 19.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 120℃로 가열한 다음에, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하여, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 농축시킨 다음에, DCM/MeOH를 사용하여 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 목적 화합물을 얻었다 (2.87 g, 62%). MS (ESI): C₁₂H₁₅NO₄에 대한 질량 계산치, 237.1; m/z 실측치, 238.3 [M+H]⁺.

[1621] 단계 C: 2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)아닐린. 실온에서 18시간 동안 수소 가스의 정압을 사용하여, 4-(3-메틸-4-니트로페녹시)테트라하이드로-2H-피란 (1.1 g, 4.6 mmol)을 메탄올 (20 mL) 중에서 탄소 상의 팔라듐 (25 mg, 0.2 mmol)으로 처리하였다. 표제 화합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후에 분리하고, 농축시켜, 갈색 고체를 얻었다 (0.81 g, 84%). MS (ESI): C₁₂H₁₇NO₂에 대한 질량 계산치, 207.1; m/z 실측치, 208.1 [M+H]⁺.

[1622] 단계 D: 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. 2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)아닐린 (0.81 g, 3.9 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (1.3 g, 5.1 mmol), Cs₂CO₃ (2.54 g, 7.8 mmol), DPEPhos (0.42 g, 0.8 mmol), Pd(OAc)₂ (87.5 mg, 0.4 mmol)를 1,4-다이옥산 (30 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 표제 화합물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EA)로 정제하여, 황색 고체를 얻었다 (1.03 g, 80%). MS (ESI): C₁₈H₁₈ClN₃O₂에 대한 질량 계산치, 343.1; m/z 실측치, 344.1 [M+H]⁺.

[1623] 중간체 32: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드.

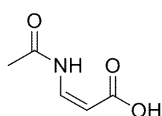


[1624]

[1625] 무수 DCM (20 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) (500 mg, 1.2 mmol)의 용액에, DMF 2방울을 첨가하여, 0℃로 냉각시켰다. 그 다음에, 옥살릴 다이클로라이드 (762 mg, 6 mmol)를 서서히 첨가하여, 40℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 추가의 정제없이 또는 수율 결정없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1626]

중간체 33: (Z)-3-아세트아미도프로프-2-엔산.



[1627]

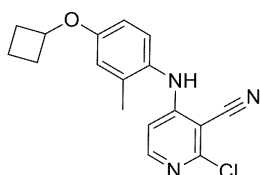
[1628] 단계 A: 에틸 (Z)-3-아세트아미도프로프-2-에노에이트. N₂ 하에 실온에서 톨루엔 (15 mL) 중의 에틸 프로프-2-이노에이트 (1.246 g, 12.70 mmol), 아세트아미드 (500 mg, 8.5 mmol), TFA (4.8 g, 42 mmol) 및 NaOAc (1.46 g, 16.9 mmol)의 용액에, Pd(OAc)₂ (95 mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 70℃에서 하룻밤 동안 교반하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일 (470 mg, 35% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1629]

단계 B: (Z)-3-아세트아미도프로프-2-엔산. THF/H₂O (1/1) 중의 에틸 (Z)-3-아세트아미도프로프-2-에노에이트 및 LiOH·H₂O의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 용액을 1 M HCl로 산성화시켜, EtOAc로 추출하고, 유기층을 합해, 농축 건조시켜, 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1630]

중간체 34: 2-클로로-4-((4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)아미노)니코티노니트릴.

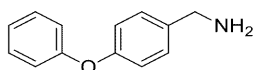


[1631]

[1632] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 C를 이용하여, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 3-메틸-4-니트로-페놀 및 브로모사이클로부탄을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₁₇H₁₆ClN₃O에 대한 질량 계산치, 313.1; m/z 실측치, 314.0 [M+H]⁺.

[1633]

중간체 35: (4-페녹시페닐)메탄아민.

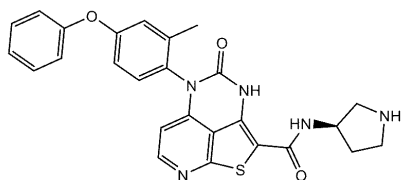


[1634]

[1635] 4-페녹시벤즈알데히드 (2.0 g, 10 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (700 mg, 10 mmol), EtOH (20 mL) 및 물 (1 mL)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 10 N HCl (1 mL) 및 Pd/C (탄소 상의 10%, 320 mg)를 첨가하여, 수소 하에 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (1.5 g, 75% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1636]

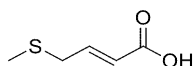
중간체 36: (R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1637]

[1638] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)를 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노사이클로펜탄카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 485.2; m/z 실측치, 486.1 [M+H]⁺.

[1639] 중간체 37: (E)-4-메틸설파닐부트-2-엔산.

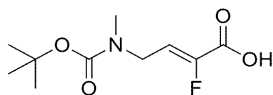


[1640]

[1641] 단계 A: 메틸 (E)-4-메틸설파닐부트-2-에노에이트. -40℃에서 MeCN (50 mL) 중의 메틸 (E)-4-브로모부트-2-에노에이트 (1.507 g, 8.418 mmol)의 용액에, 물 (4 mL) 중의 NaSMe (0.59 g, 8.4 mmol)의 15% 수용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간에 걸쳐서 0℃로 가온시켰다. 반응물을 EtOAc와 물에 분산시켜, 유기층을 수집하고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (1.231 g, 100.0% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1642] 단계 B: (E)-4-메틸설파닐부트-2-엔산. THF (15 mL) 및 물 (15 mL) 중의 메틸 (E)-4-메틸설파닐부트-2-에노에이트 (1.231 g, 8.418 mmol) 및 LiOH·H₂O (1.413 g, 33.67 mmol)의 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl 수용액을 사용하여 pH = 3로 조절하여, EtOAc와 물에 분산시켰다. 유기층을 수집하고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (0.556 g, 50.0% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1643] 중간체 38: (Z)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-2-플루오로-부트-2-엔산.

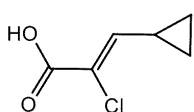


[1644]

[1645] 단계 A: 에틸 2-다이에톡시포스포릴-2-플루오로-아세테이트. 트라이에틸포스파이트 (13 mL) 중의 에틸 2-브로모-2-플루오로아세테이트 (5.0 g, 27 mmol)의 용액을 23시간 동안 130℃로 가열하였다. 얻어진 혼합물을 저압하에 증류시켜 (1.4 mbar, 75 내지 110℃), 누르스름한 오일 (6.0 g, 92%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1646] 단계 B: (Z)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-2-플루오로-부트-2-엔산. 에틸 2-(다이에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트 (2.0 g, 8.3 mmol)를 THF (5 mL)에 넣어, 빙욕에서 0℃로 냉각시켰다. 그 다음에, NaH (198 mg, 8.26 mmol)를 첨가하여, 0℃에서 30분간 교반하였다. *tert*-부틸 *N*-메틸-*N*-(2-옥소에틸)카르바메이트 (0.579 g, 3.34 mmol)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하여, 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐서 실온으로 가온시켰다. 반응물을 DCM 및 물을 첨가하여 쉼분하였다. 유기층을 수집하여, 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 다이옥산 (5 mL) 및 물 (5 mL)에 용해시키고, NaOH (1.321 g, 33.03 mmol)를 첨가하여, 실온에서 10분간 반응시켰다. 혼합물을 2 M HCl로 pH 약 2로 산성화하여, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (500 mg, 26%)을 얻었다.

[1647] 중간체 39: (E/Z)-2-클로로-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산.



[1648]

[1649] 단계 A: 에틸 2,2-다이클로로-2-다이에톡시포스포릴-아세테이트. 5% 차아염소산나트륨 용액 (185 mL)을 3 N HCl (10 mL)로 pH 7.1로 조절하여, 0℃에서 30분간에 걸쳐서 격렬하게 교반하면서 에틸 2-다이에톡시포스포릴아세테이트 (5.60 g, 25.0 mmol)를 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 실온에서 5분간 교반하여 헥산으로 추

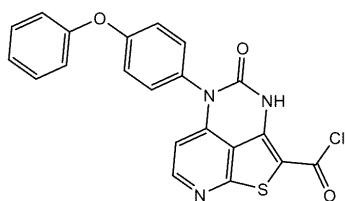
출하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 무색 오일 (0.86 g, 12% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1650] 단계 B: 에틸 2-클로로-2-다이에톡시포스포틸-아세테이트. EtOH (6 mL) 중의 에틸 2,2-다이클로로-2-다이에톡시포스포틸-아세테이트 (0.86 g, 2.9 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 물 (20 mL) 중의 아황산나트륨 (0.74 g, 5.9 mmol)의 용액을 온도가 약 15℃로 유지될 수 있는 속도로 첨가하였다. 첨가 종료 후에, 불투명한 용액을 클로로포름 (4 × 15 mL)으로 추출하기 전에 실온에서 20분간 교반하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 오일 (0.47 g, 62% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1651] 단계 C: 에틸 (E/Z)-2-클로로-3-사이클로프로필-프로프-2-에노에이트. 0℃에서 THF (10 mL) 중의 NaH (오일 중의 60%, 87 mg, 3.6 mmol)의 용액에, 에틸 2-클로로-2-다이에톡시포스포틸-아세테이트 (0.47 g, 1.8 mmol)를 첨가하여, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 사이클로프로판카르브알데히드 (127 mg, 1.82 mmol)를 첨가하여, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl로 토크닝하고, EtOAc로 추출하여, 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 액체 (0.24 g, 76% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1652] 단계 D: (E/Z)-2-클로로-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산. 다이옥산 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중의 에틸 (E/Z)-2-클로로-3-사이클로프로필-프로프-2-에노에이트 (0.24 g, 1.4 mmol)의 용액에, KOH (0.385 g, 6.87 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 약 2로 조절하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 담황색 고체 (0.13 g, 65% 수율)로서의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

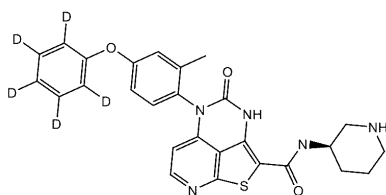
[1653] 중간체 40: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드.



[1654]

[1655] 교반 막대를 갖춘 50 mL 플라스크에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) (1.0 g, 2.5 mmol) 및 염화티오닐 (10.0 mL, 137 mmol)을 첨가하여, 샌드 배스에서 가온시켜, 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, DCM을 첨가하여, 반응물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (1.046 g, 100.0% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

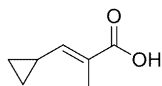
[1656] 중간체 41: (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1657]

[1658] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2,3,4,5,6-펜타듀테리오페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[1659] 중간체 42: (E)-3-사이클로프로필-2-메틸-프로프-2-엔산.



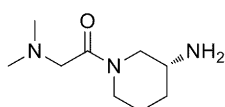
[1660]

[1661] 단계 A: 에틸 (E)-3-사이클로프로필-2-메틸-프로프-2-에노에이트. THF (30 mL) 중의 에틸 2-다이에톡시포스포

릴프로파노에이트 (2.38 g, 10.0 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, *n*-BuLi (2.4 N, 4.58 mL)를 적가하여, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 사이클로프로판카르브알데히드 (0.70 g, 10 mmol)를 적가하여, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 킨칭하여, EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 액체 (1.13 g, 73.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₆H₁₄O₂에 대한 질량 계산치, 154.1; m/z 실측치, 155.1 [M+H]⁺.

[1662] 단계 B: (*E*)-3-사이클로프로필-2-메틸-프로프-2-엔산. 다이옥산 (15 mL) 및 물 (15 mL) 중의 에틸 (*E*)-3-사이클로프로필-2-메틸-프로프-2-에노에이트 (1.13 g, 7.33 mmol)의 용액에, KOH (2.056 g, 36.64 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 약 2로 조절한 다음에, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 담황색 고체 (0.77 g, 83% 수율)로서의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS (ESI): C₇H₁₀O₂에 대한 질량 계산치, 126.1; m/z 실측치, 127.1 [M+H]⁺.

[1663] 중간체 43: 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]-2-(다이메틸아미노)에탄온.

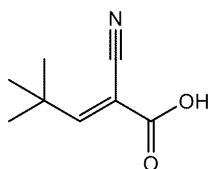


[1664]

[1665] 단계 A: *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[2-(다이메틸아미노)아세틸]-3-피페리딘]카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 2.0 mmol), 2-(다이메틸아미노)아세트산 (226 mg, 2.19 mmol), HATU (911 mg, 2.40 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.557 mL, 4.00 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일 (399 mg, 70%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1666] 단계 B: 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]-2-(다이메틸아미노)에탄온. MeOH 중의 2 M HCl (2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[2-(다이메틸아미노)아세틸]-3-피페리딘]카르바메이트 (200 mg, 0.70 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (150 mg, 정량적). MS (ESI): C₉H₁₉N₃O에 대한 질량 계산치, 185.2; m/z 실측치, 186.1 [M+H]⁺.

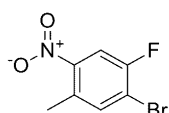
[1667] 중간체 44: (*E*)-2-시아노-4,4-다이메틸-펜트-2-엔산 또는 (*E*)-2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-엔산.



[1668]

[1669] 디스탁에 의한 물의 제거와 함께, 톨루엔 중의 2-시아노아세트산 (1.70 g, 20 mmol), 피발알데히드 (1.72 g, 20 mmol) 및 NH₄OAc (60 mg, 0.8 mmol)의 교반 용액을 가열 환류시켰다. 물의 생성이 중단되면, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜, 황색 고체 (2.13 g, 69% 수율)로서의 표제 생성물을 얻었다.

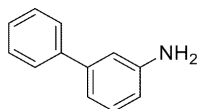
[1670] 중간체 45: 1-브로모-2-플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠.



[1671]

[1672] DCE (10 mL) 중의 4-브로모-5-플루오로-2-메틸아닐린 (10.2 g, 50 mmol) 및 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (34.5 g, 200 mmol)의 용액을 질소 하에서 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 DCM 과 포화 Na₂SO₃ 수용액에 분산시켰다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일 (7.02 g, 60.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

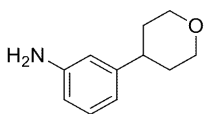
[1673] 중간체 46: [1,1'-바이페닐]-3-아민.



[1674]

[1675] MeOH (150 mL) 중의 페닐보론산 (12.193 g, 100.00 mmol)의 용액에, 연속적으로 Na_2CO_3 (21.198 g, 200.00 mmol) 및 3-브로모아닐린 (17.202 g, 100.00 mmol)을 첨가한 후에, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (562 mg, 2.50 mmol)를 첨가하여, 흑색 현탁액이 나타날 때까지 반응물을 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH로 희석하여, 흑색 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 잔류물을 물 및 DCM에 첨가하였다. 유기상을 수집하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 갈색 오일로서의 표제 화합물 (18.373 g, 100.00% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ 에 대한 질량 계산치, 169.22; m/z 실측치, 170.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1676] 중간체 47: 3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아닐린.

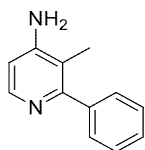


[1677]

[1678] 단계 A: 3-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)아닐린. 다이옥산 (6.1 mL) 및 0.5 M $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.2 mL) 중의 3-브로모아닐린 (0.9 mL, 8.10 mmol), 3,6-다이하이드로-2H-피란-4-보론산 피나콜 에스테르 (5.11 g, 24.3 mmol) 및 X-phos-팔라듐 전촉매 생성물 1 (163 mg, 0.203 mmol)의 용액을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 FCC (SiO_2 , 0 내지 10% MeOH (2 N NH_3)/DMC)로 정제하여, 표제 화합물 (320 mg, 17%)을 얻었다.

[1679] 단계 B: 3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아닐린. 1:1 MeOH:DCM (97 mL) 중의 3-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)아닐린 (2.0 g, 4.87 mmol)의 용액을 16시간 동안 H-큐브[®] 수소화 플로우 리액터 (80°C에서 리사이클링, 1 atm, 1.5 mL/min, 10% Pd/C)를 통과시켰다. 용액을 농축시킨 후에 정제하여 (FCC, EtOAc-헥산), 백색 고체로서의 표제 화합물 (548 mg, 63%)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 407.1; m/z 실측치, 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1680] 중간체 48: 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민.



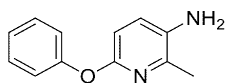
[1681]

[1682] 단계 A: 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민. 다이옥산 (60 mL) 중의 4-브로모-2-클로로-3-메틸피리딘 (2.20 g, 10.7 mmol), *tert*-부틸 카르바메이트 (1.248 g, 10.66 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (435 mg, 0.533 mmol), Xantphos (616 mg, 1.07 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.926 g, 21.31 mmol)의 용액을 N_2 하에 하룻밤 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체를 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[1683] 단계 B: 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민. 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민을 다이옥산에 용해시키고, H_2O , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (435 mg, 0.533 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.259 g, 21.31 mmol)를 첨가하여, 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 HCl 및 MeOH에 용해시켜, 60°C에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 1 M NaOH를 첨가하여, EtOAc (30 mL $\times$ 3)로 추출하고, 농축 건조시켜, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (700 mg, 36% 수율)을 얻었다. MS

(ESI): $C_{12}H_{12}N_2$ 에 대한 질량 계산치, 184.24; m/z 실측치, 185.1 $[M+H]^+$.

[1684] 중간체 49: 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민.

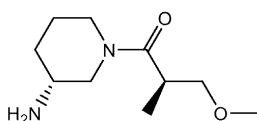


[1685]

[1686] 단계 A: 2-메틸-3-니트로-6-페녹시피리딘. 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘 (50.1 g, 290 mmol) 및 CH_3CN (230 mL)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 0°C로 냉각시켰다. 페놀 (41.0 g, 436 mmol)을 첨가한 후에, Cs_2CO_3 (148 g, 454 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2L 에를렌마이어 플라스크에 옮긴 후에, 물로 총 체적 1.8 L로 희석하였다. 얻어진 현탁액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, 고체를 여과에 의해 분리하여, 물로 행구고, 건조시켜, 갈색 고체로서의 표제 화합물 (64.7 g, 97% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{12}H_{10}N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 230.07; m/z 실측치, 231.0 $[M+H]^+$.

[1687] 단계 B: 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민. 2-메틸-3-니트로-6-페녹시피리딘 (64.7 g, 281 mmol)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 EtOH (500 mL) 및 EtOH (300 mL) 중의 10%Pd/C (4.17 g)의 현탁액으로 처리하였다. 혼합물을 진공 하에 탈가스하여, H_2 분위기로 통기시켰다. 반응물을 실온에서 7시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, 여과액을 약 400 mL로 농축시킨 다음에, 총 체적이 1.5 L가 될 때까지 물을 서서히 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과하여, 필터 케이크를 물로 행군 다음에, 진공 하에 건조시켜, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (50.5 g, 90%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{12}H_{12}N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 200.09; m/z 실측치, 201.0 $[M+H]^+$.

[1688] 중간체 50: (2R)-1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]-3-메톡시-2-메틸-프로판-1-온.



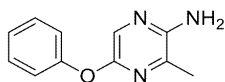
[1689]

[1690] 단계 A: *tert*-부틸 *N*-[(3R)-1-[(2S)-2-하이드록시프로파노일]-3-피페리딜]카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (2R)-3-하이드록시-2-메틸-프로판산 (78 mg, 0.75 mmol), HATU (342 mg, 0.90 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.157 mL, 1.12 mmol)의 용액에, *tert*-부틸 *N*-[(3R)-3-피페리딜]카르바메이트를 첨가하여, 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 무색 액체 (138 mg, 68%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1691] 단계 B: *tert*-부틸 *N*-[(3R)-1-[(2R)-3-메톡시-2-메틸-프로파노일]-3-피페리딜]카르바메이트. *tert*-부틸 *N*-[(3R)-1-[(2S)-2-하이드록시프로파노일]-3-피페리딜]카르바메이트 (128 mg, 0.447 mmol), Ag_2O (311 mg, 1.34 mmol), MeI (1 mL) 및 DCM (2 mL)의 용액을 N_2 로 스파징(sparging)하여, 40°C에서 3일간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (121 mg, 91%)을 얻어, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1692] 단계 C: (2R)-1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]-3-메톡시-2-메틸-프로판-1-온. MeOH 중의 2 M HCl (2 mL)의 용액에, *tert*-부틸 *N*-[(3R)-1-[(2R)-3-메톡시-2-메틸-프로파노일]-3-피페리딜]카르바메이트 (121 mg, 0.403 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (73 mg, 90%)을 얻어, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): $C_{10}H_{20}N_2O_2$ 에 대한 질량 계산치, 200.2; m/z 실측치, 201.2 $[M+H]^+$.

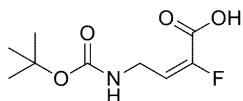
[1693] 중간체 51: 3-메틸-5-페녹시피라진-2-아민.



[1694]

[1695] 다이옥산 (5 mL) 중의 5-브로모-3-메틸-피라진-2-아민 (1000 mg, 5.32 mmol), 페놀 (650 mg, 6.91 mmol), Cs₂CO₃ (2600 mg, 7.98 mmol), CuI (203 mg, 1.06 mmol) 및 N,N-다이메틸글리신 (110 mg, 1.06 mmol)의 용액을 탈가스하여, N₂ 하에 12시간 동안 90℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하여, 유기상을 수집하였다. 수층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일 (533 mg, 49.8% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₁₁H₁₁N₃O에 대한 질량 계산치, 201.1; m/z 실측치, 202.1 [M+H]⁺.

[1696] 중간체 52: (E)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-플루오로-부트-2-엔산.

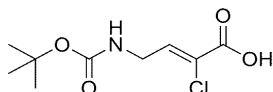


[1697]

[1698] 단계 A: 에틸 (E)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-에노에이트. THF (5 mL) 중의 에틸 2-(다이에톡시포스포틸)-2-플루오로아세테이트 (500 mg, 2.07 mmol)의 용액을 빙욕에서 0℃로 냉각시키고, NaH (60%, 50.0 mg, 2.07 mmol)를 첨가하여, 30분간 교반하였다. tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트를 반응 혼합물에 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 및 물로 워크업(work up)하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다.

[1699] 단계 B: (E)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-플루오로-부트-2-엔산. 중간체 에틸 (E)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-플루오로부트-2-에노에이트를 다이옥산 (5 mL) 및 물 (5 mL)에 용해시키고, NaOH를 첨가하여, 10분간 반응시켰다. 혼합물을 2 M HCl로 pH 약 2로 산성화하여, DCM으로 추출하였다. 유기물을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 백색 고체 (210 mg, 46% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1700] 중간체 53: (Z)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-클로로-부트-2-엔산.

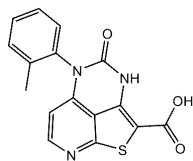


[1701]

[1702] 단계 A: 에틸 (Z)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-클로로-부트-2-에노에이트. NaH (60%, 0.186 g, 7.73 mmol)와 THF (15 mL)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 에틸 2-클로로-2-(다이에톡시포스포틸)-아세테이트 (1.0 g, 3.9 mmol)를 적가하여, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 tert-부틸 N-(2-옥소에틸)카르바메이트 (0.615 g, 3.87 mmol)를 적가하여, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 킨칭하여, EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 액체 (0.59 g, 58%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1703] 단계 B: (Z)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-클로로-부트-2-엔산. 다이옥산 (10 mL) 및 H₂O (10 mL) 중의 에틸 (Z)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-클로로-부트-2-에노에이트 (0.590 g, 2.24 mmol)의 용액에, KOH (0.628 g, 11.2 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에 혼합물의 pH를 약 2로 조절하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 담황색 고체 (0.37 g, 70% 수율)로서의 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

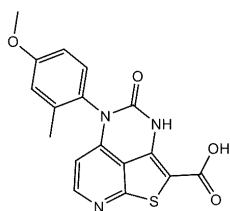
[1704] 중간체 54: 4-옥소-5-(*o*-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1705]

[1706] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 *o*-톨루이딘을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{16}H_{11}N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 325.1; m/z 실측치, 326.0 $[M+H]^+$.

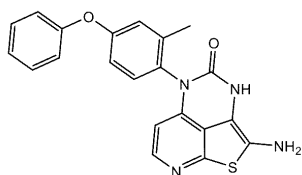
[1707] 중간체 55: 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1708]

[1709] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메톡시-2-메틸아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{13}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 355.1; m/z 실측치, 356.0 $[M+H]^+$.

[1710] 중간체 56: 2-아미노-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온.

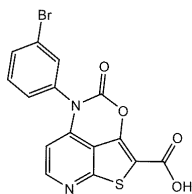


[1711]

[1712] 단계 A: *tert*-부틸 (5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)카르바메이트. 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) (200 mg, 0.479 mmol)을 재증류된 염화티오닐 (0.50 mL)에서 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 염화티오닐을 감압 하에 제거하여, 잔류물을 건조 아세톤 (2 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켜, 아지드화나트륨 (500 mg, 7.69 mmol)을 교반하면서 적가하고, 용액을 10분간에 걸쳐서 20°C로 가온시켰다. 반응물을 물로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 *t*-부틸 알코올 (37.5 mL)에 용해시켜, 환류 하에 5시간 동안 가열시켰다. 반응물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (180 mg, 53.9% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 488.56; m/z 실측치, 489.0 $[M+H]^+$.

[1713] 단계 B: 2-아미노-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온. DCM (10 mL) 중의 *tert*-부틸 (5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)카르바메이트 (180 mg, 0.258 mmol)의 용액에, 2,6-루티딘 (166 mg, 1.55 mmol) 및 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트 (344 mg, 1.55 mmol)를 첨가하여, 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수 중에서 $NaHCO_3$ 를 첨가하여 켄칭하였다. 유기층을 분리하여, 수층을 아세트산에틸 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (컬럼: YMC-엑투스 트리아트(Actus Triart) C18 150 × 30 mm, 5 μm , 이동상 A: 물 (0.075% TFA (aq.)), V/V; B: 아세트니트릴, A 중의 B 35% 내지 65%, 유량: 35 mL/min)로 정제하여, 표제 화합물 (40 mg, 28% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{16}N_4O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 388.1; m/z 실측치, 389.1 $[M+H]^+$.

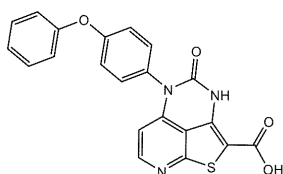
[1714] 중간체 57: 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1715]

[1716] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-브로모아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{15}H_8BrN_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 388.9; m/z 실측치, 390.2 $[M+H]^+$.

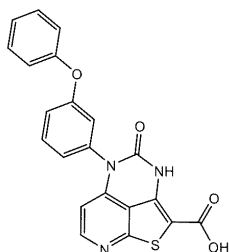
[1717] 중간체 58: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1718]

[1719] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 F를 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{13}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 403.1; m/z 실측치, 404.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.25 - 7.11 (m, 6H), 6.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

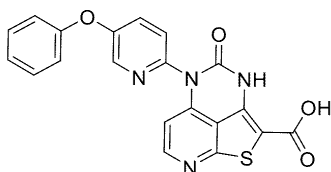
[1720] 중간체 59: 4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1721]

[1722] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-페녹시아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{13}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 403.1; m/z 실측치, 404.1 $[M+H]^+$.

[1723] 중간체 60: 4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1724]

[1725] 단계 A: 2-니트로-5-페녹시피리딘. 5-브로모-2-니트로피리딘 (300 g, 1480 mmol) 및 DMSO (1200 mL)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 페놀 (167 g, 1770 mmol), 이어서 CS_2CO_3 (722 g, 2220 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (5 L)를 포함하는 플라스크에 옮겼다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하여, 물로 행구고, 진공 하에 70°C에서 건조시켜, 회색 고체로서의 표제 화합물 (230 g,

72% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{11}H_8N_2O_3$ 에 대한 질량 계산치, 216.05; m/z 실측치, 217.0 $[M+H]^+$.

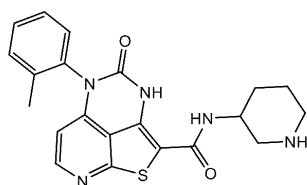
[1726] 단계 B: 5-페녹시피리딘-2-아민. MeOH (1.5 L) 중의 2-니트로-5-페녹시피리딘 (100 g, 463 mmol)의 용액에, 10% Pd-C (10 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 H_2 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (85 g, 99% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{11}H_{10}N_2O$ 에 대한 질량 계산치, 186.08; m/z 실측치, 187.1 $[M+H]^+$.

[1727] 단계 C: 메틸 3-아미노-4-((5-페녹시피리딘-2-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트. 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보닐트릴 (148 g, 559 mmol) 및 5-페녹시피리딘-2-아민 (80.0 g, 430 mmol)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, $Pd(OAc)_2$ (9.62 g, 43.0 mmol), 이어서 비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르 (DPEphos, 46.2 g, 85.9 mmol) 및 탄산세슘 (350.0 g, 107.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1,4-다이옥산 (2 L)으로 처리하여, 용기를 N_2 로 퍼징한 다음에, 105°C에서 3시간 동안 교반하였다. 메틸 2-설파닐아세테이트 (68.4 g, 644 mmol)를 첨가하여, 반응물을 추가로 16시간 동안 105°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축 건조시켜, 잔류물을 MeOH (800 mL)로 처리하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (130 g, 77%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{16}N_4O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 392.09; m/z 실측치, 393.2 $[M+H]^+$.

[1728] 단계 D: 메틸 4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-아미노-4-((5-페녹시피리딘-2-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 (28.3 g, 72.1 mmol), 카르보닐다이이미다졸 (58.5 g, 361 mmol) 및 1,4-다이옥산 (200 mL)을 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 16시간 동안 가열시켰다. 그 후에 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 MeOH (200 mL)로 처리하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하여, 냉각 MeOH로 행구고, 진공 하에 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (21.0 g, 70% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{14}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 418.07; m/z 실측치, 419.0 $[M+H]^+$.

[1729] 단계 E: 4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (20.0 g, 47.8 mmol), 수산화리튬 (20.0 g, 476 mmol), THF (250 mL), MeOH (100 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, H_2O (100 mL)로 희석하였다. pH를 1 M HCl로 1로 조절하고, 침전물을 여과하여, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (18.0 g, 93% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{12}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 404.06; m/z 실측치, 405.0 $[M+H]^+$.

[1730] 중간체 61: 4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

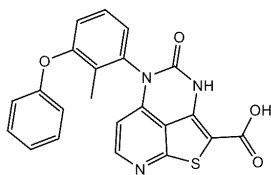


[1731]

[1732] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H를 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 54) 및 *tert*-부틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 407.1; m/z 실측치, 408.1 $[M+H]^+$.

[1733] 중간체 62: 5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르

복합산.



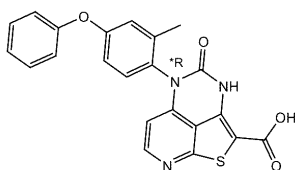
[1734]

[1735]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 F를 이용하여, 단계 A에서 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 대신에 1-브로모-2-메틸-3-니트로벤젠을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 417.1; m/z 실측치, 418.0 $[M+H]^+$.

[1736]

중간체 63: (*R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



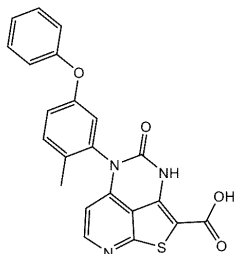
[1737]

[1738]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 F (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 417.1; m/z 실측치, 418.0 $[M+H]^+$.

[1739]

중간체 64: 5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1740]

[1741]

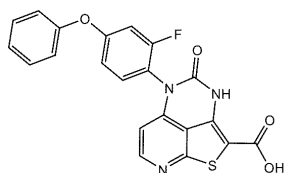
단계 A: 1-메틸-2-니트로-4-페녹시벤젠. DCM 중의 4-메틸-3-니트로페놀 (3.06 g, 20 mmol), 페닐보론산 (4.88 g, 40 mmol), $Cu(OAc)_2$ (5.20 g, 40 mmol) 및 4A MS (1.5 g)의 혼합물을 산소 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 반응물을 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 PE/EA로 용리하는 ISCO를 사용하여 정제하여, 표제 화합물 (3.16 g, 67%)을 얻었다.

[1742]

단계 B: 5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 F를 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 1-메틸-2-니트로-4-페녹시벤젠을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{15}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 417.1; m/z 실측치, 418.0 $[M+H]^+$.

[1743]

중간체 65: 5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



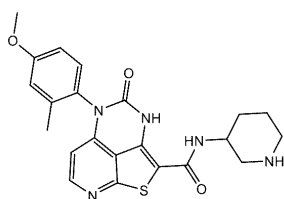
[1744]

[1745]

표제 화합물을 중간체 64, 단계 A 내지 B와 유사한 조건을 이용하여, 4-메틸-3-니트로페놀 대신에 3-플루오로-4-니트로페놀을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{12}FN_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 421.1; m/z 실측치, 422.0 $[M+H]^+$.

[1746]

중간체 66: 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



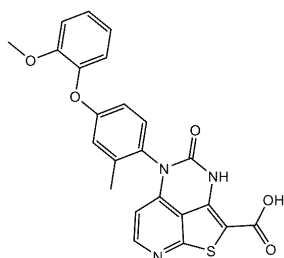
[1747]

[1748]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G를 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 55) 및 *tert*-부틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 437.2; m/z 실측치, 438.1 $[M+H]^+$.

[1749]

중간체 67: 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1750]

[1751]

단계 A: 메틸 5-(4-브로모-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 E를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-브로모-2-메틸아닐린을 사용하여, 황색 고체로서 제조하였다.

[1752]

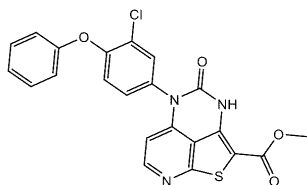
단계 B: 메틸 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. NMP (10 mL) 중의 메틸 5-(4-브로모-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (1.0 g, 2.2 mmol), 2-메톡시페놀 (1.1 g, 8.9 mmol), Cs_2CO_3 (1.4 g, 4.4 mmol), CuCl (44 mg, 0.44 mmol), 퀴놀린-8-올 (64 mg, 0.44 mmol)의 혼합물을 밀봉관에서 165°C에서 35분간 교반하였다. 그 다음에 PE/EA로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 회색 고체로서의 표제 화합물 (634 mg, 62% 수율)을 얻었다.

[1753]

단계 C: 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F를 이용하여, 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에, 메틸 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하

여, 회색 고체로서 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{17}N_3O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 447.1; m/z 실측치, 448.0 $[M+H]^+$.

[1754] 중간체 68: 메틸 5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트.

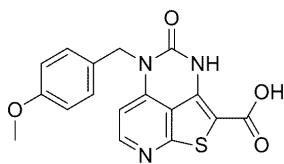


[1755]

[1756] 단계 A: 3-클로로-4-페녹시아닐린. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-1-플루오로-4-니트로벤젠을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{12}H_{10}ClNO$ 에 대한 질량 계산치, 219.67; m/z 실측치, 220.1 $[M+H]^+$.

[1757] 단계 B: 메틸 5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설펜아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) 대신에 3-클로로-4-페녹시아닐린 및 메틸 2-설펜아세테이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{12}H_{10}ClNO$ 에 대한 질량 계산치, 219.0; m/z 실측치, 220.1 $[M+H]^+$.

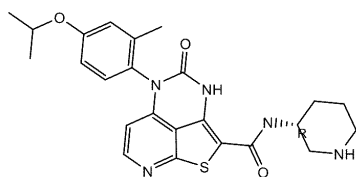
[1758] 중간체 69: 5-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1759]

[1760] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 (4-메톡시페닐)메탄아민을 사용하고, Cs_2CO_3 , $Pd(AcO)_2$ 및 DPEphos 대신에 DIPEA를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{13}N_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 355.1; m/z 실측치, 356.0 $[M+H]^+$.

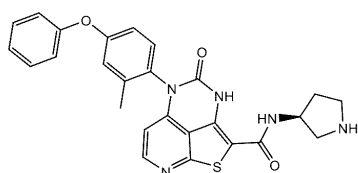
[1761] 중간체 70: (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1762]

[1763] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H를 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 4-아이소프로폭시-2-메틸-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 465.2; m/z 실측치, 466.2 $[M+H]^+$.

[1764] 중간체 71: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



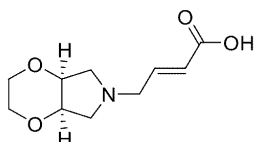
[1765]

[1766]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H를 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, *tert*-부틸 (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₃O₃S에 대한 질량 계산치, 485.2; m/z 실측치, 486.5 [M+H]⁺.

[1767]

중간체 72: (E)-4-((4*aR*,7*aS*)-헥사하이드로-6*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-일)부트-2-엔산.



[1768]

[1769]

단계 A: 벤질 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트. 벤질 2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-카르복실레이트 (5.0 g, 25 mmol)를 THF (40 mL) 및 물 (15 mL)에 용해시키고, 이러한 용액에 OsO₄ (63 mg, 0.25 mmol) 및 4-메틸모르폴린 4-옥사이드 (3.75 g, 32.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 조생성물을 EtOAc와 물에 분배하였다. 층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축 건조시키고, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (4.8 g, 82% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₂H₁₅NO₄에 대한 질량 계산치, 237.25; m/z 실측치, 238.1 [M+H]⁺.

[1770]

단계 B: (4*aR*,7*aS*)-벤질 테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-카르복실레이트. 물 (30 mL) 중의 NaOH (9.00 g, 225 mmol)의 용액에, 벤질 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.8 g, 20 mmol) 및 다이클로로에탄 (30 mL)을 첨가하였다. 이러한 용액에 플루오르화테트라부틸암모늄 (2.65 g, 10.1 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 55°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하여, 농축 건조시키고, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 백색 고체 (0.96 g, 18% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₁₄H₁₇NO₄에 대한 질량 계산치, 263.29; m/z 실측치, 264.1 [M+H]⁺.

[1771]

단계 C: (4*aR*,7*aS*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-헥사하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤. (4*aR*,7*aS*)-벤질 테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-카르복실레이트 (0.96 g, 3.6 mmol), Pd(OH)₂ (51 mg, 0.36 mmol) 및 MeOH (10 mL)의 용액을 H₂ 하에 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켜, 담황색 고체 (0.43 g, 91% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₆H₁₁NO₂에 대한 질량 계산치, 129.16; m/z 실측치, 130.4 [M+H]⁺.

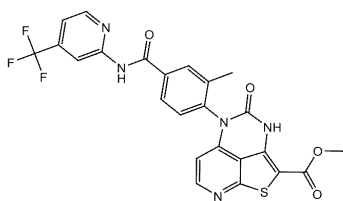
[1772]

단계 D: (E)-메틸 4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-에노에이트. THF (10 mL) 중의 메틸 (E)-4-브로모부트-2-에노에이트 (42 mg, 0.23 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (30 mg, 0.23 mmol)의 용액에, (4*aR*,7*aS*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-헥사하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤 (30 mg, 0.23 mmol)을 첨가하여, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (55 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): C₁₁H₁₇NO₄에 대한 질량 계산치, 227.26; m/z 실측치, 228.1 [M+H]⁺.

[1773]

단계 E: (E)-4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-엔산. (E)-메틸 4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-에노에이트 (55 mg, 0.24 mmol) 및 4 M HCl 수용액 (5 mL)의 용액을 환류 하에 1시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (55 mg, 106%)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[1774] 중간체 73: 메틸 5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트.

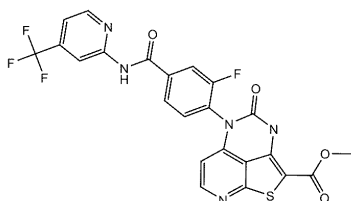


[1775]

[1776] 단계 A: 3-메틸-4-니트로-N-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드. DCM (100 mL) 중의 3-메틸-4-니트로벤조산 (3.0 g, 16.6 mmol)의 용액에, 1 방울의 DMF 및 옥살릴 다이클로라이드 (10.5 g, 82.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후에, 농축시키고, DCM으로 희석한 다음에, 빙욕 하에 DCM 중의 4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민 (2.7 g, 16.6 mmol), 트라이에틸아민의 용액에 첨가하여, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제 없이 다음 단계로 가져가서 사용하였다.

[1777] 단계 B: 메틸 5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 E를 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 3-메틸-4-니트로-N-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드를 사용하여 제조하였다.

[1778] 중간체 74: 메틸 5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트.

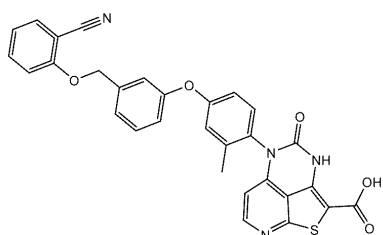


[1779]

[1780] 단계 A: 3-플루오로-4-니트로-N-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드. DCM 30 ml 중의 3-플루오로-4-니트로벤조산 (4.1 g, 22.1 mmol)의 현탁액에, 염화옥살릴 (3.0 g, 24.4 mmol) 및 1 방울의 DMF를 첨가한 다음에, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축 건조시킨 후에, 잔류물을 DCM 10 ml에 용해시켜, DCM 30 ml 중의 4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민 (3.6 g, 22.1 mmol)의 용액을 첨가하여, 실온에서 5분간 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 용리제로서 MeOH/H₂O를 사용하여 ISCO로 정제하여, 황색 고체산 (5.0 g, 69% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1781] 단계 B: 메틸 5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 E를 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 3-플루오로-4-니트로-N-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드를 사용하여 제조하였다.

[1782] 중간체 75: 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.

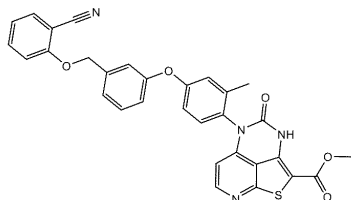


[1783]

[1784] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F를 이용하여, 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로

-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 76)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{20}N_4O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 548.1; m/z 실측치, 549.0 $[M+H]^+$.

[1785] 중간체 76: 메틸 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트.



[1786]

[1787] 단계 A: 3-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)벤즈알데히드. DCM (500 mL) 중의 3-하이드록시벤즈알데히드 (24.4 g, 200 mmol)의 혼합물에, Et_3N (30.3 g, 300 mmol) 및 TBSCl (33.1 g, 220 mmol)을 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM과 포화 NH_4Cl 수용액에 분산시켰다. 유기층을 수집하여, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA)로 정제하여, 표제 화합물 (47.3 g, 100% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 10.01 (s, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=7.50$ Hz, 1 H), 1.01 (s, 9 H), 0.26 (s, 6 H).

[1788] 단계 B: 3-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)페닐)메탄올. 0°C로 냉각된 MeOH (30 mL) 중의 3-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)벤즈알데히드 (47.3 g, 200 mmol)의 혼합물에, $NaBH_4$ (3.78 g, 100 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 물 및 EtOAc를 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시켜, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 목적 생성물을 얻어, 추가의 정제 없이 다음 단계로 가져가서 사용하였다. $C_{13}H_{22}O_2Si$ 에 대한 질량 계산치, 238.1. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 0.18 - 0.27 (m, 6 H) 0.99 (s, 9 H) 4.48 (s, 2 H) 5.23 (br. s., 1 H) 6.69 - 6.78 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.93 (d, $J=7.50$ Hz, 1 H) 7.23 (t, $J=7.94$ Hz, 1 H).

[1789] 단계 C: 2-((3-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)벤질)옥시)벤조니트릴. 실온에서 THF (200 mL) 중의 3-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)페닐)메탄올 (13.94 g, 60 mmol)의 혼합물에, 연속적으로 2-하이드록시벤조니트릴 (8.58 g, 72 mmol), Ph_3P (18.88 g, 72 mmol) 및 DIAD (14.56 g, 72 mmol)를 첨가하여, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액 및 EtOAc를 첨가하여, 유기층을 분리하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA)로 정제하여, 표제 화합물 (17.0 g, 83% 수율)을 얻었다.

[1790] 단계 D: 2-((3-하이드록시벤질)옥시)벤조니트릴. THF (250 mL) 중의 2-((3-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)벤질)옥시)벤조니트릴 (17.0 g, 50 mmol)의 혼합물에, 1M TBAF 용액 (60 mL, 60 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액 및 EtOAc를 첨가하여, 유기층을 분리하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM)로 정제하여, 표제 화합물 (11.3 g, 100% 수율)을 얻었다.

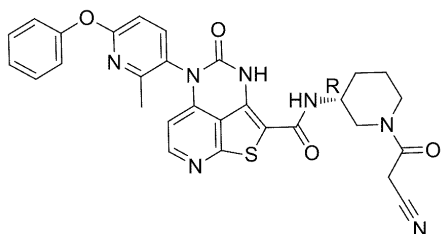
[1791] 단계 E: 2-((3-(3-메틸-4-니트로페녹시)벤질)옥시)벤조니트릴. DMSO 200 mL 중의 2-((3-하이드록시벤질)옥시)벤조니트릴 (11.3 g, 50 mmol), 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 (7.8 g, 50 mmol), K_2CO_3 (13.8 g, 10 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 150°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA)로 정제하여, 표제 화합물 (15.1 g, 84% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{16}N_2O_4$ 에 대한 질량 계산치, 360.1; m/z 실측치, 361.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 - 7.98 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 6H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.4$

Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

[1792] 단계 F: 2-((3-(4-아미노-3-메틸페녹시)벤질)옥시)벤조니트릴. EtOH (420 mL) 및 물 (140 mL) 중의 2-((3-(3-메틸-4-니트로페녹시)벤질)옥시)벤조니트릴 (15.1 g, 42 mmol)의 혼합물에, 연속적으로 NH₄Cl (11.2 g, 210 mmol), 철 (9.38 g, 168 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 교반한 다음에, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 DCM (500 mL) 및 물 (200 mL)로 희석하고, 유기층을 수집하여, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/물)로 정제하여, 표제 화합물 (13.9 g, 100% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₈N₂O₂에 대한 질량 계산치, 330.1; m/z 실측치, 331.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.84 (m, 5H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

[1793] 단계 G: 메틸 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 E를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-((3-(4-아미노-3-메틸페녹시)벤질)옥시)벤조니트릴을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₁H₂₂N₄O₅S에 대한 질량 계산치, 562.1; m/z 실측치, 563.2 [M+H]⁺.

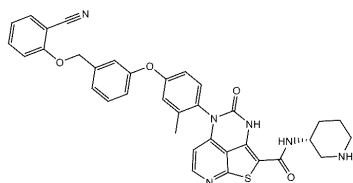
[1794] 중간체 77: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1795]

[1796] DCM (50 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 711) (3.4 g, 6.8 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (2.06 g, 20.4 mmol)을 첨가하여, 0℃로 냉각시켰다. 그 다음에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 2-시아노아세테이트 (1.86 g, 10.2 mmol)를 서서히 첨가하고, 첨가 완료 후에, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 1% HCl, NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM으로 세정하여, 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 중에서 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (3.0 g, 58% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 567.62; m/z 실측치, 568.1 [M+H]⁺.

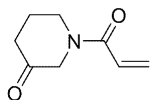
[1797] 중간체 78: (R)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1798]

[1799] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H를 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 75) 및 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₅H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 630.2; m/z 실측치, 631.0 [M+H]⁺.

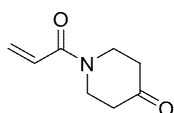
[1800] 중간체 79: 1-아크릴로일피페리딘-3-온.



[1801]

[1802] MeOH 중의 6 M HCl (25 mL) 중의 *tert*-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.0 mmol)의 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 아세톤/물 (50 mL)로 희석시켜, 트라이에틸아민 (1.02 g, 10.0 mmol) 및 K₂CO₃ (1.39 g, 10.0 mmol)를 첨가한 후에, 프로프-2-에노일 클로라이드 (454 mg, 5.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 교반하고, EtOAc로 추출하여, 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (480 mg, 62% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₈H₁₁NO₂에 대한 질량 계산치, 153.1; m/z 실측치, 154.1 [M+H]⁺.

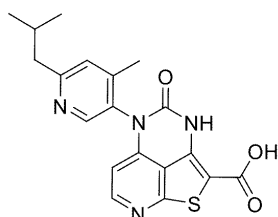
[1803] 중간체 80: 1-아크릴로일피페리딘-4-온.



[1804]

[1805] MeOH 중의 6 M HCl (25 mL) 중의 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 7.5 mmol)의 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 아세톤/물 (30 mL)로 희석시켜, 트라이에틸아민 (2.28 g, 22.6 mmol) 및 K₂CO₃ (2.08 g, 15.1 mmol)를 첨가한 후에, 프로프-2-에노일 클로라이드 (681 mg, 7.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 교반한 다음에, EtOAc로 추출하여, 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (500 mg, 43%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₈H₁₁NO₂에 대한 질량 계산치, 153.1; m/z 실측치, 154.1 [M+H]⁺.

[1806] 중간체 81: 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1807]

[1808] 단계 A: 6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-아민. 200 mL 둥근 바닥 플라스크에, 6-브로모-4-메틸피리딘-3-아민 (5.42 g, 29.0 mmol), 교반 막대 및 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체 (520 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 용기를 배기시킨 다음에, 다시 질소로 채웠다. 시린지를 통해 THF (20 mL)를 첨가하고, 이어서 아이소부틸아연(II) 브로마이드 (80 mL, 40 mmol)를 첨가한 다음에, 반응 혼합물을 2시간 동안 60°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (300 mL)으로 처리하여, EtOAc (2 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체로서의 표제 화합물 (3.65 g, 77% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₀H₁₆N₂에 대한 질량 계산치, 164.1; m/z 실측치, 165.1 [M+H]⁺.

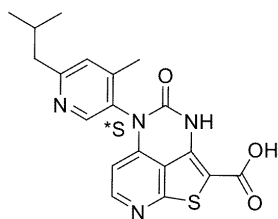
[1809] 단계 B: 메틸 3-아미노-4-((6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트. N₂ 분위기 하에서의 둥근 바닥 플라스크에, 6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-아민 (53.5 g, 326 mmol), 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보닐트릴 (94.8 g, 358 mmol) 및 다이옥산 (1000 mL)을 첨가한 다음에, 비스(2-다이페닐

포스피노페닐)에테르 (DPEphos) (10.5 g, 19.5 mmol), Pd(OAc)₂ (2.92 g, 13.0 mmol) 및 Cs₂CO₃ (265 g, 814 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 105℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (400 mL)에 현탁시켜, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (75.3 g, 62% 수율)을 얻었다.

[1810] 단계 C: 메틸 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-아미노-4-((6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 (30.0 g, 81 mmol), 카르보닐다이이미다졸 (CDI, 39.4 g, 243 mmol), 트라이메틸아민 (24.6 g, 243 mmol) 및 1,4-다이옥산 (300 mL)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 6시간 교반한 다음에, 50℃로 냉각시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하여, MeOH로 행구고, 진공 하에 건조시켜, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (27 g, 84%)을 얻었다.

[1811] 단계 D: 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (68.0 g, 172 mmol), 수산화리튬 (36.0 g, 858 mmol), 및 5:2:2 THF:MeOH:H₂O의 혼합물 (4 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, H₂O로 희석하였다. 용액을 1 M HCl을 첨가하여 산성화하고, 얻어진 침전물을 여과하여, 진공 하에 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (63 g, 96% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₁₈N₄O₃S에 대한 질량 계산치, 382.11; m/z 실측치, 383.1 [M+H]⁺.

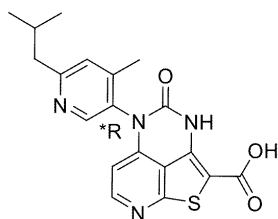
[1812] 중간체 82: 5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1813]

[1814] 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 81)을 키랄 분할 방법 B를 사용하여 분할하여, 표제 화합물 (*S 회전장애 이성질체)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₁₈N₄O₃S에 대한 질량 계산치, 382.1; m/z 실측치, 383.0 [M+H]⁺.

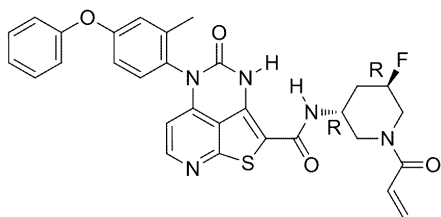
[1815] 중간체 83: 5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산.



[1816]

[1817] 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 81)을 키랄 분할 방법 B를 사용하여 분할하여, 표제 화합물 (*R 회전장애 이성질체)을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₁₈N₄O₃S에 대한 질량 계산치, 382.1; m/z 실측치, 383.0 [M+H]⁺.

[1818] 실시예 1: N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1819]

[1820] 방법 1, 단계 A: 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠. 둥근 바닥 플라스크에, 페놀 (42.5 g, 452 mmol), K_2CO_3 (125 g, 905 mmol) 및 DMF (500 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 5-플루오로-2-니트로톨루엔 (70.2 g, 452 mmol)을 첨가하여, 반응물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 희석하여, MTBE (3×400 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 갈색 오일로서의 표제 화합물 (100 g, 92% 수율)을 얻었다.

[1821] 방법 1, 단계 B: 2-메틸-4-페녹시아닐린. EtOH/ H_2O (3:1 비율, 2000 mL) 중의 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 (100 g, 436 mmol)의 용액에, 연속적으로 NH_4Cl (117 g, 2180 mmol) 및 Fe (97 g, 1700 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시킨 다음에, 반응물을 25℃로 냉각시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물에 물 및 EtOAc를 첨가하여, 유기층을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 포화 염수로 세정하여, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (82 g, 90% 수율)을 얻었다.

[1822] 방법 1, 단계 C: 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. N_2 분위기 하에서의 둥근 바닥 플라스크에, 2-메틸-4-페녹시아닐린 (30 g, 150 mmol), 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (51.6 g, 195 mmol) 및 다이옥산 (200 mL)을 첨가한 다음에, 비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르 (DPEphos) (16 g, 30 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.36 g, 15 mmol) 및 K_3PO_4 (89 g, 420 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (32 g, 63% 수율)을 얻었다.

[1823] 방법 1, 단계 D: 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, MeOH (150 mL) 중의 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (36 g, 107 mmol)을 첨가하였다. 이러한 용액에 MeOH (30 mL) 중의 NaOMe (14.5 g, 268 mmol), 이어서 메틸 2-설파닐아세테이트 (23 g, 217 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 황색 침전물을 여과하여, MeOH로 세정하고, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (30 g, 75% 수율)을 얻었다.

[1824] 방법 1, 단계 E: 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (30.6 g, 75.5 mmol), 카르보닐다이이미다졸 (CDI, 49 g, 300 mmol) 및 1,4-다이옥산 (500 mL)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물에 MeOH (200 mL)를 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하여 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (28.1 g, 86% 수율)을 얻었다.

[1825] 방법 1, 단계 F: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (9.2 g, 21 mmol), 수산화리튬 (4.47 g, 106 mmol), THF (200 mL), MeOH (200 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, H_2O 로 희석하였다. pH를 1 M HCl 수용액으로 2로 조절하고, 침전물을 여과하여, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (8.1 g, 91% 수율)을 얻었다.

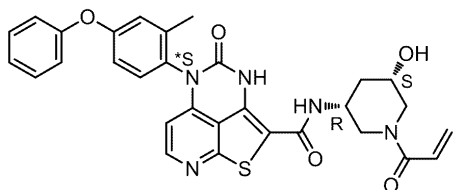
[1826] 방법 1, 단계 G: tert-부틸 (3R,5R)-3-플루오로-5-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복시아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 191 mg, 0.458 mmol), tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1, 100 mg, 0.458 mmol), 트라이에틸아민 (93 mg, 0.916 mmol), HATU (348 mg, 0.916 mmol) 및 DMF (3 mL)를 첨가하였

다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 담황색 고체를 얻었다.

[1827] 방법 1, 단계 H: *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-플루오로-5-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 MeOH (3 mL)에 용해시키고, 포화 HCl 수용액 (3 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분간 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (실시예 138, 80 mg, 2단계에 걸쳐서 31% 수율)을 얻었다.

[1828] 방법 1, 단계 I: *N*-((3*R*,5*R*)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 둥근 바닥 플라스크에, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 138, 40 mg, 0.077 mmol), 트라이에틸아민 (23 mg, 0.054 mmol) 및 DCM (3 mL)을 첨가하였다. 그 다음에, 0℃에서 프로프-2-에노일 클로라이드 (5.0 mg, 0.054 mmol)를 적가한 후에, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (22 mg, 48% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₆FN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.80-6.61 (m, 1H), 6.19-6.05 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 4.82-4.57(m, 1H), 4.17-4.05(m, 1H), 4.02-3.85(m, 2H), 3.55-3.28 (m, 2H), 2.39-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.0-1.91 (m, 1H).

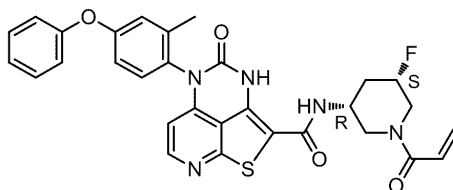
[1829] 실시예 2: *N*-((3*R*,5*S*)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1830]

[1831] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 단계 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 2)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.27 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.85-6.65 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 1H), 6.06-6.02 (m, 1H), 5.75-5.61 (m, 1H), 4.20-3.75 (m, 4H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H).

[1832] 실시예 3: *N*-((3*R*,5*S*)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



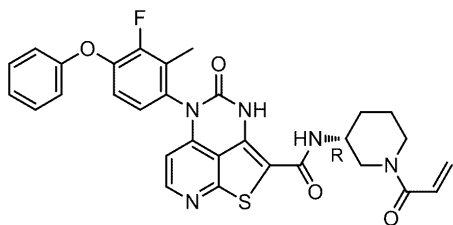
[1833]

[1834] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I를 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 3)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₆FN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치,

572.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26-8.00 (m, 1H), 7.57 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 6.91 (m, 5H), 6.88-6.65 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.03-5.87 (m, 1H), 5.77-5.60 (m, 1H), 5.15-4.85 (m, 1H), 4.70-4.47 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 3.06 - 2.61 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 1H).

[1835]

실시예 4: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



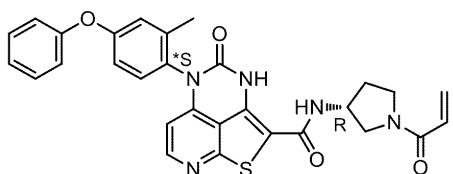
[1836]

[1837]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-1-페녹시벤젠 (중간체 18, 단계 B)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.19 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 0.5H), 4.32-4.25 (m, 0.5H), 4.4.20-4.13 (m, 0.5H), 4.02-3.88 (m, 1.5H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H).

[1838]

실시예 5: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



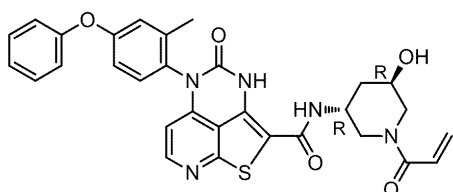
[1839]

[1840]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전자에 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 방법 A를 포함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24 (s, 1H), 8.43-8.22 (m, 2H), 7.57 - 7.29 (m, 3H), 7.25-7.04 (m, 4H), 7.03-6.90 (m, 1H), 6.70-6.45 (m, 1H), 6.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.05-6.88 (m, 1H), 5.73-5.57 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 1H), 3.91 - 3.36 (m, 4H), 2.24 - 1.89 (m, 5H).

[1841]

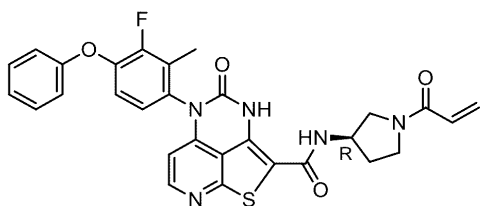
실시예 6: N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1842]

[1843] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 4)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.18(m, 1H), 7.46 -7.36 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.88-6.70 (m, 1H), 6.25-6.10 (m, 1H), 6.05-5.92 (m, 1H), 5.76-5.67(m, 1H), 4.66-4.28 (m, 2H), 4.23-3.83 (m, 2.5H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 0.5H), 2.12 (s, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H).

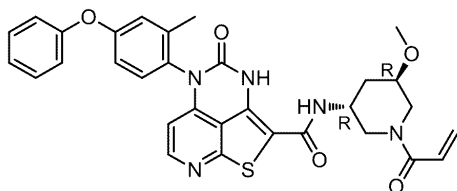
[1844] 실시예 7: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1845]

[1846] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.7.39-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-6.97 (m, 4H), 6.60-6.43 (m, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H).

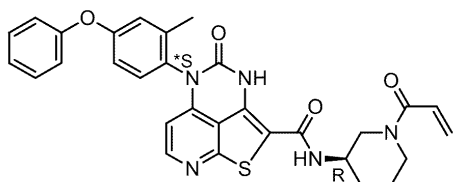
[1847] 실시예 8: *N*-((3*R*,5*R*)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1848]

[1849] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 6)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 583.7; m/z 실측치, 584.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.38 -7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.13 -7.03 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.89-6.68 (m, 1H), 6.25-6.13 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 2H), 3.76 -3.55 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 3H), 3.27-3.08 (m, 1H), 3.02-2.69 (m, 1H), 2.33-2.10 (m, 4H), 2.07-1.74 (m, 1H).

[1850] 실시예 9: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



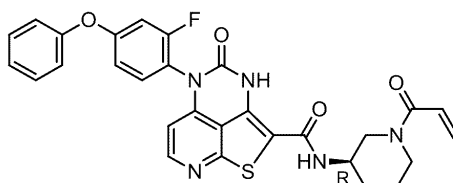
[1851]

[1852]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.40 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.122-7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.20 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.58 - 3.88 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H).

[1853]

실시예 10: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



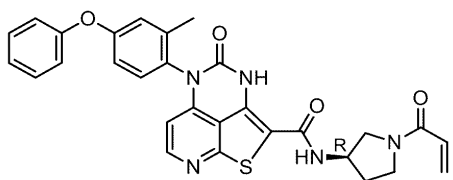
[1854]

[1855]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로-4-페녹시아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.22-8.05 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.86- 6.63 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.53-4.07 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 1H), 3.84-3.65 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.47-1.30 (m, 1H).

[1856]

실시예 11: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1857]

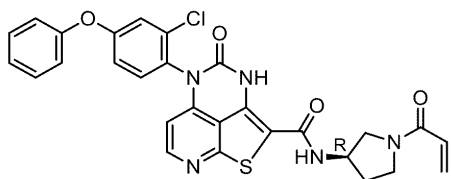
[1858]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.33-10.21 (m, 1H), 8.45-8.31 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.21-6.10 (m, 1H), 6.04-5.96 (m, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 1H), 3.92-3.59 (m, 4H), 3.24-1.93 (m, 5H).

[1859]

실시예 12: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아아

-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



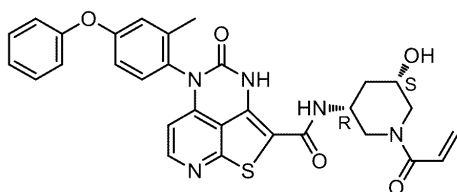
[1860]

[1861]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 2-메틸-4-플루오로-1-니트로벤젠 대신에 2-클로로-4-플루오로-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 560.0; m/z 실측치, 560.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.40 (s, 1H), 8.53-8.39 (m, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.65-6.52 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H).

[1862]

실시예 13: N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



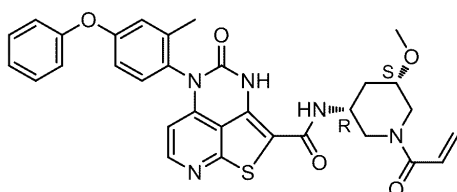
[1863]

[1864]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 2)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.17; m/z 실측치, 570.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.31-10.09 (m, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19-7.98 (m, 1H), 7.53-7.35 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.85-6.67 (m, 1H), 6.18-6.04 (m, 1H), 6.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.77-5.62 (m, 1H), 4.33-4.13 (m, 1H), 4.06-3.79 (m, 2H), 3.10-2.87 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 1H).

[1865]

실시예 14: N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



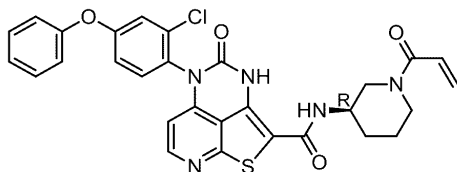
[1866]

[1867]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 29)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 583.7; m/z 실측치, 584.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.85-6.60 (m, 1H), 6.17-6.05 (m, 2H), 5.79-5.60 (m, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.53-

3.45 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 4H), 2.02-1.96 (m, 1H).

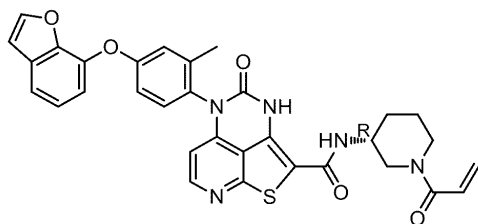
[1868] 실시예 15: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1869]

[1870] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-4-플루오로-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₄ClN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 574.1; m/z 실측치, 574.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.88-6.70 (m, 1H), 6.28-6.14 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.81-5.66 (m, 1H), 4.63-3.87 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

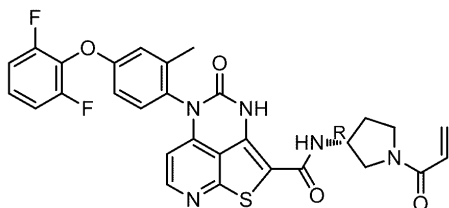
[1871] 실시예 16: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1872]

[1873] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 벤조푸란-7-올 (중간체 8)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₂H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 593.7; m/z 실측치, 594.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.88-6.70 (m, 1H), 6.28-6.14 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.81-5.66 (m, 1H), 4.63-3.87 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[1874] 실시예 17: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

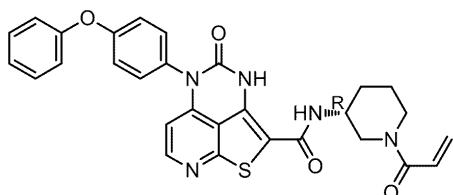


[1875]

[1876] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2,6-다이플루오로페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₃F₂N₅O₄S에

대한 질량 계산치, 575.6; m/z 실측치, 576.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.73-6.51 (m, 1H), 6.34-6.20 (m, 1H), 6.08-6.00 (m, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 4.71- 4.54 (m, 1H), 4.02-3.49 (m, 4H), 2.41-2.01 (m, 5H).

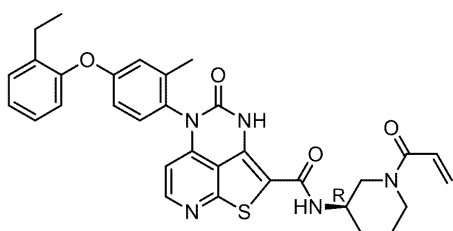
[1877] 실시예 18: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1878]

[1879] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.27 - 7.07 (m, 5H), 6.90 - 6.68 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 14.0, 5.4 Hz, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 4.60 - 3.87 (m, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.15 - 1.46 (m, 4H).

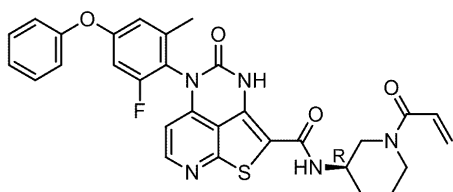
[1880] 실시예 19: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1881]

[1882] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2-에틸페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{32}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 581.7; m/z 실측치, 582.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 6.25-6.12 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.62-4.11 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 3H).

[1883] 실시예 20: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

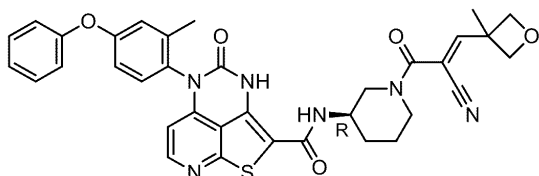


[1884]

[1885] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신

에 2-플루오로-6-메틸-4-페녹시아닐린 (중간체 9)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.93-6.68 (m, 3H), 6.26-6.11(m, 2H), 5.84-5.63 (m, 1H), 4.62-3.83 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.95-1.52 (m, 3H).

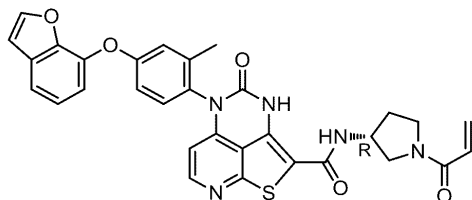
[1886] 실시예 21: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1887]

[1888] 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 120 mg, 0.212 mmol), 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드 (64 mg, 0.64 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), 아세트산 (0.1 mL), 다이옥산 (10 mL) 및 4A 분자체 (1 g)를 첨가하여, 반응 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (69 mg, 50% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 648.7; m/z 실측치, 649.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33-8.27 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.09-3.70 (m, 3H), 3.65-3.36 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.99-1.73 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 4H).

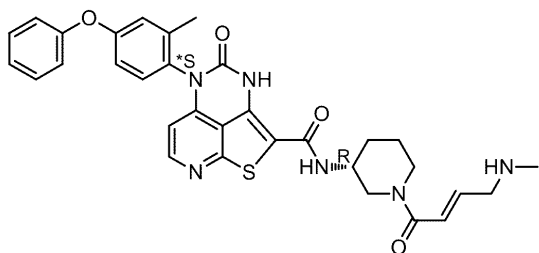
[1889] 실시예 22: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1890]

[1891] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 벤조푸란-7-올 (중간체 8)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 579.6; m/z 실측치, 580.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.70-6.53 (m, 1H), 6.33-6.24 (m, 1H), 6.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 4.70-4.57 (m, 1H), 4.03-3.48 (m, 4H), 2.37-2.04 (m, 5H).

[1892] 실시예 23: (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-엔일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1893]

[1894]

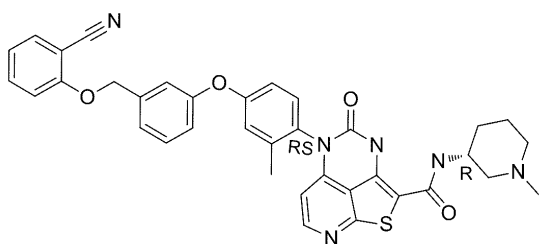
단계 A: *tert*-부틸 (R,E)-메틸(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. 표제 화합물을 실시예 104 (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) 및 (E)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산 (중간체 10)을 사용하여 제조하였다.

[1895]

단계 B: (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. *tert*-부틸 (R,E)-메틸(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (52 mg, 0.075 mmol)를 포함하는 플라스크에, MeOH (4.0 mL) 및 진한 HCl 수용액 (4.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (32 mg, 65 %)을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.54-3.91 (m, 3H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H).

[1896]

실시예 24: (R)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



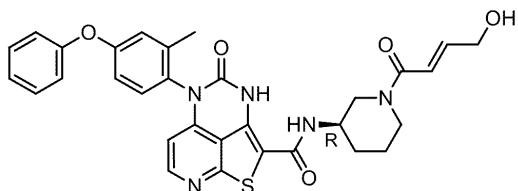
[1897]

[1898]

표제 화합물을 실시예 52, 단계 B의 방법을 이용하여, (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (R)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 78)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{36}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 644.7; m/z 실측치, 645 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H).

[1899]

실시예 25: (S,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



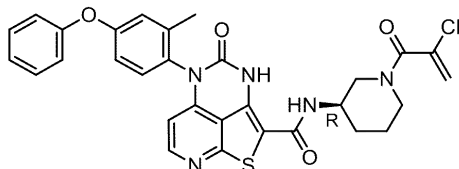
[1900]

[1901]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 (*E*)-4-하이드록시부트-2-엔산 (중간체 13)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 583.7; m/z 실험치, 584.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.71-6.61 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 4.53-3.90 (m, 5H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H).

[1902]

실시예 26: (*R*)-*N*-(1-(2-클로로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



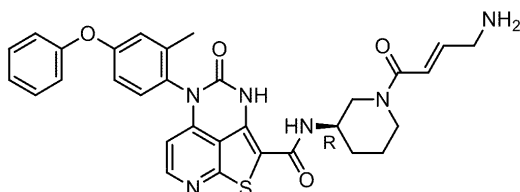
[1903]

[1904]

표제 화합물을 실시예 104와 유사한 방법으로, 2-클로로프로프-2-엔산 및 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 588.1; m/z 실험치, 588.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42-8.37 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.48-4.13 (m, 1H), 4.12-3.83 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[1905]

실시예 27: (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1906]

[1907]

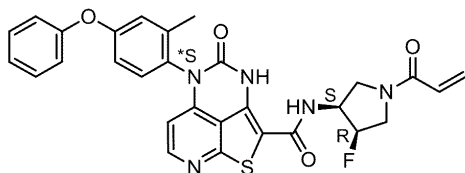
단계 A: *tert*-부틸 (*R,E*)-(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. 표제 화합물을 실시예 104와 유사한 방법으로, *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 및 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하였다.

[1908]

단계 B: (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 131의 단계 B에 기재된 조건을 이용하여, *tert*-부틸 (*R,E*)-(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트를 사용하

여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실험치, 583.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 4.57-3.89 (m, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H).

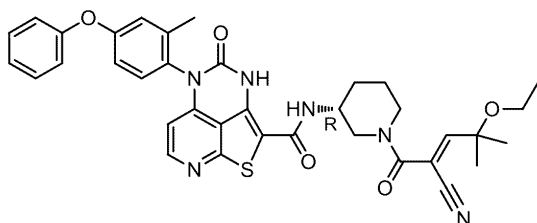
[1909] 실시예 28: *N*-((3*S*,4*R*)-1-아크틸로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1910]

[1911] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실험치, 558.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.67-6.53 (m, 1H), 6.36-6.26 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H), 5.39-5.16 (m, 1H), 4.19-3.84 (m, 3H), 3.81-3.52 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

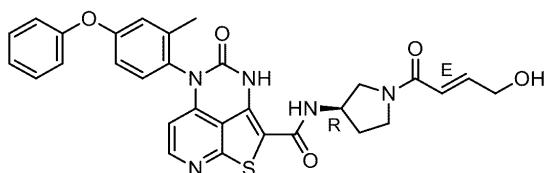
[1912] 실시예 29: (*R*,*EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1913]

[1914] 둥근 바닥 플라스크에, (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 200 mg, 0.35 mmol), 2-에톡시-2-메틸프로판알 (123 mg, 1.1 mmol), 피롤리딘 (0.3 mL) 및 EtOH (5 mL)를 첨가하여, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (154 mg, 63.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{36}H_{36}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실험치, 665.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.31 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.92-6.69 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.62-3.89 (m, 3H), 3.60-3.34 (m, 3H), 3.19-2.86 (m, 1H), 2.21-2.20 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.50-1.21 (m, 9H).

[1915] 실시예 30: (*R*,*E*)-*N*-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

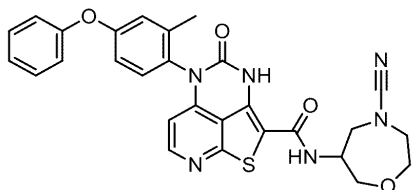


[1916]

[1917] 표제 화합물을 실시예 104의 방법을 이용하여, 메틸설포닐프로판산 대신에 (*E*)-4-하이드록시부트-2-엔산 (중간체 13)을 사용하여 제조하였다.

[1918] MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.46-6.25 (m, 1H), 5.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09-4.90 (m, 1H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.88-3.38 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H).

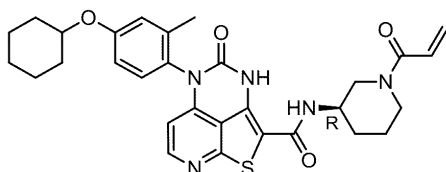
[1919] 실시예 31: *N*-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1920]

[1921] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 6-아미노-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 브로모시아나이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.40-8.26 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.04-5.86 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 2.03 (s, 3H).

[1922] 실시예 32: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

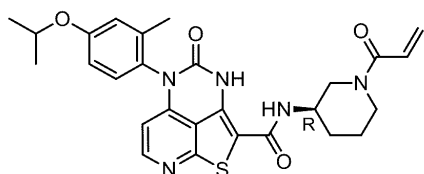


[1923]

[1924] 단계 A: 2-클로로-4-[4-(사이클로헥속시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴. 0℃에서 2-클로로-4-(4-하이드록시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 14) (1 g, 4 mmol), 사이클로헥산을 (1.16 g, 11.6 mmol), PPH_3 (1.5 g, 5.7 mmol) 및 THF (20 mL)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, DIAD (1.17 g, 5.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (400 mg, 30% 수율)을 얻었다.

[1925] 단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-[4-(사이클로헥속시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{33}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 559.7; m/z 실측치, 560.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.87-6.71 (m, 1H), 6.27-6.14 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.55-3.88 (m, 4H), 3.25-3.11 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.90-1.69 (m, 4H), 1.65-1.36 (m, 7H).

[1926] 실시예 33: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1927]

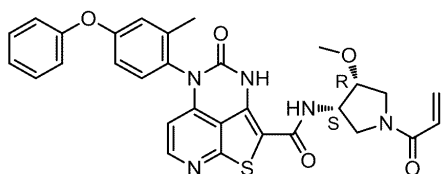
[1928] 단계 A: 4-아이소프로폭시-2-메틸-1-니트로벤젠. 둥근 바닥 플라스크에, 3-메틸-4-니트로페놀 (5.0 g, 33 mmol), K₂CO₃ (9.0 g, 65 mmol), DMF (20 mL) 및 2-요오도프로판 (8.3 g, 460 mmol)을 첨가하여, 반응물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하여, 황색 침전물을 형성시켰다. 혼합물을 여과하여, 침전물을 수세하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (5.0 g, 78% 수율)을 얻었다.

[1929] 단계 B: 4-아이소프로폭시-2-메틸아닐린. 둥근 바닥 플라스크에, 4-아이소프로폭시-2-메틸-1-니트로벤젠 (5.0 g, 26 mmol) 및 MeOH (100 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 배기시켜, N₂ (3x)로 채우고, Pd/C (탄소 상의 10%; 500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 배기시켜, N₂ (3x)로 채운 다음에, 감압 하에 배기시켜, H₂로 채웠다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (3.5 g, 83% 수율)을 얻었다.

[1930] 단계 C: 2-클로로-4-(4-아이소프로폭시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. 둥근 바닥 플라스크에, 4-아이소프로폭시-2-메틸아닐린 (1 g, 6 mmol), 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (2.0 g, 7.6 mmol), DPEPhos [비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르] (650 mg, 1.2 mmol), 아세트산팔라듐(II) (135 mg, 0.600 mmol) 및 K₃PO₄ (3.5 g, 16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈가스하여, 하룻밤 동안 120℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (2.34 g, 65.0% 수율)을 얻었다.

[1931] 단계 D: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-(4-아이소프로폭시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 519.6; m/z 실측치, 520.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.18-8.01 (m, 1H), 7.33-7.15 (m, 1H), 7.04-6.87 (m, 2H), 6.85-6.67 (m, 1H), 6.22-6.02 (m, 1H), 5.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 4.78-4.56 (m, 1H), 4.57-3.86 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.17-2.90 (m, 1H), 2.85-2.59 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 6H).

[1932] 실시예 34: N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

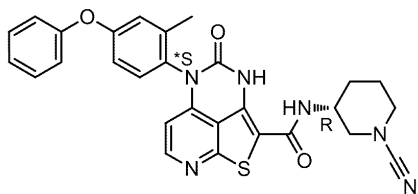


[1933]

[1934] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4R)-3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 11)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m,

2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.62-6.47 (m, 1H), 6.23-6.10 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.72-5.63(m, 1H), 4.75-4.49(m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H), 2.05 (s, 3H).

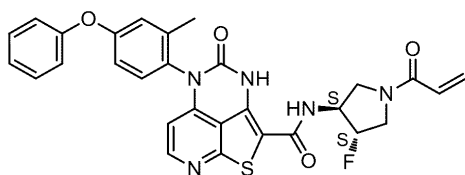
[1935] 실시예 35: (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1936]

[1937] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 브로모시아나이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (br, 1H), 8.36-8.25 (m, 1H), 8.23-8.08 (br, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 1H).

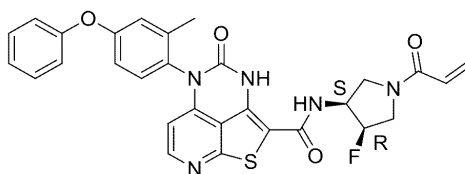
[1938] 실시예 36: N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1939]

[1940] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.70-6.56 (m, 1H), 6.39-6.28 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.83-5.74 (m, 1H), 5.35-5.16 (m, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.10-3.74 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

[1941] 실시예 37: N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

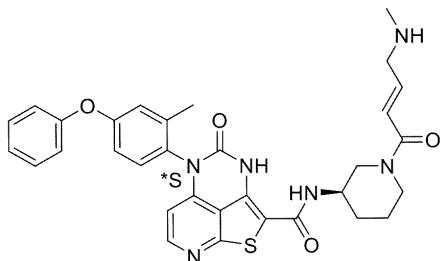


[1942]

[1943] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4R)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.1

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 및 CD₃OD): δ 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.21 (m, 3H), 7.16-7.07 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.61-6.45 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.35-5.10 (m, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.06-3.84 (m, 2H), 3.80-3.47 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

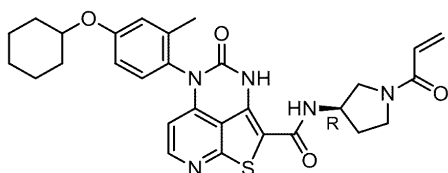
[1944] 실시예 38: (*R,E*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1945]

[1946] 표제 화합물을 실시예 104와 유사한 방법으로, (*E*)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산 (중간체 10) 및 (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; *m/z* 실측치, 597.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 4.57-3.89 (m, 3H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H).

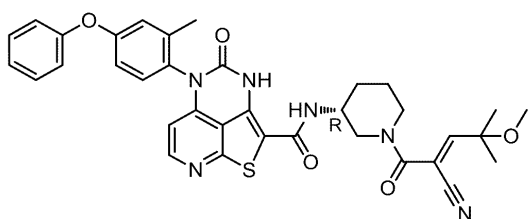
[1947] 실시예 39: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1948]

[1949] 표제 화합물을 실시예 33의 단계 A 내지 I를 이용하여, 단계 1에서 2-요오도프로판 대신에 요오도사이클로헥산을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₃₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 545.7; *m/z* 실측치, 546.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.73-6.55 (m, 1H), 6.37-6.26 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.85-5.71 (m, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.47 -4.36 (m, 1H), 4.07-3.52 (m, 4H), 2.43-2.11 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.68 -1.41 (m, 6H).

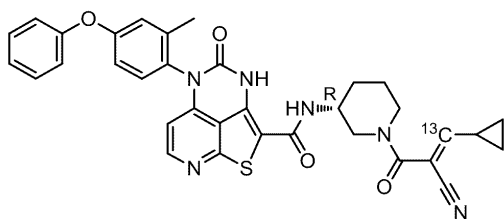
[1950] 실시예 40: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1951]

[1952] 등근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 874, 250 mg, 0.44 mmol), 2-메톡시-2-메틸프로판알 (225 mg, 2.2 mmol), EtOH (5 mL) 및 피페리딘 (75 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (80 mg, 28% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 650.7; m/z 실측치, 651.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14(m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.92-6.69 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56- 3.83 (m, 3H), 3.6-3.32 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.18-2.82 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 6H).

[1953] 실시예 41: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3- ^{13}C -사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

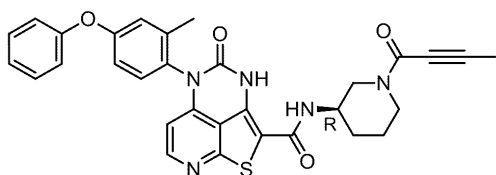


[1954]

[1955] 단계 A: ^{13}C -사이클로프로판카르브알데히드. N_2 하에 5분간에 걸쳐서 THF (10 mL) 중의 ^{13}C -DMF (500 mg, 6.75 mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각된 THF 중의 사이클로프로판 마그네슘 브로마이드 (0.5 M, 14.8 mL, 7.42 mmol)에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온되게 하여, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 3 M HCl 수용액으로 산성화하고, Et₂O로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 담황색 오일로서의 표제 화합물을 얻어, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1956] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3- ^{13}C -사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. EtOH (5 mL) 중의 (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 874, 200 mg, 0.35 mmol) 및 ^{13}C -사이클로프로판카르브알데히드 (100 mg, 1.4 mmol)의 용액에, 피페리딘 (60 mg, 0.70 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (22 mg, 91% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 619.7; m/z 실측치, 620.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.72-6.19 (m, 1H), 5.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 3H), 3.99-3.83 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 1H).

[1957] 실시예 42: (R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

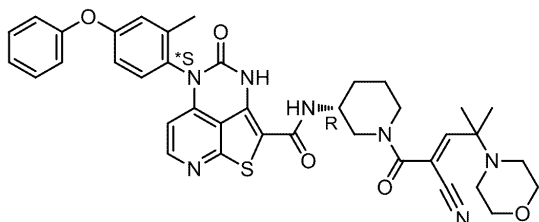


[1958]

[1959] 표제 화합물을 실시예 104의 방법을 이용하여, 3-메틸설포닐프로판산 대신에 부트-2-인산을 사용하여 제조하였

다. MS (ESI): $C_{31}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 565.6; m/z 실측치, 566.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.32-8.27 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 4.40-3.73 (m, 3H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.92-2.64 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 1H).

[1960] 실시예 43: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



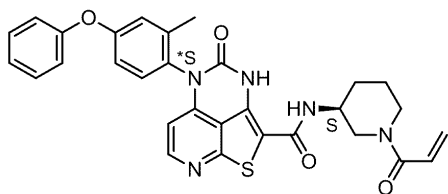
[1961]

[1962] 단계 A: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

[1963] 표제 화합물을 실시예 104와 유사한 방법으로, 2-시아노아세트산 및 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98)를 사용하여 제조하였다.

[1964] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 밀봉관에 (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (50 mg, 0.09 mmol), 2-메틸-2-모르폴리노프로판알 (20 mg, 0.13 mmol), 피페리딘 (9 mg, 0.1 mmol) 및 EtOH (3 mL)를 첨가하였다. 밀봉관을 하룻밤 동안 105°C로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (39 mg, 63% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{38}H_{39}N_7O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 705.8; m/z 실측치, 706.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.55-3.82 (m, 3H), 3.81-3.63 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 0.5H), 3.29-2.86 (m, 1.5H), 2.71-2.51 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.60 (m, 4H), 1.41-1.24 (m, 6H).

[1965] 실시예 44: (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

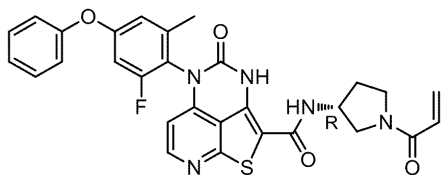


[1966]

[1967] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24-6.94 (m, 5H), 6.88-6.73 (m, 1H), 6.20 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.13-5.97 (m, 1H), 5.80-5.62 (m, 1H), 4.64-3.88 (m, 3H), 3.26-3.12 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.99-1.47 (m, 3H).

[1968] 실시예 45: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-

3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



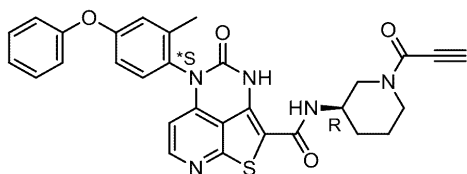
[1969]

[1970]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로-6-메틸-4-페녹시아닐린 (중간체 9)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₄FN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.28 (br, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.34-7.10 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.75-6.55 (m, 1H), 6.42-6.25 (m, 1H), 6.17-6.04 (m, 1H), 5.86-5.70 (m, 1H), 4.77-4.57 (m, 1H), 4.18 -3.51 (m, 4H), 2.48 -1.94 (m, 5H).

[1971]

실시예 46: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



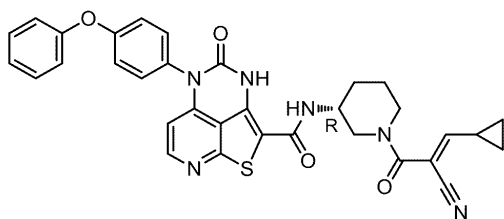
[1972]

[1973]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, 프로프-2-인산 및 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 98)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 551.6; m/z 실측치, 552.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.26 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.33-4.13 (m, 1H), 4.05-3.77 (m, 2H), 3.38-3.19 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 1H).

[1974]

실시예 47: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[1975]

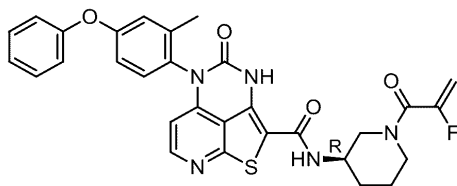
[1976]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) 및 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 860)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₃H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 6.99 (m, 5H), 6.63 - 6.46 (m, 1H), 6.28 - 6.10 (m, 1H), 5.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.53 - 3.87 (m, 3H), 2.21 - 0.70 (m, 11H).

[1977]

실시예 48: (R)-N-(1-(2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로

-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1978]

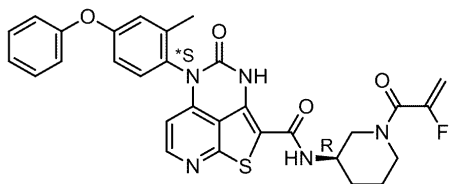
[1979]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, 2-플루오로프로프-2-엔산 및 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.2

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 5.28-5.06 (m, 2H), 4.51-3.84 (m, 3H), 3.25-2.85 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 2H).

[1980]

실시예 49: (R)-N-(1-(2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1981]

[1982]

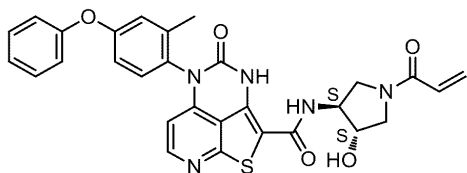
동근 바닥 플라스크에, (R)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 31 mg, 0.062 mmol)를 첨가하고, DMF (3 mL), 2-플루오로아크릴산 (9 mg, 0.01 mmol), 트라이에틸아민 (21 mg, 0.188 mmol), HATU (47 mg, 0.124 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여, 침전물을 여과에 의해 수집한 다음에, 실리카 겔 크로마토그래프로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1983]

MS (ESI): $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30-5.10 (m, 2H), 4.63 - 3.77 (m, 3H), 3.29 - 2.75 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H).

[1984]

실시예 50: N-((3*S*,4*S*)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



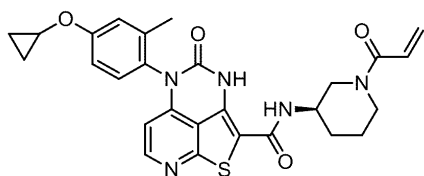
[1985]

[1986]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.1

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.76 (dt, J = 10.5, 1.9, 1H), 4.50-4.32 (m, 2H), 4.09-3.49 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

[1987] 실시예 51: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[1988]

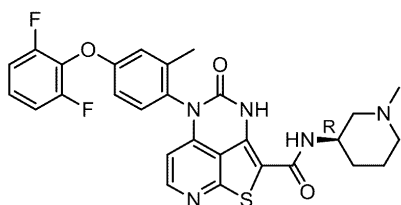
[1989] 단계 A: 4-(사이클로프로폭시)-2-메틸-1-니트로벤젠. 반응 바이알에, 3-메틸-4-니트로페놀 (3.1 g, 20 mmol), 브로모사이클로프로판 (4.9 g, 40 mmol), KI (3.4 g, 20 mmol), 탄산세슘 (6.6 g, 20 mmol) 및 NMP (20 mL)를 첨가하여, 마이크로웨이브에서 2시간 동안 170°C로 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 액체로서의 표제 화합물 (0.85 g, 22% 수율)을 얻었다.

[1990] 단계 B: 4-(사이클로프로폭시)-2-메틸아닐린. MeOH (15 mL) 중의 4-(사이클로프로폭시)-2-메틸-1-니트로벤젠 (450 mg, 2.3 mmol)과 Pd/C (24 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 H₂ 하에 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여, 여과액을 농축 건조시켜, 갈색 액체로서의 표제 화합물 (310 mg, 82% 수율)을 얻어, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1991] 단계 C: 2-클로로-4-[4-(사이클로프로폭시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴. 둥근 바닥 플라스크에, 4-(사이클로프로폭시)-2-메틸아닐린 (420 mg, 2.6 mmol), 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (885 mg, 3.35 mmol), Pd(OAc)₂ (58 mg, 0.26 mmol), DPEphos (280 mg, 0.51 mmol), 탄산세슘 (1.7 g, 5.2 mmol) 및 다이옥산 (20 mL)을 첨가하여, N₂ 하에 110°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (530 mg, 69% 수율)을 얻었다.

[1992] 단계 D: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-[4-(사이클로프로폭시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴을 사용하고, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 518.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.26 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 6.85-6.71 (m, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.61-3.87 (m, 3H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H).

[1993] 실시예 52: (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

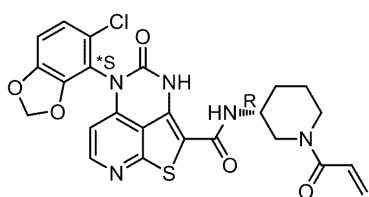


[1994]

[1995] 단계 A: (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2,6-다이플루오로페놀을 사용하고, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[1996] 단계 B: (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (120 mg, 0.22 mmol) 및 DCM (5 mL)을 첨가하여, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)로 처리하였다. 교반 반응물에, NaBH(AcO)₃ (95 mg, 0.45 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 1시간 유지시켰다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (59 mg, 43% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 549.6; m/z 실측치, 550.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33-8.25 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 1H), 7.48-7.29 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H).

[1997] 실시예 53: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

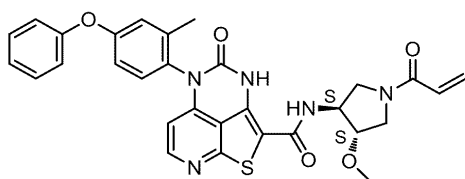


[1998]

[1999] 단계 A: 2-클로로-4-[(5-클로로-1,3-벤조다이옥솔-4-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴. 다이옥산 (80 mL) 중의 2,4-다이클로로피리딘-3-카르보니트릴 (1.6 g, 9.3 mmol), 5-클로로-1,3-벤조다이옥솔-4-아민 (1.6 g, 9.3 mmol), DPEphos (1.0 g, 1.9 mmol), Pd(AcO)₂ (0.21 g, 0.93 mmol) 및 K₃PO₄ (5.0 g, 23 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 하룻밤 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (2.2 g, 77% 수율)을 얻었다.

[2000] 단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-[(5-클로로-1,3-벤조다이옥솔-4-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴을 사용하고, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₀ClN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 526.0; m/z 실측치, 526.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.11-6.07 (m, 2H), 5.78-5.65 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 0.5H), 4.31-4.23 (m, 0.5H), 4.20-4.12 (m, 0.5H), 4.05-3.87 (m, 1.5H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

[2001] 실시예 54: N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

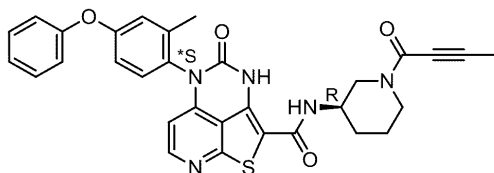


[2002]

[2003] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카르

복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13(m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.02-6.94(m, 1H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.37-6.23 (m, 1H), 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.83-5.71 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.08 -3.77 (m, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).

[2004] 실시예 55: (R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

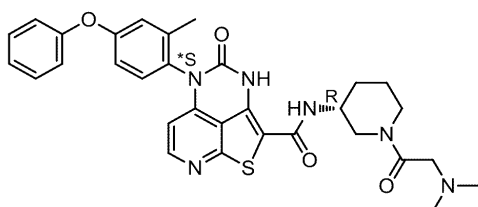


[2005]

[2006] 단계 A: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2007] 단계 B: (R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 25 mg, 0.050 mmol), 부트-2-인산 (25 mg, 0.30 mmol), HATU (50 mg, 0.13 mmol) 및 트라이에틸아민 (20 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 H_2O (20 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플레시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 565.6; m/z 실측치, 566.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38-8.27 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 4.48-4.22 (m, 2H), 4.13-3.92 (m, 1H), 3.40-3.16 (m, 1H), 3.06-2.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H).

[2008] 실시예 56: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2009]

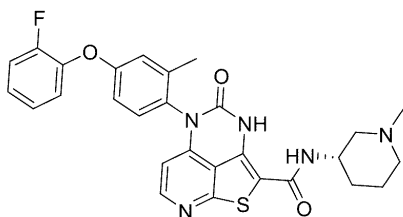
[2010] 단계 A: tert-부틸 N-[(3R)-1-[2-(다이메틸아미노)아세틸]-3-피페리딜]카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 tert-부틸 N-[(3R)-3-피페리딜]카르바메이트 (400 mg, 2 mmol), 2-(다이메틸아미노)아세트산 (226 mg, 2.19 mmol), HATU (0.91 mg, 2.4 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.56 mL, 4.0 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2011] 단계 B: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단

계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]-2-(다이메틸아미노)에탄온 (중간체 43)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₁H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 584.7; *m/z* 실측치, 585.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.26-3.74 (m, 3H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 1H).

[2012]

실시예 57: (R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2013]

[2014]

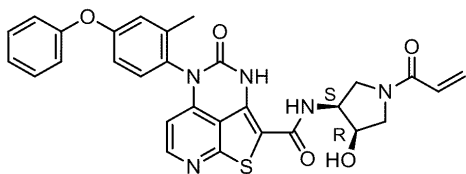
단계 A: (R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DMF (3 mL) 중의 5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (218 mg, 0.501 mmol), *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.5 mmol) 및 HATU (380 mg, 1.0 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하여, 담황색 고체를 얻었다. 고체를 MeOH (4 mL) 및 HCl (4 mL)에 용해시켜, 얻어진 혼합물을 30분간 50°C로 가열하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (200 mg, 72% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계 반응에서 사용하였다.

[2015]

단계 B: (R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (110 mg, 0.21 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (135 mg, 0.640 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (67 mg, 54% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; *m/z* 실측치, 532.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.33-8.21 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 5H), 2.15-2.06 (m, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H).

[2016]

실시예 58: N-((3*S*,4*R*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



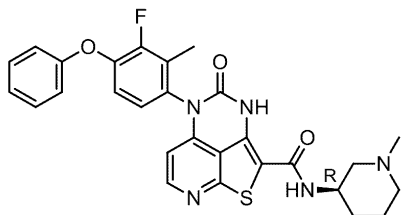
[2017]

[2018]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 24)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 555.6; *m/z* 실측치, 556.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.67-6.51 (m, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 1H),

3.73-3.49 (m, 3H), 2.10 (s, 3H).

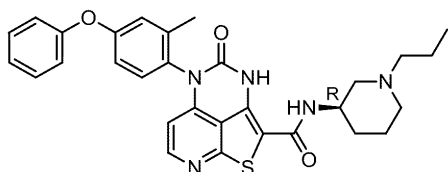
[2019] 실시예 59: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2020]

[2021] MeOH (6 mL) 중의 (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 18) (50 mg, 0.1 mmol)와 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 혼합물에, NaBH(OAc)₃ (62 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (36 mg, 64% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆FN₃O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.18-6.10 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.70-1.57(m, 1H).

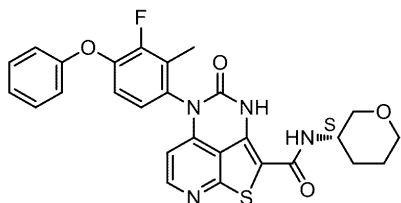
[2022] 실시예 60: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로필피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2023]

[2024] MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 프로판알 (0.045 mL, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 다음에, NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0.90 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (75 mg, 46% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₁N₃O₃S에 대한 질량 계산치, 541.7; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 3H), 6.97-6.86 (m, 1H), 5.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 5H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2025] 실시예 61: (S)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



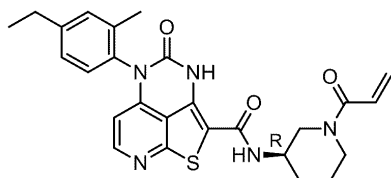
[2026]

[2027] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-4-페녹

시아닐린 대신에 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-1-페녹시벤젠 (중간체 18, 단계 B)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3S)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.27(m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.14-6.98 (m, 4H), 6.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 3H).

[2028]

실시예 62: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2029]

[2030]

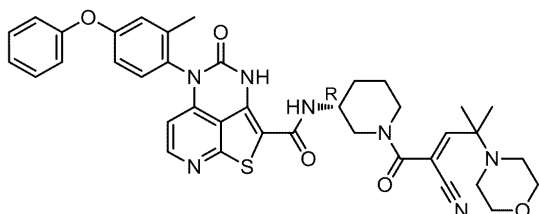
단계 A: 4-에틸-2-메틸아닐린. N_2 분위기 하에서의 쉬링크 튜브 (Schlenk tube)의 4-브로모-2-메틸아닐린 (1.86 g, 10 mmol), CS_2CO_3 (10 g, 30 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.200 mmol)의 혼합물에, 건조 THF (30 mL)를 첨가하였다. 교반 현탁액에, 트라이알킬보란 (3.0 mL, THF 중의 1 M, 3.0 mmol)을 한 번에 첨가하여, 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 10% NaOH 수용액 및 30% H_2O_2 수용액을 첨가하여 켄칭하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 $FeSO_4$ 수용액 및 염수로 세정하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (1.1 g, 83% 수율)을 얻었다.

[2031]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-에틸-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 489.6; m/z 실측치, 490.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.36-7.14 (m, 3H), 6.89- 6.64 (m, 1H), 6.09 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.52-4.14 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 1H), 2.79-2.59 (m, 3H), d 2.80-2.60 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2032]

실시예 63: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2033]

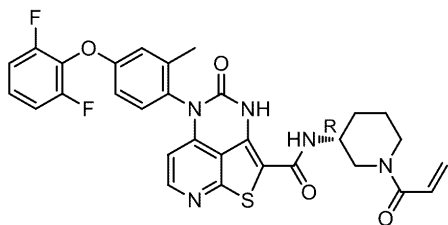
[2034]

밀봉관에 (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 150 mg, 0.27 mmol), 2-메틸-2-모르폴리노프로판알 (65 mg, 0.41 mmol), 피페리딘 (30 mg, 0.35 mmol) 및 EtOH (3 mL)를 첨가하여, 하룻밤 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (37 mg, 96% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{38}H_{39}N_7O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 705.8; m/z 실측

치, 706.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.52-3.87 (m, 3H), 3.80-3.61 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.25-2.85 (m, 1H), 2.74-2.51 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 3H), 2.08-1.57 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 6H).

[2035]

실시예 64: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페닐)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



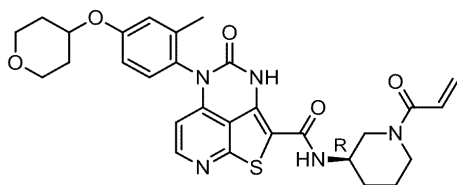
[2036]

[2037]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2,6-다이플루오로페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₅F₂N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 589.6; *m/z* 실측치, 590.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.27-6.12 (m, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 5.78-5.64 (m, 1H), 4.61-3.84 (m, 3H), 3.24-3.07 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.94-1.48 (m, 3H).

[2038]

실시예 65: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H* 피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



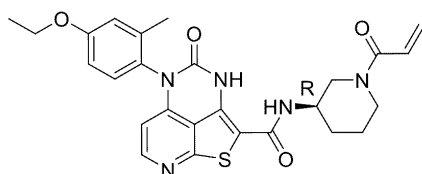
[2039]

[2040]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 31)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₃₁N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 561.7; *m/z* 실측치, 562.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 4H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H).

[2041]

실시예 66: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

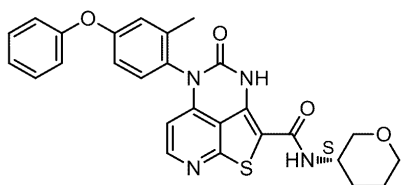


[2042]

[2043] 단계 A: 4-에톡시-2-메틸-1-니트로벤젠. DMF (25 mL) 중의 3-메틸-4-니트로페놀 (5.0 g, 33 mmol)과 K₂CO₃ (13.6 g, 98.6 mmol)의 혼합물에, 브로모에탄 (8.9 g, 82 mmol)을 첨가하여, 반응물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하여, 황색 고체를 침전시켰다. 침전물을 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (4.5 g, 76% 수율)을 얻었다.

[2044] 단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 4-에톡시-2-메틸-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 505.6; m/z 실측치, 506.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.22 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.87- 6.70 (m, 1H), 6.26-6.12 (m, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 5.77-5.65 (m, 1H), 4.57-3.89 (m, 5H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.78-1.49 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 3H).

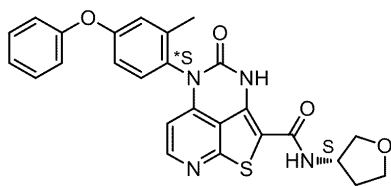
[2045] 실시예 67: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2046]

[2047] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3S)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₄N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 7.03-6.90 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 3H).

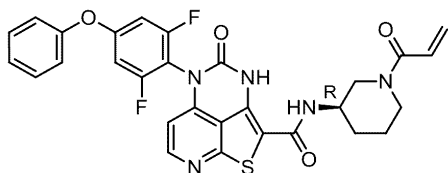
[2048] 실시예 68: (S)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2049]

[2050] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3S)-테트라하이드로푸란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 486.5; m/z 실측치, 487.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.27(m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.88-3.65 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H).

[2051] 실시예 69: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2052]

[2053]

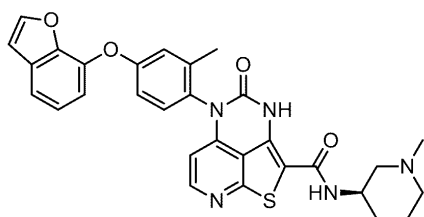
단계 A: 1,3-다이플루오로-2-니트로-5-페녹시벤젠. 3,5-다이플루오로-4-니트로페놀 (중간체 26) (493 mg, 2.82 mmol)을 CH₃CN (45 mL, 860 mmol)에 용해시키고, (2-트라이메틸실릴페닐) 트라이플루오로메탄설포네이트 (1.0 mL, 4.2 mmol)를 첨가한 후에, 플루오르화세슘 (1.28 g, 8.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하여, 수상을 Et₂O (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (450.7 mg, 63.70% 수율)을 얻었다.

[2054]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 1,3-다이플루오로-2-니트로-5-페녹시벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₃F₂N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 575.6; m/z 실측치, 576.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 16.67, 10.61 Hz, 1H), 6.25 - 6.51 (m, 1H), 6.16 - 6.24 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 1H), 5.38 - 5.52 (m, 1H), 3.87 - 4.22 (m, 2H), 3.27 - 3.77 (m, 3H), 1.87 - 2.13 (m, 2H), 1.62 - 1.85 (m, 2H).

[2055]

실시예 70: (R)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



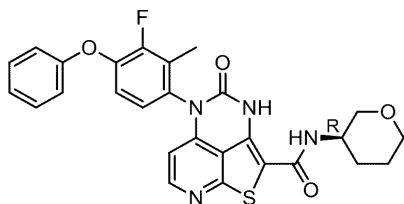
[2056]

[2057]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 벤조푸란-7-올 (중간체 8)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H).

[2058]

실시예 71: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



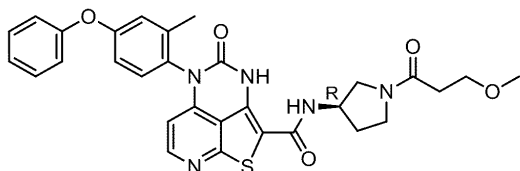
[2059]

[2060]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 B에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로-3-메틸-4-니트로-1-페녹시벤젠 (중간체 18, 단계 B)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 및 CD₃OD): δ 8.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.13-6.96 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 3H).

[2061]

실시예 72: (R)-N-(1-(3-메톡시프로판노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



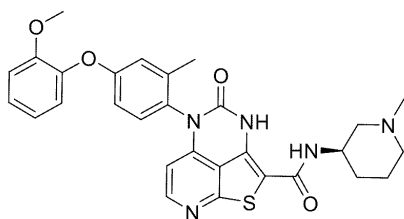
[2062]

[2063]

표제 화합물을 실시예 104의 방법을 이용하여, 3-메틸설포닐프로판산 대신에 3-메톡시프로판산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.6, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.6, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.56-3.38 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 4H).

[2064]

실시예 73: (R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2065]

[2066]

단계 A: (R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (50 mL) 중의 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 67, 200 mg, 0.45 mmol)의 용액에, 1 방울의 DMF, 이어서 염화옥살릴 (284 mg, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, DCM으로 희석시켰다. 트라이에틸아민 (226 mg, 2.24 mmol) 및 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (107 mg, 0.536 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 황색 고체로 정제하였다. 고체를 MeOH에 희석시키고, 진한 HCl을 첨가하여, 용액을 농축 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (150 mg, 59% 수율)을 얻었다.

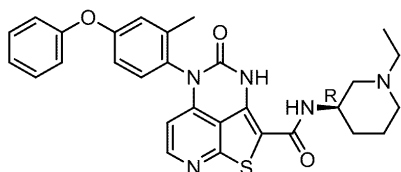
[2067]

단계 B: (R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH (15 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드

(98 mg, 0.17 mmol)와 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 혼합물에, NaBH(OAc)₃ (110 mg, 0.52 mmol)를 첨가한 다음에, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (52 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.82-6.68 (m, 1H), 5.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.42-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 5H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.46-1.30 (m, 1H).

[2068]

실시예 74: (R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



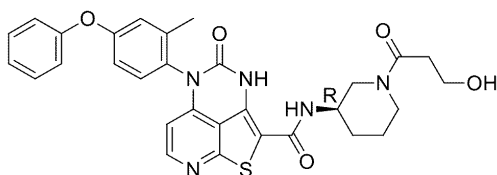
[2069]

[2070]

DCM (10 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 아세트알데히드 (99 mg, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분간 교반한 후에, NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (44 mg, 27% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆와 CD₃OD의 혼합물): δ 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.08-7.98 (m, 3H), 6.95-6.83 (m, 1H), 5.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2071]

실시예 75: (R)-N-(1-(3-하이드록시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



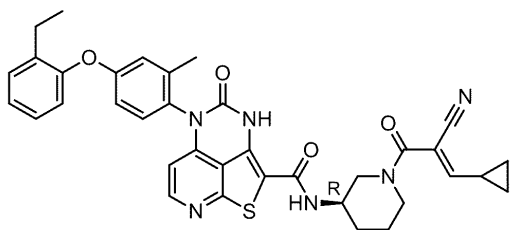
[2072]

[2073]

DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 120 mg, 0.22 mmol), 3-하이드록시프로판산 (40 mg, 0.45 mmol), HATU (110 mg, 0.29 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (58 mg, 0.45 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (58 mg, 44% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34-8.25 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 4.54-4.03 (m, 2H), 3.98-3.78 (m, 3H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.88-2.46 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 1H).

[2074]

실시예 76: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2075]

[2076]

단계 A: (R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2-에틸페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로 피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

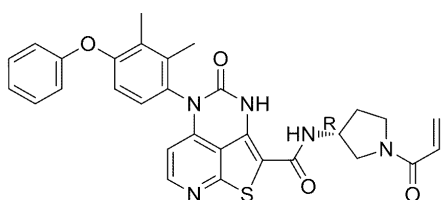
[2077]

단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (70 mg, 0.13 mmol)와 트라이에틸아민 (28 mg, 0.28 mmol)의 혼합물에, (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (36 mg, 0.26 mmol) 및 HATU (100 mg, 0.27 mmol)를 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 킨칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (60 mg, 97% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₆H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 646.8; m/z 실측치, 647.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.37-8.29 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.57-6.47 (m, 1H), 6.07-6.03 (m, 1H), 4.33-4.06 (m, 1H), 4.15-3.93 (m, 2H), 3.28-2.98 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 2H), 1.27-1.56 (m, 5H), 1.07-1.78 (m, 2H).

[2078]

실시예 77: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



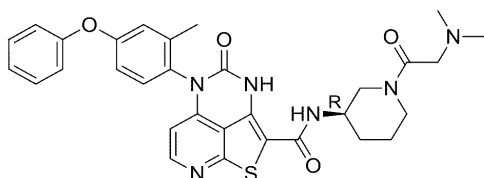
[2079]

[2080]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 1-플루오로-2,3-다이메틸-4-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로 피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-d₆): δ 8.26-8.11 (br, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60-6.47 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 1H), 5.94-5.79 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 1H).

[2081]

실시예 78: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



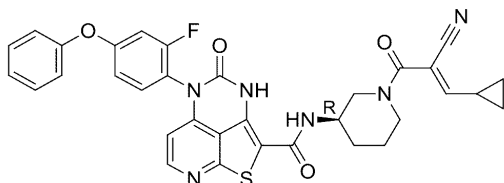
[2082]

[2083]

DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아제나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 120 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 2-(다이메틸아미노)아세트산 (47 mg, 0.34 mmol), HATU (102 mg, 0.268 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.128 mL, 0.896 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (36 mg, 26% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실측치, 585.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (d, J = 5.5, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.00 (d, J = 4.9, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.79-3.59 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.74-1.49 (m, 2H).

[2084]

실시예 79: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아제나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2085]

[2086]

단계 A: 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠. DCM (60 mL) 중의 3-플루오로-4-니트로페놀 (2.0 g, 13 mmol), 페닐보르산 (2.33 g, 19.1 mmol), $Cu(OAc)_2$ (4.6 g, 25 mmol) 및 트라이에틸아민 (6.4 g, 64 mmol)의 혼합물에, 분자체 (4A 분말 <50 μm , 2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하여, 여과하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (2.7 g, 91% 수율)을 얻었다.

[2087]

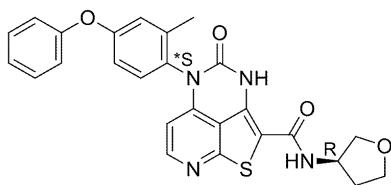
단계 B: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아제나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2088]

단계 C: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아제나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (4 mL) 중의 (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아제나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.30 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (61 mg, 45 mmol), HATU (2.27 g, 5.96 mmol) 및 트라이에틸아민 (150 mg, 1.5 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (124 mg, 67% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{27}FN_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 622.7; m/z 실측치, 623.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.66-6.47 (m, 1H), 6.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.99-3.72 (m, 2H), 3.10-2.68 (m, 2H), 2.00-1.71 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.56-1.37 (m, 1H), 1.18-1.05 (m, 2H), 1.02-0.68 (m, 2H).

[2089]

실시예 80: (R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아제나프틸렌-2-카르복스아미드.



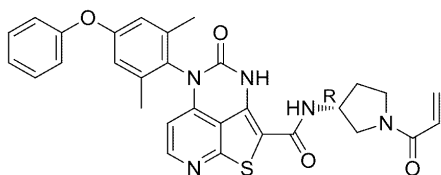
[2090]

[2091]

무수 DMF (3 mL) 중의 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) (30 mg, 0.072 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 트라이에틸아민 (22 mg, 0.22 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 10분 후에, (3*R*)-테트라하이드로푸란-3-아민 (10 mg, 0.12 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (27 mg, 99% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 486.5; m/z 실측치, 487.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H).

[2092]

실시예 81: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



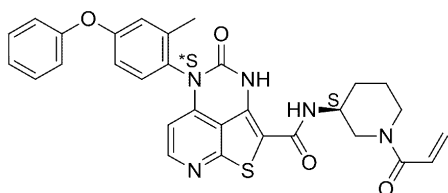
[2093]

[2094]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 5-플루오로-1,3-다이메틸-2-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.36-8.27 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.61-6.48 (m, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.59-4.46 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.27-2.02 (m, 2H), 2.01 (s, 6H).

[2095]

실시예 82: (*S*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

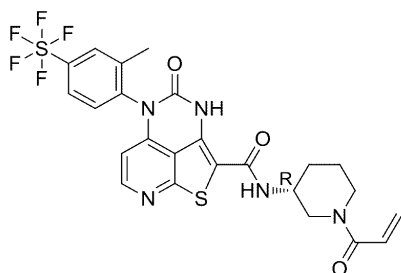


[2096]

[2097]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.22 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.87-6.72 (m, 1H), 6.29-6.14 (m, 1H), 6.08-5.96 (m, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.53-3.95 (m, 3H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.04-2.84 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H).

[2098] 실시예 83: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로설파닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

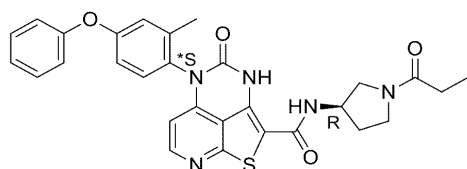


[2099]

[2100] 단계 A: 2-메틸-4-(펜타플루오로설파닐)아닐린. 0°C에서 에탄올 (50 mL) 중의 2-메틸-4-(펜타플루오로설파닐)니트로벤젠 (1.5 g, 5.7 mmol)의 교반 용액에, Fe 분말 (1.28 g, 22.8 mmol)을 첨가한 후에, 진한 HCl (2.5 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응물을 빙수에 부어 켄칭하여, 탄산나트륨으로 중화하였다. 반응물을 DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물 (1.13 g, 85% 수율)을 얻었다.

[2101] 단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(펜타플루오로설파닐)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₂F₅N₅O₃S₂에 대한 질량 계산치, 587.6; m/z 실측치, 588.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.28 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 6.06-6.00 (m, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.59-3.89 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H).

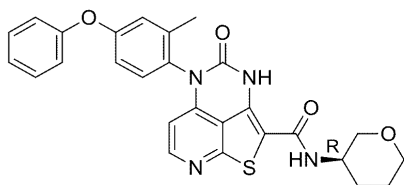
[2102] 실시예 84: (R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2103]

[2104] (R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36, 60 mg, 0.12 mmol), DCM (2 mL) 및 트라이에틸아민 (30 mg, 0.3 mmol)의 용액에, DCM (2 mL) 중의 프로파노일 프로파노에이트 (39 mg, 0.3 mmol)를 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂), 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (27 mg, 42%)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (s, 1H), 8.39-8.33 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.06-6.00 (m, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.73-4.59 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.74-3.35 (m, 3H), 2.41-2.20 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 3H), 2.09-1.86 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 3H).

[2105] 실시예 85: (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트.



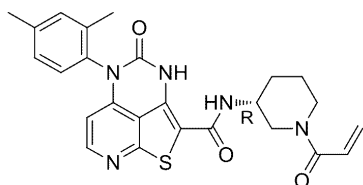
[2106]

[2107]

DCM (60 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 150 mg, 0.36 mmol)의 용액에, 1 방울의 DMF, 이어서 염화옥살릴 (230 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, DCM으로 희석시켰다. 그 다음에, 트라이에틸아민 (180 mg, 1.8 mmol) 및 (3R)-테트라하이드로피란-3-아민 (54 mg, 0.54 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (115 mg, 64.1% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 3H).

[2108]

실시예 86: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2109]

[2110]

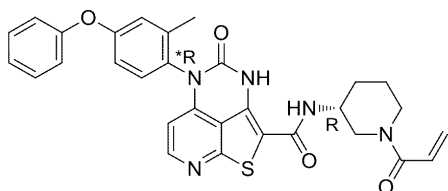
단계 A: 5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2,4-다이메틸아닐린을 사용하여 제조하였다.

[2111]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 무수 DMF 중의 5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (200 mg, 0.59 mmol) 및 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15, 300 mg, 1.9 mmol)의 용액에, HATU (570 mg, 1.5 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (260 mg, 2.0 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 475.6; m/z 실측치, 476.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.31-10.12 (m, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.85-6.69 (m, 1H), 6.14-6.02 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 4.51-4.14 (m, 1H), 4.07-3.91 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.13-2.91 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 1H).

[2112]

실시예 87: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



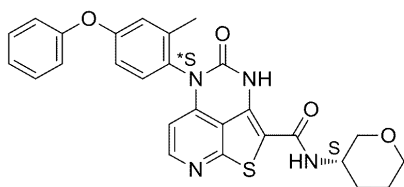
[2113]

[2114]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.87-6.70 (m, 1H), 6.25-6.13 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.57-3.89 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.99-2.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[2115]

실시예 88: (S)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



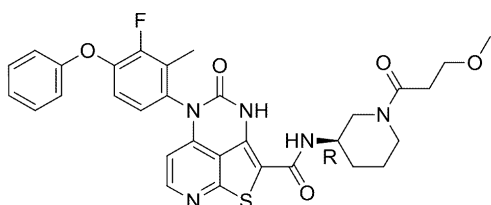
[2116]

[2117]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (S)-테트라하이드로-2*H*-피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₄N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-*d*₆): δ 8.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 3H).

[2118]

실시예 89: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



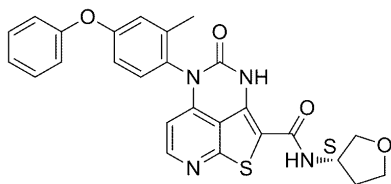
[2119]

[2120]

DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 18) (80 mg, 0.16 mmol), 3-메톡시프로판산 (32 mg, 0.31 mmol), 트라이에틸아민 (31 mg, 0.31 mmol) 및 HATU (118 mg, 0.310 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하여, 조생성물을 얻고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (73 mg, 77% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₀FN₅O₅S에 대한 질량 계산치, 603.7; m/z 실측치, 604.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.39-8.26 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.16-6.07 (m, 1H), 4.53-4.29 (m, 1H), 4.13-3.85 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 1H), 2.86-2.63 (m, 3H), 2.12 (s, 3H),

2.07-1.97 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.73-1.46 (m, 2H).

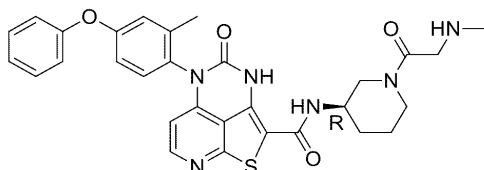
[2121] 실시예 90: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2122]

[2123] DCM (25 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 100 mg, 0.24 mmol)의 용액에, 1 방울의 DMF, 이어서 염화옥살릴 (150 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 다시 DCM으로 희석시켰다. 그 다음에, 트리에틸아민 (120 mg, 1.2 mmol) 및 (3S)-테트라하이드로푸란-3-아민 (31 mg, 0.36 mmol)을 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (60 mg, 51% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 486.5; m/z 실측치, 487.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (s, 1H), 8.37-8.27 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H).

[2124] 실시예 91: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세트)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



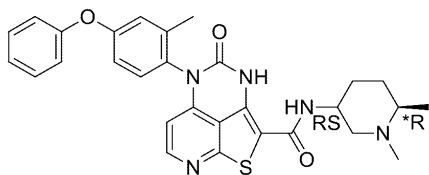
[2125]

[2126] 단계 A: (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.40 mmol)의 용액에, 2-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산 (중간체 21, 114 mg, 0.603 mmol), HATU (230 mg, 0.60 mmol) 및 트리에틸아민 (0.23 mL, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (198 mg, 73.0% 수율)을 얻었다.

[2127] 단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세트)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (198 mg, 0.300 mmol) 및 MeOH 중의 HCl (3 M, 3 mL)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (95 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆와 CD₃OD의 혼합물 용액): δ 8.02-7.98 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 1H).

[2128] 실시예 92: N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



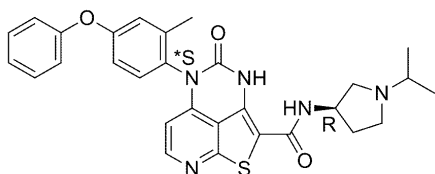
[2129]

[2130]

DCM (5 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((6*R*)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 173, 150 mg, 0.29 mmol), NaBH(OAc)₃ (123 mg, 0.580 mmol) 및 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; *m/z* 실측치, 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 3H).

[2131]

실시예 93: *(R)*-*N*-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



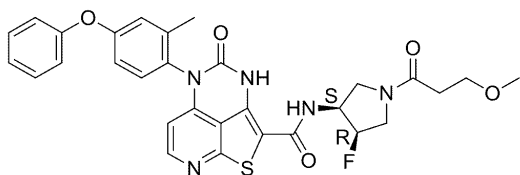
[2132]

[2133]

아세톤에 용해된 (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36, 60 mg, 0.12 mmol)의 용액을 10분간 교반한 다음에, NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0.5 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, NaOH (2 mL)를 첨가하여, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (11 mg, 17%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; *m/z* 실측치, 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 6H).

[2134]

실시예 94: *N*-((3*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



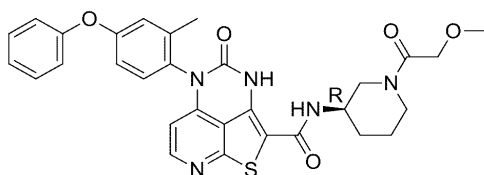
[2135]

[2136]

단계 A: *N*-((3*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2137] 단계 B: *N*-((3*S*,4*R*)-4-플루오로-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 *N*-((3*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.16 mmol), 3-메톡시프로판산 (33 mg, 0.32 mmol), 트라이에틸아민 (32 mg, 0.32 mmol) 및 HATU (120 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 물을 첨가하여, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (75 mg, 78% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 589.6; m/z 실측치, 590.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.36-5.14 (m, 1H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.07-3.45 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

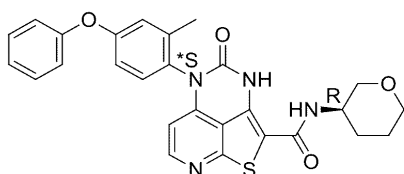
[2138] 실시예 95: (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2139]

[2140] DMF (2 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 120 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 2-메톡시아세트산 (0.026 mL, 0.34 mmol), HATU (100 mg, 0.27 mmol) 및 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (83 mg, 63%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.5, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.3, 1H), 4.29-4.09 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.52 (m, 2H).

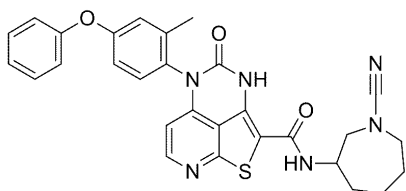
[2141] 실시예 96: (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2142]

[2143] 무수 DMF (3 mL) 중의 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) (30 mg, 0.07 mmol), HBTU (55 mg, 0.15 mmol) 및 트라이에틸아민 (22 mg, 0.22 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 10분 후에, (3*R*)-테트라하이드로피란-3-아민 (11 mg, 0.11 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (25 mg, 69% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 3H), 6.96-6.86 (m, 1H), 5.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 3H).

[2144] 실시예 97: *N*-(1-시아노아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



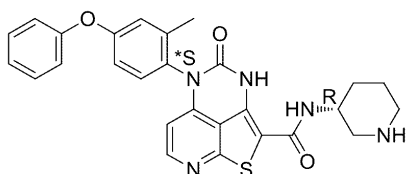
[2145]

[2146]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 3-아미노아제판-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 브로모시아나이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 538.6; m/z 실측치, 539.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 및 CD_3OD): δ 8.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 1H).

[2147]

실시예 98: (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



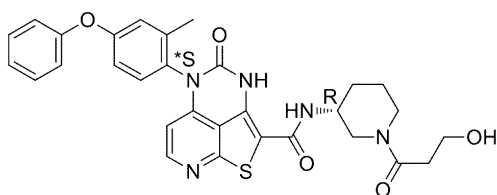
[2148]

[2149]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.86 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H).

[2150]

실시예 99: (*R*)-*N*-(1-(3-하이드록시프로판오일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2151]

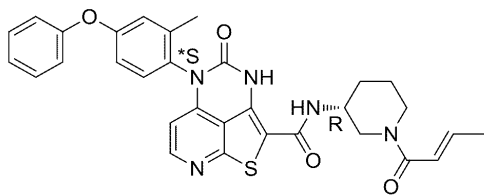
[2152]

DMF (5 mL) 중에 (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 39 mg, 0.073 mmol), 3-하이드록시프로판산 (13 mg, 0.14 mmol), HATU (36 mg, 0.095 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (24 mg, 0.18 mmol)을 함유하는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (15 mg, 36% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.51-3.90 (m, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 1H).

[2153]

실시예 100: (*R,E*)-*N*-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드

로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



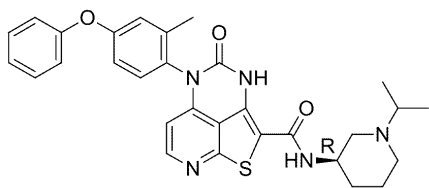
[2154]

[2155]

DMF (1 mL) 중의 (R)-5-((S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 45 mg, 0.090 mmol), (E)-부트-2-엔산 (15.5 mg, 0.18 mmol), HATU (68 mg, 0.18 mmol), 트라이에틸아민 (18 mg, 0.18 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (51 mg, 100% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 568.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (br, 1H), 8.35-8.26 (m, 1H), 8.22-8.02 (br, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.55-6.35 (m, 1H), 5.97-5.89 (m, 1H), 4.49-4.04 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.47-1.37 (s, 1H).

[2156]

실시예 101: (R)-N-(1-아이소프로필피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



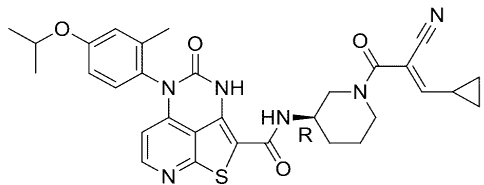
[2157]

[2158]

아세톤 (10 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 다음에, NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (52 mg, 32% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 541.7; m/z 실측치, 542.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.23 (d, J = 4.7, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.11-6.97 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 1H), 5.91 (d, J = 4.7, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 2.98-2.71 (m, 3H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.01 (d, J = 5.7, 6H).

[2159]

실시예 102: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2160]

[2161]

단계 A: 4-아이소프로폭시-2-메틸-1-니트로벤젠. DMF (20 mL) 중의 3-메틸-4-니트로페놀 (5.0 g, 33 mmol)과 K₂CO₃ (9.0 g, 65 mmol)의 혼합물에, 2-요오도프로판 (8.3 g, 49 mmol)을 첨가하여, 반응물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하여, 침전물을 얻은 다음에, 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 황색 고체

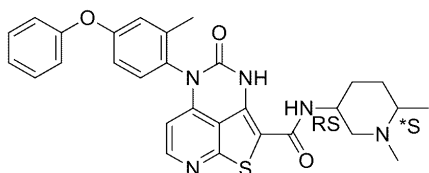
(5.0 g, 78% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2162]

단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 70, 80 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에, (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (28 mg, 0.20 mmol), HATU (78 mg, 0.20 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (0.05 mL)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (37 mg, 37% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실측치, 585.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45-8.28 (m, 1H), 8.22-8.05 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 1H), 7.11-6.87 (m, 2H), 6.71-6.54 (m, 1H), 6.01-5.85 (m, 1H), 4.82-4.57 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.44 (m, 6H), 1.41-1.21 (m, 6H), 1.26-1.11 (m, 3H), 1.09-0.75 (m, 2H).

[2163]

실시예 103: N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



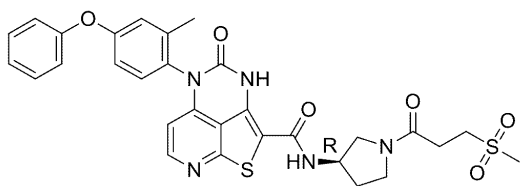
[2164]

[2165]

표제 화합물을 실시예 92에 기재된 바와 같이 제조하고, 단계 B에서 다른 이성질체를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.45 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 3H).

[2166]

실시예 104: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로판노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2167]

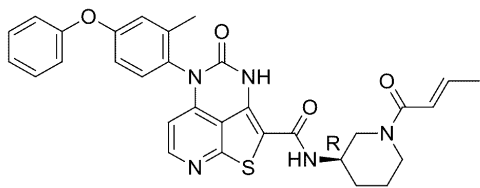
[2168]

DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 159, 100 mg, 0.21 mmol), 3-메틸설포닐프로판산 (35 mg, 0.23 mmol), HATU (160 mg, 0.42 mmol) 및 트라이에틸아민 (42 mg, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (41 mg, 32% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₆S₂에 대한 질량 계산치, 619.7; m/z 실측치, 620.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.43-8.23 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.02-6.90 (m, 1H), 5.97 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.61-4.35 (m, 1H), 3.87-3.32 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 1H).

[2169]

실시예 105: (R,E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-

3#-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2170]

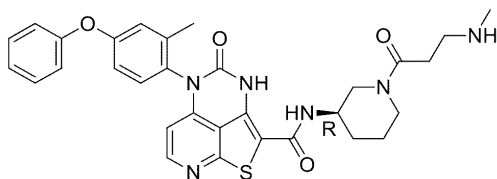
[2171]

DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3#-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol) 및 (E)-부트-2-엔산 (52 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에, HATU (230 mg, 0.60 mmol) 및 트라이에틸아민 (60 mg, 0.60 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (124 mg, 73.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 568.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (br, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.71-6.58 (m, 1H), 6.52-6.39 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.12 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H).

[2172]

실시예 106: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3#-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



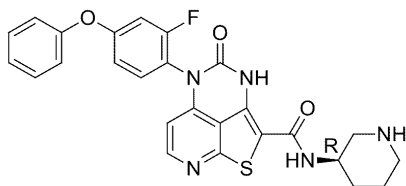
[2173]

[2174]

DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3#-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.40 mmol)의 교반 현탁액에, 3-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]프로판산 (165 mg, 0.812 mmol), HATU (230 mg, 0.61 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (105 mg, 0.812 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 중간 화합물을 얻었다. 중간 화합물을 실온에서 약 2시간 동안 MeOH (15 mL) 중의 진한 HCl (2 mL)로 처리하였다. 농축 건조시킨 후에, 조물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (150 mg, 59% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실측치, 585.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 4.58-4.32 (m, 1H), 4.12-3.72 (m, 2H), 3.27-2.78 (m, 6H), 2.74-2.67 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.93-1.49 (m, 3H).

[2175]

실시예 107: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3#-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2176]

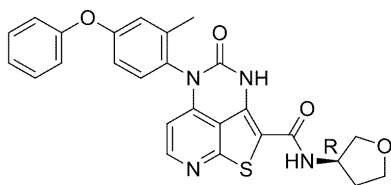
[2177]

단계 A: 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠. DCM (60 mL) 중의 3-플루오로-4-니트로페놀 (2.0 g, 13 mmol),

페닐보론산 (2.3 g, 19 mmol), Cu(OAc)₂ (4.6 g, 25 mmol) 및 트라이에틸아민 (6.4 g, 64 mmol)의 혼합물에, 분자체 (4A 분말 <50 μm, 2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하여, 여과하고, 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체 (2.7 g, 91% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2178] 단계 B: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₂FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 503.5; m/z 실측치, 623.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.42-8.34 (m, 1H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.93-2.72 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.79-1.52 (m, 2H).

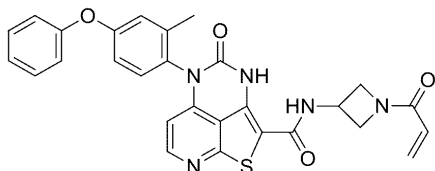
[2179] 실시예 108: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2180]

[2181] DCM (60 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 150 mg, 0.36 mmol)의 용액에, 1 방울의 DMF, 이어서 염화옥살릴 (230 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, DCM으로 희석시켰다. 이러한 용액에, 트라이에틸아민 (180 mg, 1.8 mmol) 및 (3R)-테트라하이드로푸란-3-아민 (55 mg, 0.63 mmol)을 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (61 mg, 34% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 486.5; m/z 실측치, 487.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.27 (s, 1H), 8.39-8.25 (m, 2H), 7.55-7.32 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 7.04-6.91 (m, 1H), 5.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H).

[2182] 실시예 109: N-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

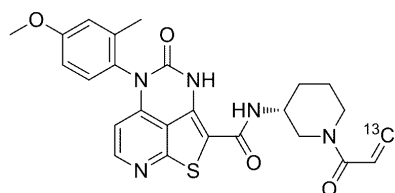


[2183]

[2184] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.37-6.23 (m, 1H), 6.20-6.08 (m, 1H), 5.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.71-5.60 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H),

2.04 (s, 3H).

[2185] 실시예 110: (R)-N-(1-¹³C-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



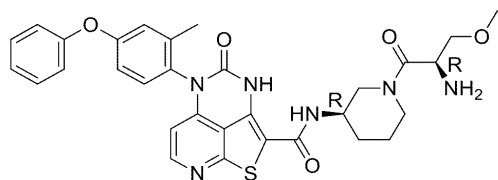
[2186]

[2187] 단계 A: ¹³C-아크릴산. 둥근 바닥 플라스크에, 말론산 (1.7 g, 16 mmol), ¹³C-포름알데히드 (0.50 g, 16 mmol, H₂O 중의 37 wt.%) 및 건조 피리딘 (7 mL)을 첨가하여, 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 진한 H₂SO₄를 적가하여, 냉각된 반응 혼합물을 중화시켰다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, Et₂O로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 액체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2188] 단계 B: (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메톡시-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2189] 단계 C: (R)-N-(1-¹³C-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DMF (8 mL) 중의 (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (500 mg, 1.1 mmol), ¹³C-아크릴산 (154 mg, 2.11 mmol), EDCI (300 mg, 1.6 mmol), HOBt (210 mg, 1.6 mmol) 및 트라이에틸아민 (270 mg, 2.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 먼저 HPLC, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피, 최종적으로 TLC로 정제하여, 핑크색 고체 (8 mg, 1.5%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 492.6; m/z 실측치, 493.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.27 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.86-6.73 (m, 1H), 6.45-5.47 (m, 3H), 4.54-3.91 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H).

[2190] 실시예 111: N-((R)-1-((R)-2-아미노-3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



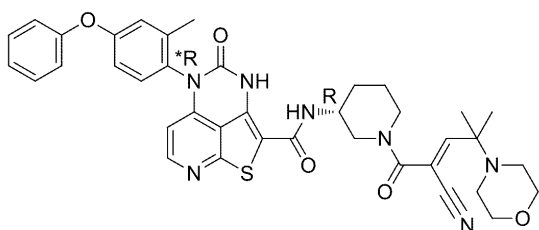
[2191]

[2192] 단계 A: tert-부틸 ((R)-3-메톡시-1-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메톡시-프로판산 (99 mg, 0.45 mmol), HATU (140 mg, 0.36 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.086 mL, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (186 mg, 88% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2193] 단계 B: N-((R)-1-((R)-2-아미노-3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다

이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. *tert*-부틸 ((*R*)-3-메톡시-1-((*R*)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (186 mg, 0.265 mmol) 및 HCl/MeOH (MeOH 중의 2 M, 4 mL)의 용액. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (71 mg, 44% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₂N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 600.7; m/z 실측치, 601.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30-8.15 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.04-5.89 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 3H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.18-2.76 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H).

[2194] 실시예 112: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노헵트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

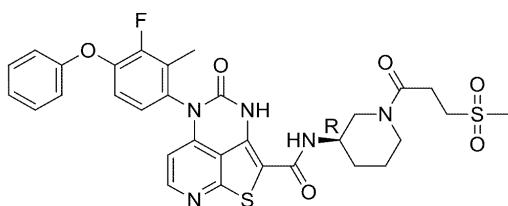


[2195]

[2196] 단계 A: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 80 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에, 2-시아노아세트산 (30 mg, 0.35 mmol), HATU (120 mg, 0.54 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (45 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (68 mg, 75% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2197] 단계 B: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노헵트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 밀봉 반응관에, (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (68 mg, 0.12 mmol), 2-메틸-2-모르폴리노프로판알 (28 g, 0.18 mmol), 피페리딘 (15 mg, 0.18 mmol) 및 EtOH (2 mL)를 첨가하였다. 반응관을 밀봉시켜, 하룻밤 동안 105°C로 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (39 mg, 46% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₈H₃₉N₇O₅S에 대한 질량 계산치, 705.8; m/z 실측치, 706.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.25 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.13-6.05 (m, 1H), 4.64-3.96 (m, 3H), 3.81-3.60 (m, 4H), 3.24-2.83 (m, 2H), 2.69-2.51 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.52 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 6H).

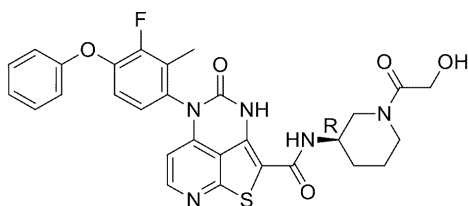
[2198] 실시예 113: (*R*)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2199]

[2200] DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 18) (80 mg, 0.16 mmol), 3-메틸설포닐프로판 산 (47 mg, 0.31 mmol), 트라이에틸아민 (31 mg, 0.31 mmol) 및 HATU (118 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (70 mg, 68% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}FN_5O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 651.7; m/z 실측치, 652.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.16-6.08 (m, 1H), 4.44-4.14 (m, 1H), 4.10-3.79 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.75-1.52 (m, 2H).

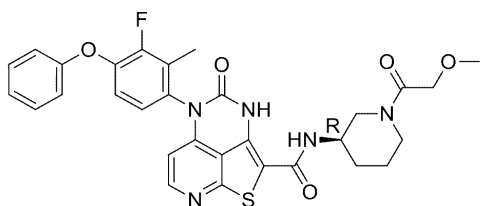
[2201] 실시예 114: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2202]

[2203] DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 18) (80 mg, 0.16 mmol), 2-하이드록시아세트 산 (24 mg, 0.31 mmol), 트라이에틸아민 (31 mg, 0.31 mmol) 및 HATU (118 mg, 0.310 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (60 mg, 67% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}FN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 575.6; m/z 실측치, 576.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.25 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.18-6.04 (m, 1H), 4.56-4.17 (m, 3H), 3.97-3.58 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.73-1.49 (m, 2H).

[2204] 실시예 115: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

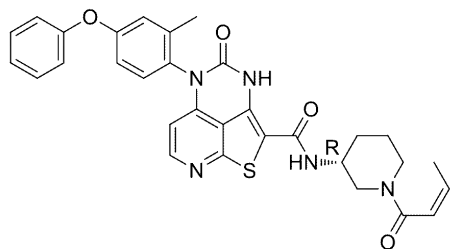


[2205]

[2206] DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 18) (80 mg, 0.16 mmol), 2-메톡시아세트 산 (28 mg, 0.31 mmol), 트라이에틸아민 (31 mg, 0.31 mmol) 및 HATU (118 mg, 0.310 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (60 mg, 66% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 589.6; m/z 실측치, 590.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40-8.24 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.16-6.06 (m, 1H), 4.52-4.10 (m, 3H), 3.99-3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 2H).

[2207] 실시예 116: (R,Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-

3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2208]

[2209]

단계 A: 1,3-다이브로모부탄-2-온. 0℃에서 20분간에 걸쳐서 냉각기와, 수산화나트륨으로 채워진 버블 트랩을 구비한 3구 플라스크의 브롬화수소산 (3 mL) 중의 부탄-2-온 (0.72 g, 10 mmol)의 용액에, 브롬 (3.2 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 교반한 후에, 더 무거운 유기상을 분리하였다. 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다 (2.30 g, 100% 수율).

[2210]

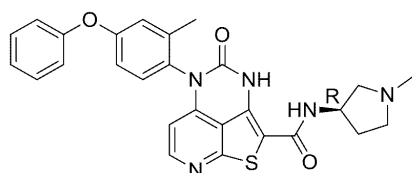
단계 B: (Z)-부트-2-엔산. 0℃에서 1,3-다이브로모부탄-2-온 (2.3 g, 10.0 mmol)을 2 M 탄산칼륨 수용액 (100 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 냉각기를 사용하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수용액을 다이에틸 에테르로 추출하여, 미반응 물질을 제거하였다. 그 다음에 수상을 37% 염산으로 pH 2로 산성화하여, 다이에틸 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 무수 MgSO₄로 건조시켜, 여과하였다. 생성물을 추가의 정제없이 사용하였다 (166 mg, 19% 수율).

[2211]

단계 C: (R,Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 300 mg, 0.58 mmol), (Z)-부트-2-엔산 (100 mg, 1.2 mmol), HATU (290 mg, 0.76 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (190 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 백색 고체 (45 mg, 13% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 568.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.88-6.38 (m, 1H), 6.15-5.99 (m, 2H), 4.60-3.85 (m, 3H), 3.21-3.04 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.38-1.96 (m, 5H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H)

[2212]

실시예 117: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



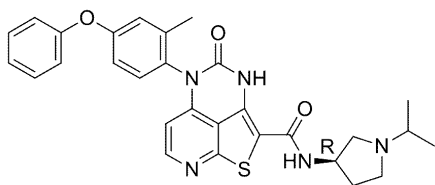
[2213]

[2214]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H).

[2215]

실시예 118: (R)-N-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



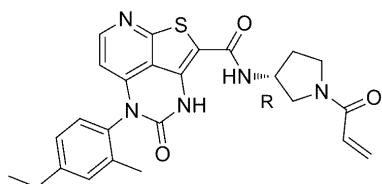
[2216]

[2217]

아세트론 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159, 150 mg, 0.31 mmol)의 용액을 10분간 교반한 다음에, NaBH(OAc)₃ (130 mg, 0.60 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, NaOH (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (47 mg, 30% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 1H), 6.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.68-4.58 (br, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.23-1.07 (m, 6H).

[2218]

실시예 119: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2219]

[2220]

단계 A: 4-에틸-2-메틸아닐린. N₂ 분위기 하에서의 쉬링크 튜브의 4-브로모-2-메틸아닐린 (1.86 g, 10.0 mmol), Cs₂CO₃ (9.8 g, 30 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.200 mmol)의 혼합물에, 건조 THF (30 mL)를 첨가하였다. 교반 현탁액에, 트라이알킬보란 (30 mL, THF 중의 1 M 용액, 30 mmol)을 한 번에 첨가하여, 혼합물을 5 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 10% NaOH 수용액 및 30% H₂O₂ 수용액을 첨가하여 켄칭하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 연속적으로 FeSO₄ 수용액 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (1.1 g, 83% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2221]

단계 B: 5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-에틸-2-메틸아닐린을 사용하여 제조하였다.

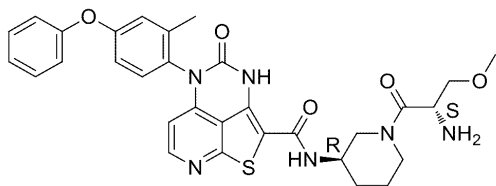
[2222]

단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (4 mL) 중의 5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (150 mg, 0.42 mmol), 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5, 119 mg, 0.850 mmol), HATU (320 mg, 0.85 mmol) 및 트라이에틸아민 (214 mg, 2.12 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (50 mg, 25% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 475.6; m/z 실측치, 476.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.42-8.22 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 3H), 6.71-6.48 (m, 1H), 6.23-6.05 (m, 1H), 5.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.73-5.60 (m, 1H), 4.60-4.37 (m, 1H), 3.91-3.38 (m, 4H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24-2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2223]

실시예 120: N-((R)-1-((S)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2224]

[2225]

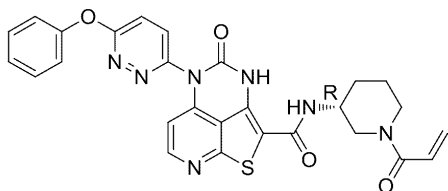
단계 A: *tert*-부틸 ((S)-3-메톡시-1-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시에 869, 150 mg, 0.30 mmol), (2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메톡시프로판산 (99 mg, 0.45 mmol), HATU (137 mg, 0.360 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.086 mL, 0.62 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (188 mg, 89%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2226]

단계 B: N-((R)-1-((S)-2-아미노-3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. HCl/MeOH (3 mL) 중의 *tert*-부틸 ((S)-3-메톡시-1-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (188 mg, 0.268 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (83 mg, 99% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₂N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 600.7; m/z 실측치, 601.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.06 (d, J = 5.5, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 5.79 (d, J = 5.6, 1H), 4.13-3.94 (m, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 4H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 1H).

[2227]

실시에 121: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2228]

[2229]

단계 A: 6-페녹시피리다진-3-아민. 밀봉관에서 물 (10 mL) 중의 6-클로로피리다진-3-아민 (1.3 g, 10 mmol), 페놀 (3.8 g, 40 mmol) 및 NaOH (1.6 g, 40 mmol)의 용액을 190℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물에 분산시켰다. 동일한 스케일의 다른 반응을 수행하였다. 유기층을 합해, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다 (0.50 g, 27% 수율).

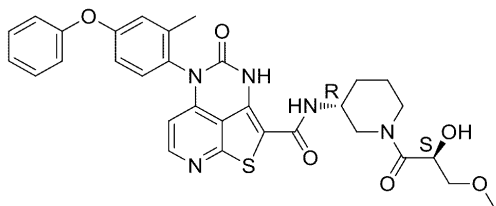
[2230]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시에 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페녹시피리다진-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23-8.15 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.28-6.14 (m, 2H), 5.75-5.67 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 2H).

[2231]

실시에 122: N-((R)-1-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



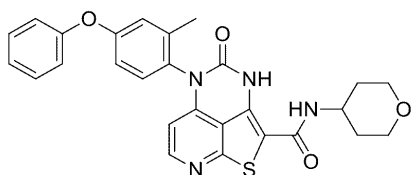
[2232]

[2233]

DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol), (2S)-2-하이드록시-3-메톡시-프로판산 (54 mg, 0.45 mmol), HATU (170 mg, 0.45 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.084 mL, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (24 mg, 13%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 601.7; m/z 실측치, 602.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.44-4.17 (m, 1H), 4.13-3.89 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 2H).

[2234]

실시예 123: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



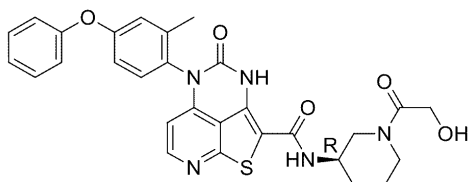
[2235]

[2236]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 테트라하이드로피란-4-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 및 CD_3OD): δ 8.29-8.25 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H).

[2237]

실시예 124: (R)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2238]

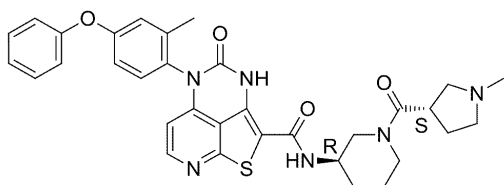
[2239]

단계 A: 벤질 N-[(3R)-1-(2-하이드록시아세틸)-3-피페리딜]카르바메이트. MeCN (10 mL) 중의 벤질 N-[(3R)-3-피페리딜]카르바메이트 (1.0 g, 3.3 mmol), 2-하이드록시아세트산 (225 mg, 3.00 mmol), HATU (1.24 g, 3.26 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.450 mL, 3.26 mmol)의 혼합물을 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 1 M HCl 수용액 (3x), 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (3x) 및 포화 염수 (1x)로 세정하였다. 여과 및 농축 건조시킨 후에, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 투명한 오일 (400 mg, 42%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2240] 단계 B: 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]-2-하이드록시에탄온. MeOH (10 mL) 중의 벤질 *N*-[(3*R*)-1-(2-하이드록시아세틸)-3-피페리딘]카르바메이트 (400 mg, 1.4 mmol)와 Pd/C (10%, 50 mg)의 혼합물을 H₂ 하에 실온에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하여, 농축 건조시켜, 투명한 오일 (210 mg, 95%)로서의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2241] 단계 C: (*R*)-*N*-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]-2-하이드록시에탄온을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 557.6; *m/z* 실측치, 558.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.61-4.28 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 3H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 1H), 2.99-2.64 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 1H).

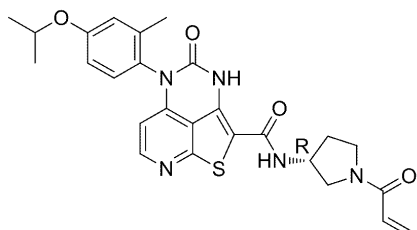
[2242] 실시예 125: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((*R*)-1-((*S*)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2243]

[2244] DCM (2 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*S*)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (120 mg, 0.20 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 나트륨 NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0.94 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (54 mg, 44% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 610.7; *m/z* 실측치, 611.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30-8.22 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 1H), 4.17-3.81 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 6H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 1H).

[2245] 실시예 126: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

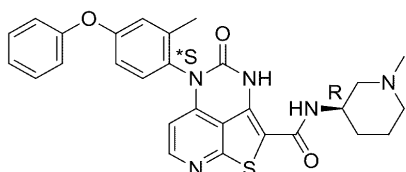


[2246]

[2247] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 3-메틸-4-니트로페놀 및 2-요오도프로판을 사용하고, 단계에서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 505.6; *m/z* 실측치, 506.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 2H), 6.69-6.51 (m, 1H), 6.34-6.21 (m, 1H), 6.06-

5.97 (m, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.04-3.48 (m, 4H), 2.43-1.98 (m, 5H), 1.42-1.29 (m, 6H).

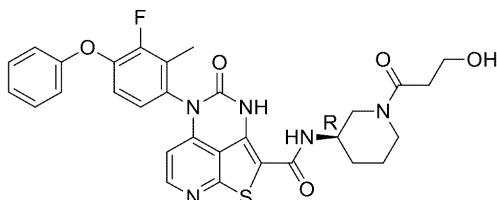
[2248] 실시예 127: (R)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2249]

[2250] 표제 화합물을 실시예 52, 단계 B와 유사한 방법을 이용하여, (R)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.6, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H).

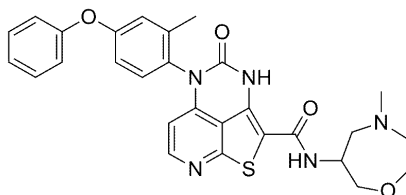
[2251] 실시예 128: (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-하이드록시프로판일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2252]

[2253] DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 18) (80 mg, 0.16 mmol), 3-하이드록시프로판산 (28 mg, 0.31 mmol), 트라이에틸아민 (31 mg, 0.31 mmol) 및 HATU (120 mg, 0.31 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 물을 첨가하여 킨칭하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (32 mg, 35% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 589.6; m/z 실측치, 590.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43-8.23 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.18-6.06 (m, 1H), 4.52-4.07 (m, 2H), 3.95-3.76 (m, 3H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.80-2.47 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.74-1.47 (m, 2H).

[2254] 실시예 129: N-(4-메틸-1,4-옥사제관-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2255]

[2256] 단계 A: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1,4-옥사제관-6-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 6-아미

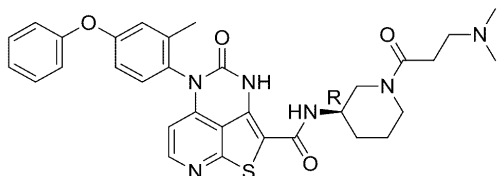
노-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2257]

단계 B: *N*-(4-메틸-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1,4-옥사제판-6-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (259 mg, 0.502 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (2 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (213 mg, 1.00 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL), 물 (30 mL) 및 NH₄OH 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (156 mg, 56.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.99-5.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[2258]

실시예 130: (*R*)-*N*-(1-(3-(다이메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



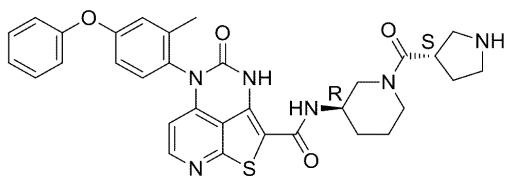
[2259]

[2260]

DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.4 mmol)의 용액에, 3-(다이메틸아미노)프로판산 (95 mg, 0.81 mmol), HATU (230 mg, 0.61 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (105 mg, 0.812 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 EtOAc와 물에 분배하였다. 유기층을 분리하여, 염수로 진탕시키고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (95 mg, 40% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 598.7; m/z 실측치, 599.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32-8.21 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.07-5.97 (m, 1H), 4.47-4.11 (m, 1H), 4.07-3.69 (m, 2H), 3.24-3.03 (m, 3H), 3.02-2.75 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.95-1.53 (m, 3H).

[2261]

실시예 131: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*S*)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2262]

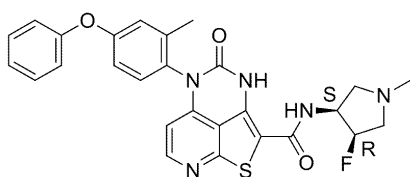
[2263]

단계 A: (*S*)-*tert*-부틸 3-((*R*)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트. DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 300 mg, 0.6 mmol), (3*S*)-1-*tert*-부톡시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산 (260 mg, 1.2 mmol), HATU (456 mg, 1.20 mmol) 및 트라이에틸아민 (120 mg, 1.2 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시킨 다음에, H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (300 mg, 72% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2264] 단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*((*R*)-1-((*S*)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (6 mL) 중의 (*S*)-*tert*-부틸 3-((*R*)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.43 mmol)의 용액에, HCl (37%, 2 mL) 을 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 반응시킨 다음에, 포화 NaHCO₃ 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 고체 (200 mg, 78% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 4.53-4.31 (m, 1H), 4.21-3.86 (m, 2H), 3.75-3.47 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.26-2.68 (m, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 5H), 1.94-1.54 (m, 3H).

[2265] 실시예 132: *N*((3*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

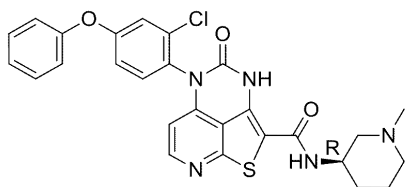


[2266]

[2267] 단계 A: *N*((3*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2268] 단계 B: *N*((3*S*,4*R*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (4 mL) 중의 *N*((3*S*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (126 mg, 0.597 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (100 mg, 95% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₄FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 518.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.26-5.05 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[2269] 실시예 133: (*R*)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*(1-메틸피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



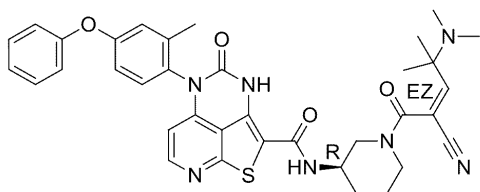
[2270]

[2271] 단계 A: (*R*)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-4-플루오로-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2272] 단계 B: (*R*)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*(1-메틸피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (104 mg, 0.20 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (85 mg, 0.4 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (15 mg, 14% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₄ClN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 534.0; m/z 실측치, 534.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85-8.75 (m, 1H), 8.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.56-1.29 (m, 2H).

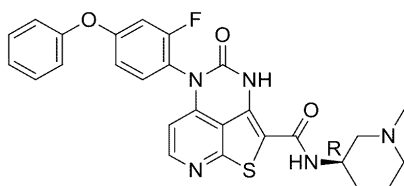
[2273] 실시예 134: (R,Z)-N-(1-(2-시아노-4-(다이메틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2274]

[2275] 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 150 mg, 0.26 mmol), 2-(다이메틸아미노)-2-메틸프로판알 (92 mg, 0.80 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), AcOH (0.1 mL), 다이옥산 (10 mL) 및 4A 분자체 (1 g)를 첨가하여, N₂ 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (103 mg, 52.8% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₆H₃₇N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 663.8; m/z 실측치, 664.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.37 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.92-6.76 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 4.44-3.80 (m, 3H), 3.25-2.87 (m, 2H), 2.49-2.31 (m, 6H), 2.13-2.00 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 6H).

[2276] 실시예 135: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2277]

[2278] 단계 A: 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠. DCM (60 mL) 중의 3-플루오로-4-니트로페놀 (2.33 g, 19.1 mmol), 페닐보론산 (2.00 g, 12.7 mmol), Cu(OAc)₂ (4.624 g, 25.46 mmol) 및 트라이에틸아민 (6.435 g, 63.65 mmol)의 용액에, 분자체 (4A 분말, <50 μm, 2.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체 (2.7 g, 91% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₁₂H₈FN₂O₃에 대한 질량 계산치, 233.20; m/z 실측치, 233.9 [M+H]⁺.

[2279] 단계 B: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠, Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠,

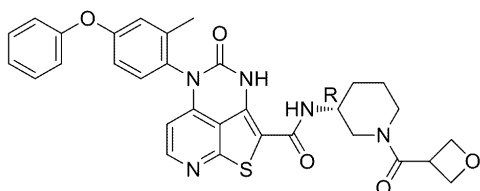
Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로-4-페녹시아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2280]

단계 C: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (10 mL) 중의 (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (212 mg, 1.00 mmol)를 첨가한 다음에, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체 (62 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₄N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 517.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 3H), 7.31-7.14 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 1H).

[2281]

실시예 136: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(옥세탄-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



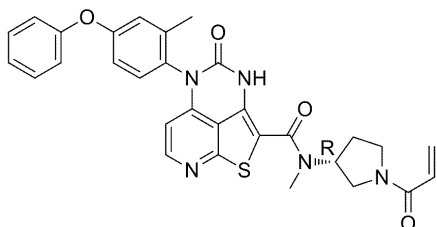
[2282]

[2283]

DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 100 mg, 0.2 mmol), 옥세탄-3-카르복실산 (30 mg, 0.29 mmol), 트리에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol) 및 HATU (150 mg, 0.40 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시켜, H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (48 mg, 41% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 583.7; m/z 실측치, 584.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-d₆): δ 8.41-8.34 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 4H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.04-3.78 (m, 1H), 3.68-3.38 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

[2284]

실시예 137: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2285]

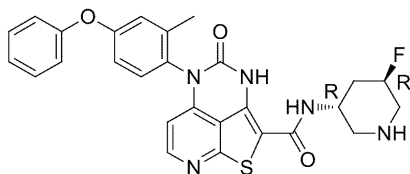
[2286]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.84 (s, 1H), 8.37 - 8.17 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.6

Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 7.03-6.89 (m, 1H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 6.00 - 5.89 (m, 1H), 5.75-5.58 (m, 1H), 4.98 - 4.73 (m, 1H), 3.89 - 3.34 (m, 4H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.29 - 2.09 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

[2287]

실시예 138: *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



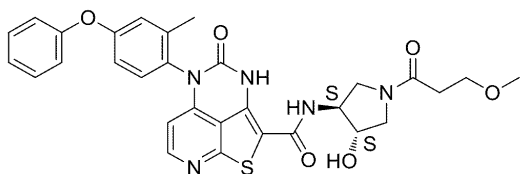
[2288]

[2289]

DMF (3 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (방법 1, 실시예 1, 단계 A-F, 191 mg, 0.458 mmol), *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.458 mmol), 트라이에틸아민 (92 mg, 0.92 mmol) 및 HATU (348 mg, 0.916 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물에 물을 첨가하여 켄칭하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 MeOH (3 mL) 및 HCl (3 mL)에 용해시켜, 용액을 교반하면서 30분간 50℃로 가열하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (80 mg, 31% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 518.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.76-4.54 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.79-2.59 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H).

[2290]

실시예 139: *N*-((3*S*,4*S*)-4-하이드록시-1-(3-메톡시프로판로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



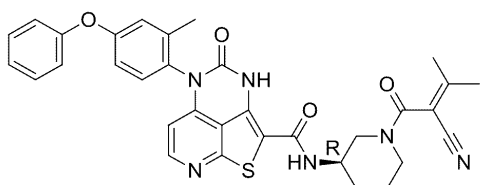
[2291]

[2292]

DMF (3 mL) 중의 *N*-((3*S*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 236) (100 mg, 0.2 mmol), 3-메톡시프로판산 (41 mg, 0.40 mmol), 트라이에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol) 및 HATU (151 mg, 0.398 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하여, 조생성물을 얻어, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (65 mg, 54% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 587.6; m/z 실측치, 588.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3O): δ 8.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.01-3.84 (m, 1H), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

[2293]

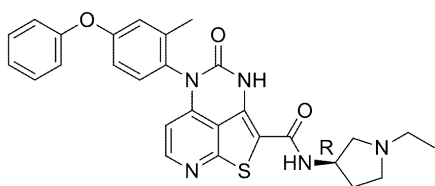
실시예 140: (*R*)-*N*-(1-(2-시아노-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2294]

[2295] DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol) 및 2-시아노-3-메틸부트-2-엔산 (75 mg, 0.60 mmol)의 용액에, HATU (228 mg, 0.600 mmol) 및 트라이에틸아민 (61 mg, 0.60 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (105 mg, 58.0% 수율)로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 606.7; m/z 실측치, 607.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.23 (br, 1H), 8.37-8.25 (m, 1H), 8.21-8.04 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.02-5.87 (m, 1H), 4.39-4.09 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 6H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H).

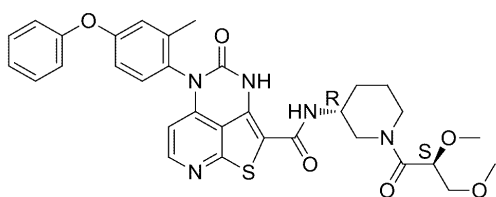
[2296] 실시예 141: (R)-N-(1-에틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2297]

[2298] MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159, 150 mg, 0.31 mmol)의 용액에, 아세트알데히드 (1 mL)를 서서히 첨가하여, 10분간 교반하였다. 그 다음에 $NaBH(OAc)_3$ (127 mg, 0.600 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. NaOH (2 mL)를 첨가하여, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (58 mg, 36% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41-8.31 (m, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.33-6.11 (m, 1H), 6.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.76-4.56 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 3H).

[2299] 실시예 142: N-((R)-1-((S)-2,3-다이메톡시프로판-2-일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



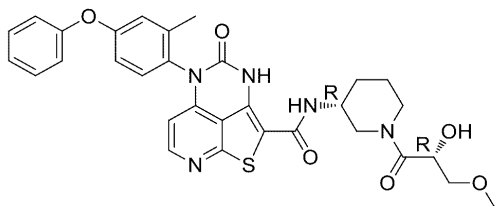
[2300]

[2301] DCM (5 mL) 중의 (S)-2,3-다이메톡시프로판산 (중간체 19) (50 mg, 0.37 mmol)의 용액에, 옥살릴 다이클로라이드 (2 mL)를 첨가하여, 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, DCM (5 mL)에 용해시켰다. 이러한 혼합물을 DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 80 mg, 0.16 mmol) 및 트라이에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol)의 용액에 첨가하여, 실온에서 30분간 반응시켰다. 반응물을 H_2O 로 킨칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (35 mg, 36%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{33}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 615.7; m/z 실측치, 616.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 DMSO- d_6): δ 8.43-8.30 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 4.53-4.36 (m, 3H), 4.34-3.84 (m, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.22-3.03 (m, 1H), 3.01-

2.77 (m, 1H), 2.19-2.11(m, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.78-1.49 (m, 2H).

[2302]

실시예 143: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2-하이드록시-3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2303]

[2304]

단계 A: (2*R*)-옥시란-2-카르복실산, 나트륨염. 빙염욕(ice-salt bath)에서의 MeOH (1 mL) 중의 메틸 (2*R*)-옥시란-2-카르복실레이트 (170 mg, 1.7 mmol)의 용액에, MeOH (2 mL) 중의 NaOH (73 mg, 1.8 mmol)의 용액을 10 분간에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 에테르 (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안 정치시켜, 침전물을 수집하고, 에테르로 세정하여, 진공 중에서 건조시켜, 백색 고체 (170 mg, 92%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2305]

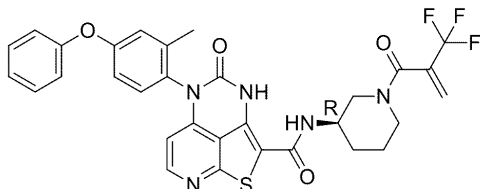
단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((*R*)-1-((*R*)-옥시란-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.40 mmol), (2*R*)-옥시란-2-카르복실산 (89 mg, 0.80 mmol), HATU (115 mg, 0.600 mmol) 및 다이아아소프로필에틸아민 (0.219 mL, 1.20 mmol)의 용액을 실온에서 15분간 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (160 mg, 70% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2306]

단계 C: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2-하이드록시-3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (*R*)-*N*-(1-(사이클로프로판카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.26 mmol)와, MeOH 중의 NaOMe (0.5 M, 9 mL)의 혼합물을 마이크로파관에서 100℃에서 5분간 교반하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (40 mg, 25% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₆S에 대한 질량 계산치, 601.7; m/z 실측치, 602.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.48-4.17 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 2H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.23-3.09 (m, 1H), 3.00-2.79 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 2H).

[2307]

실시예 144: (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(1-(2-(트라이플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



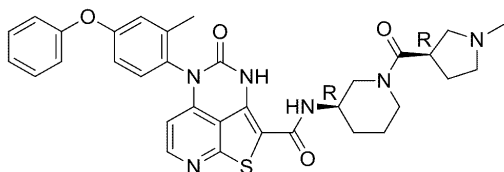
[2308]

[2309]

DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), 2-(트라이플루오로메틸)프로프-2-엔산 (78 mg, 0.56 mmol), HATU (138 mg, 0.364 mmol) 및 다이아아소프로필에틸아민 (72 mg, 0.56 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 먼저 HPLC, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (18 mg, 10% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₆F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 621.6; m/z 실측치, 622.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34-8.27 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.22-6.14 (m, 1H),

6.08-6.03 (m, 1H), 5.99-5.87 (m, 1H), 4.57-4.32 (m, 1H), 4.12-3.78 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 4H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H).

[2310] 실시예 145: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((*R*)-1-((*R*)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



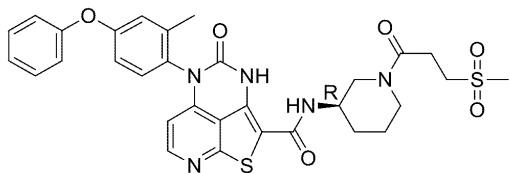
[2311]

[2312] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-((*R*)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트. DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 300 mg, 0.6 mmol), (3*R*)-1-*tert*-부톡시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산 (260 mg, 1.2 mmol), HATU (456 mg, 1.20 mmol) 및 트라이에틸아민 (121 mg, 1.20 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (350 mg, 83% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2313] 단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (5 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-((*R*)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.50 mmol)의 용액에, HCl (37%, 2 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액 (20 mL)을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 고체 (200 mg, 67% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2314] 단계 C: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((*R*)-1-((*R*)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (2 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0.94 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (120 mg, 78% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 610.7; m/z 실험치, 611.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 4.57-4.32 (m, 1H), 4.26-3.81 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.53-3.31 (m, 3H), 3.22-3.00 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 3H), 2.88-2.41 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 5H), 1.93-1.47 (m, 3H).

[2315] 실시예 146: (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

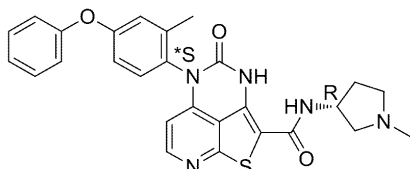


[2316]

[2317] DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 120 mg, 0.22 mmol), 3-메틸설포닐프로판산 (68

mg, 0.45 mmol), HATU (110 mg, 0.29 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (58 mg, 0.45 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 백색 고체 (85 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 633.7; m/z 실측치, 634.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.08-6.04 (m, 1H), 4.44-4.13 (m, 1H), 4.08-3.79 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.08-2.83 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.77-1.52 (m, 2H).

[2318] 실시예 147: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



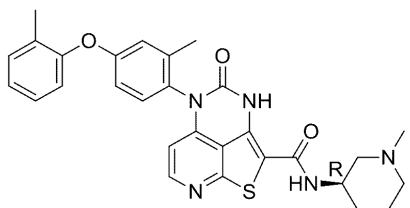
[2319]

[2320] 단계 A: tert-부틸 N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]카르바메이트. MeOH (5 mL) 중의 tert-부틸 N-[(3R)-피롤리딘-3-일]카르바메이트 (500 mg, 2.68 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.4 mL, H_2O 중의 37 wt.%)를 첨가하여, 실온에서 5분간 교반하였다. 그 다음에, 시아노수소화붕소나트륨 (506 mg, 8.05 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 EtOAc 및 H_2O 에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일 (536 mg, 100%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2321] 단계 B: (3R)-1-메틸피롤리딘-3-아민. HCl 및 MeOH (2 M, 2 mL) 중의 tert-부틸 N-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]카르바메이트 (536 mg, 2.84 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (322 mg, 88%)을 얻어, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2322] 단계 C: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H).

[2323] 실시예 148: (R)-5-(2-메틸-4-(o-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2324]

[2325] 단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(o-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 o-크레졸을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피

페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

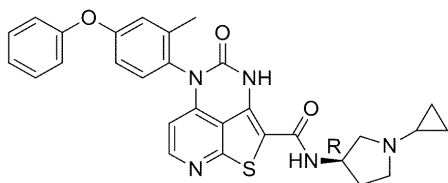
[2326]

단계 B: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*o*-톨릴옥시)페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-(*o*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.16 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (26 mg, 31% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; *m/z* 실측치, 528.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.38-8.27 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.11-6.02 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H).

[2327]

실시예 149: (*R*)-*N*-(1-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2328]

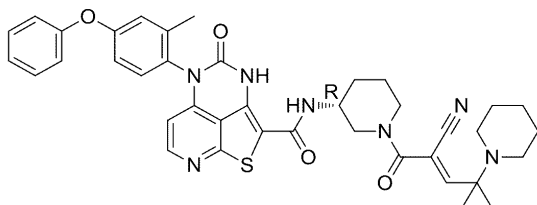
[2329]

MeOH (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159, 200 mg, 0.41 mmol)의 용액에, (1-에톡시사이클로프로폭시)-트라이메틸실란 (209 mg, 1.20 mmol)을 서서히 첨가하여, 10분간 교반한 다음에, NaBH₄CN (77 mg, 1.2 mmol) 및 AcOH (6 mg, 0.1 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. NaOH (2 mL)를 첨가하여, 혼합물을 먼저 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (65 mg, 29% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 525.6; *m/z* 실측치, 526.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.50-9.35 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.18-4.95 (m, 1H), 3.99-3.60 (m, 2H), 3.37-2.92 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 2.4, 3H), 1.51-1.28 (m, 2H), 1.01-0.75 (m, 2H).

[2330]

실시예 150: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(피페리딘-1-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



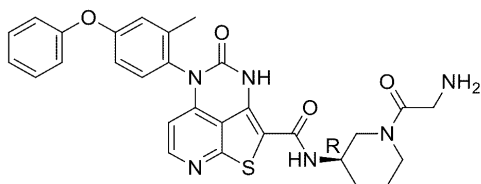
[2331]

[2332]

밀봉관에 (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 150 mg, 0.265 mmol), 2-메틸-2-(1-피페리딜)프로판알 (65 mg, 0.42 mmol), 피페리딘 (30 mg, 0.35 mmol) 및 EtOH (3 mL)를 첨가하여, 관을 밀봉하고, 하룻밤 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (78 mg, 42% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₉H₄₁N₇O₄S에 대한

질량 계산치, 703.9; m/z 실측치, 704.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.94-6.75 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 4.52-3.71 m, 3H), 3.57 - 3.34 (m, 1H), 3.24-2.91 (m, 1H), 2.66-2.41 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 3H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.85-1.53 (m, 6H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 6H).

[2333] 실시예 151: (R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

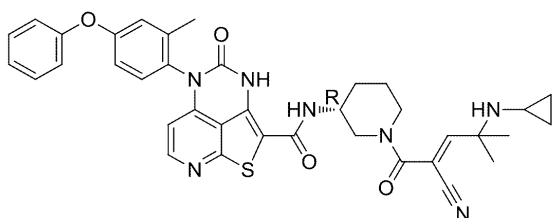


[2334]

[2335] 단계 A: (R)-tert-부틸 (2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)아세트산 (79 mg, 0.45 mmol), HATU (137 mg, 0.360 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.167 mL, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (171 mg, 86% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2336] 단계 B: (R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (R)-tert-부틸 (2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (171 mg, 0.260 mmol) 및 HCl/MeOH (2 M, 3 mL)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (95 mg, 65% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.01 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H).

[2337] 실시예 152: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(사이클로프로필아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2338]

[2339] 단계 A: 3-브로모-3-메틸부탄알. 빙수로 냉각시키면서, Et_2O (3 mL) 중의 3-메틸부탄알 (500 mg, 5.80 mmol)의 용액에, 브롬/다이옥산 착체 (720 mg, 2.90 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 10% $Na_2S_2O_4$ 수용액을 첨가하였다. 실온에서 15분간 교반한 후에, 혼합물을 Et_2O/H_2O 로 추출하여, 유기층을 수집하고, 염수 (10 mL)로 세정하여, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 담황색 액체 (510 mg, 52%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2340] 단계 B: 2-(사이클로프로필아미노)-2-메틸프로판알. Et_2O (10 mL) 중의 3-브로모-3-메틸부탄알 (450 mg, 2.73

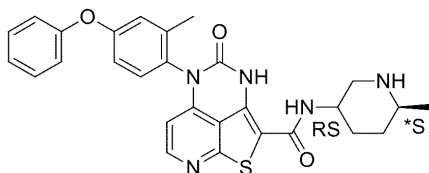
mmol)의 용액에, 사이클로프로판아민 (545 mg, 9.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, Et₂O/물 혼합물로 추출하였다. 유기층을 수집하고, Et₂O로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 담황색 액체 (197 mg, 57%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2341]

단계 C: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(사이클로프로필아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. iPrOH (5 mL) 중의 (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시에 874, 163 mg, 0.288 mmol) 및 2-(사이클로프로필아미노)-2-메틸프로판알 (110 mg, 0.86 mmol)의 용액에, 피페리딘 (0.014 mL, 0.14 mmol)을 첨가하여, 40℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (19 mg, 10% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₇H₃₇N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 675.8; m/z 실측치, 676.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.25-8.18 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.03-5.90 (m, 1H), 4.07-3.81 (m, 2H), 3.64-3.43 (m, 1H), 3.06-3.08 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 5H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.11-0.89 (m, 4H).

[2342]

실시에 153: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



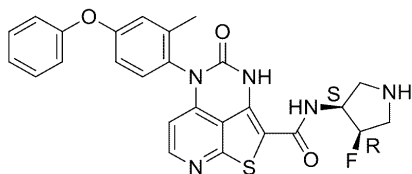
[2343]

[2344]

표제 화합물을 실시에 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 20)를 사용하고, 단계 H에서 MeOH 및 HCl 수용액 대신에 TFA를 사용하여 제조하였다. 실시에 153 및 실시에 173을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (C-18, MeOH/H₂O), 이어서 분취용 TLC에 의해 동일한 반응 혼합물로부터 분리하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.32 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 3H).

[2345]

실시에 154: N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2346]

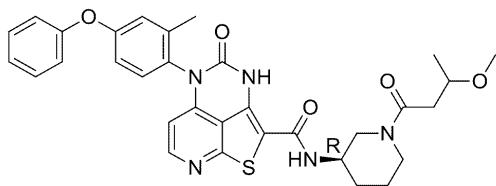
[2347]

표제 화합물을 실시에 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4R)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₂FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 503.5; m/z 실측치, 504.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.37-8.25 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.06-5.96 (m, 1H), 5.39-5.18 (m, 1H), 4.83-4.66 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).

[2348]

실시에 155: N-((3R)-1-(3-메톡시부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-

3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



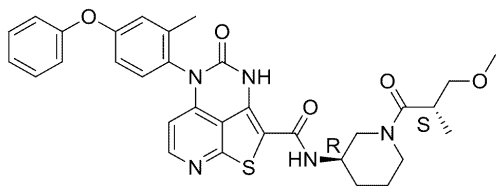
[2349]

[2350]

무수 DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol) 및 3-메톡시부탄산 (265 mg, 0.900 mmol)의 용액에, HATU (342 mg, 0.900 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (156 mg, 1.20 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (41 mg, 23%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{33}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 599.7; m/z 실측치, 600.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.35-8.09 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.49-4.11 (m, 1H), 3.99-3.64 (m, 3H), 3.23-3.16 (m, 3H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.52-1.31 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 3H).

[2351]

실시예 156: N-((R)-1-((S)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



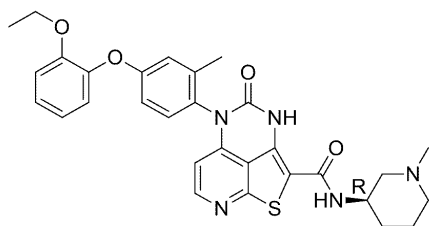
[2352]

[2353]

DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), (2S)-3-메톡시-2-메틸프로판산 (43 mg, 0.36 mmol), HATU (137 mg, 0.360 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.125 mL, 0.897 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (120 mg, 70% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{33}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 599.7; m/z 실측치, 600.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.08 (d, J = 5.5, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.20-3.87 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.15-2.75 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.10-0.99 (m, 3H).

[2354]

실시예 157: (R)-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2355]

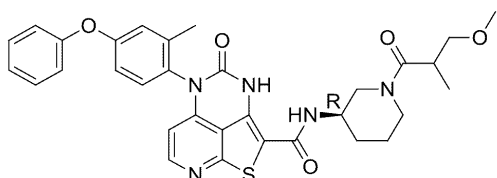
[2356]

단계 A: (R)-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2-에톡시페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오

로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2357] 단계 B: *(R)*-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (10 mL) 중의 *(R)*-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (542 mg, 0.997 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (423 mg, 2.00 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, DCM (50 mL), MeOH (5 mL), 물 (30 mL) 및 NH₄OH 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (90 mg, 26% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 557.7; *m/z* 실측치, 558.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

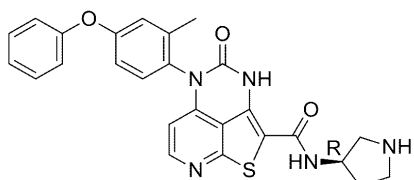
[2358] 실시예 158: *N*-((3*R*)-1-(3-메톡시-2-메틸프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2359]

[2360] DMF (3 mL) 중의 *(R)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869, 110 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 3-메톡시-2-메틸프로판산 (39 mg, 0.33 mmol), HATU (100 mg, 0.26 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.123 mL, 0.880 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (70 mg, 52% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₃N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 599.7; *m/z* 실측치, 600.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.5, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.5, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 4.20-3.88 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.61-1.45 (s, 1H), 1.15-1.01 (m, 3H).

[2361] 실시예 159: *(R)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



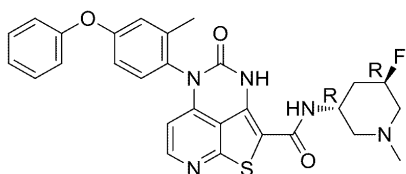
[2362]

[2363] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 485.6; *m/z* 실측치, 486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H),

7.01-6.97 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.44-6.27 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H).

[2364]

실시예 160: *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



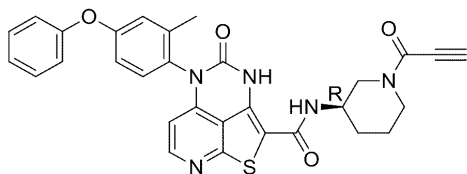
[2365]

[2366]

MeOH (2 mL) 중의 *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 138, 23 mg, 0.044 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (3.2 mg, 0.015 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (21 mg, 86% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실험치, 532.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.76-4.56 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 1H).

[2367]

실시예 161: (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



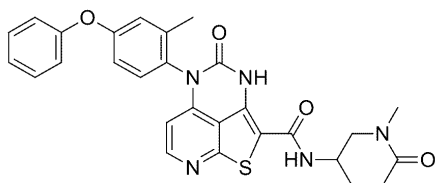
[2368]

[2369]

DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), 프로프-2-인산 (42 mg, 0.60 mmol), HATU (148 mg, 0.390 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (77 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여, 황색 고체 (82 mg, 49% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 551.6; m/z 실험치, 552.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-*d*₆): δ 8.30-8.24 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.98-5.93 (m, 1H), 4.39-3.74 (m, 4H), 3.26-3.05 (m, 1H), 2.86-2.67 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.53-1.33 (m, 1H).

[2370]

실시예 162: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2371]

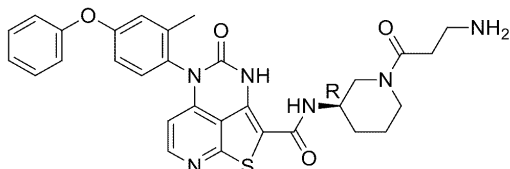
[2372]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 5-아미노-1-메틸피페리딘-2-온을 사용하여

제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36-8.25 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 2H).

[2373]

실시예 163: (R)-N-(1-(3-아미노프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2374]

[2375]

단계 A: 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로판산. N_2 분위기 하에 0°C에서 DCM (50 mL) 중의 3-아미노프로판산 (1.0 g, 11 mmol)의 용액에, DMAP (137 mg, 1.12 mmol) 및 *tert*-부톡시카르보닐 *tert*-부틸 카르보네이트 (3.0 g, 14 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다 (1.5 g, 70% 수율).

[2376]

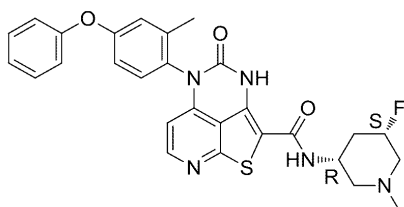
단계 B: (R)-*tert*-부틸 (3-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에, 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로판산 (170 mg, 0.90 mmol), HATU (230 mg, 0.60 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (120 mg, 0.93 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 (50 mg, 25% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2377]

단계 C: (R)-N-(1-(3-아미노프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH (15 mL) 중의 (R)-*tert*-부틸 (3-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바메이트 (50 mg, 0.075 mmol)의 용액에, 진한 HCl (1 mL)을 첨가하여, 실온에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (26 mg, 57% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 4.29-4.06 (m, 1H), 4.05-3.60 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 3H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 3H), 2.05-1.52 (m, 5H).

[2378]

실시예 164: N-((3R,5S)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



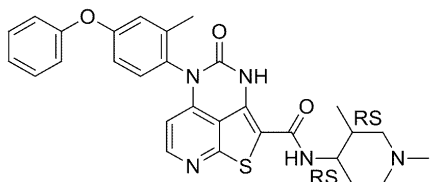
[2379]

[2380]

메탄올 (25 mL) 중의 N-((3R,5S)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 167, 90 mg, 0.16 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%)의 용액에, $NaBH(OAc)_3$ (102 mg, 0.481 mmol)를 첨가하여, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (78 mg, 84% 수율)로서의 표제 화

합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 3H), 7.00–6.95 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 47.4 Hz, 1H), 4.27–4.15 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 – 1.88 (m, 6H), 1.78–1.50 (m, 1H).

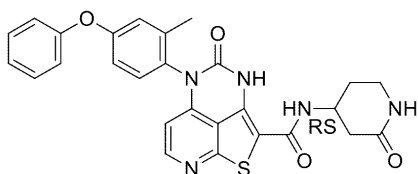
[2381] 실시예 165: *N*-(1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2382]

[2383] 메탄올 (15 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(3-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 172, 90 mg, 0.18 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (111 mg, 0.524 mmol)를 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (71 mg, 77% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.37–8.20 (m, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 3H), 6.99–6.93 (m, 1H), 6.10–5.94 (m, 1H), 4.35–4.15 (m, 0.5H), 3.74 – 3.55 (m, 0.5H), 3.10–2.68 (m, 3H), 2.65–2.37 (m, 3H), 2.35–2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 – 1.70 (m, 3H), 1.08 – 0.91 (m, 3H).

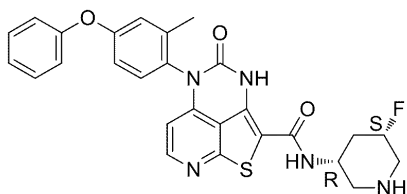
[2384] 실시예 166: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(2-옥소피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2385]

[2386] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 4-아미노피페리딘-2-온을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.46–8.30 (br, 1H), 8.30–8.20 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.34–7.26 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.97–6.92 (m, 1H), 5.93–5.83 (m, 1H), 4.20–4.13 (m, 1H), 3.22–3.13 (m, 2H), 2.45–2.41 (m, 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96–1.91 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 1H).

[2387] 실시예 167: *N*-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

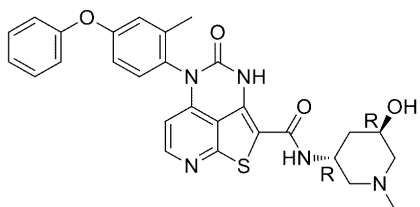


[2388]

[2389] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-

5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 3)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 518.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 0.5H), 4.78 (s, 0.5H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.79-2.51 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.72 (m, 1H).

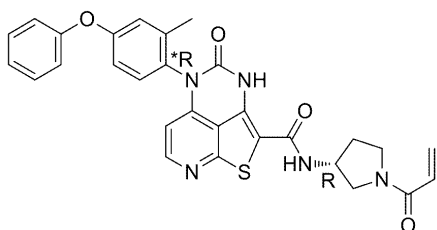
[2390] 실시예 168: *N*-((3*R*,5*R*)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2391]

[2392] DCM (5 mL) 중의 *N*-((3*R*,5*R*)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 179, 80 mg, 0.16 mmol)의 용액을 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%)로 처리하였다. 교반 반응 혼합물에, $NaBH(OAc)_3$ (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지시킨 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (53 mg, 59% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H).

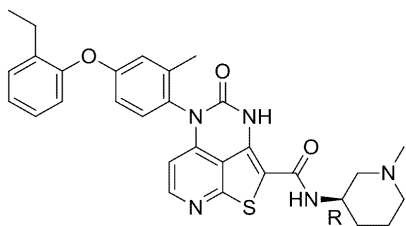
[2393] 실시예 169: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2394]

[2395] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*R* 회전자에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.42-8.25 (m, 2H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 7.24-7.05 (m, 4H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.68-6.48 (m, 1H), 6.13 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.72-5.57 (m, 1H), 4.60-4.32 (m, 1H), 3.91-3.35 (m, 4H), 2.24 - 1.91 (m, 5H).

[2396] 실시예 170: (*R*)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2397]

[2398]

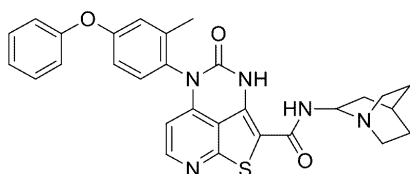
단계 A: (R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2-에틸페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2399]

단계 B: (R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (2 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (60 mg, 0.11 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (70 mg, 0.33 mmol)를 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응물에 H₂O (10 mL)를 첨가하여 퀀칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (51 mg, 82% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI): C₃₀H₃₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 541.7; m/z 실측치, 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21-4.06 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 3H).

[2400]

실시예 171: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(퀴누클리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



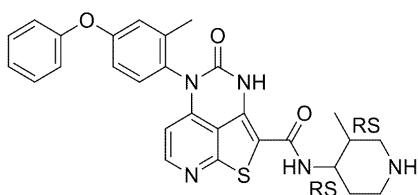
[2401]

[2402]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 DMF 대신에, 3-아미노퀴누클리딘 및 THF를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.42 - 8.08 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.07 (m, 6H), 7.07 - 6.90 (m, 1H), 6.05 - 5.70 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.10 - 2.69 (m, 5H), 2.14 - 1.93 (m, 6H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 1H).

[2403]

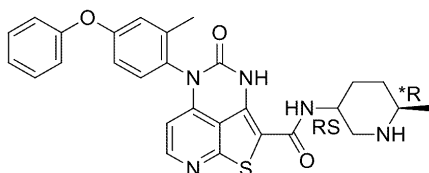
실시예 172: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(3-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2404]

[2405] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 DMF 대신에, *tert*-부틸 4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 THF를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-*d*₆): δ 8.34 - 8.24 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 6.97-6.86 (m, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 4.38 - 4.15 (m, 0.5H), 3.86-3.78 (m, 0.5H), 3.35 - 3.14 (m, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 2H), 2.77-2.62 (m, 0.5H), 2.33 - 2.18 (m, 0.5H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 3H).

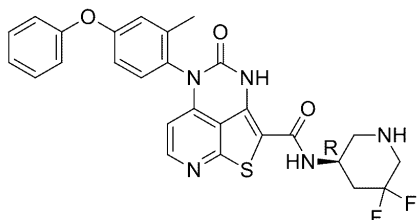
[2406] 실시예 173: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((6*R*)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2407]

[2408] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 벤질 5-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 20)를 사용하고, 단계 H에서 MeOH 및 HCl 수용액 대신에 TFA를 사용하여 제조하였다. 실시예 153 및 실시예 173을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (C-18, MeOH/H₂O), 이어서 분취용 TLC에 의해 동일한 반응 혼합물로부터 분리하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.33 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 5H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 3H).

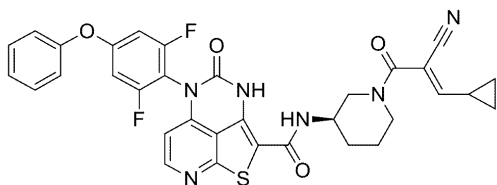
[2409] 실시예 174: (*R*)-*N*-(5,5-다이플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2410]

[2411] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (5*R*)-5-아미노-3,3-다이플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 535.6; m/z 실측치, 535.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H).

[2412] 실시예 175: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2413]

[2414]

단계 A: 1,3-다이플루오로-2-니트로-5-페녹시벤젠. CH_3CN (45 mL) 중의 3,5-다이플루오로-4-니트로페놀 (중간체 26) (493 mg, 2.82 mmol)의 용액에, (2-트라이메틸실릴페닐) 트라이플루오로메탄설포네이트 (1.0 mL, 4.2 mmol), 이어서 플루오르화세슘 (1.28 g, 8.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다 (아르곤 니들 인렛 (argon needle inlet)). 반응 혼합물을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하여, 수상을 Et_2O (50 mL)로 1회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일 매스 (450.7 mg, 64%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2415]

단계 B: 2,6-다이플루오로-4-페녹시아닐린: 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 1,3-다이플루오로-2-니트로-5-페녹시벤젠을 사용하여 제조하였다.

[2416]

단계 C: 2-클로로-4-(2,6-다이플루오로-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2,6-다이플루오로-4-페녹시아닐린을 사용하여 제조하였다.

[2417]

단계 D: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트. 20 mL 마이크로파 바이알에, (*R*)-1-boc-3-아미노피페리딘 (5.0 g, 25 mmol)을 주입하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기시키고, 다시 아르곤으로 3회 충전하였다. 메틸 2-메르캅토아세테이트 (6.7 mL, 170 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하여, 오일 욕에서 150°C로 가열하였다. 1시간 35분 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일 (6.15 g, 90%)을 얻었다.

[2418]

단계 E: (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-4-(2,6-다이플루오로-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (580 mg, 1.6 mmol)을 포함하는 밀봉관에, 다이옥산 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 0.56 M 용액 (3.5 mL, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 갈색 현탁액을 오일욕에서 15분간 아르곤 하에서의 밀봉관에서 150°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

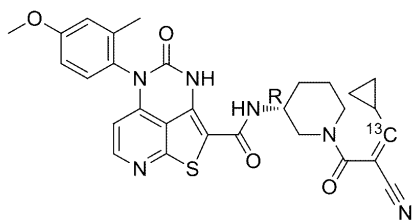
[2419]

단계 F: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 다이옥산 (3.5 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (966 mg, 1.62 mmol)의 용액에, CDI (1.05 g, 6.49 mmol)를 첨가하여, 오일욕에서 10분간 150°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 고체 (562 mg, 56%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2420]

단계 G: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. THF (2 mL) 중의 (*R*)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 235) (28.6 mg, 0.0548 mmol)의 현탁액을 초음파 처리하여, 유상 현탁액을 얻었다. 이러한 현탁액에, 트라이에틸아민 (11 μL , 0.082 mmol), 이어서 CHCl_3 중의 (*E*)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-에노일 클로라이드 (중간체 23) (0.060 mmol)의 용액 (상기 단계 H로부터)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 HPLC로 정제하여, 백색 고체 (17.9 mg, 51%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 640.7; m/z 실측치, 641.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.42 - 9.68 (m, 1H), 8.45 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.39 - 7.55 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.70 (d, J =

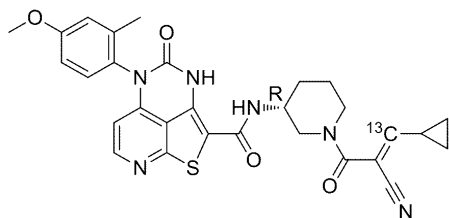
[2421]



[2422]

[2424]

[2425]



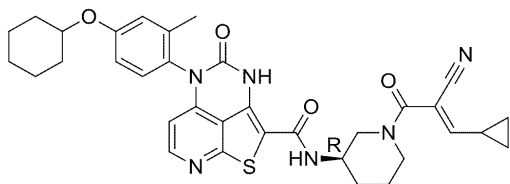
[2426]

[2427]

1.61 (m, 1H), 1.503-1.43(m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 1H).

[2428]

실시예 178: *(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*.



[2429]

[2430]

단계 A: 2-클로로-4-[4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴. THF (20 mL) 중의 2-클로로-4-(4-하이드록시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 14) (1.0 g, 3.8 mmol), 사이클로헥산올 (1.16 g, 11.6 mmol) 및 PPh_3 (1.5 g, 5.7 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에, DIAD (1.17 g, 5.79 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (400 mg, 30% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2431]

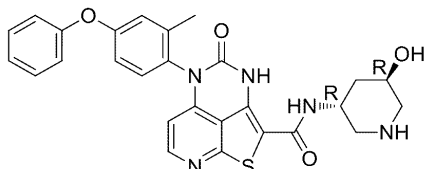
단계 B: *(R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-[4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2432]

단계 C: *(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*. DMF (3 mL) 중의 *(R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드* (100 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에, *(E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산* (중간체 17) (43 mg, 0.31 mmol), HATU (120 mg, 0.32 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (67 mg, 0.52 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 (26 mg, 16% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 624.8; m/z 실험치, 625.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.22-7.14(m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.60-6.48 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.11-3.94 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.94-1.65 (m, 5H), 1.64-1.26 (m, 10H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.06-0.77 (m, 2H).

[2433]

실시예 179: *N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*.



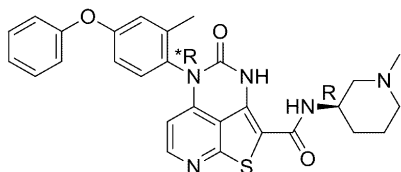
[2434]

[2435]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 4)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실험치, 516.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29-7.23(m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.12 (s,

3H), 2.07-1.87 (m, 2H).

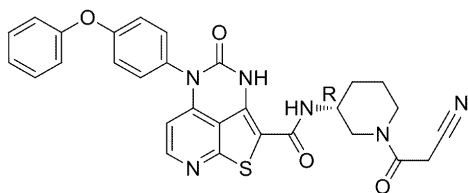
[2436] 실시예 180: (*R*)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2437]

[2438] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (**R* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3*R*)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실험치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 5.6$, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H).

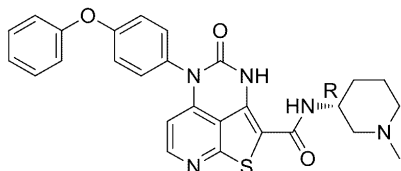
[2439] 실시예 181: (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2440]

[2441] Ar 하에 교반 막대를 구비한 오븐 건조된 마이크로파 바이알에, THF (2.1 mL) 중의 (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860, 313.4 mg, 0.523 mmol), 시아노아세트산 (72 mg, 0.84 mmol), HATU (258 mg, 0.680 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.147 mL, 1.04 mmol)을 첨가하여, 마이크로웨이브에서 5분간 100°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (203 mg, 58% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 552.6; m/z 실험치, 553.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.42 - 8.24 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.24 - 7.05 (m, 5H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.60 (m, 4H), 3.23 - 2.68 (m, 2H), 2.16 - 1.48 (m, 4H).

[2442] 실시예 182: (*R*)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

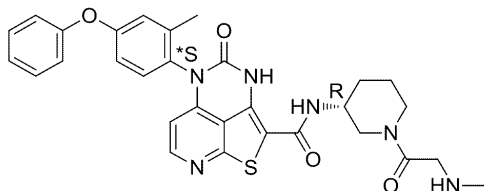


[2443]

[2444] Ar 하에 교반 막대를 구비한 오븐 건조된 마이크로파 바이알에, (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860, 69.5 mg, 0.143 mmol), 시아노수소화붕소나트륨 (19.7 mg, 0.313 mmol) 및 MeOH (3 mL)를 첨가하여, 빙욕에서 0°C로 냉각시켰다. 그 다음에, 시린지를 통해 포름알데히드 수용액 (0.01 mL, H_2O 중의 37 wt.%)을 첨가하여, 실온으로 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, HPLC로 정제하여, 백색 승설상 고체 (25.3 mg, 35% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량

계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.24 - 7.03 (m, 6H), 6.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 1H), 2.99 - 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.41 (m, 4H).

[2445] 실시예 183: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

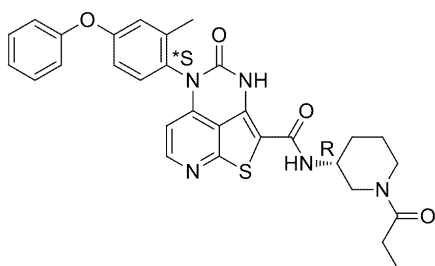


[2446]

[2447] 단계 A: (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트. (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 30 mg, 0.056 mmol), 2-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산 (중간체 21) (16 mg, 0.085 mmol), HATU (28 mg, 0.074 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.031 mL, 0.22 mmol)의 용액에, DMF (1.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2448] 단계 B: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. HCl/MeOH (2 M, 2 mL) 중의 (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (25 mg, 0.037 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, pH를 포화 $NaHCO_3$ 로 pH >7로 조절하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (5 mg, 24% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.16-8.07 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.90-5.75 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 3H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H).

[2449] 실시예 184: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

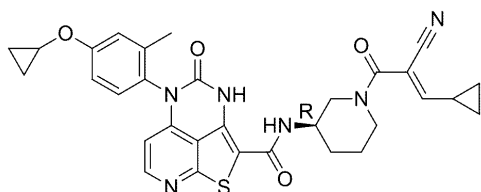


[2450]

[2451] DCM (15 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 30 mg, 0.06 mmol), 트라이에틸아민 (15 mg, 0.015 mmol) 및 프로파노일 프로파노에이트 (15 mg, 0.12 mmol)의 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (19 mg, 57% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.09-6.01 (m, 1H), 4.54-3.83 (m, 3H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 1H), 2.59-2.36 (m, 2H),

2.15-2.09 (m, 3H), 2.09- 2.00 (m, 1H), 1.91-1.51 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H).

[2452] 실시예 185: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



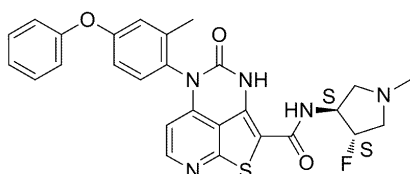
[2453]

[2454] 단계 A: 4-사이클로프로폭시-2-메틸-1-니트로벤젠. 표제 화합물을 실시예 33, 단계 A의 방법을 이용하여, 2-요오도프로판 대신에 브로모사이클로프로판을 사용하여 제조하였다.

[2455] 단계 B: (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 4-사이클로프로폭시-2-메틸-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2456] 단계 C: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.17 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (48 mg, 0.35 mmol), HATU (85 mg, 0.22 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (44 mg, 0.35 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 백색 고체 (27 mg, 27% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.01-0.91 (m, 1H), 0.87-0.77 (m, 3H), 0.75-0.69 (m, 2H).

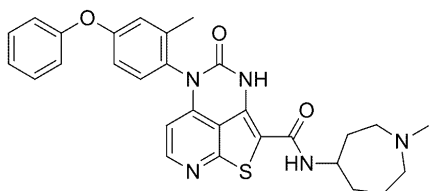
[2457] 실시예 186: N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2458]

[2459] MeOH (5 mL) 중의 N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 218, 100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0.597 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (86 mg, 80% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₄FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 518.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.39-5.18 (m, 1H), 4.66-4.51 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[2460] 실시예 187: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2461]

[2462]

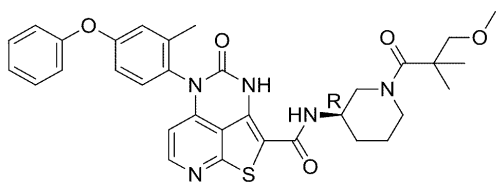
단계 A: *N*-(아제판-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 4-아미노아제판-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2463]

단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸아제판-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (5 mL) 중의 *N*-(아제판-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.4 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (124 mg, 0.585 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (70 mg, 68% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.24 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 5H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H).

[2464]

실시예 188: *(R)*-*N*-(1-(3-메톡시-2,2-다이하이드로프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



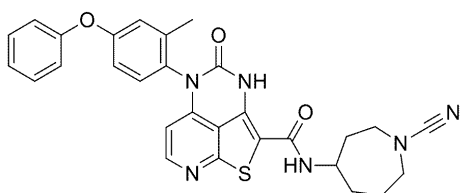
[2465]

[2466]

DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 110 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 3-메톡시-2,2-다이하이드로프로판산 (44 mg, 0.33 mmol), HATU (100 mg, 0.26 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.123 mL, 0.880 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (50 mg, 36% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 613.7; m/z 실측치, 614.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.6, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.30 (s, 6H).

[2467]

실시예 189: *N*-(1-시아노아제판-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



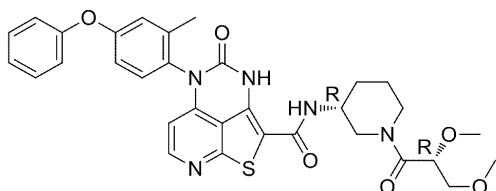
[2468]

[2469]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-

5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 4-아미노아제판-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 브로모시아나이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 538.6; m/z 실측치, 539.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.85-1.69 (m, 2H).

[2470] 실시예 190: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2471]

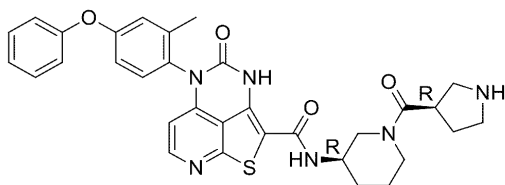
[2472] 단계 A: 메틸 (2*R*)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노에이트. 실온에서 MeOH (1 mL) 중의 메틸 사이클로프로판카르복실레이트 (1.0 g, 9.8 mmol)의 용액에, $Mg_2(SO_3CF_3)_2$ (4.05 g, 11.7 mmol)를 첨가하여, 16시간 동안 40℃로 가온시켰다. 반응 혼합물을 여과하여, DCM으로 세정하고, 농축 건조시켜, 무색 오일 (900 mg, 69%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2473] 단계 B: 메틸 (2*R*)-2,3-다이메톡시프로파노에이트. 실온에서 DCM (10 mL) 중의 메틸 (2*R*)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노에이트 (900 mg, 6.7 mmol)의 용액에, 요오드화메틸 (1.90 g, 13.4 mmol) 및 Ag_2O (2.32 g, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 40℃로 가온시키고, 여과하여, DCM으로 세정하고, 농축 건조시켜, 무색 오일 (400 mg, 40%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2474] 단계 C: (2*R*)-2,3-다이메톡시프로판산. 다이메톡시메탄 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 메틸 (2*R*)-2,3-다이메톡시프로파노에이트 (400 mg, 2.7 mmol), $LiOH \cdot H_2O$ (454 mg, 10.8 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. pH를 pH <7로 조절하여, DCM으로 추출하고, 농축시켜, DCM을 제거하고, 다이메톡시메탄 중의 용액 (3.0 g)으로서 무색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2475] 단계 D: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (5 mL) 중의 (2*R*)-2,3-다이메톡시프로판산 (50 mg, 0.37 mmol)의 용액에, 옥살릴 다이클로라이드 (2 mL)를 첨가하여, 60℃에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, DCM (5 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 DCM (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869, 80 mg, 0.16 mmol) 및 트라이에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol)의 용액에 첨가하여, 실온에서 30분간 반응시켰다. 반응물을 H_2O 로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (30 mg, 30%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{33}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 615.7; m/z 실측치, 616.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41-8.27 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 4.68-4.47 (m, 3H), 4.41-3.89 (m, 3H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.52-3.12 (m, 1H), 3.01-2.77 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.78-1.49 (m, 2H).

[2476] 실시예 191: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2477]

[2478]

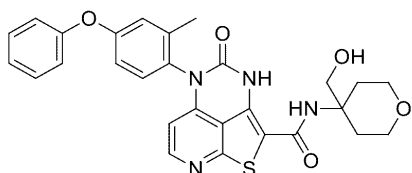
단계 A: (R)-tert-부틸 3-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 300 mg, 0.60 mmol), (3R)-1-tert-부톡시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산 (258 mg, 1.20 mmol), HATU (456 mg, 1.20 mmol) 및 트라이에틸아민 (121 mg, 1.20 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (350 mg, 83% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2479]

단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (5 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.50 mmol)의 용액에, HCl (37%, 2 mL)을 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액 (20 mL)을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 고체 (200 mg, 67% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.13-6.03 (m, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 4.24-3.87 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 3H), 3.09-2.62 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 5H), 1.92-1.50 (m, 3H).

[2480]

실시예 192: N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



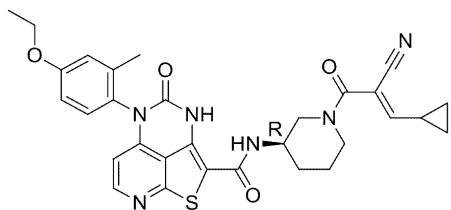
[2481]

[2482]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (4-아미노테트라하이드로피란-4-일)메탄올을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₆N₄O₅S에 대한 질량 계산치, 530.6; m/z 실측치, 531.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.14 (s, 1H), 8.35-8.23 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 5.08-4.90 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 6H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.68-1.56 (m, 2H).

[2483]

실시예 193: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2484]

[2485]

단계 A: 4-에톡시-2-메틸-1-니트로벤젠. DMF (25 mL) 중의 3-메틸-4-니트로페놀 (5.0 g, 33 mmol)과 K_2CO_3 (13.6 g, 98.6 mmol)의 혼합물에, 브로모에탄 (8.9 g, 82 mmol)을 첨가하여, 반응물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하여, 황색 고체를 침전시켰다. 침전물을 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (4.5 g, 76% 수율)을 얻었다.

[2486]

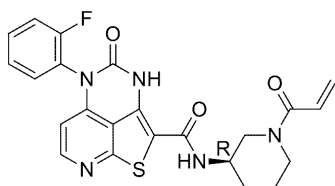
단계 B: (R)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 4-에톡시-2-메틸-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2487]

단계 C: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.22 mmol)의 교반 현탁액에, (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (36 mg, 0.26 mmol), HATU (100 mg, 0.26 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (60 mg, 0.46 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하여, 염수로 진탕시키고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 (73 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01-6.94(m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.60-6.47 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 1H), 4.27-3.88 (m, 5H), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 3H), 2.09-1.49 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.25-1.13 (m, 2H), 1.04-0.70 (m, 2H).

[2488]

실시예 194: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



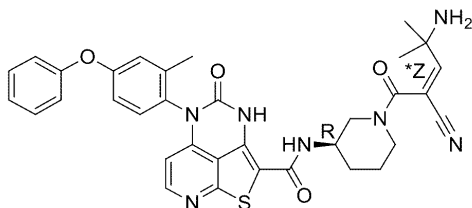
[2489]

[2490]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 465.5; m/z 실측치, 466.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24-8.03 (m, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.87-6.64 (m, 1H), 6.15-5.97 (m, 2H), 5.65 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.55-4.11 (m, 1H), 4.10-3.88 (m, 1H), 3.79-3.69 (br, 1H), 3.14-2.90 (m, 1H), 2.83-2.57 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 2H), 1.52-1.29 (m, 1H).

[2491]

실시예 195: (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2492]

[2493]

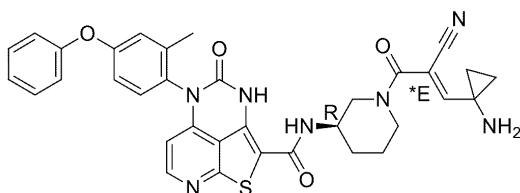
단계 A: (R,Z)-tert-부틸 (4-시아노-2-메틸-5-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시에 874, 300 mg, 0.53 mmol), tert-부틸 N-(1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)카르바메이트 (297 mg, 1.59 mmol), 피페리딘 (0.5 mL), 아세트산 (0.2 mL), 다이옥산 (15 mL) 및 4A 분자체 (1 g)의 용액을 플라스크에 첨가하여, N₂ 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (188 mg, 48.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2494]

단계 B: (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (5 mL) 중의 (R,Z)-tert-부틸 (4-시아노-2-메틸-5-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (188 mg, 0.255 mmol)의 용액에, 진한 HCl (5 mL)을 첨가하여, 실온에서 10분간 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고 DCM으로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (151 mg, 90.6% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 635.7; m/z 실측치, 636.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28-8.20 (m, 1H), 7.83-7.63 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 4.30-3.73 (m, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 6H).

[2495]

실시에 196: (R,E)-N-(1-(3-(1-아미노사이클로프로필)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2496]

[2497]

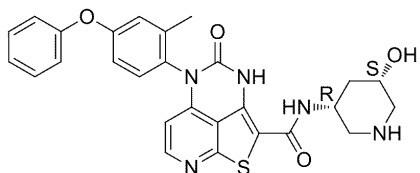
단계 A: (R,E)-tert-부틸 (1-(2-시아노-3-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)사이클로프로필)카르바메이트. ((R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시에 874, 150 mg, 0.26 mmol), tert-부틸 N-(1-포르밀사이클로프로필)카르바메이트 (147 mg, 0.795 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), 아세트산 (0.1 mL), 다이옥산 (10 mL) 및 4A 분자체(1 g)의 용액을 N₂ 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (153 mg, 78.5% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2498]

단계 B: (R,E)-N-(1-(3-(1-아미노사이클로프로필)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (4 mL) 중의 (R,E)-tert-부틸 (1-(2-시아노-3-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)사이클로프로필)카르바메이트 (153 mg, 0.21 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하여, 실온에서 20분간 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하여, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로

정제하여, 갈색 고체 (68 mg, 51% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{31}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 633.7; m/z 실험치, 634.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.36-8.18 (m, 1H), 7.59-7.18 (m, 4H), 7.18-6.85 (m, 5H), 6.03-5.84 (m, 1H), 4.66-4.39 (m, 1H), 4.12-3.69 (m, 2H), 3.07-2.67 (m, 2H), 2.10-1.77 (m, 6H), 1.77-1.48 (m, 3H), 1.39-1.11 (m, 2H).

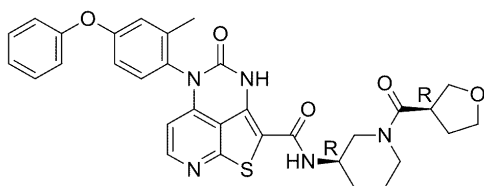
[2499] 실시예 197: *N*-((3*R*,5*S*)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2500]

[2501] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H를 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 2)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실험치, 516.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.27 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H).

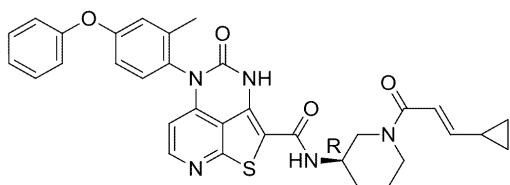
[2502] 실시예 198: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*R*)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2503]

[2504] DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 90 mg, 0.18 mmol), (3*R*)-테트라하이드로푸란-3-카르복실산 (88 mg, 0.76 mmol), HATU (168 mg, 0.44 mmol) 및 트라이에틸아민 (45 mg, 0.45 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물에 H_2O (10 mL)를 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (52 mg, 48% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 597.7; m/z 실험치, 598.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.27 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 4.52-4.29 (m, 1H), 4.21-3.79 (m, 6H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 1H), 2.39-2.14 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.88-1.50 (m, 3H).

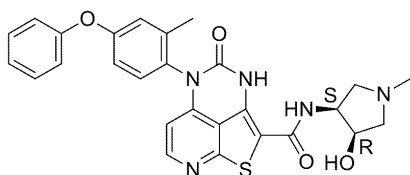
[2505] 실시예 199: (*R,E*)-*N*-(1-(3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2506]

[2507] 무수 DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 100 mg, 0.2 mmol) 및 (*E*)-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (500 mg, 4.5 mmol)의 용액에, HATU (228 mg, 0.600 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (130 mg, 1.0 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (41 mg, 34% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 593.7; m/z 실측치, 594.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.51-9.41 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.52-6.33 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 4.01-3.78 (m, 1H), 3.63-3.27 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 5H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.76-0.42 (m, 2H).

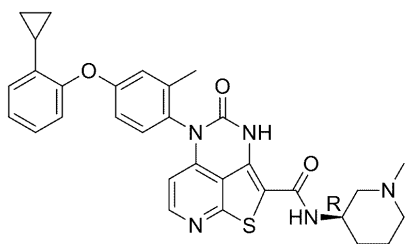
[2508] 실시예 200: *N*-((3*S*,4*R*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2509]

[2510] MeOH (5 mL) 중의 *N*-((3*S*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 241, 100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%)의 용액에, $NaBH(OAc)_3$ (127 mg, 0.597 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (53 mg, 50% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실측치, 516.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33-8.17 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.04-5.93 (m, 1H), 4.57-4.37 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[2511] 실시예 201: (*R*)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2512]

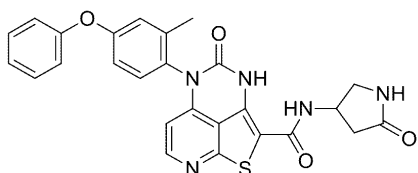
[2513] 단계 A: (*R*)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2-사이클로프로필페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2514] 단계 B: (*R*)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 (*R*)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (30 mg, 1.0 mmol, H_2O 중의 37 wt.%)를 첨가하고, 실온에서 10분간 교반한 후에, $NaBH(OAc)_3$ (78 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안

교반한 다음에, pH를 2 M NaOH 수용액으로 pH >7로 조절하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (45 mg, 44% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 553.7; m/z 실측치, 554.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.24 (d, J = 5.5, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 2H), 7.02-6.89 (m, 3H), 6.86-6.76 (m, 1H), 5.89 (d, J = 5.5, 1H), 4.06-3.93 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.67-0.57 (m, 2H).

[2515]

실시예 202: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



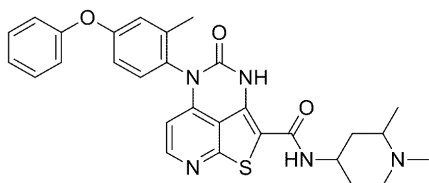
[2516]

[2517]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 4-아미노피롤리딘-2-온을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 500.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD와 DMSO-d₆의 혼합물): δ 8.25-8.16 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 7.01-7.98 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.01 (s, 3H).

[2518]

실시예 203: N-(1,2-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



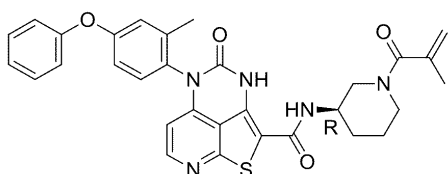
[2519]

[2520]

MeOH (30 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 258, 150 mg, 0.29 mmol) 및 포름알데히드 (0.6 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (186 mg, 0.878 mmol)를 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (110 mg, 71% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD 및 DMSO-d₆): δ 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.97-6.85 (m, 1H), 5.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.64 (m, 2H), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.43-1.28 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[2521]

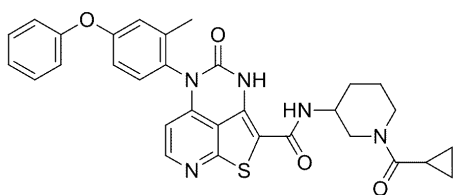
실시예 204: (R)-N-(1-메타크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2522]

[2523] DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), 2-메틸프로프-2-엔산 (52 mg, 0.60 mmol), HATU (148 mg, 0.390 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (77 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 갈색 고체 (105 mg, 66.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 568.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.27-8.22 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 5.17-4.93 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.08-2.62 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H).

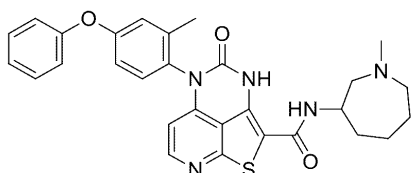
[2524] 실시예 205: N-(1-(사이클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2525]

[2526] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-(사이클로프로필카르보닐)-3-피페리딘아민 HCl을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 568.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 63.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 38.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.95 - 1.08 (m, 3H), 0.99 - 0.69 (m, 4H).

[2527] 실시예 206: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



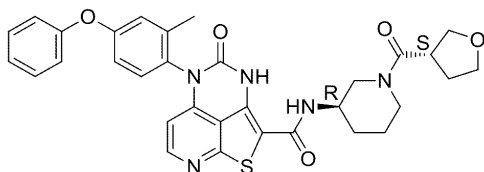
[2528]

[2529] 단계 A: N-(아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 3-아미노아제판-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2530] 단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH 중의 N-(아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (124 mg, 0.585 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (70 mg, 63% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.83 (m, 4H),

1.74-1.62 (m, 1H).

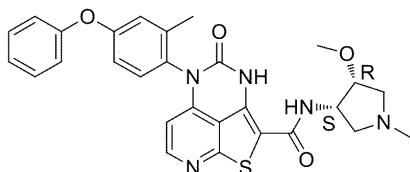
[2531] 실시예 207: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*S*)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2532]

[2533] DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 120 mg, 0.24 mmol), (*S*)-테트라하이드로푸란-3-카르복실산 (100 mg, 0.86 mmol), HATU (150 mg, 0.40 mmol) 및 트라이에틸아민 (80 mg, 0.79 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (57 mg, 40% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₁N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 597.7; m/z 실측치, 598.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32-8.27 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.19-7.09 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.04-5.98 (m, 1H), 4.60-4.31 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 4H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.15-2.92 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 6H), 1.89-1.73 (m, 1H), 1.73-1.41 (m, 2H).

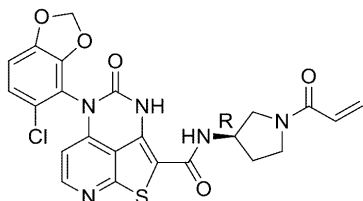
[2534] 실시예 208: *N*-((3*S*,4*R*)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2535]

[2536] MeOH (5 mL) 중의 *N*-((3*S*,4*R*)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 211, 100 mg, 0.19 mmol) 및 포름알데히드 (0.4 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (123 mg, 0.582 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (54 mg, 52% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-*d*₆): δ 8.23 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.94-6.85 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[2537] 실시예 209: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(5-클로로벤조[*d*][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

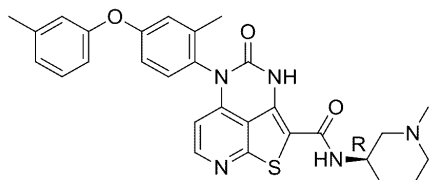


[2538]

[2539] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 및 2-

클로로-4-요오도피리딘-3-카르보닐트릴 대신에 5-클로로-1,3-벤조다이옥솔-4-아민 및 2,4-다이클로로피리딘-3-카르보닐트릴을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{18}ClN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 511.9; m/z 실측치, 512.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70-6.52 (m, 1H), 6.32-6.23 (m, 2H), 6.13-6.07 (m, 2H), 5.82-5.67 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.01-3.51 (m, 4H), 2.40-2.21 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 1H).

[2540] 실시예 210: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*m*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

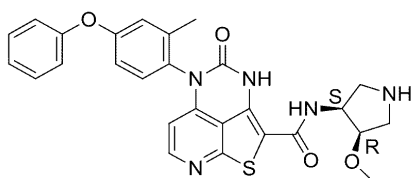


[2541]

[2542] 단계 A: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*m*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 *m*-크레졸을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2543] 단계 B: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*m*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-(*m*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (88 mg, 0.17 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (73 mg, 0.34 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)로 희석하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (62 mg, 65% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H).

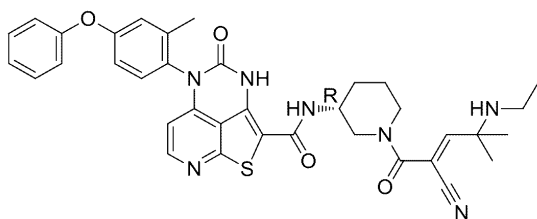
[2544] 실시예 211: *N*-((3*S*,4*R*)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2545]

[2546] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 A 내지 H를 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 11)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실측치, 516.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

[2547] 실시예 212: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(에틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2548]

[2549] 단계 A: 3-브로모-3-메틸부탄알. 빙수로 냉각시키면서, Et₂O (10 mL) 중의 3-메틸부탄알 (1.0 g, 12 mmol)의 용액에, 브롬-1,4-다이옥산 착체 (1.44 g, 5.81 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 10% Na₂S₂O₄ 수용액을 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 액체 (1.1 g, 56%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2550]

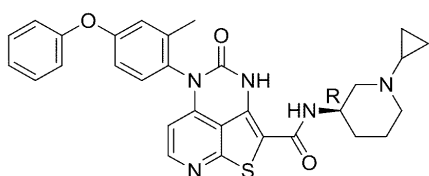
단계 B: 3-(에틸아미노)-3-메틸부탄알. 빙수로 냉각시키면서, Et₂O (10 mL) 중의 3-브로모-3-메틸부탄알 (650 mg, 3.94 mmol)의 용액에, 에틸 아민 (0.773 mL, 11.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켜, 잔류물을 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2551]

단계 C: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(에틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. CH₃CN (5 mL) 중의 (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 98 mg, 0.17 mmol), 3-(에틸아미노)-3-메틸부탄알 (60 mg, 0.52 mmol) 및 피페리딘 (0.0085 mL, 0.086 mmol)의 용액을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하여, 농축 건조시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (20 mg, 17% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₆H₃₇N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 663.8; m/z 실측치, 664.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.12-8.03 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H).

[2552]

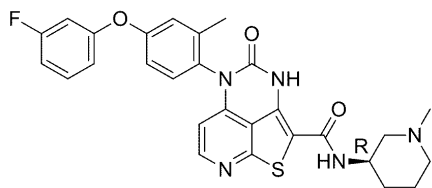
실시예 213: (R)-N-(1-사이클로프로필피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2553]

[2554] MeOH (10 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol), (1-에톡시사이클로프로폭시)트라이메틸실란 (209 mg, 1.20 mmol), NaBH₃CN (38 mg, 0.60 mmol) 및 아세트산 (2 방울)의 용액을 하룻밤 동안 55℃로 가열하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (76 mg, 41% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 2H), 0.71-0.59 (m, 4H).

- [2555] 실시예 214: (R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

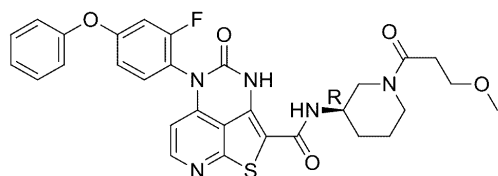


[2556]

- [2557] 단계 A: (R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 3-플루오로페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

- [2558] 단계 B: (R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (96 mg, 0.19 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (78 mg, 0.37 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하여, 유기층을 수집하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (58 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 1H).

- [2559] 실시예 215: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2560]

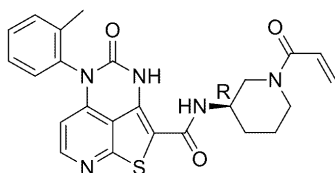
- [2561] 단계 A: 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠. DCM (60 mL) 중의 3-플루오로-4-니트로페놀 (2.0 g, 13 mmol), 페닐보론산 (2.33 g, 19.1 mmol), Cu(OAc)₂ (4.62 g, 25.5 mmol) 및 트라이에틸아민 (6.44 g, 6.37 mmol)의 용액에, 4A 분자체 (분말 <50 μm, 2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 여과하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (2.7 g, 91% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

- [2562] 단계 B: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 2-플루오로-1-니트로-4-페녹시벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

- [2563] 단계 C: (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (4 mL) 중의 (R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.30 mmol), 3-메톡시프로판산 (27 mg, 0.26 mmol), HATU (227 mg, 0.596 mmol) 및 트라이에틸아민 (60 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼

크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (103 mg, 58.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 589.6; m/z 실험치, 590.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22-7.89 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.08 (m, 1H), 3.97-3.62 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 3H), 3.05-2.80 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 3H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.81-1.51 (m, 2H), 1.49-1.26 (m, 1H).

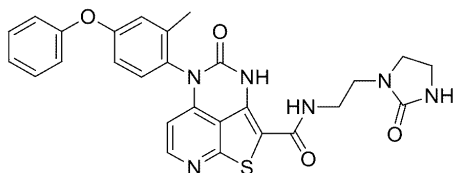
[2564] 실시예 216: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(*o*-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2565]

[2566] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 461.5; m/z 실험치, 462.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.5, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.86-6.71 (m, 1H), 6.25-6.14 (m, 1H), 5.96 (d, J = 5.5, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 4.56-4.26 (m, 1H), 4.21-3.90 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.80-1.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

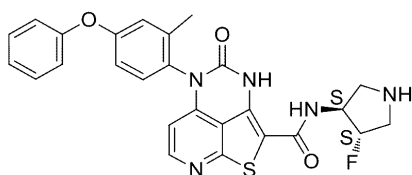
[2567] 실시예 217: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2568]

[2569] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-(2-아미노에틸)이미다졸리딘-2-온을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 528.6; m/z 실험치, 528.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.56 - 3.40 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).

[2570] 실시예 218: N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

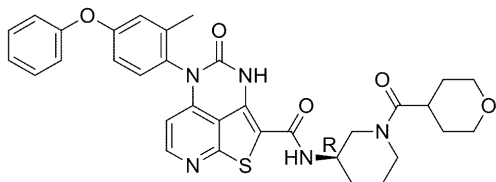


[2571]

[2572] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 503.5;

m/z 실측치, 504.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.12-.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.28-5.11 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

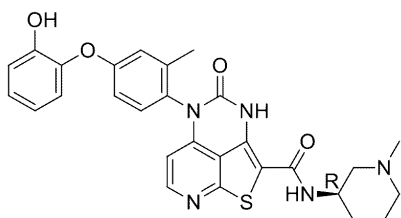
[2573] 실시예 219: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2574]

[2575] DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 90 mg, 0.18 mmol), 테트라하이드로피란-4-카르복실산 (88 mg, 0.67 mmol), HATU (168 mg, 0.442 mmol) 및 트라이에틸아민 (45 mg, 0.45 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응물에 H_2O (10 mL)를 첨가하여 캔칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (57 mg, 53% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{33}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 611.7; m/z 실측치, 612.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.31 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 4.56-4.26 (m, 1H), 4.21-3.81 (m, 4H), 3.61-3.38 (m, 2H), 3.20-2.93 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 2H).

[2576] 실시예 220: (R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2577]

[2578] 단계 A: 메틸 3-아미노-4-((4-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트. MeOH (15 mL) 중의 4-((4-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)아미노)-2-클로로니코티노니트릴 (중간체 25) (2.54 g, 5.45 mmol), 메틸 2-설파닐아세테이트 (1.157 g, 10.90 mmol) 및 NaOMe (589 mg, 10.9 mmol)의 용액을 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, DCM과 물에 분산시켰다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (1.345 g, 46% 수율).

[2579] 단계 B: 메틸 5-(4-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 다이옥산 (15 mL) 중의 메틸 4-((4-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)아미노)-3-메틸티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 (1.345 g, 2.511 mmol) 및 CDI (1.221 g, 7.530 mmol)의 용액을 환류 하에 3시간 동안 교반하여, 농축 건조시키고, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (1.03 g, 73.0% 수율)을 얻었다.

[2580] 단계 C: 5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산. THF/MeOH/물 (10 mL/4 mL/4 mL) 중의 메틸 5-(4-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (1.03 g, 1.83 mmol) 및 LiOH $\cdot$ H_2O (385 mg, 9.18 mmol)의 용액을 환류 하

에 4시간 동안 교반하여, 진공 하에 절반 체적으로 농축시키고, pH를 AcOH를 사용하여 pH = 6로 조절하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (702 mg, 88.0% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2581]

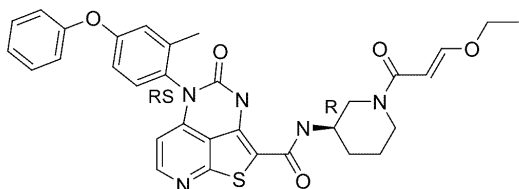
단계 D: (R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (702 mg, 1.62 mmol) 및 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (649 mg, 3.24 mmol)의 용액에, HATU (1.232 g, 3.240 mmol) 및 트라이에틸아민 (328 mg, 3.24 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 MeOH (20 mL) 및 진한 HCl (2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 농축 건조시켜, DCM과 10% NH₃ 수용액에 분산시키고, 유기층을 수집하여, 농축 건조시켜, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (610 mg, 73% 수율).

[2582]

단계 E: (R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (316 mg, 0.613 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (260 mg, 1.23 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL), 물 (30 mL) 및 NH₄OH 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하여, 농축 건조시키고, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체 (82 mg, 25% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (br, 1H), 8.36-8.24 (m, 1H), 8.14-7.94 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 5.94-5.82 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 1H).

[2583]

실시예 221: (R,E)-N-(1-(3-에톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2584]

[2585]

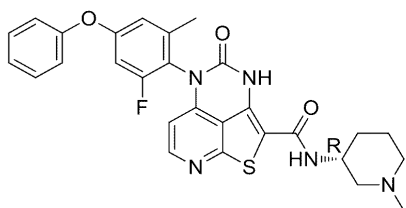
단계 A: (E)-3-에톡시프로프-2-엔산. 에틸 (E)-3-에톡시프로프-2-에노에이트 (5.0 g, 0.035 mmol)의 용액을 2 M NaOH 용액 (40 mL)에 용해시켜, 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH를 4 M HCl 수용액으로 pH 3으로 조절하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 활성탄 및 황산나트륨으로 처리하고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황갈색 고체 (1.8 g, 44% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2586]

단계 B: (R,E)-N-(1-(3-에톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (E)-3-에톡시프로프-2-엔산 (81 mg, 0.70 mmol)과 염화티오닐 (1 mL)의 용액을 2시간 동안 환류시키고, 농축 건조시켜, (E)-3-에톡시프로프-2-에노일 클로라이드 조생성물을 얻었다. DCM (5 mL) 중의 (E)-3-에톡시프로프-2-에노일 클로라이드의 냉각 교반 용액에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 300 mg, 0.60 mmol) 및 트라이에틸아민 (182 mg, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가운시켜, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여, 용액을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축 건조시켜, 얻어진 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (80 mg, 22% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₁N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 597.7; m/z 실측치, 598.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.20 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.09-5.98 (m, 1H), 5.88-5.76 (m, 1H), 4.63-4.13 (m,

1H), 4.09-3.72 (m, 4H), 3.18-3.01 (m, 1H), 3.00-2.66 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 3H).

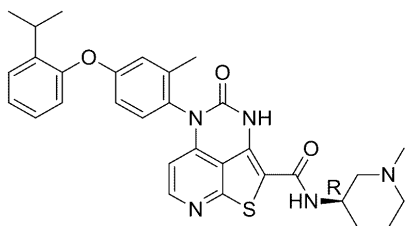
[2587] 실시예 222: (R)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2588]

[2589] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로-6-메틸-4-페녹시아닐린 (중간체 9)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₆FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.81-6.72 (m, 1H), 6.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26-4.11 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 3H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 1H).

[2590] 실시예 223: (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

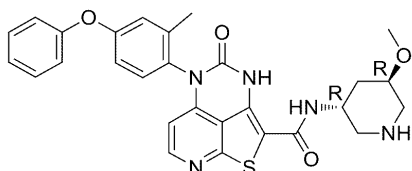


[2591]

[2592] 단계 A: (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2-아이소프로필페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2593] 단계 B: (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (6 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.19 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (118 mg, 0.555 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (63 mg, 54% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 555.7; m/z 실측치, 556.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.08-5.96 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.90-2.66 (m, 5H), 2.14-2.06 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[2594] 실시예 224: N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



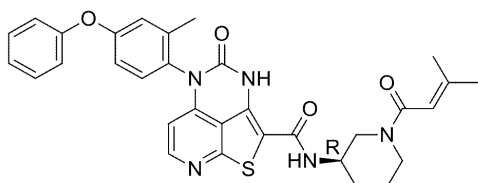
[2595]

[2596]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 6)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H).

[2597]

실시예 225: (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



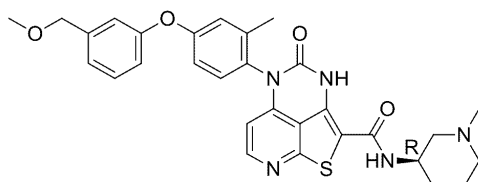
[2598]

[2599]

DMF (2 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.30 mmol) 및 3-메틸부트-2-엔산 (60 mg, 0.60 mmol)의 용액에, HATU (228 mg, 0.600 mmol) 및 트라이에틸아민 (61 mg, 0.60 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (117 mg, 66.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 581.7; m/z 실측치, 582.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.22 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.90-5.81 (m, 1H), 4.44-4.10 (m, 1H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 6H), 1.72-1.51 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H).

[2600]

실시예 226: (*R*)-5-(4-(3-(메톡시메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



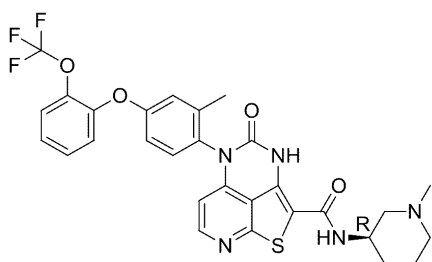
[2601]

[2602]

단계 A: 4-[3-(메톡시메틸)페녹시]-2-메틸아닐린. CH_3CN (50 mL) 중의 1-브로모-3-(메톡시메틸)벤젠 (2.6 g, 13 mmol) 및 4-아미노-3-메틸페놀 (1.6 g, 13 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (7.10 g, 51.5 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (369 mg, 2.59 mmol) 및 CuI (247 mg, 1.30 mmol)를 첨가하고, N_2 를 주입하여, 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, EtOAc/ H_2O 로 추출하여, 유기층을 수집하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 흑색 고체 (500 mg, 16% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2603] 단계 B: (R)-5-(4-(3-(메톡시메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-[3-(메톡시메틸)페녹시]-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.7; m/z 실측치, 558.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71-9.44 (m, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25-8.04 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.79-4.61 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.73-3.41 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.61 (m, 1H), 2.60-2.28 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 4H), 2.00-1.83 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 1H).

[2604] 실시예 227: (R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

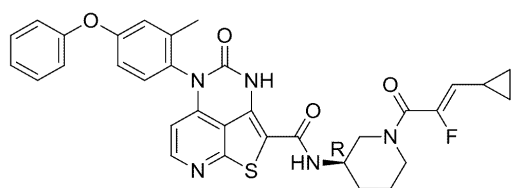


[2605]

[2606] 단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2-(트라이플루오로메톡시)페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2607] 단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (107 mg, 0.183 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (78 mg, 0.37 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (66 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}F_3N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 597.6; m/z 실측치, 598.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12-7.99 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.87-2.87 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H).

[2608] 실시예 228: (R,Z)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2609]

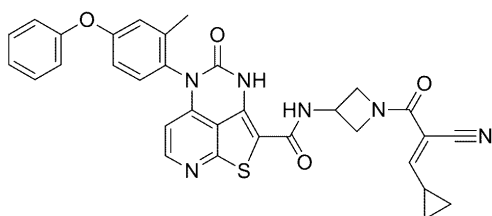
[2610] 단계 A: 에틸 2-다이에톡시포스포릴-2-플루오로아세테이트. 에틸 2-브로모 2-플루오로아세테이트 (5.0 g, 27

mmol) 및 트라이에틸포스파이트 (13 mL)의 용액을 23시간 동안 130℃로 가열하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 증류시켜 (1.4 mbar, 75 내지 110℃), 누르스름한 오일 (6 g, 92%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2611] 단계 B: (Z)-3-사이클로프로필-2-플루오로프로프-2-엔산. THF (5 mL) 중의 에틸 2-(다이에톡시포스포릴)-2-플루오로아세테이트 (2.0 g, 8.3 mmol)의 용액을 빙욕에서 0℃로 냉각시켰다. NaH (198 mg, 8.26 mmol)를 첨가하여, 30분간 교반한 다음에, 사이클로프로판카르브알데히드 (0.579 g, 8.26 mmol)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하여, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응물을 DCM 및 물을 첨가하여 워크업하였다. 유기층을 분리하여, 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 다이옥산 (5 mL)에 용해시키고, 물 (5 mL) 및 NaOH (1.321 g, 33.03 mmol)를 첨가하여, 10분간 교반한 다음에, 2 M HCl 수용액으로 pH 약 2로 산성화하여, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (0.72 g, 67% 수율)을 얻었다.

[2612] 단계 C: (R,Z)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), (Z)-3-사이클로프로필-2-플루오로프로프-2-엔산 (73 mg, 0.56 mmol), HATU (213 mg, 0.560 mmol) 및 트라이에틸아민 (142 mg, 1.40 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (50 mg, 29% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₀FN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 611.7; m/z 실측치, 612.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 21.0, 10.5 Hz, 1H), 4.35-4.05 (m, 1H), 3.96-3.71 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 1H), 0.87-0.72 (m, 2H), 0.50-0.31 (m, 2H).

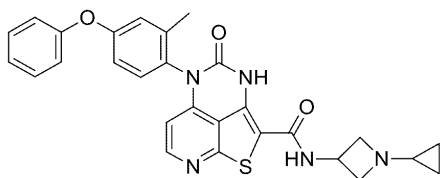
[2613] 실시예 229: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2614]

[2615] DMF (2 mL)의 용액에, N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 252, 100 mg, 0.21 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (58 mg, 0.42 mmol), HATU (121 mg, 0.318 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (0.072 mL, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (63 mg, 50% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 590.7; m/z 실측치, 591.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H).

[2616] 실시예 230: N-(1-사이클로프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



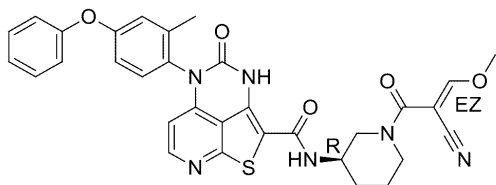
[2617]

[2618]

MeOH (10 mL) 중의 *N*-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 252, 150 mg, 0.30 mmol) 및 (1-에톡시사이클로프로폭시)트라이메틸실란 (0.5 mL)의 용액에, 아세트산 (1 mL), 이어서 시아노수소화붕소나트륨 (93 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시키고, 반응물을 6 M NaOH 수용액으로 pH 14로 염기성으로 되게 한 후에, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (61 mg, 40% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 511.6; m/z 실측치, 512.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45-8.25 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.18-6.06 (m, 1H), 4.70-4.52 (m, 1H), 3.89-3.69 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.46-0.37 (m, 2H).

[2619]

실시예 231: (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-3-메톡시아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2620]

[2621]

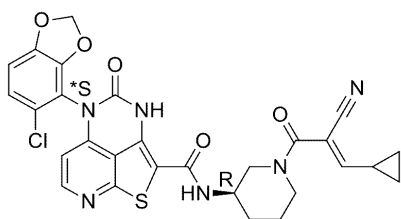
단계 A: (*EZ*)-2-시아노-3-메톡시프로프-2-엔산. 트라이메톡시메탄 (10 mL) 및 아세트산 무수물 (2 mL) 중의 2-시아노아세트산 (800 mg, 9.4 mmol)의 용액을 N_2 하에 하룻밤 동안 환류 하에 가열시킨 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 THF/ H_2O (10 mL/10 mL)에 용해시키고, $LiOH \cdot H_2O$ (790 mg, 18.8 mmol)를 첨가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 추출하고, 농축 건조시켜, 황색 고체 (500 mg, 42% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2622]

단계 B: (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-3-메톡시아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (4 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.40 mmol), (*EZ*)-2-시아노-3-메톡시프로프-2-엔산 (102 mg, 0.800 mmol), 트라이에틸아민 (81 mg, 0.80 mmol) 및 HATU (304 mg, 0.800 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (40 mg, 17% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{28}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 608.7; m/z 실측치, 609.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38-8.26 (m, 1H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.99-3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.48-3.30 (m, 3H), 2.16-2.05 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 2H).

[2623]

실시예 232: (*R,E*)-5-(*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2624]

[2625]

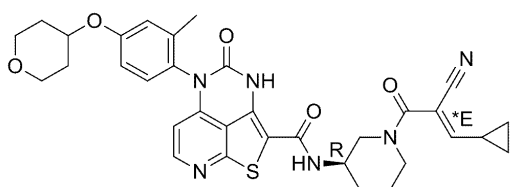
단계 A: (R)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하고, 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 사용하여 *S 회전장애 이성질체를 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 471.92; m/z 실측치, 472.0 $[M+H]^+$.

[2626]

단계 B: (R,E)-5-(*)S-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (4 mL) 중의 (R)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (110 mg, 0.23 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (32 mg, 0.23 mmol), 트라이에틸아민 (94 mg, 0.93 mmol) 및 HATU (177 mg, 0.466 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시키고, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 백색 고체 (27 mg, 19% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{23}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 591.04; m/z 실측치, 591.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 및 CD_3OD): δ 8.55-8.31 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68-6.46 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 6.20-6.07 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 2H), 0.97-0.83 (m, 2H).

[2627]

실시예 233: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2628]

[2629]

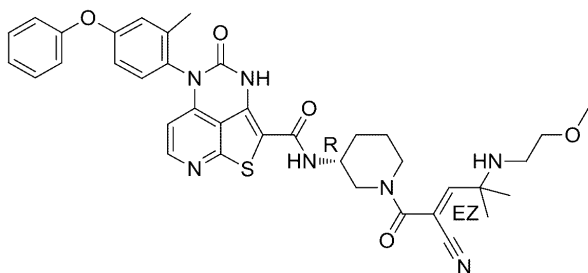
단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보닐릴 대신에 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보닐릴 (중간체 31)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2630]

단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.197 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (54 mg, 0.39 mmol), HATU (97 mg, 0.26 mmol) 및 DIPEA (68 μ L, 0.39 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (77 mg, 62% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 626.7; m/z

실측치, 627.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.27 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.58-6.49 (m, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 5H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 1H), 0.90-0.76 (m, 1H).

[2631] 실시예 234: (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2632]

[2633] 단계 A: 2-(2-메톡시에틸아미노)-2-메틸프로판-1-올. 둥근 바닥 플라스크에, 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (1.0 g, 11 mmol), 1-브로모-2-메톡시-에탄 (1.6 g, 11 mmol), NaI (168 mg, 1.12 mmol), K₂CO₃ (3.10 g, 22.4 mmol) 및 CH₃CN (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류물을 정제없이 다음 단계에서 사용하였다 (1.22 g, 75% 수율).

[2634]

단계 B: tert-부틸 N-(2-하이드록시-1,1-다이메틸에틸)-N-(2-메톡시에틸)카르바메이트. 둥근 바닥 플라스크에, 2-(2-메톡시에틸아미노)-2-메틸프로판-1-올 (1.22 g, 8.29 mmol), *다이-tert-부틸* 다이카르보네이트 (2.17 g, 9.94 mmol), Na₂CO₃ (1.318 g, 12.43 mmol), THF (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하여, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 1 M HCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 액체 (462 mg, 23% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2635]

단계 C: tert-부틸 N-(1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-N-(2-메톡시에틸)카르바메이트. DCM (10 mL) 중의 DMSO (219 mg, 2.80 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 옥살릴 다이클로라이드 (284 mg, 2.24 mmol)를 적가하여, 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반한 다음에, DCM (10 mL)에 용해된 *tert-부틸* N-(2-하이드록시-1,1-다이메틸에틸)-N-(2-메톡시에틸)카르바메이트 (462 mg, 1.87 mmol)를 적가하여, 혼합물을 -78℃에서 추가로 30분간 교반하였다. 반응물을 -78℃에서 트라이에틸아민으로 켄칭하여, -78℃에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜, DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 무색 액체 (401 mg, 87% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2636]

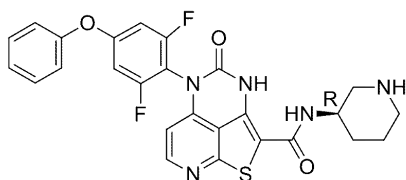
단계 D: (R,EZ)-tert-부틸 (4-시아노-2-메틸-5-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(2-메톡시에틸)카르바메이트. *tert-부틸* N-(1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-N-(2-메톡시에틸)카르바메이트 (200 mg, 0.815 mmol), (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 231 mg, 0.407 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), AcOH (0.1 mL), 다이옥산 (10 mL) 및 4A 분자체 (1 g)의 용액을 N₂ 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (29 mg, 9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2637]

단계 E: (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R,EZ)-*tert-부틸* (4-시아노-2-메틸-5-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(2-메톡시에틸)카르바메이트 (29 mg, 0.036 mmol), 진한 HCl (2 mL) 및 MeOH (2 mL)를 첨가하여, N₂ 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (11 mg, 41%

수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{37}H_{39}N_7O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 693.8; m/z 실측치, 694.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.29 (m, 1H), 7.93-7.63 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 4.60-3.95 (m, 3H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 4H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 4H), 2.06-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 6H).

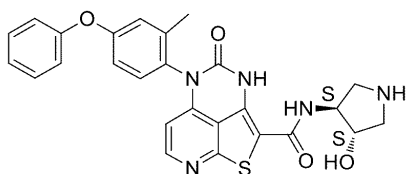
[2638] 실시예 235: (R)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2639]

[2640] 표제 화합물을 실시예 175의 단계 A 내지 G에 기재된 조건을 이용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{21}F_2N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 521.5; m/z 실측치, 522.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.90 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 2.78 - 2.94 (m, 2H), 1.85 - 2.02 (m, 2H), 1.54 - 1.78 (m, 2H).

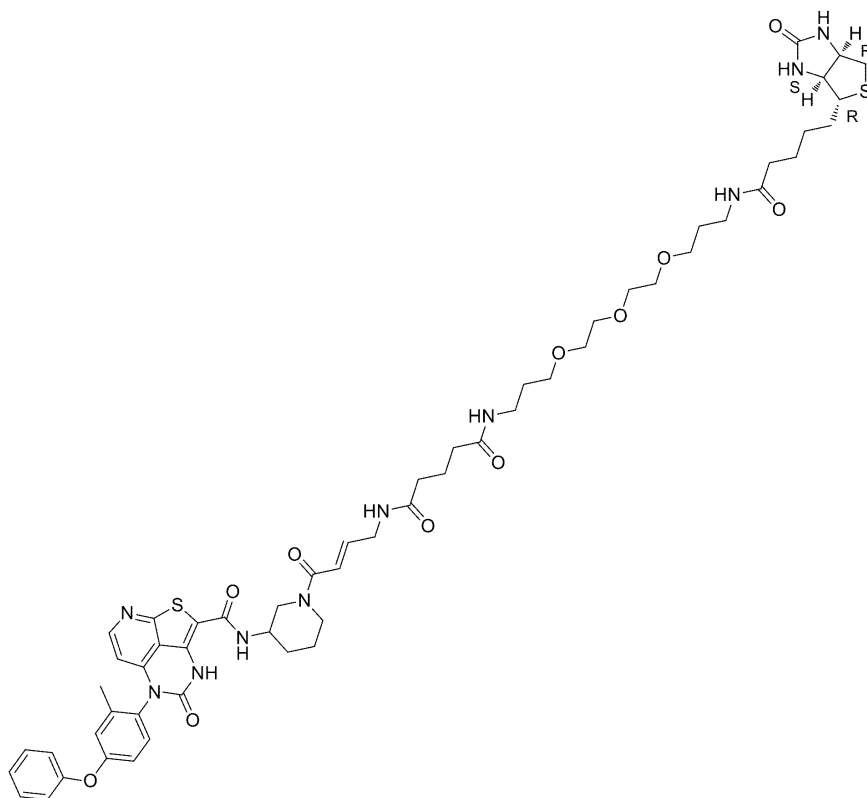
[2641] 실시예 236: N-((3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2642]

[2643] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

[2644] 실시예 237: N'-((E)-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드.



[2645]

[2646]

단계 A: *N*-(3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)프로필)-5-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드. 5 M HCl/MeOH 수용액 (30 mL) 중의 *tert*-부틸 (15-옥소-19-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)카르바메이트 (5.80 g, 10.6 mmol)의 용액을 50℃에서 감압 하에 농축시켜, 황색 오일 (5.2 g, 100% 수율)로서의 목적 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{38}N_4O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 446.61; m/z 실측치, 447.3 $[M+H]^+$.

[2647]

단계 B: 메틸 5,21-다이옥소-25-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-오에이트. 무수 DMF (50 mL) 중의 5-메톡시-5-옥소-펜탄산 (1.57 g, 10.8 mmol), HATU (4.91 g, 12.9 mmol) 및 트라이에틸아민 (4.35 g, 43.1 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, *N*-(3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)프로필)-5-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드 (5.20 g, 10.8 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (3.3 g, 53% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{46}N_4O_8S$ 에 대한 질량 계산치, 574.73; m/z 실측치, 575.3 $[M+H]^+$.

[2648]

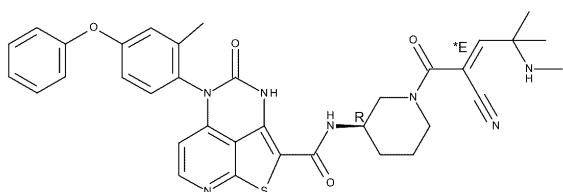
단계 C: 5,21-다이옥소-25-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-산. 실온에서 *i*-PrOH/ H_2O (7:3, 108 mL) 중의 메틸 5,21-다이옥소-25-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-오에이트 (3.3 g, 5.7 mmol) 및 $CaCl_2$ (9.6 g, 86 mmol)의 용액에, 0.5 M NaOH (14 mL)를 첨가하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물을 5 M HCl 수용액으로 중화하고, DCM (3×100 mL)으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 무색 점성 품 (2.0 g, 42% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{44}N_4O_8S$ 에 대한 질량 계산치, 560.70; m/z 실측치, 561.3 $[M+H]^+$.

[2649]

단계 D: *N*-(E)-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드. 무수 DMF (10 mL)

중의 5,21-다이옥소-25-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-산 (193 mg, 3.44 mmol), HATU (261 mg, 0.687 mmol) 및 트라이에틸아민 (70 mg, 0.69 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 27, 200 mg, 0.34 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 담황색 고체 (153 mg, 40% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₅₆H₇₂N₁₀O₁₁S₂에 대한 질량 계산치, 1125.4; m/z 실측치, 1125.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.20 (m, 1H), 7.47-7.25 (m, 3H), 7.23-6.88 (m, 5H), 6.78-6.63 (m, 1H), 6.62-6.47 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.35-4.06 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 3H), 3.70-3.41 (m, 12H), 3.27-3.10 (m, 6H), 3.05-2.84 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.00 (m, 10H), 1.95-1.81(m, 3H), 1.80-1.51 (m, 10H), 1.46-1.25 (m, 3H).

[2650] 실시예 238: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2651]

[2652] 단계 A: 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로판산. 실온에서 2-아미노-2-메틸프로판산 (4.0 g, 39 mmol), NaOH (1.55 g, 38.8 mmol), 물 (50 mL) 및 THF (20 mL)의 용액에, (Boc)₂O (10.16 g, 46.55 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켜, EtOAc로 추출하였다. 수층의 pH를 1 M HCl 수용액으로 3 내지 4로 조절하여, EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 백색 고체 (3.21 g, 40.7% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2653] 단계 B: 메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로파노에이트. 둥근 바닥 플라스크에, 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로판산 (2.0 g, 9.8 mmol), 진한 H₂SO₄ (0.1 mL) 및 MeOH (20 mL)를 첨가하여, 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 백색 고체 (1.78 g, 83.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2654] 단계 C: 메틸 2-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-2-메틸프로파노에이트. 0℃에서 DMF (12 mL) 중의 메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로파노에이트 (0.89 g, 4.10 mmol)의 용액에, NaH (353 mg, 14.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 5분간 교반한 다음에, 0℃에서 요오드화메틸 (2.089 g, 14.72 mmol)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, H₂O로 켄칭하여, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합해, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일 (0.72 g, 76% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2655] 단계 D: *tert*-부틸 *N*-(2-하이드록시-1,1-다이메틸에틸)-*N*-메틸카르바메이트. N₂ 하에 0℃에서 THF (15 mL) 중의 LiAlH₄ (0.118 g, 3.11 mmol)의 현탁액에, 메틸 2-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-2-메틸프로파노에이트 (0.72 g, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 4시간 동안 교반한 다음에, 0℃의 얼음/물로 켄칭하여, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 황색 액체 (0.33 g, 51% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

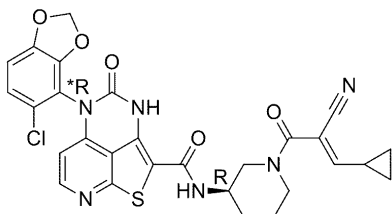
[2656] 단계 E: *tert*-부틸 메틸(2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트. DMSO (0.19 g, 2.4 mmol) 및 DCM (10 mL)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 옥살릴 다이클로라이드 (0.247 g, 1.95 mmol)를 적가하여, 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, DCM (5 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-하이드록시-1,1-다이메틸에틸)-*N*-메틸카르바메이트 (0.33 g, 1.6 mmol)를 적가하여, 혼합물을 -78℃에서 추가로 30분간 교반하였다. -78℃에서 반응물에 트

라이에틸아민 (0.328 g, 3.25 mmol)을 첨가하여 켄칭하여, -78℃에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜, DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 무색 액체 (0.27 g, 81% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2657] 단계 F: (R,E)-tert-부틸 (4-시아노-2-메틸-5-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카르바메이트. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 0.253 g, 0.447 mmol), tert-부틸 메틸(2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (0.27 g, 1.3 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), AcOH (0.1 mL), 다이옥산 (10 mL) 및 4A 분자체 (1 g)를 첨가하여, N₂ 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (79 mg, 24% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

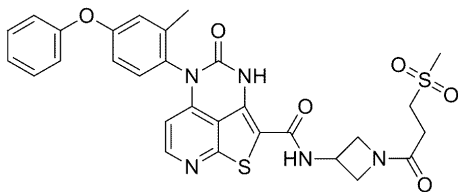
[2658] 단계 G: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (3 mL) 중의 (R,E)-tert-부틸 (4-시아노-2-메틸-5-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-5-옥소펜트-3-엔-2-일)(메틸)카르바메이트 (79.0 mg, 0.105 mmol)의 용액에, 진한 HCl (3 mL)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, DCM으로 희석하여, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (44 mg, 65% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₅H₃₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 649.8; m/z 실측치, 650.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.92-7.61 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 4.40-3.90 (m, 3H), 3.25-2.87 (m, 5H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H)

[2659] 실시예 239: (R,E)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2660] 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 사용하여 *R을 분리하는 것을 제외하고는, 표제 화합물을 실시예 232와 동일한 합성을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₃ClN₆O₅S에 대한 질량 계산치, 591.0; m/z 실측치, 591.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆와 CD₃OD의 혼합물): δ 8.52-8.34 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65-6.49 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 6.20-6.08 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 2H).

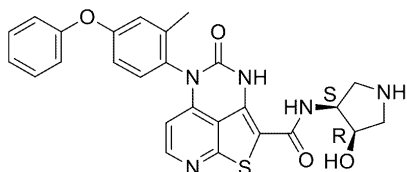
[2662] 실시예 240: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2663] DMF (3 mL) 중의 N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아

이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 252, 100 mg, 0.21 mmol), 3-메틸설포닐프로판산 (36 mg, 0.23 mmol), HATU (161 mg, 0.424 mmol) 및 트라이에틸아민 (43 mg, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (65 mg, 51% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 605.7; m/z 실측치, 606.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.77-4.62 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.01-3.85 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

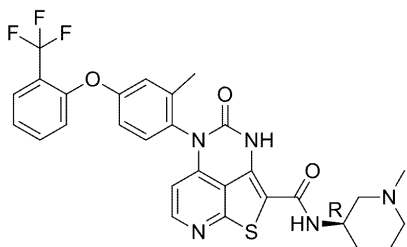
[2665] 실시예 241: *N*-((3*S*,4*R*)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2666]

[2667] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 24)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

[2668] 실시예 242: (*R*)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2669]

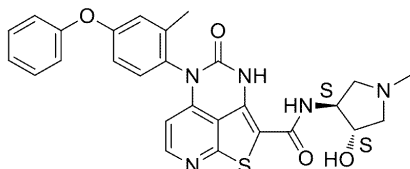
[2670] 단계 A: (*R*)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2-(트라이플루오로메틸)페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}F_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 567.58; m/z 실측치, 568.0 $[M+H]^+$.

[2671] 단계 B: (*R*)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (505 mg, 0.890 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (377 mg, 1.78 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL), 물 (30 mL) 및 NH_4OH 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (77 mg, 13% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI):

C₂₉H₂₆F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 581.6; m/z 실측치, 582.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.21-7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H).

[2672]

실시예 243: *N*-((3*S*,4*S*)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



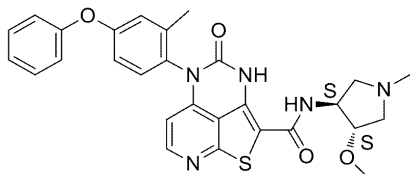
[2673]

[2674]

MeOH (5 mL) 중의 *N*-((3*S*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 236, 100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0.597 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (68 mg, 66% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실측치, 516.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (dd, J = 5.6 Hz, 1.0, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[2675]

실시예 244: *N*-((3*S*,4*S*)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



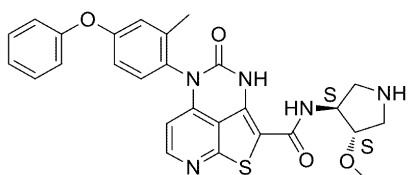
[2676]

[2677]

MeOH (5 mL) 중의 *N*-((3*S*,4*S*)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 245, 100 mg, 0.19 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (123 mg, 0.582 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (63 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 3H).

[2678]

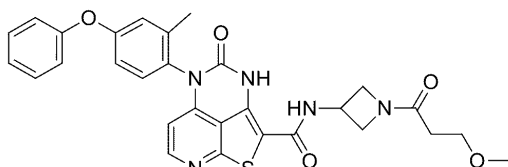
실시예 245: *N*-((3*S*,4*S*)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2679]

[2680] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실측치, 516.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53-4.46(m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

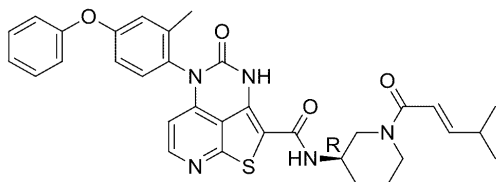
[2681] 실시예 246: *N*-(1-(3-메톡시프로파노일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2682]

[2683] MeOH (10 mL) 중의 *N*-(1-아크틸로일아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 109, 95 mg, 0.18 mmol)의 용액에, NaOCH₃ (49 mg, 0.91 mmol)를 첨가하여, 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (33 mg, 32% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.5, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.5, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.0, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.1, 2H), 2.12 (s, 3H).

[2684] 실시예 247: (*R,E*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-메틸헵트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2685]

[2686] 무수 DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 100 mg, 0.2 mmol) 및 (*E*)-4-메틸헵트-2-엔산 (500 mg, 4.4 mmol)의 용액에, HATU (228 mg, 0.600 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (130 mg, 1.0 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (16 mg, 13% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{33}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 595.7; m/z 실측치, 596.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.61-9.34 (m, 1H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 2.56-2.35 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08-1.83 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 5H), 1.161-0.96 (m, 6H).

[2687] 실시예 248: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

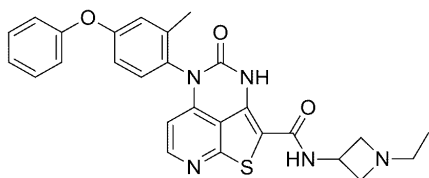
CN1CC[C@H](C(=O)Nc2sc3nc4c(ncn4C(=O)N5C(=O)N(C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C=C5C3=CC=C2)S5)S3)CC1Cc1ccc(cc1Oc2ccccc2)N3C(=O)NC4=C3C(=C5C=CNC(=O)N[C@H]5C)SC6=CC=CC=C46

- 305 -

[2696] 단계 A: 2-클로로-4-[4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴. THF (20 mL) 중의 2-클로로-4-(4-하이드록시-2-메틸아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 14) (1.0 g, 3.9 mmol), 사이클로헥산올 (1.16 g, 11.5 mmol) 및 PPh₃ (1.5 g, 5.7 mmol)의 냉각 용액 (0℃)에, DIAD (1.17 g, 5.79 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (400 mg, 30% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₁₉H₂₀ClN₃O에 대한 질량 계산치, 341.84; m/z 실측치, 342.0 [M+H]⁺.

[2697] 단계 B: (R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-[4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸아닐리노]피리딘-3-카르보니트릴을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₃₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 519.7; m/z 실측치, 520.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.72-1.50 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 2H).

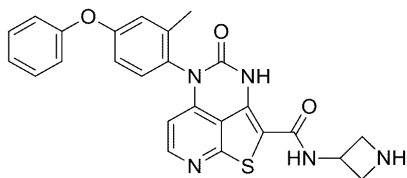
[2698] 실시예 251: N-(1-에틸아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2699]

[2700] MeOH (10 mL) 중의 N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 252, 100 mg, 0.20 mmol) 및 아세트알데히드 (0.5 mL)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (209 mg, 0.985 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (50 mg, 51% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 0.95-0.83 (m, 3H).

[2701] 실시예 252: N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

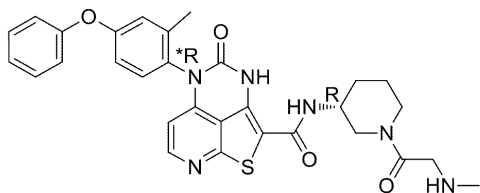


[2702]

[2703] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 471.5; m/z 실측치, 472.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52-7.34 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.88-4.66 (m, 1H),

4.21-4.02 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

[2704] 실시예 253: (R)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2705]

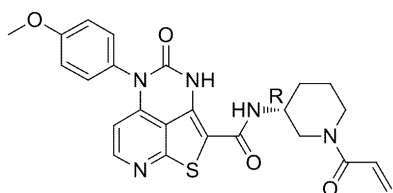
[2706] 단계 A: (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 104 mg, 0.194 mmol), 2-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산 (중간체 21) (44 mg, 0.23 mmol), HATU (96 mg, 0.25 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.108 mL, 0.776 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (100 mg, 77%)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2707]

단계 B: (R)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. HCl/MeOH (2 M, 3 mL) 중의 (R)-*tert*-부틸 메틸(2-(3-(5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (100 mg, 0.15 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하여, 농축 건조시켰다. pH를 포화 NaHCO₃로 pH >7로 조절하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (60 mg, 70% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.09-7.96 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.84-5.71 (m, 1H), 4.24-3.90 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.14-2.03 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H).

[2708]

실시예 254: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

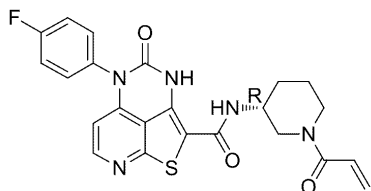


[2709]

[2710] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메톡시아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 477.5; m/z 실측치, 477.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13-8.02 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90-6.72 (m, 1H), 6.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.50-4.21 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.17-2.94 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.44 (brs, 1H).

[2711]

실시예 255: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



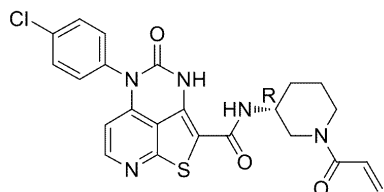
[2712]

[2713]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-플루오로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 465.5; m/z 실측치, 466.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 1H), 6.11 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.53-4.16 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.79 (brs, 1H), 3.17-2.94 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.44 (brs, 1H).

[2714]

실시예 256: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



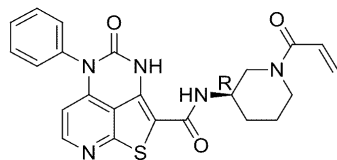
[2715]

[2716]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}ClN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 482.0; m/z 실측치, 482.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 4.52-4.12 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.85-2.63 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.43 (s, 1H).

[2717]

실시예 257: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2718]

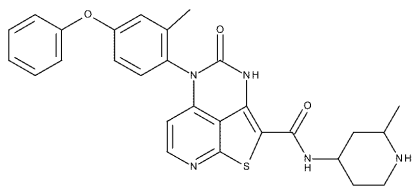
[2719]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 447.5; m/z 실측치, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ 8.30-8.23 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 2H), 6.85-6.69 (m, 1H), 6.26-6.13 (m, 1H), 6.11-6.02 (m, 1H), 5.79-5.64 (m, 1H), 4.61-4.23 (m, 1H), 4.21-3.86 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H).

[2720]

실시예 258: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트

라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



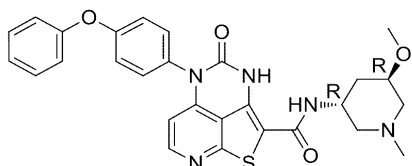
[2721]

[2722]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 3H), 6.96-6.86 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.37 - 3.17 (m, 2H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 5H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[2723]

실시예 259: *N*-((3*R*,5*R*)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2724]

[2725]

단계 A: (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-메톡시-5-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 29)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{33}H_{35}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 629.73; m/z 실측치, 630.3 $[M+H]^+$.

[2726]

단계 B: *N*-((3*R*,5*R*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-메톡시-5-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.397 mmol)를 실온에서 약 2시간 동안 MeOH (15 mL) 중의 진한 HCl (2 mL)로 처리하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (150 mg, 97% 수율)을 얻어, 더 이상 정제하지 않고 다음 단계로 넘겼다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 629.73; m/z 실측치, 630.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H).

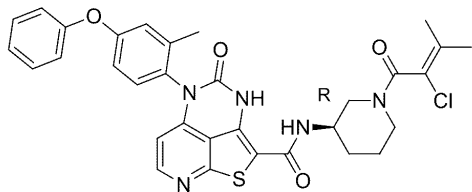
[2727]

단계 C: *N*-((3*R*,5*R*)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 *N*-((3*R*,5*R*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.15 mmol)의 용액을 포름알데히드 (1.0 mL, H_2O 중의 37 wt.%)로 처리하였다. 교반 반응 혼합물에, $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.31 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황색 고체 (38 mg, 46% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H),

7.00-6.93 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.95-2.69 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 4H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H).

[2728]

실시예 260: (R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



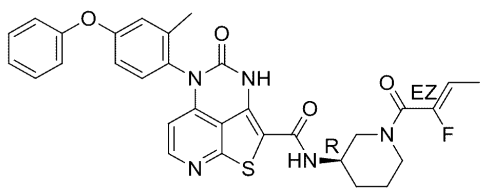
[2729]

[2730]

DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), 2-클로로-3-메틸부트-2-엔산 (75 mg, 0.56 mmol), HATU (138 mg, 0.364 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (90 mg, 0.70 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 백색 고체 (103 mg, 59.6% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 616.1; m/z 실측치, 616.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36-8.31 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 4.52-4.23 (m, 1H), 4.05-3.71 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 7H), 1.76-1.54 (m, 2H).

[2731]

실시예 261: (R,Z)-N-(1-(2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



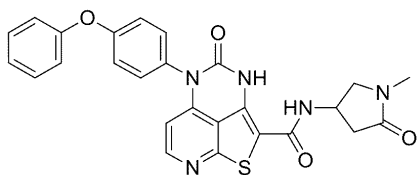
[2732]

[2733]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 실시예 260에 나타난 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로-3-메틸부트-2-엔산 대신에 (EZ)-2-플루오로부트-2-엔산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{28}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 585.6; m/z 실측치, 586.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.68-5.45 (m, 1H), 4.30-3.95 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 3.15-2.70 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H).

[2734]

실시예 262: N-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



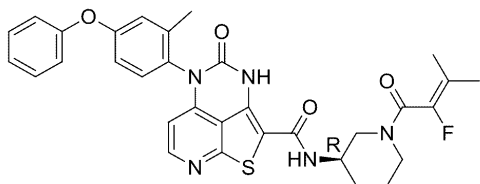
[2735]

[2736]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 4-아미노-1-메틸피롤리딘-2-온을 사용하여

제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /CD $_3$ OD): δ 8.28-8.21 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.96-5.88 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.02 (s, 3H).

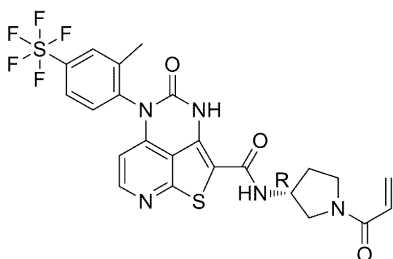
[2737] 실시예 263: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2738]

[2739] DMF (4 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.37 mmol), 2-플루오로-3-메틸부트-2-엔산 (중간체 30, 88 mg, 0.75 mmol), HATU (284 mg, 0.746 mmol) 및 트라이에틸아민 (75 mg, 0.75 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (135 mg, 60.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{30}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 599.7; m/z 실측치, 600.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.50-10.01 (br, 1H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.88 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45-3.98 (m, 1H), 3.88-3.53 (m, 2H), 3.17-2.93 (m, 1H), 2.85-2.63 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 7H), 1.47-1.33 (m, 1H).

[2740] 실시예 264: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



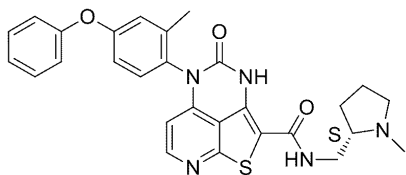
[2741]

[2742] 단계 A: 2-메틸-4-(펜타플루오로-{6}-설파닐)아닐린. 0°C에서 에탄올 (50 mL) 중의 펜타플루오로-(3-메틸-4-니트로페닐)-{6}-설파닐 (1.5 g, 5.7 mmol)의 교반 용액에, Fe 분말 (1.27 g, 22.8 mmol)을 첨가한 후에, 진한 HCl (2.5 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음에, 반응물을 빙수에 부어, 탄산나트륨으로 중화시키고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일 (1.13 g, 85.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2743] 단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(펜타플루오로-{6}-설파닐)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_5N_5O_3S_2$ 에 대한 질량 계산치, 573.6; m/z 실측치, 574.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 6.69-6.54 (m, 1H), 6.33-6.22 (m, 1H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.04-3.53 (m, 4H), 2.40-1.99 (m, 5H).

[2744] 실시예 265: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아

-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2745]

[2746]

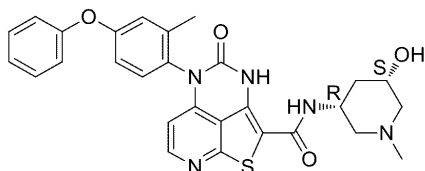
단계 A: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (2S)-2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2747]

단계 B: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (2 mL) 중의 (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)를 서서히 첨가하여, 10분간 교반하였다. 그 다음에, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0.600 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반한 후에, NaOH를 첨가하여, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (43 mg, 28% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.73-2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H).

[2748]

실시예 266: N-((3R,5S)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2749]

[2750]

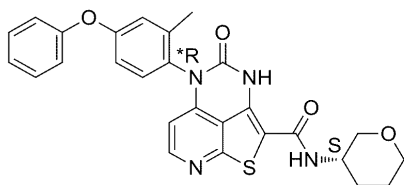
단계 A: N-((3R,5S)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 2)를 사용하여 제조하였다.

[2751]

단계 B: N-((3R,5S)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (2 mL) 중의 N-((3R,5S)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.16 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (67 mg, 0.32 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (70 mg 85% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.02-7.95 (m, 1H), 6.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 4.10-4.39 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.87-2.47 (m, 5H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.78-1.64 (m, 1H).

[2752]

실시예 267: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



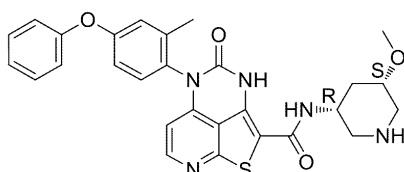
[2753]

[2754]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, (3*S*)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 3H).

[2755]

실시예 268: *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



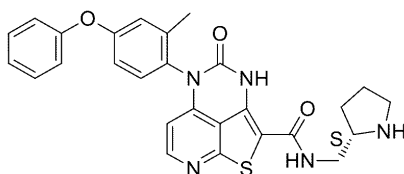
[2756]

[2757]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5- 메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 29)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38-8.31 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.14-6.05 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H).

[2758]

실시예 269: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



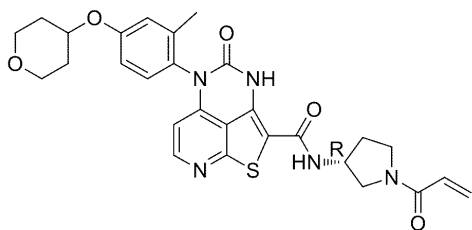
[2759]

[2760]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, *tert*-부틸 (2*S*)-2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33-8.26 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.54 (br, 1H), 6.03-5.90 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H).

[2761]

실시예 270: (R)-*N*-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



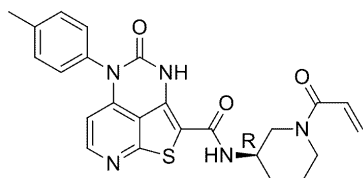
[2762]

[2763]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 31)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 547.6; m/z 실측치, 548.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31–8.25 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.05–7.01 (m, 1H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.65–6.49 (m, 1H), 6.31–6.22 (m, 1H), 6.04–5.97 (m, 1H), 5.77–5.69 (m, 1H), 4.67–4.55 (m, 2H), 4.01–3.90 (m, 2H), 3.87–3.76 (m, 1H), 3.76–3.65 (m, 1H), 3.65–3.56 (m, 3H), 3.56–3.45 (m, 1H), 2.37–2.17 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08–2.00 (m, 3H), 1.81–1.68 (m, 2H).

[2764]

실시예 271: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(*p*-톨릴)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



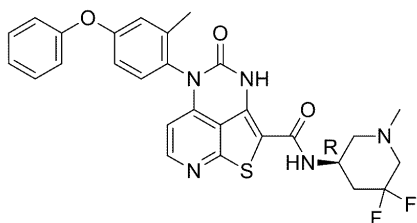
[2765]

[2766]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 *p*-톨루이딘을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 461.5; m/z 실측치, 461.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17–8.03 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89–6.72 (m, 1H), 6.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.50–4.21 (m, 1H), 4.12–3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.16–2.94 (m, 1H), 2.77–2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96–1.93 (m, 1H), 1.81–1.78 (m, 1H), 1.74–1.60 (m, 1H), 1.44 (brs, 1H).

[2767]

실시예 272: (*R*)-*N*-(5,5-다이플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2768]

[2769]

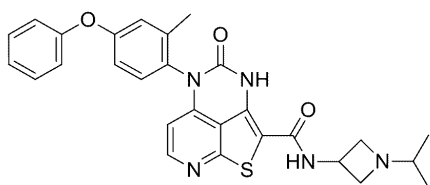
단계 A: (*R*)-*N*-(5,5-다이플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (5*R*)-5-아미노-3,3-다이플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2770]

단계 B: (*R*)-*N*-(5,5-다이플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (20 mL) 중의 (*R*)-*N*-(5,5-다이플루오로피페리딘

-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (110 mg, 0.21 mmol) 및 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (218 mg, 1.03 mmol)를 첨가하여, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (70 mg, 62% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 549.6; m/z 실측치, 550.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 2H).

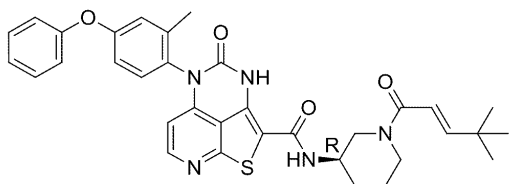
[2771] 실시예 273: *N*-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2772]

[2773] MeOH (10 mL) 중의 *N*-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 252, 150 mg, 0.30 mmol) 및 아세톤 (1 mL)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (188 mg, 0.885 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (103 mg, 68.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65-8.53 (m, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.29 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[2774] 실시예 274: *(R,E)*-*N*-(1-(4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2775]

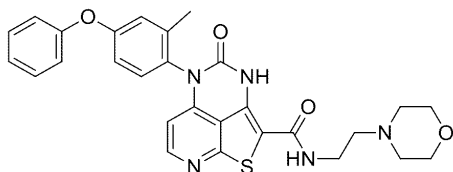
[2776] 단계 A: *(E)*-4,4-다이메틸펜트-2-엔산. 피리딘 20 mL 중의 말론산 (2000 mg, 19 mmol) 및 2,2-다이메틸프로판알 (827 mg, 9.60 mmol)의 용액에, 피페리딘 (0.5 mg)을 첨가하여, 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 1 M HCl 수용액으로 세정하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켜, 갈색 오일 (1200 mg)로서의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2777] 단계 B: *(R,E)*-*N*-(1-(4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 무수 DMF (5 mL) 중의 *(R)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 100 mg, 0.2 mmol) 및 *(E)*-4,4-다이메틸펜트-2-엔산 (500 mg, 3.9 mmol)의 용액에, HATU (228 mg, 0.600 mmol) 및 다이아아소프로필에틸아민 (130 mg, 1.0 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 TLC로 정제하여, 황색 고체 (15 mg, 12% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 609.7; m/z 실측치, 610.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.54-9.38 (m, 1H), 8.42-8.28 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.19-6.11 (m, 1H), 6.08-5.93 (m, 1H),

4.16-4.10 (m, 1H), 3.81-3.43 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.81-1.63 (m, 5H), 1.13-1.01 (m, 9H).

[2778]

실시예 275: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



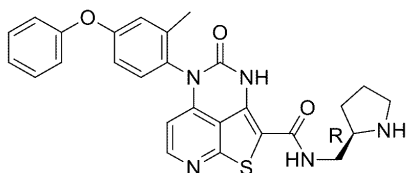
[2779]

[2780]

DCM/THF (1/1) 중의 2-모르폴리노에탄아민 (200 mg, 1.5 mmol) 및 트라이에틸아민 (500 mg, 5.0 mmol)의 용액에, DCM/THF(1/1) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 32, 260 mg, 0.60 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (53 mg, 17% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.44 (br, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.45-6.23 (m, 1H), 6.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.73-2.37 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).

[2781]

실시예 276: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



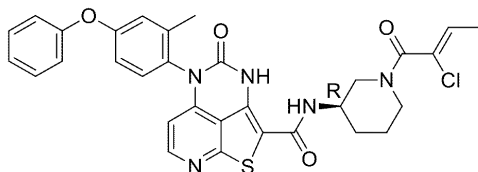
[2782]

[2783]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31-8.24 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.78 (br, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 1H).

[2784]

실시예 277: (R,Z)-N-(1-(2-클로로부트-2-엔닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



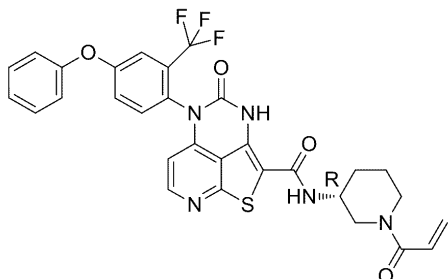
[2785]

[2786]

DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), (Z)-2-클로로부트-2-엔산 (67 mg, 0.56 mmol), HATU (138 mg, 0.364 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (90 mg, 0.7 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 담황색 고체 (118 mg, 70.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{28}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 602.1; m/z 실측치, 602.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.22-6.13 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.58-3.94 (m, 3H), 3.23-2.92 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.79-1.56 (m, 2H).

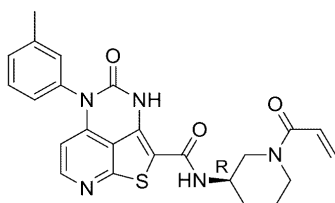
[2787] 실시예 278: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2788]

[2789] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로-1-니트로-2-(트라이플루오로메틸)벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₄F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 607.6; m/z 실측치, 608.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 4H), 7.35 - 7.14 (m, 3H), 6.90-6.65 (m, 1H), 6.20-6.00 (m, 2H), 5.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.52-4.12 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 3.84-3.63 (m, 1H), 3.16 - 2.88 (m, 1H), 2.83 - 2.55 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.51 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 1H).

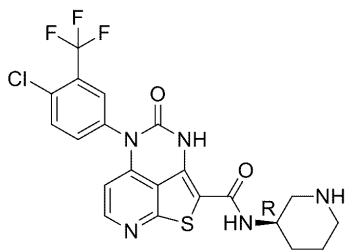
[2790] 실시예 279: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2791]

[2792] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 m-톨루이딘을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 461.5; m/z 실측치, 461.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.90-6.73 (m, 1H), 6.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.51-4.21 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 1H), 1.44 (brs, 1H).

[2793] 실시예 280: (R)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



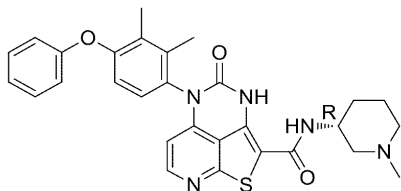
[2794]

[2795]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}ClF_3N_3O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 495.9; m/z 실측치, 495.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 2H).

[2796]

실시예 281: (*R*)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2797]

[2798]

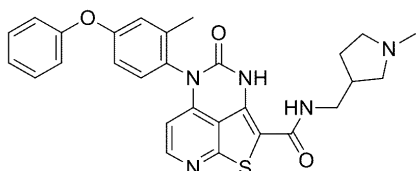
단계 A: (*R*)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 1-플루오로-2,3-다이메틸-4-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2799]

단계 B: (*R*)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 (*R*)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (167 mg, 0.326 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (3 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (276 mg, 1.30 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, TLC로 정제하여, 황색 고체 (75 mg, 44% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32-8.22 (m, 1H), 8.14-8.00 (br, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H).

[2800]

실시예 282: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



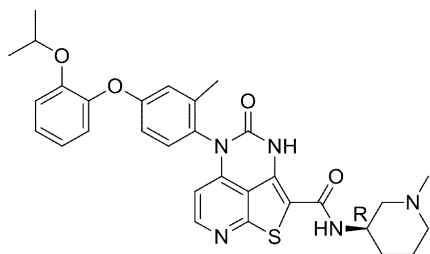
[2801]

[2802]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (1-메틸피롤리딘-3-일)메탄아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.33 (m, 5H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 1H).

[2803]

실시예 283: (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2804]

[2805]

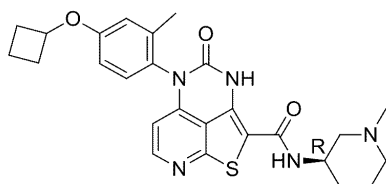
단계 A: (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2-아이소프로폭시페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2806]

단계 B: (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (10 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (187 mg, 0.315 mmol) 및 포름알데히드 (1 mL, H_2O 주의 37 wt.%)의 용액에, $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0.95 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (122 mg, 67.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{33}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.7; m/z 실측치, 572.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.22-7.07 (m, 3H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 5H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[2807]

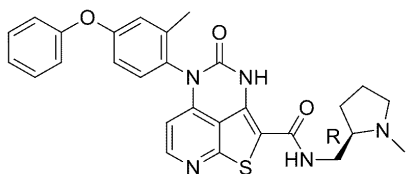
실시예 284: (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2808]

[2809] DCM (2 mL) 중의 (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 605) (150 mg, 0.31 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0.95 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물에 물 (10 mL)을 첨가하여 킨칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (65 mg, 42% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 491.6; m/z 실측치, 492.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32-8.27 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 5H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 5H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.92-1.58 (m, 4H).

[2810] 실시예 285: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

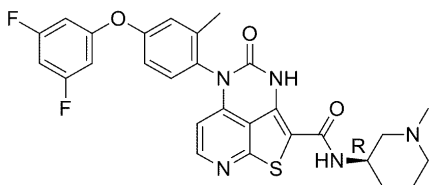


[2811]

[2812] 단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, tert-부틸 (2R)-2-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2813] 단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (150 mg, 0.3 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)를 서서히 첨가하여, 10분간 교반한 다음에, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0.6 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음에, NaOH (2 mL)를 첨가하여, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (75 mg, 47% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05-8.96 (m, 1H), 8.61-8.56 (m, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H).

[2814] 실시예 286: (R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

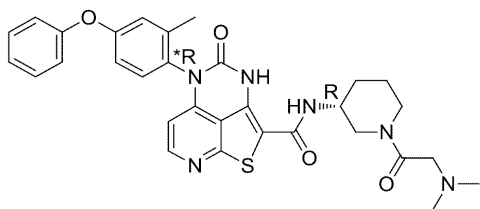


[2815]

[2816] 단계 A: (R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,5-다이플루오로페놀 및 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2817] 단계 B: (R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (1 mL) 중의 (R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (120 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0.66 mmol)를 첨가하여, 실온에서 20분간 교반하였다. 반응물에 물 (10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (75 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 549.6; m/z 실측치, 550.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 3H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H).

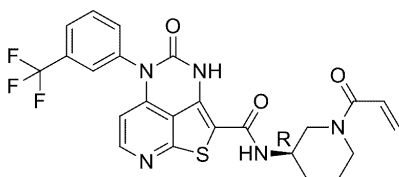
[2818] 실시예 287: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2819]

[2820] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]-2-(다이메틸아미노)에탄온 (중간체 43)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₁H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실측치, 585.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.33-8.21 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 4.37-3.79 (m, 3H), 3.63-3.40 (m, 2H), 3.26-2.96 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 1H).

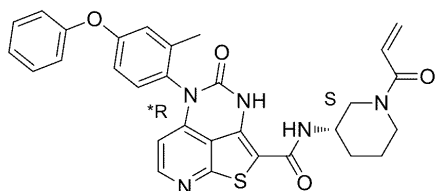
[2821] 실시예 288: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2822]

[2823] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₀F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 515.5; m/z 실측치, 516.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆): δ 10.25 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 6.90-6.72 (m, 1H), 6.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.53-4.15 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.80 (brs, 1H), 3.18-2.94 (m, 1H), 2.85-2.61 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 1H), 1.44 (brs, 1H).

[2824] 실시예 289: (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



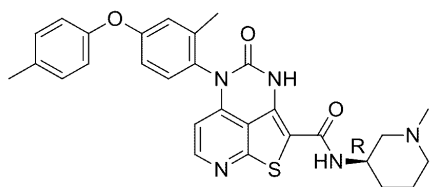
[2825]

[2826]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실험치, 554.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (dd, $J = 7.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.23 - 6.93 (m, 5H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.25 - 6.12 (m, 1H), 6.08 - 5.95 (m, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 1H), 4.69 - 4.46 (m, 1H), 4.39 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 1.97 - 1.42 (m, 3H).

[2827]

실시예 290: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*p*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2828]

[2829]

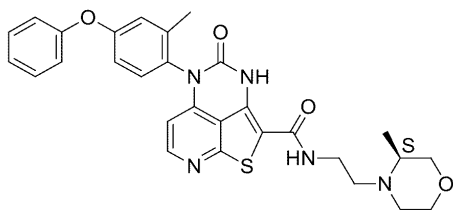
단계 A: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*p*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 *p*-크레졸을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2830]

단계 B: (*R*)-5-(2-메틸-4-(*p*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-(*p*-톨릴옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (92 mg, 0.18 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (76 mg, 0.36 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (54 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실험치, 528.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H).

[2831]

실시예 291: (*S*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



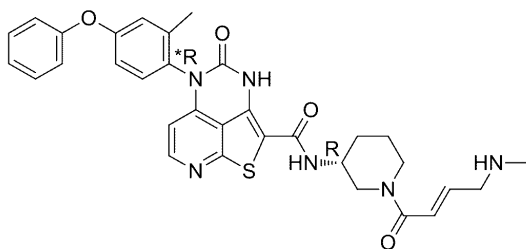
[2832]

[2833]

DCM/THF (1/1) 중의 2-[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]에탄아민 (260 mg, 1.8 mmol) 및 트라이에틸아민 (312 mg, 2.4 mmol)의 용액에, DCM/THF(1/1) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 32, 261 mg, 0.600 mmol)를 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (15 mg, 4.5% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.39-6.31 (m, 1H), 5.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.05-0.96 (m, 3H).

[2834]

실시예 292: (R,E)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2835]

[2836]

단계 A: (R,E)-tert-부틸 메틸(4-(3-(5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 80 mg, 0.16 mmol), (*E*)-4-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산 (중간체 10, 52 mg, 0.24 mmol), HATU (79 mg, 0.21 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (52 mg, 0.40 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (59 mg, 53% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{37}H_{40}N_6O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 696.82; m/z 실측치, 697.3 $[M+H]^+$.

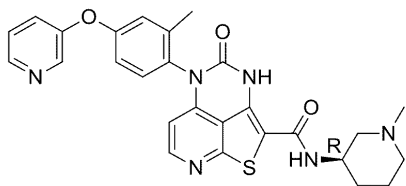
[2837]

단계 B: (R,E)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도. 둥근 바닥 플라스크에, (R,E)-tert-부틸 메틸(4-(3-(5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (59 mg, 0.085 mmol), 진한 HCl (3 mL) 및 MeOH (3 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (27 mg, 49% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.54-3.91 (m, 3H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H).

[2838]

실시예 293: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2839]

[2840]

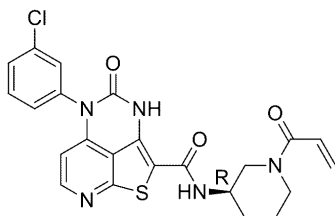
단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(3-피리딜옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₄N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 500.57; m/z 실측치, 501.1 [M+H]⁺.

[2841]

단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (100 mg, 0.2 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0.6 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 고체 (59 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 514.6; m/z 실험치, 515.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.43-8.38 (m, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.13-5.97(m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H).

[2842]

실시예 294: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



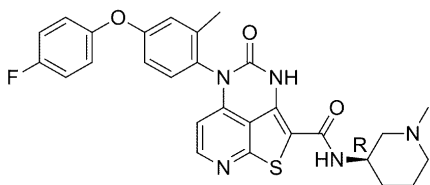
[2843]

[2844]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}ClN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 481.1; m/z 실측치, 482.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 1H), 6.90-6.71 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.16-2.95 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.86-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 1H).

[2845]

실시예 295: (R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2846]

[2847]

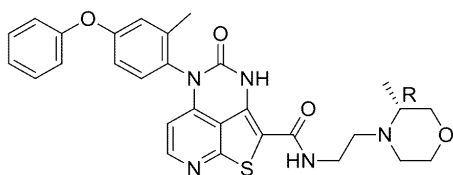
단계 A: (R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 4-플루오로페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2848]

단계 B: (R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (84 mg, 0.16 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (69 mg, 0.33 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (52 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H).

[2849]

실시예 296: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



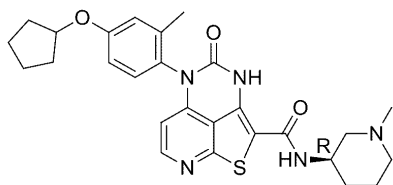
[2850]

[2851]

DMF (5 mL) 중의 2-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]에탄아민 (260 mg, 1.8 mmol) 및 트라이에틸아민 (312 mg, 2.40 mmol)의 용액에, DCM/THF(1/1) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 32, 261 mg, 0.600 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (30 mg, 9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.38-6.31 (m, 1H), 5.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.04-0.97 (m, 3H).

[2852]

실시예 297: (R)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



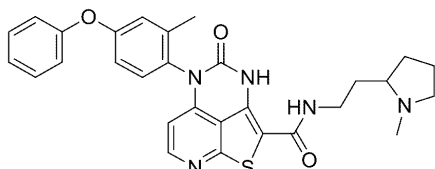
[2853]

[2854]

DCM (2 mL) 중의 (R)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 919, 80 mg, 0.16 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (200 mg)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 채칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (48 mg, 58% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₃₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 505.6; m/z 실측치, 506.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.27 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.08-6.00 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.39-4.18 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 2H).

[2855]

실시예 298: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



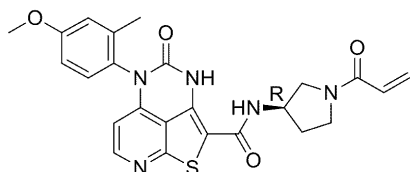
[2856]

[2857]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에탄아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 - 8.35 (m, 1H), 8.35 - 8.17 (m, 1H), 7.56 - 6.88 (m, 9H), 6.01 - 5.79 (m, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 1H), 2.35 - 1.50 (m, 16H).

[2858]

실시예 299: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2859]

[2860]

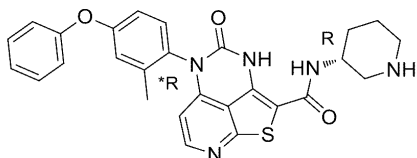
단계 A: (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시벤젠 대신에 4-메톡시-2-메틸-1-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2861]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. THF (5 mL) 중의 트라이에틸아민 (0.105 mL, 0.756 mmol)의 용액에, (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (160 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후에, 아크릴산

(30 mg, 0.42 mmol), EDCI (87 mg, 0.45 mmol) 및 HOBt (61 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하여, 농축 건조시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (27 mg, 14% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 477.5; m/z 실측치, 478.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 및 CD_3OD): δ 8.24 (d, J = 5.5, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.60-6.43 (m, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.5, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 6.2, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 4H).

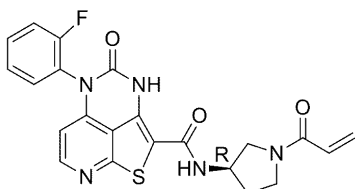
[2862] 실시예 300: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2863]

[2864] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 63) 및 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24-4.07 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H).

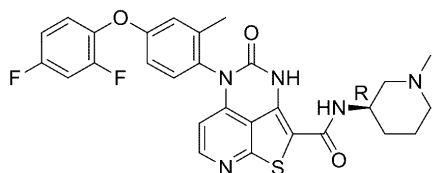
[2865] 실시예 301: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2866]

[2867] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-플루오로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{18}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 451.5; m/z 실측치, 452.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.38 (s, 1H), 8.50-8.34 (m, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 2H), 6.69-6.42 (m, 1H), 6.20-6.08 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.72-5.57 (m, 1H), 4.59-4.33 (m, 1H), 3.88-3.59 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.23-1.91 (m, 2H).

[2868] 실시예 302: (R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2869]

[2870]

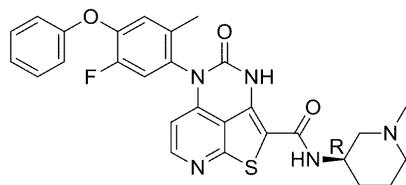
단계 A: (R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 2,4-다이플루오로페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2871]

단계 B: (R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (10 mL) 중의 (R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (210 mg, 0.39 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (249 mg, 1.18 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (190 mg, 87% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 549.6; m/z 실측치, 549.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.25 (m, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.10-5.96 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.66-2.48 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[2872]

실시예 303: (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2873]

[2874]

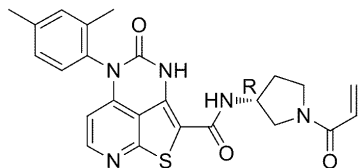
단계 A: (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 1-브로모-2-플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠 (중간체 45)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₄FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 517.58; m/z 실측치, 518.0 [M+H]⁺.

[2875]

단계 B: (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (115 mg, 0.222 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (94 mg, 0.44 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (68 mg, 57% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆FN₅O₃S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34-8.22 (m, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.06-5.93 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H),

1.70-1.64 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H).

[2876] 실시예 304: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

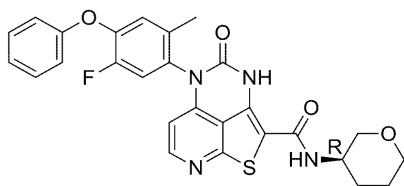


[2877]

[2878] (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2,4-다이메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 461.5; m/z 실측치, 462.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29-10.12 (m, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.66-6.49 (m, 1H), 6.19-6.07 (m, 1H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.71-5.60 (m, 1H), 4.57-4.35 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H).

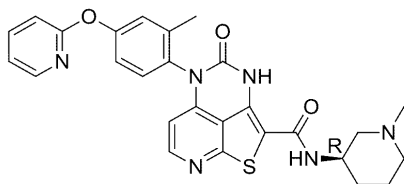
[2879] 실시예 305: (R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2880]

[2881] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 1-브로모-2-플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠 (중간체 45)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃FN₄O₄S에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (br, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.13-6.03 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 3H).

[2882] 실시예 306: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



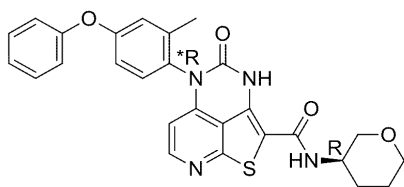
[2883]

[2884] 단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 대신에 피리딘-2-올을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하

여 제조하였다.

[2885] 단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)를 서서히 첨가하여, 10분간 교반한 다음에, NaBH(OAc)₃ (127mg, 0.600 mmol)를 서서히 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음에, NaOH (2 mL)를 첨가하여, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (81 mg, 52% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 514.6; m/z 실측치, 515.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29-8.18 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.36-6.15 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H), 2.65-2.37 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.81-1.58 (m, 4H).

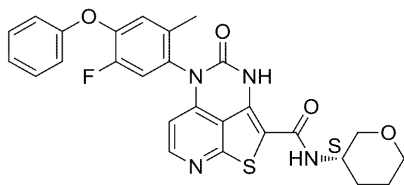
[2886] 실시예 307: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2887]

[2888] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, (3R)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₄N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-d₆): δ 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 3H).

[2889] 실시예 308: (S)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

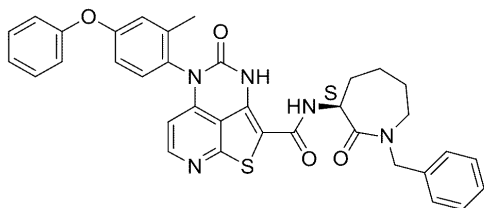


[2890]

[2891] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 1-브로모-2-플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠 (중간체 45)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3S)-테트라하이드로피란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃FN₄O₄S에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (br, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 3H).

[2892] 실시예 309: (S)-N-(1-벤질-2-옥소아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



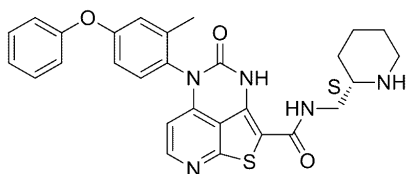
[2893]

[2894]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3S)-3-아미노-1-벤질-아제판-2-온을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 617.7; m/z 실측치, 618.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31 (s, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 6H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 3.77 - 3.54 (m, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.36 - 1.18 (m, 1H).

[2895]

실시예 310: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



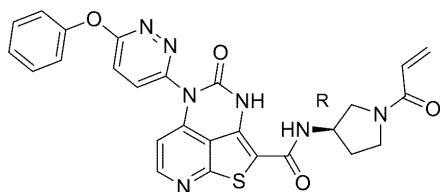
[2896]

[2897]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (S)-2-아미노메틸-1-N-Boc-피페리딘을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.62; m/z 실측치, 514.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 - 8.22 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.25 - 6.91 (m, 6H), 6.40 - 6.15 (m, 1H), 6.09 - 5.82 (m, 1H), 3.60 - 2.53 (m, 7H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.92 - 1.15 (m, 6H).

[2898]

실시예 311: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2899]

[2900]

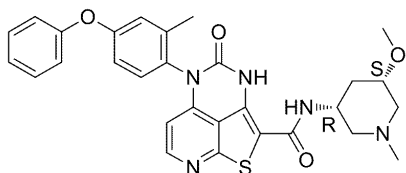
단계 A: 6-페녹시피리다진-3-아민. 물 (10 mL) 중의 6-클로로피리다진-3-아민 (1.295 g, 10.00 mmol), 페놀 (3.764 g, 40.00 mmol) 및 NaOH (1.6 g, 40 mmol)의 용액을 밀봉관에서 190℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물에 분산시켰다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (0.5 g, 27% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{10}H_9N_3O$ 에 대한 질량 계산치, 187.20; m/z 실측치, 188.0 $[M+H]^+$.

[2901]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페녹시피리다진-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-

일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24-8.18 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 2H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H).

[2902] 실시예 312: *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

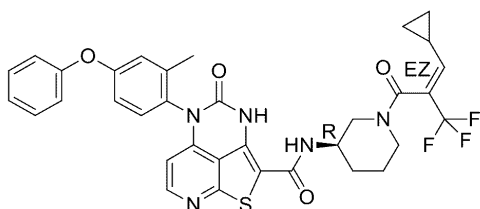


[2903]

[2904] 단계 A: *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 29)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.61; m/z 실측치, 530.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38-8.31 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.14-6.05 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H).

[2905] 단계 B: *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (5 mL) 중의 *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (50 mg, 0.09 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (40 mg, 0.19 mmol)를 첨가하여, 실온에서 30분간 반응시켰다. 반응물에 H_2O (10 mL)를 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (40 mg, 82%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.01-2.62 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H).

[2906] 실시예 313: (*R*,*EZ*)-*N*-(1-(3-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



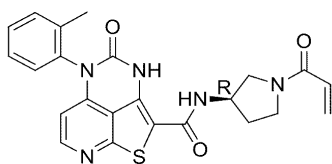
[2907]

[2908] 단계 A: (*EZ*)-3-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔산. 둥근 바닥 플라스크에, 3,3,3-트리플루오로프로판산 (500 mg, 3.9 mmol), 사이클로프로판카르보알데히드 (274 mg, 3.91 mmol), 피페리딘 (33 mg, 0.39 mmol) 및 피리딘 (8 mL)을 첨가하여, N_2 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC로 정제하여, 갈색 고체 (53 mg, 7.5% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_7H_7F_3O_2$ 에 대한 질량 계산치,

180.12; m/z 실측치, 180.1 [M+H]⁺.

[2909] 단계 B: (R,EZ)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-(트라이플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), (EZ)-3-사이클로프로필-2-(트라이플루오로메틸)프로프-2-엔산 (53 mg, 0.29 mmol), HATU (148 mg, 0.390 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (77 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 두 이성질체의 혼합물 (16.81% 및 83.19%)인 백색 고체 (15 mg, 8.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₀F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 661.7; m/z 실측치, 662.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.30 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.15-6.03 (m, 1H), 5.94-5.07 (m, 1H), 4.56-4.21 (m, 1H), 4.10-3.77 (m, 2H), 3.24-2.89 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.82-1.51 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.95-0.63 (m, 2H).

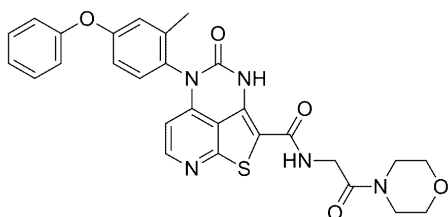
[2910] 실시예 314: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2911]

[2912] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 447.5; m/z 실측치, 448.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.26 (d, J = 5.5, 1H), 7.46-7.26 (m, 4H), 6.63-6.47 (m, 1H), 6.22-6.11 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.5, 1H), 5.69-5.57 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 3.91-3.40 (m, 4H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H).

[2913] 실시예 315: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



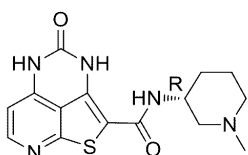
[2914]

[2915] 단계 A: 메틸 2-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)아세테이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 메틸 2-아미노아세테이트를 사용하여 제조하였다.

[2916] 단계 B: 2-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)아세트산. MeOH/물 (5 mL/5mL) 중의 메틸 2-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)아세테이트 (1017 mg, 2.082 mmol) 및 NaOH (250 mg, 6.25 mmol)의 용액을 환류 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 절반 체적으로 농축시키고, pH를 AcOH로 pH = 6으로 조절하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (949 mg)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2917] 단계 C: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 2-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)아세트산 (150 mg, 0.32 mmol) 및 모르폴린 (42 mg, 0.48 mmol)의 용액에, HATU (240 mg, 0.63 mmol) 및 트라이에틸아민 (96 mg, 0.95 mmol)을 첨가하여, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (139 mg, 89% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실험치, 544.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (br, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 2.05 (s, 3H).

[2918] 실시예 316: *(R)*-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



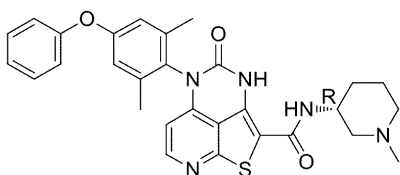
[2919]

[2920] 단계 A: *tert*-부틸 (R)-3-(5-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 84) 및 *tert*-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 1의 방법 1, 단계 G (2)와 유사한 방법으로 제조하였다.

[2921] 단계 B: (R)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. TFA (100 mL) 중의 *tert*-부틸 (R)-3-(5-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (13g, 24.2 mmol)의 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음에, 밀봉관에서 8시간 동안 160°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용되는 황색 고체 (7.6 g)를 얻었다.

[2922] 단계 C: (R)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 포르메이트. 메탄올 (50 mL) 중의 (R)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (7.6 g, 23.9mmol)와 포름알데히드 (10 mL, H_2O 중의 37 wt. %)의 혼합물에, $NaBH(OAc)_3$ (25.4 g, 119.7 mmol)를 첨가한 다음에, 실온에서 16시간 동안 교반하여, 농축시키고, MeOH/물 (0.1% HCOOH 함유)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (5.8 g, 75%)로서의 목적 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{16}H_{19}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 377.4; m/z 실험치, 322.0 $[M-HCOOH+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.30-4.03 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 1H).

[2923] 실시예 317: (R)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

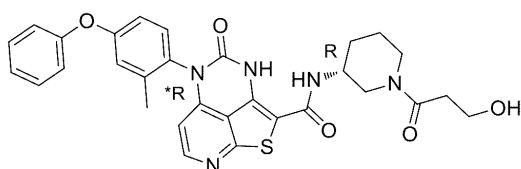


[2924]

[2925] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔

대신에 5-플루오로-1,3-다이메틸-2-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H).

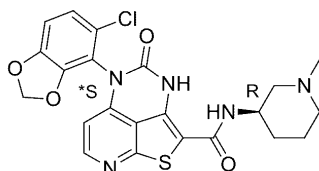
[2926] 실시예 318: (R)-N-(1-(3-하이드록시프로판로일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2927]

[2928] DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 60 mg, 0.11 mmol), 3-하이드록시프로판산 (20 mg, 0.22 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (35 mg, 0.28 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (29 mg, 46% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.51-3.90 (m, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 1H).

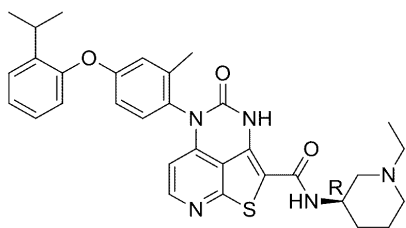
[2929] 실시예 319: (R)-5-(S)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2930]

[2931] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하며, 실시예 52, 단계 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (R)-5-(S)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 485.94; m/z 실측치, 486.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H).

[2932] 실시예 320: (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2933]

[2934]

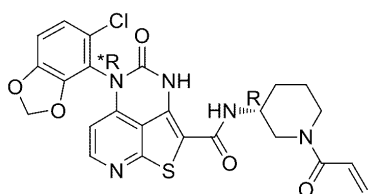
단계 A: (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2-아이소프로필페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₃₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 541.66; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺.

[2935]

단계 B: (R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (6 mL) 중의 (R)-5-(4-(2-아이소프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.19 mmol) 및 아세트알데히드 (0.3 mL)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (118 mg, 0.555 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (72 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 569.7; m/z 실측치, 570.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OH): δ 8.49 (s, 1H), 8.36-8.25 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.10-5.97 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.85-2.64 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.74-1.61(m, 1H), 1.34-1.27 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[2936]

실시예 321: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



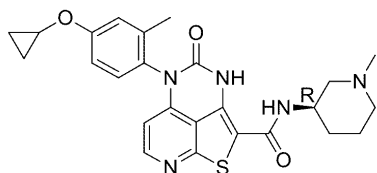
[2937]

[2938]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₀ClN₅O₅S에 대한 질량 계산치, 526.0; m/z 실측치, 526.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.23-6.13 (m, 1H), 6.10-6.06 (m, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 0.5H), 4.31-4.24 (m, 0.5H), 4.20-4.12 (m, 0.5H), 4.03-3.90 (m, 1.5H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.97 -2.84 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H).

[2939]

실시예 322: (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2940]

[2941]

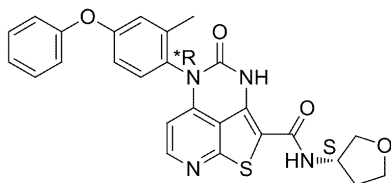
단계 A: (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 3-메틸-4-니트로페놀 및 브로모사이클로프로판을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2942]

단계 B: (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (120 mg, 0.26 mmol), 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (83 mg, 0.39 mmol)의 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (45 mg, 36%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 477.6; m/z 실측치, 478.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 0.85-0.78 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 2H).

[2943]

실시예 323: (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



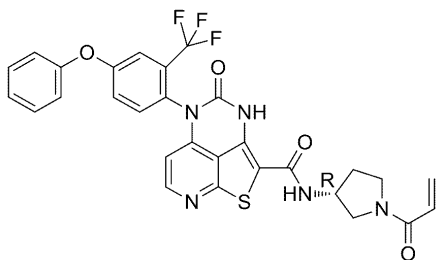
[2944]

[2945]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3S)-테트라하이드로푸란-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 486.5; m/z 실측치, 487.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H).

[2946]

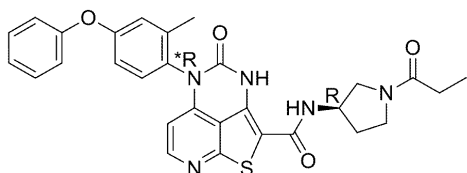
실시예 324: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2947]

[2948] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로-1-니트로-2-(트라이플루오로메틸)벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{22}F_3N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 593.6; m/z 실측치, 594.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.54 - 8.18 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.14 (m, 3H), 6.70-6.45 (m, 1H), 6.23 - 5.97 (m, 2H), 5.74-5.55 (m, 1H), 4.63-4.35 (m, 1H), 3.95 - 3.38 (m, 4H), 2.27 - 1.87 (m, 2H).

[2949] 실시예 325: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

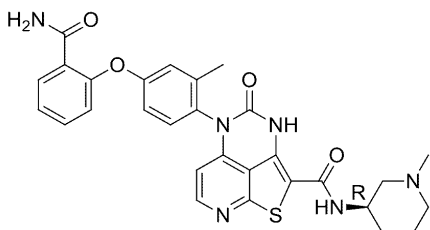


[2950]

[2951] 단계 A: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2952] 단계 B: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (2 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (60 mg, 0.12 mmol) 및 트라이에틸아민 (30 mg, 0.3 mmol)의 용액에, DCM 중의 프로파노일 프로파노에이트 (39 mg, 0.3 mmol)를 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (14 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24 (s, 1H), 8.72 - 8.48 (br, 1H), 8.30-8.17 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.92-5.77 (m, 1H), 4.56-4.35 (m, 1H), 3.81-3.31 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 3H).

[2953] 실시예 326: (R)-5-(4-(2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



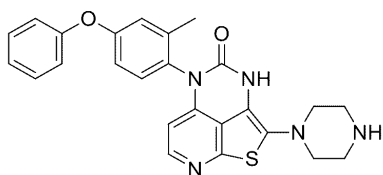
[2954]

[2955] 단계 A: (R)-5-(4-(2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2-하이드록시벤즈아미드를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[2956] 단계 B: (R)-5-(4-(2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM 중의 (R)-5-(4-(2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-

4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (315 mg, 0.116 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1.0 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0.23 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL), 물 (30 mL) 및 NH₄OH 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (17 mg, 26% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.82 (br, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18-8.03 (m, 1H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H).

[2957] 실시예 327: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온.



[2958]

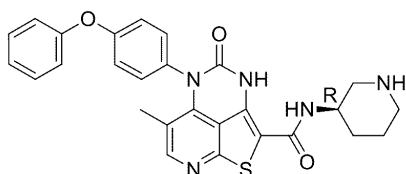
[2959] 1-메틸-2-피롤리디논 (15 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 1.50 g, 3.59 mmol)의 용액에, 아세트산은 (120 mg, 0.72 mmol) 및 탄산칼륨 (149 mg, 1.08 mmol)을 첨가하여, 120℃에서 30분간 교반하였다. 반응물을 여과하고, 유기층을 수집하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (1.2 g, 89% 수율)을 얻었다.

[2960] 단계 C: 2-클로로-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온. CHCl₃ (20 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (1000 mg, 2.68 mmol)의 용액에, NCS (358 mg, 2.68 mmol)를 첨가하여, 15℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 NaHCO₃ 수용액 (25 mL)에 부어, DCM (30 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (1.0 g, 92% 수율)을 얻었다.

[2961] 단계 D: *tert*-부틸 4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르복실레이트. DMSO (3 mL) 중의 2-클로로-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (200 mg, 0.49 mmol)의 용액에, 1-Boc-피페라진 (913 mg, 4.90 mmol), Cu (6.4 mg, 0.10 mmol), 요오드화구리(I) (19 mg, 0.10 mmol) 및 인산칼륨 (312 mg, 1.47 mmol)을 첨가하여, 마이크로파를 사용하여 120℃에서 2.5시간 동안 조사하였다. 반응물을 시트르산 (25 mL, 수중의 4 M)에 부어, 다이클로로메탄 (30 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시켜, 잔류물을 분취용 RP-C18 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (40 mg)을 얻었다.

[2962] 단계 E: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온. MeOH (1 mL) 및 진한 HCl (1 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.054 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 수용액 (50 mL)에 부어, DCM (3 × 30 mL)으로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (50 mL)를 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 RP-C18 HPLC로 정제하여, 트라이플루오로아세트산염 (12 mg, 96% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₃N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 457.5; m/z 실측치, 458.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.67 (s, 1H), 8.77 (br, 2H), 8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.36-3.18 (m, 4H), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

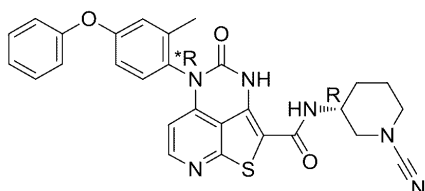
[2963] 실시예 328: (R)-6-메틸-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2964]

[2965] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 및 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에, 2-클로로-4-요오도-5-메틸피리딘-3-카르보니트릴 및 4-페녹시아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (s, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 4H), 4.21 - 4.31 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 4.04, 12.13 Hz, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 2H), 2.01 - 2.13 (m, 2H), 1.67 - 1.91 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).

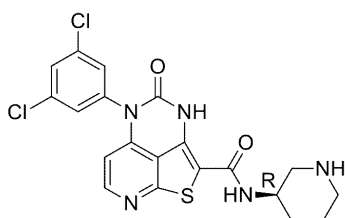
[2966] 실시예 329: (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2967]

[2968] DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 52.5 mg, 0.105 mmol), BrCN (13.4 mg, 0.126 mmol) 및 트리에틸아민 (21 mg, 0.21 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (30 mg, 53% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.29-8.22 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H).

[2969] 실시예 330: (R)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



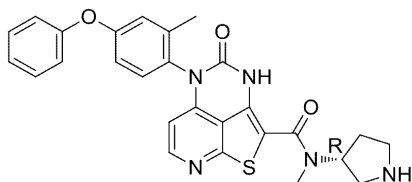
[2970]

[2971] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3,5-다이클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 462.4; m/z 실측치, 461.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ

8.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 5.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 2H).

[2972]

실시예 331: (R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



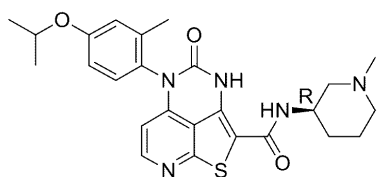
[2973]

[2974]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실험치, 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.75 - 4.53 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.32 - 1.86 (m, 6H).

[2975]

실시예 332: (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



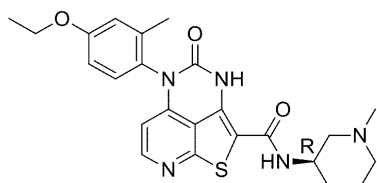
[2976]

[2977]

DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 70, 100 mg, 0.22 mmol)의 용액을 포름알데히드 (0.5 mL, H_2O 중의 37 wt.%)로 처리하였다. 교반 반응 혼합물에, $NaBH(OAc)_3$ (91 mg, 0.43 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (27 mg, 26% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 479.6; m/z 실험치, 480.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 4.73-4.59 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.92-1.64 (m, 5H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 6H).

[2978]

실시예 333: (R)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



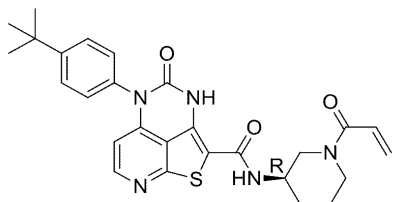
[2979]

[2980]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 3-메틸-4-니트로페놀 및 브로모에탄을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제

조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 465.6; m/z 실측치, 466.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.95 -6.87 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.33- 4.18 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 3H).

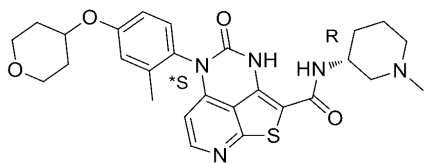
[2981] 실시예 334: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2982]

[2983] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(tert-부틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 503.6; m/z 실측치, 504.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.21 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.18-8.05 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90-6.73 (m, 1H), 6.12 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.53-4.19 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.18-2.93 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.85-1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

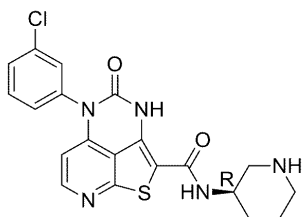
[2984] 실시예 335: (R)-5-(S)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[2985]

[2986] 표제 화합물을 실시예 343, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 *R 회전장애 이성질체 대신에, *S 회전장애 이성질체를 얻음으로써 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 521.63; m/z 실측치, 522.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.16-1.95 (m, 8H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 3H).

[2987] 실시예 336: (R)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

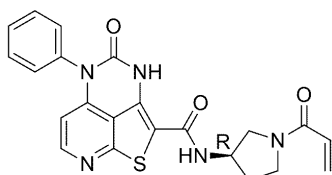


[2988]

[2989] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신

에 3-클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}ClN_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 427.9; m/z 실측치, 427.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 2H).

[2990] 실시예 337: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[2991]

[2992] 단계 A: 4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 아닐린을 사용하여 제조하였다.

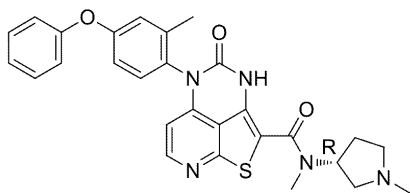
[2993] 단계 B: 4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드. DCM (10 mL) 중의 4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (200 mg, 0.64 mmol)의 용액에, 옥살릴 다이클로라이드 (4 mL)를 첨가하여, 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 갈색 고체 (200 mg, 95% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2994] 단계 C: (*R*)-*tert*-부틸 3-(4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트. DCM (4 mL) 중의 4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (200 mg, 0.61 mmol)의 용액에, *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 1.07 mmol) 및 트라이에틸아민 (100 mg, 0.99 mmol)을 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (150 mg, 52% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2995] 단계 D: (*R*)-4-옥소-5-페닐-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH (5 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.31 mmol)의 용액에, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응물에 H_2O (10 mL)를 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 적색 고체 (100 mg, 84% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[2996] 단계 E: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (4 mL) 중의 (*R*)-4-옥소-5-페닐-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (100 mg, 0.26 mmol)의 용액에, 프로프-2-에노일 클로라이드 (25 mg, 0.28 mmol) 및 트라이에틸아민 (45 mg, 0.45 mmol)을 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응물에 H_2O (10 mL)를 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 적색 고체 (105 mg, 91.6% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 433.5; m/z 실측치, 434.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.28-8.24 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 6.66-6.52 (m, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.03-3.68 (m, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 2.32-2.07 (m, 2H).

[2997] 실시예 338: (*R*)-*N*-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티

아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

[2998]

[2999]

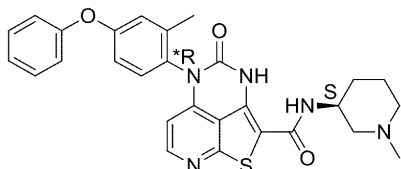
단계 A: (R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, tert-부틸 (3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[3000]

단계 B: (R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (30 mL) 중의 (R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.19 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0.57 mmol)를 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (67 mg, 99% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 1H).

[3001]

실시예 339: (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3002]

[3003]

단계 A: (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (S)-1-boc-3-아미노피페리딘을 사용하여 제조하였다.

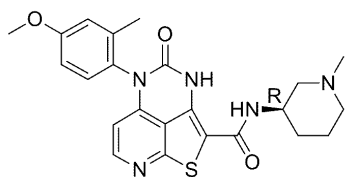
[3004]

단계 B: (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. Ar 하에 교반 막대를 구비한 오븐 건조된 마이크로파 바이알에, (S)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (59.9 mg, 0.12 mmol), 시아노수소화붕소나트륨 (18 mg, 0.29 mmol) 및 MeOH (4 mL)를 첨가하여, 플라스크를 병육에서 0°C로 냉각시켰다. 그 다음에, 포름알데히드 수용액 (0.01 mL, H₂O 중의 37 wt.%)을 격막 캡을 통해 시린지로 첨가하여, 반응물을 실온으로 서서히 가온시켜, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (14.7 mg, 23.9% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.80 (m, 5H), 5.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.51 (m, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 5H), 1.90 - 1.30 (m, 5H).

[3005]

실시예 340: (R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3006]

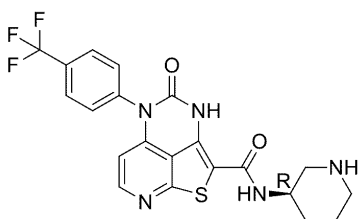
[3007]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메톡시-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI):

$C_{23}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 451.5; m/z 실측치, 452.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.05-5.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H).

[3008]

실시예 341: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



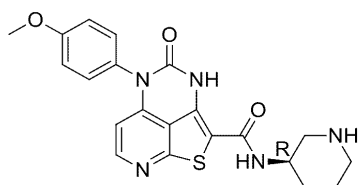
[3009]

[3010]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 461.5; m/z 실측치, 462.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 2H).

[3011]

실시예 342: (R)-5-(4-메톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3012]

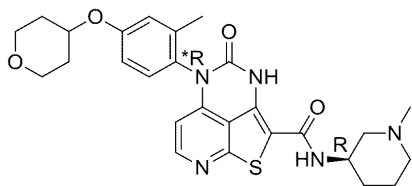
[3013]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메톡시아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 423.5; m/z 실측치, 423.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.28-8.20 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.74 (brs, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.82 (brs, 1H), 1.60 (brs, 2H).

[3014]

실시예 343: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥

소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3015]

[3016]

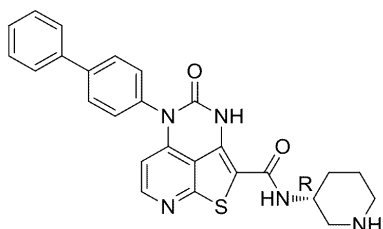
단계 A: *R*-5-(*R*)-2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 H (*R* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 31)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다 (216 mg).

[3017]

단계 B: *(R)*-5-(*R*)-2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 *(R)*-5-(*R*)-2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.16 mmol), 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (50 mg, 0.24 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (25 mg, 29% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₃₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 521.6; m/z 실측치, 522.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.36-8.28 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.08-6.01 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 5H), 2.16-1.95 (m, 8H), 1.87-1.63 (m, 4H).

[3018]

실시예 344: *(R)*-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3019]

[3020]

단계 A: *(R)*-*tert*-부틸 3-(5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 실온에서 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 마이크로파 바이알에, 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체 (5.4 mg, 0.0066 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (86.7 mg, 0.328 mmol), 4-아미노바이페닐 (56.8 mg, 0.336 mmol) 및 Cs₂CO₃ (151 mg, 0.463 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉시키고, 시린지를 통해 다이옥산 (0.66 mL)을 주입하여, 신속하게 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하였다. 혼합물을 아르곤 하에 150℃에서 30분간 교반하였다. 반응물을 실온에서 시린지를 통해 *(R)*-*tert*-부틸 3-(2-메르캅토아세트아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (0.51 mL, 0.65 M, 0.33 mmol)로 처리하여, 아르곤 하에 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 개방하여, 공기 하에서 한 번에 CDI (218 mg, 1.34 mmol)로 처리하였다. 마이크로파 바이알을 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 아르곤 하에 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하여, 0.5 M 시트르산 (1 × 10 mL; 최종 pH 약 4 내지 5), 0.1 M 시트르산 (1 × 10 mL; 최종 pH 약 2) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 10 mL; 최종 pH >10)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼

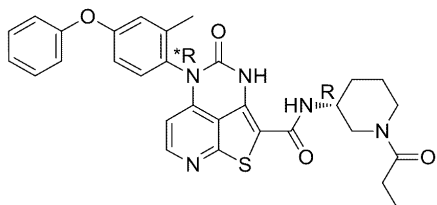
크로마토그래피로 정제하여, 황색 폼 (89.7 mg, 48%)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3021]

단계 C: *(R)*-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. HCl (다이옥산 중의 4 M, 2 mL, 8 mmol)을 약 1분간에 걸쳐서 적가하면서, 8 mL 반응 바이알의 다이옥산 (0.76 mL, 0.2 M, 0.152 mmol) 중의 *(R)*-*tert*-부틸 3-(5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (86.6 mg, 0.152 mmol)의 용액을 공기 하에 실온에서 교반한 다음에, 캡핑하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하여, 침전물을 수집하고, 다이옥산 (1 × 2 mL)으로 세정하여, 농축 건조시켜, 황백색 분말 (65.4 mg, 85.0%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 469.6; m/z 실측치, 470.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.46 - 7.57 (m, 4H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 2.04 - 2.16 (m, 2H), 1.71 - 1.93 (m, 2H)

[3022]

실시예 345: *(R)*-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



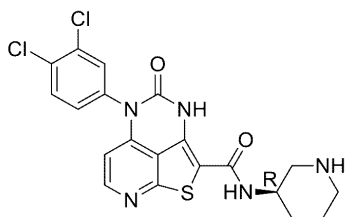
[3023]

[3024]

DCM (15 mL) 중의 *(R)*-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 300, 50 mg, 0.10 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (30 mg) 및 염화아크틸로일 (26 mg, 0.20 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (31 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.58-3.77 (m, 3H), 3.19-2.98 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.58-2.17 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.92-1.43 (m, 3H), 1.14-1.06 (m, 3H).

[3025]

실시예 346: *(R)*-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3026]

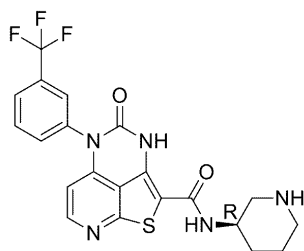
[3027]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3,4-다이클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *(R)*-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 462.4; m/z 실측치, 461.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 2H).

[3028]

실시예 347: *(R)*-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



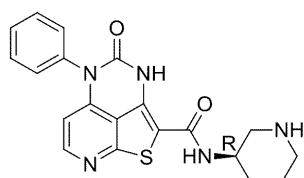
[3029]

[3030]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 461.5; m/z 실측치, 461.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88-7.72 (m, 3H), 7.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 2H).

[3031]

실시예 348: (*R*)-4-옥소-5-페닐-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



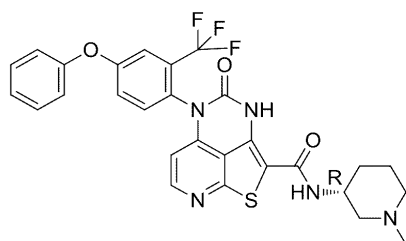
[3032]

[3033]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 393.5; m/z 실측치, 394.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.85-5.82 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H).

[3034]

실시예 349: (*R*)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3035]

[3036]

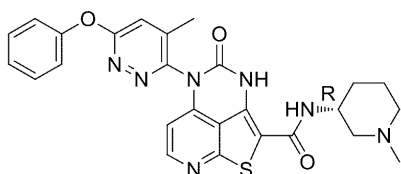
단계 A: (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로-1-니트로-2-(트라이플루오로메틸)벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[3037]

단계 B: (*R*)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (20 mL) 중의 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol) 및 포름알데히드 (1.0 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (162 mg, 0.764 mmol)를 첨가하여, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (116 mg, 80.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 567.6; m/z 실측치, 568.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35-8.25 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 4H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 6.00-5.90 (m, 1H), 4.10-3.83 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-1.91 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 1H).

[3038] 실시예 350: (R)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

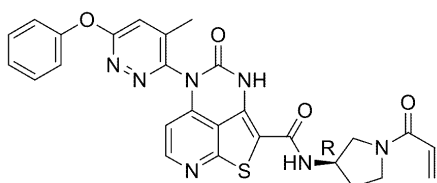


[3039]

[3040] 단계 A: (R)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 및 C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 6-클로로-4-메틸피리다진-3-아민을 사용하고 (단계 B 없음), 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[3041] 단계 B: (R)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (20 mg, 0.040 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (34 mg, 0.16 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, TLC로 정제하여, 황색 고체 (8 mg, 38% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₅N₇O₃S에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실측치, 516.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (br, 1H), 8.16-8.10 (br, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 3H), 6.11-6.05 (br, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H).

[3042] 실시예 351: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

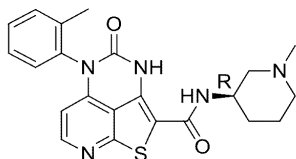


[3043]

[3044] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 및 C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 6-클로로-4-메틸피리다진-3-아민을 사용하고 (단계 B 없음), 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로포프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24-8.14 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.66-6.50 (m, 1H), 6.24-6.03 (m, 2H), 5.71-5.60 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 3.91-

3.82 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21-1.85 (m, 2H).

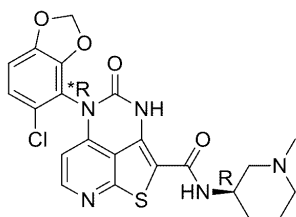
[3045] 실시예 352: (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(*o*-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3046]

[3047] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (3R)-1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₃N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 421.5; m/z 실측치, 422.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 1H).

[3048] 실시예 353: (R)-5-(**R*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

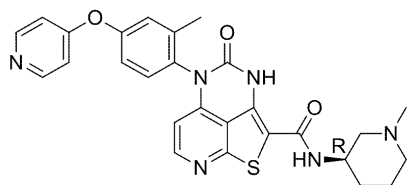


[3049]

[3050] 단계 A: (R)-5-(**R*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H (**R* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 및 2-클로로-4-요오도피페리딘-3-카르보닐트릴 대신에 2,4-다이클로로피페리딘-3-카르보닐트릴 및 5-클로로-1,3-벤조다이옥솔-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₁H₁₈ClN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 471.92; m/z 실측치, 472.0 [M+H]⁺.

[3051] 단계 B: (R)-5-(**R*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (6 mL) 중의 (R)-5-(**R*)-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (103 mg, 0.218 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (92 mg, 0.44 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (18 mg, 17% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₂₀ClN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 485.9; m/z 실측치, 486.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.86-2.67 (m, 5H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H).

[3052] 실시예 354: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-4-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3053]

[3054]

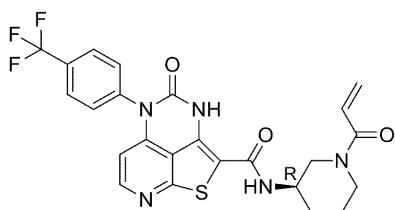
단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-4-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 피리딘-4-올을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[3055]

단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-4-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-4-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (110 mg, 0.22 mmol) 및 포름알데히드 (0.3 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0.66 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (72 mg, 64% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 514.6; m/z 실측치, 515.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.74-7.52 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.16-5.94 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.09-2.09 (m, 1H), 2.72-2.44 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 1H).

[3056]

실시예 355: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



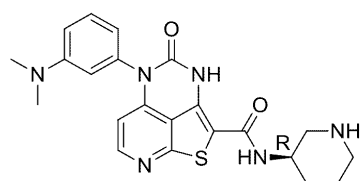
[3057]

[3058]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₀F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 515.5; m/z 실측치, 516.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (brs, 1H), 6.13-6.07 (m, 2H), 5.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.54-4.16 (m, 1H), 4.10-3.74 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.43 (s, 1H).

[3059]

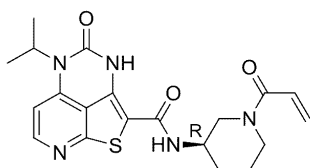
실시예 356: (R)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3060]

[3061] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-(다이메틸아미노)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{24}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 436.5; m/z 실측치, 437.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H).

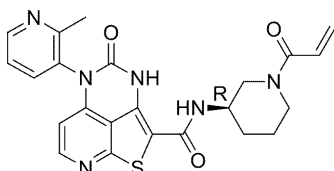
[3062] 실시예 357: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3063]

[3064] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 프로판-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 413.5; m/z 실측치, 414.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.43-8.33 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 6.13-6.07 (m, 1H), 5.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.43-4.10 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.13-2.85 (m, 3H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[3065] 실시예 358: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3066]

[3067] 단계 A: 2-클로로-4-[(2-메틸-3-피리딜)아미노]피리딘-3-카르보닐트릴. 10 내지 20 mL 마이크로파 바이알에, 연속적으로 2,4-다이클로로피리딘-3-카르보닐트릴 (429 mg, 1.62 mmol), 2-메틸피리딘-3-아민 (175 mg, 1.62 mmol), 아세트산팔라듐(II) (7.3 mg, 0.032 mmol), 비스(2-다이페닐포스피노페닐)에테르 (26 mg, 0.049 mmol) 및 Cs_2CO_3 (740 mg, 2.27 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기시키고, 아르곤으로 3회 보충하여, 다이옥산 (3.2 mL)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고, 아르곤으로 1회 보충하였다. 현탁액을 아르곤 하에 50 °C 오일욕에서 5분간 가열한 다음에, 밀봉된 바이알을 150 °C 오일욕에서 30분간 가열하였다. 현탁액을 가열 욕에서 제거하여, 실온에서 하룻밤 동안 보관하였다. 조 반응 혼합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[3068] 단계 B: *tert*-부틸 (3R)-3-[[3-아미노-4-[(2-메틸-3-피리딜)아미노]티에노[2,3-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-4-[(2-메틸-3-피리딜)아미노]피리딘-3-카르보닐트릴 (397 mg, 1.62 mmol)을 포함하는 밀봉관에, 다이옥산 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-[(2-설펜닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22)의 0.5 M 용액 (3.89 mL, 1.95 mmol)을 150 °C 오일욕에서의 밀봉관에서 15분간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 표제 화합물을 얻어, 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

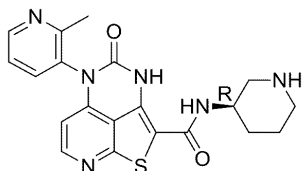
[3069] 단계 C: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. *tert*-부틸 (3R)-3-[[3-아미노-4-[(2-메틸-3-피리딜)아미노]티에노[2,3-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (783 mg, 1.62 mmol)를 포함하는 반응 바이알에, CDI (1.052 g, 6.488 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하여, 용기를 배기시키고, 아르곤으로

2회 보충하였다. 혼합물을 아르곤 하에 50℃ 오일욕에서 5분간 가열하고, 이어서 10분간 150℃로 가열한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (699.7 mg, 84.82% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3070] 단계 D: (R)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 다이옥산 (5 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (699.7 mg, 1.376 mmol)의 용액에, 다이옥산 중의 HCl (5 mL, 4 M, 20 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 침전물을 다이옥산으로 세정하여, 공기 건조시켰다. 고무상 고체를 MeOH와 DCM의 혼합물에 용해시켜, 얻어진 용액을 농축 건조시키고, 진공 하에 건조시켜, 황색 품상 고체 (689.3 mg)를 얻었다. 잔류물의 일부 (200 mg)를 HPLC로 정제하여, 백색 분말 (36.9 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3071] 단계 E: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. THF (2.5 mL) 중의 조제의 (R)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (127 mg, 0.264 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민 (147 µL, 1.06 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액에, DCM 중의 염화아크릴로일 용액 (2.9 mL, 0.10 M, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 MeOH에 용해시키고, HPLC로 정제하여, 백색 분말 (15.6 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₂₂N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 462.5; m/z 실측치, 463.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH, 회전 이성질체의 1:1 혼합물) δ 8.72 - 8.77 (m, 1H), 8.38 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.16 - 8.24 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 6.75 - 6.86 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 4.04, 16.67 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 9.09 Hz, 1H), 4.51 - 4.59 (m, 0.5 H), 4.26 - 4.35 (m, 0.5 H), 4.14 - 4.21 (m, 0.5 H), 3.92 - 4.06 (m, 1.5 H), 3.13 - 3.26 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 1H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 1.66 - 1.83 (m, 1H), 1.53 - 1.66 (m, 1H).

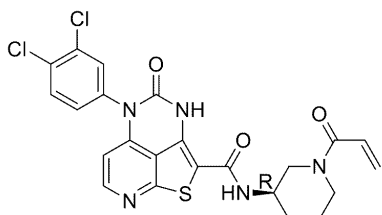
[3072] 실시예 359: (R)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3073]

[3074] 표제 화합물을 실시예 358, 단계 A 내지 D에 기재된 조건을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₀H₂₀N₆O₂S에 대한 질량 계산치, 408.5; m/z 실측치, 409.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.05, 8.08 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 4.28 (tt, J = 3.85, 10.80 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 4.04, 12.13 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 2.87 - 3.04 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.00 - 2.20 (m, 2H), 1.62 - 1.95 (m, 2H).

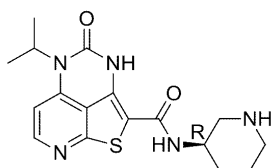
[3075] 실시예 360: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3076]

[3077] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3,4-다이클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 516.4; m/z 실측치, 515.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 16.7, 10.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.23 (dd, $J = 16.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 4.59-4.24 (m, 1H), 4.21-3.94 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.78 (brs, 1H), 1.63 (brs, 1H).

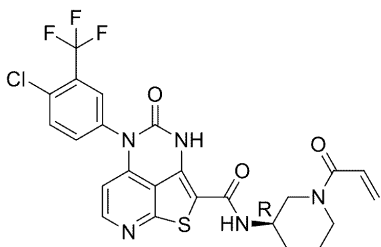
[3078] 실시예 361: (*R*)-5-아이소프로필-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3079]

[3080] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 프로판-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{17}H_{21}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 359.4; m/z 실측치, 360.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.25-4.11 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

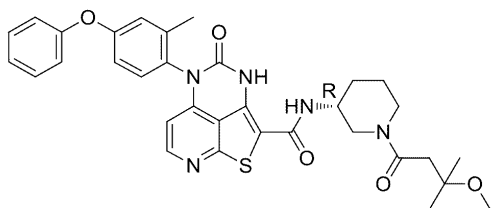
[3081] 실시예 362: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3082]

[3083] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{19}ClF_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 550.0; m/z 실측치, 549.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.29 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.87-6.72 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.53-4.17 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.19-2.94 (m, 2H), 2.85-2.62 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.86-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 1H).

[3084] 실시예 363: (*R*)-*N*-(1-(3-메톡시-3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3085]

[3086]

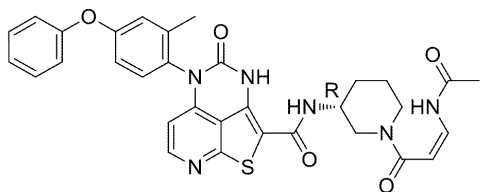
단계 A: 3-메톡시-3-메틸부탄산. 차아브롬산나트륨 [NaOH (1.6 g, 40 mmol), 브롬 (3.2 g, 20 mmol) 및 물 (6 g)으로 제조됨]의 냉각 용액에, 교반하면서 4-메톡시-4-메틸펜탄-2-온 (650 mg, 5.0 mmol)을 첨가하고, 온도를 20℃ 미만으로 유지하였다. 케톤 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하고, 브로모포름 층을 제거하여, 수층을 묶은 황산으로 반복하여 세정하고, 아황산수소나트륨을 첨가하여, 과량의 브롬을 제거하였다. 산을 에테르 추출에 의해 분리하고, 염수로 세정하여, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 오일 (201 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3087]

단계 B: (R)-N-(1-(3-메톡시-3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), 3-메톡시-3-메틸부탄산 (45 mg, 0.34 mmol), HATU (138 mg, 0.363 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.156 mL, 1.12 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 백색 고체 (80 mg, 46% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 613.7; m/z 실측치, 614.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.37-8.29 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.15-6.00 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.26-3.91 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.96-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.72-1.47 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 6H).

[3088]

실시예 364: (R,Z)-N-(1-(3-아세트아미도아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



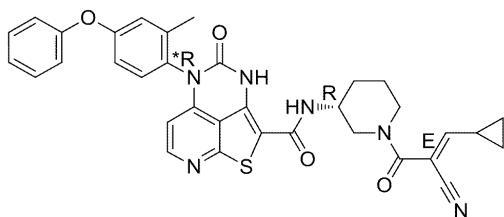
[3089]

[3090]

DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.4 mmol), (Z)-3-아세트아미도프로프-2-엔산 (중간체 33, 129 mg, 1.00 mmol), 트라이에틸아민 (101 mg, 1.00 mmol) 및 HATU (380 mg, 1.0 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (13 mg, 5.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₀N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 610.7; m/z 실측치, 611.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.33 (m, 1H), 4.16-3.88 (m, 3H), 3.15-2.94 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 7H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H).

[3091]

실시예 365: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



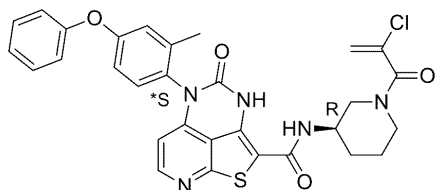
[3092]

[3093]

DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 60 mg, 0.12 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17) (23 mg, 0.17 mmol), HATU (55 mg, 0.15 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.062 mL, 0.45 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (13 mg, 18% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.61-6.49 (m, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.02-0.82 (m, 2H).

[3094]

실시예 366: (R)-N-(1-(2-클로로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



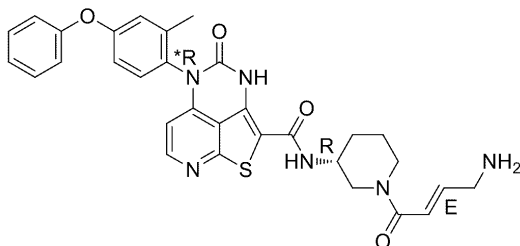
[3095]

[3096]

DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 50 mg, 0.09 mmol), 2-클로로프로프-2-엔산 (20 mg, 0.19 mmol), HATU (46 mg, 0.12 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (30 mg, 0.23 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 백색 고체 (10 mg, 18% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₆ClN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 588.1; m/z 실측치, 588.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 5.72 (m, 2H), 4.45-3.88 (m, 3H), 3.25-2.90 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H).

[3097]

실시예 367: (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3098]

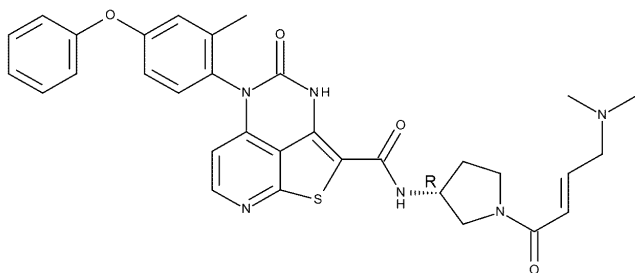
[3099]

단계 A: (R,E)-tert-부틸 (4-(3-(5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아

아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 60 mg, 0.11 mmol), (*E*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부트-2-엔산 (중간체 12, 45 mg, 0.22 mmol), HATU (56 mg, 0.15 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (36 mg, 0.28 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 백색 고체 (43 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3100] 단계 B: (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (*R,E*)-*tert*-부틸 (4-(3-(5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (43 mg, 0.063 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (19 mg, 48% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.38-8.32 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 6.13-6.06 (m, 1H), 4.45-3.90 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[3101] 실시예 368: (*R,E*)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3102]

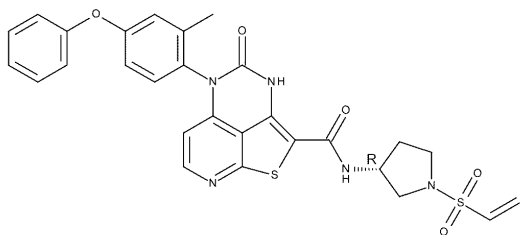
[3103] 단계 A: (*R,E*)-*tert*-부틸 (4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. DMF (6 mL) 중의 (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159, 300 mg, 0.58 mmol), (*E*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부트-2-엔산 (중간체 12, 231 mg, 1.15 mmol), HATU (284 mg, 0.747 mmol) 및 DIEA (186 mg, 1.44 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 두 가지의 상이한 방법을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (265 mg, 68.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3104] 단계 B: (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (*R,E*)-*tert*-부틸 (4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (265 mg, 0.396 mmol), 진한 HCl (8 mL) 및 MeOH (8 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (188 mg, 75.5% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3105] 단계 C: (*R,E*)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (8 mL) 중의 (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (135 mg, 0.220 mmol), 포름알데히드 (0.2 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (93 mg, 0.44 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (63 mg, 43% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.45 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.09-3.69 (m, 4H), 3.64-3.58

(m, 2H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)

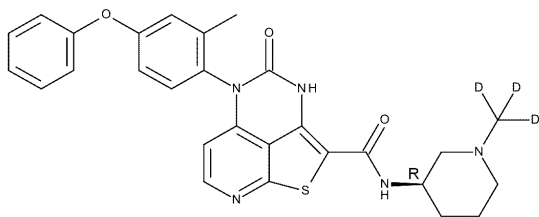
[3106] 실시예 369: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰닐)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3107]

[3108] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 에텐설폰일 클로라이드를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅N₅O₅S₂에 대한 질량 계산치, 575.7; m/z 실측치, 576.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.80-6.64 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.14-6.03 (m, 2H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H).

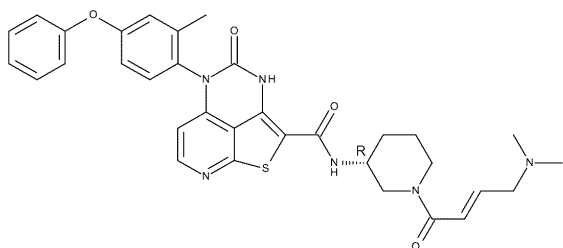
[3109] 실시예 370: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-트라이듀테리오메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3110]

[3111] (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 100 mg, 0.19 mmol) 및 중수소화 포름알데히드 (12 mg, 0.38 mmol, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, MeOH (3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후에, 시아노중수소화붕소나트륨 (36 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (38 mg, 37% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄D₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 516.6; m/z 실측치, 517.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 5H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H).

[3112] 실시예 371: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



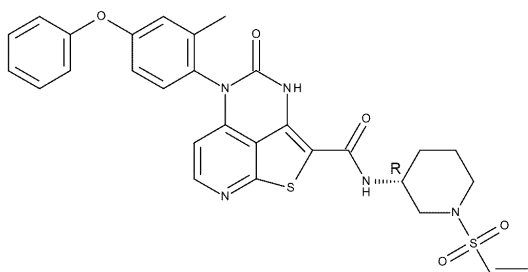
[3113]

[3114] DMF (6 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시에 869, 250 mg, 0.45 mmol), (E)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산 (중간체 10, 200 mg, 0.93 mmol), HATU (230 mg, 0.61 mmol) 및 DIEA (150 mg, 1.17 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC 및 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (228 mg, 70.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3115] 단계 F: (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (R,E)-*tert*-부틸 메틸(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (228 mg, 0.327 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)의 용액을 N₂ 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (120 mg, 57% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3116] 단계 G: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (8 mL) 중의 (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (68 mg, 0.11 mmol), 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (45 mg, 0.21 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (37 mg, 52% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 610.7; m/z 실측치, 611.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.42-3.89 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H)

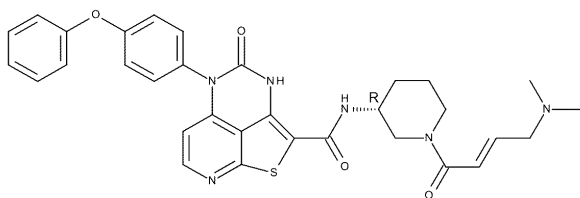
[3117] 실시예 372: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3118]

[3119] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 에텐설폰 클로라이드를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₅S₂에 대한 질량 계산치, 589.7; m/z 실측치, 590.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.22 - 6.04 (m, 3H), 4.16-3.98 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 2.81 - 2.55 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H).

[3120] 실시예 373: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



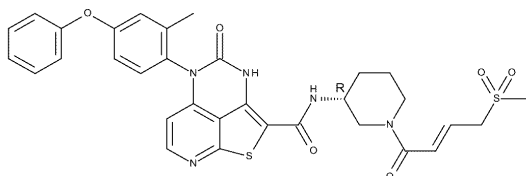
[3121]

[3122]

Ar 하에 교반 막대를 구비한 오븐 건조된 마이크로파 바이알에, (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860, 62 mg, 0.10 mmol), 트랜스-4-다이메틸아미노크로톤산 하이드로클로라이드 (37.6 mg, 0.227 mmol), HATU (202 mg, 0.531 mmol), THF (3.0 mL) 및 트라이에틸아민 (0.20 mL, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 캡핑하여, 100℃에서 5분간 마이크로웨이브에서 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 여과하고, HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (27 mg, 44% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.39 - 8.21 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.06 (m, 5H), 6.83 - 6.57 (m, 2H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 4.57 - 3.87 (m, 3H), 3.27 - 2.83 (m, 4H), 2.36 - 2.20 (m, 6H), 2.12 - 1.46 (m, 4H).

[3123]

실시예 374: (*R,E*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸설포닐)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3124]

[3125]

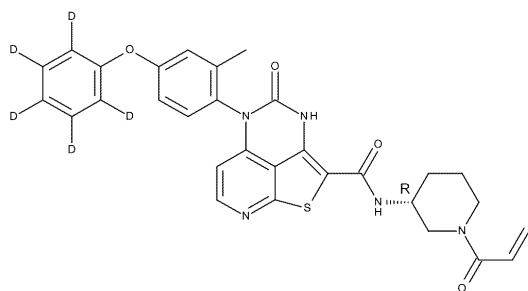
단계 A: (*R,E*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸티오)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (10 mL) 중의 (*E*)-4-메틸설파닐부트-2-엔산 (중간체 37, 0.556 g, 4.201 mmol), HATU (1.0 g, 2.6 mmol) 및 트라이에틸아민 (1.0 g, 9.9 mmol)의 용액에, (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 0.75 g, 1.5 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (300 mg, 33% 수율)을 얻었다.

[3126]

단계 B: (*R,E*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸설포닐)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 (*R,E*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸티오)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (300 mg, 0.49 mmol)의 혼합물에, 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (169 mg, 0.735 mmol)을 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM과 1 M Na₂CO₃ 수용액에 분산시켰다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물 (58 mg, 17% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₁N₅O₆S₂에 대한 질량 계산치, 645.7; m/z 실측치, 646.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60-8.26 (m, 1H), 8.25-8.10 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.59-6.48 (m, 1H), 5.88-5.69 (m, 1H), 4.45-4.12 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 4.01-3.85 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.86-2.63 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H).

[3127]

실시예 375: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-헵타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



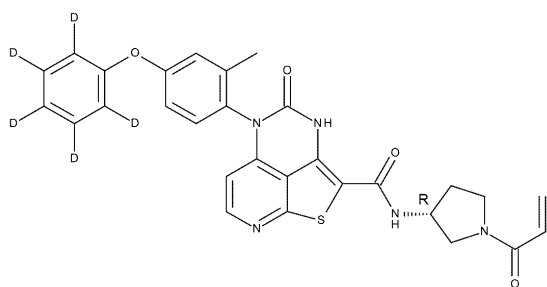
[3128]

[3129]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2,3,4,5,6-펜타듀테리오페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₂D₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 558.7; m/z 실측치, 559.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 4.56-3.89 (m, 3H), 3.26-2.82 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

[3130]

실시예 376: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



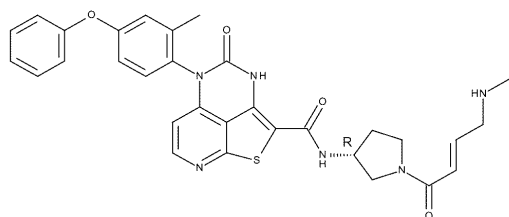
[3131]

[3132]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2,3,4,5,6-펜타듀테리오페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₀D₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 544.6; m/z 실측치, 545.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30-10.19 (m, 1H), 8.41-8.29 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.69-6.49 (m, 1H), 6.21-6.08 (m, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 3.96-3.45 (m, 4H), 2.27-1.92 (m, 5H).

[3133]

실시예 377: (*R*,*E*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-엔노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3134]

[3135]

단계 A: (*R*,*E*)-*tert*-부틸 메틸(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 (*E*)-4-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산 (중간체 10, 165 mg, 0.766 mmol), (*R*)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아

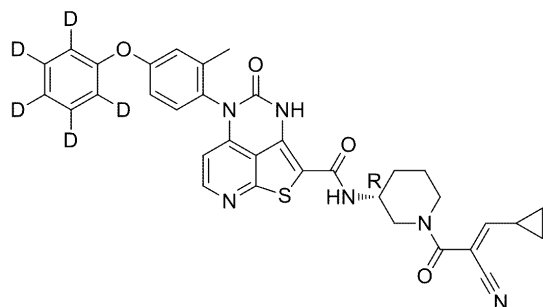
미드 (실시예 159, 200 mg, 0.38 mmol), HATU (112 mg, 0.295 mmol) 및 DIEA (247 mg, 1.92 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 두 가지의 상이한 방법을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (93 mg, 36% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3136]

단계 B: (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R,E)-tert-부틸 메틸(4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (93 mg, 0.14 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (48 mg, 60% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.31 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.82-6.58 (m, 2H), 6.10-6.06 (m, 1H), 4.16-3.42 (m, 7H), 2.72-2.66 (m, 3H), 2.43-2.03 (m, 5H)

[3137]

실시예 378: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



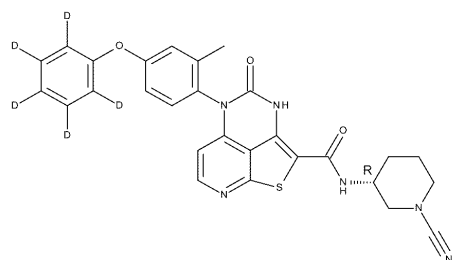
[3138]

[3139]

DMF (5 mL)중의 (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 41, 150 mg, 0.28 mmol), (E)-2-시아노-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산 (중간체 17) (76 mg, 0.55 mmol), HATU (137 mg, 0.360 mmol) 및 DIEA (107 mg, 0.831 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 두 가지의 상이한 방법을 사용하여 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 백색 고체 (71 mg, 41% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{25}D_5N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 623.7; m/z 실측치, 624.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 1H).

[3140]

실시예 379: (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



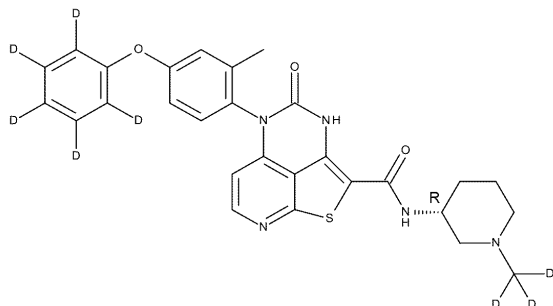
[3141]

[3142]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 페놀 대신에 2,3,4,5,6-펜타듀테리오페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노

일 클로라이드 대신에 카르보노니트릭 브로마이드 (carbononitridic bromide)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{19}D_5N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.31 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H).

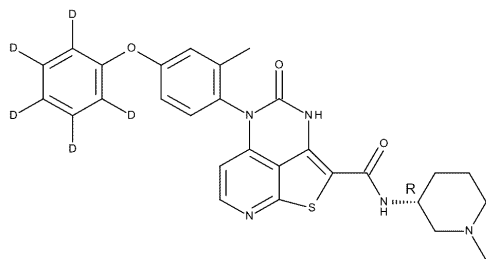
[3143] 실시예 380: (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-(트라이듀테리오메틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3144]

[3145] MeOH (4 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 41, 155 mg, 0.286 mmol) 및 중수소화-포름알데히드 (18 mg, 0.56 mmol, H_2O 중의 37 wt.%)의 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음에, 시아노중수소화붕소나트륨 (57 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (66 mg, 43% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{19}D_8N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 521.7; m/z 실측치, 522.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39-8.15 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 1H), 7.11-6.88 (m, 2H), 6.16-5.88 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 1H), 3.01-2.82 (s, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.32-2.01 (m, 5H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H).

[3146] 실시예 381: (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

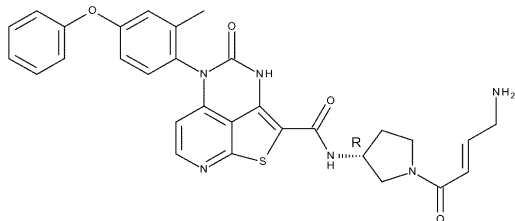


[3147]

[3148] DCM (10 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 41, 150 mg, 0.28 mmol), 포름알데히드 수용액 (1 mL, H_2O 중의 37 wt.%) 및 $NaBH(OAc)_3$ (117 mg, 0.554 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (90 mg, 57% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{22}D_5N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.88-2.71 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H).

[3149] 실시예 382: (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하

이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



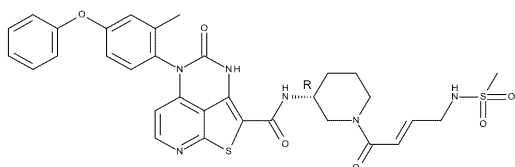
[3150]

[3151]

표제 화합물을 실시예 368, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 568.6; m/z 실험치, 569.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 4.08-3.44 (m, 7H), 2.44-2.13 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)

[3152]

실시예 383: (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설포아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



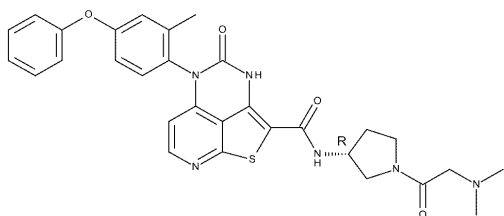
[3153]

[3154]

DCM (5 mL) 중의 (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 27, 300 mg, 0.52 mmol) 및 트라이에틸아민 (104 mg, 1.03 mmol)의 용액에, $ClSO_2Me$ (59 mg, 0.52 mmol)를 첨가하여, 실온에서 15분간 교반하였다. 혼합물을 DCM과 물에 분산시키고, 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물 (52 mg, 15% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 660.8; m/z 실험치, 661.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.54-8.26 (m, 1H), 8.26-8.13 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.66-6.53 (m, 2H), 5.90-5.73 (m, 1H), 4.45-4.07 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.85-2.61 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H).

[3155]

실시예 384: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



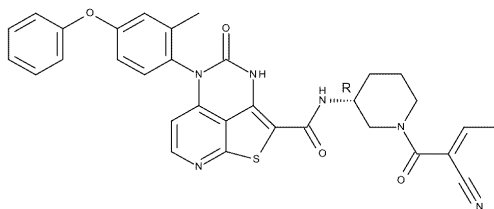
[3156]

[3157]

등근 바닥 플라스크에, DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159, 150 mg, 0.29 mmol), 2-(다이메틸아미노)아세트산 (59 mg, 0.57 mmol), HATU (142 mg, 0.373 mmol) 및 DIEA (111 mg, 0.861 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (130 mg, 74% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실험치, 571.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H),

7.20-7.14 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 6H), 2.39-2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

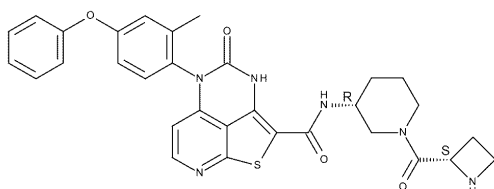
[3158] 실시예 385: (R,E)-N-(1-(2-시아노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3159]

[3160] 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874) (300 mg, 0.53 mmol), 아세트알데히드 (116 mg, 2.65 mmol), 피페리딘 (0.1 ml) 및 EtOH (10 mL)를 첨가하여, 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1 N HCl 및 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (46 mg, 15% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 592.7; m/z 실측치, 593.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.14-8.02 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 4H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.99-5.94 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.18-2.82 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 6H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H).

[3161] 실시예 386: N-((R)-1-((S)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



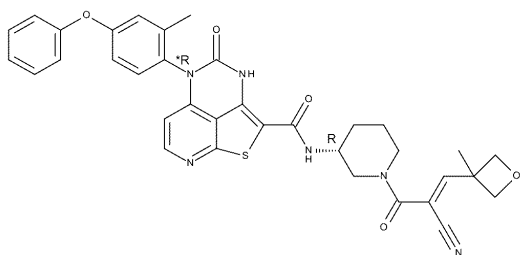
[3162]

[3163] 단계 A: (S)-tert-부틸 2-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트. DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 100 mg, 0.19 mmol), (2S)-1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-2-카르복실산 (63 mg, 0.28 mmol), HATU (107 mg, 0.281 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.104 mL, 0.748 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (115 mg, 90.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3164] 단계 B: N-((R)-1-((S)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH 중의 2 N HCl (2 mL) 중의 (S)-tert-부틸 2-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트 (115 mg, 0.168 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 2 N NaHCO₃로 pH >7로 조절한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (77 mg, 75% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 및 CD₃OD): δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 5.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.08-4.51 (m, 1H), 3.98-3.81 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.43-

3.32 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.81-2.56 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H).

[3165] 실시예 387: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

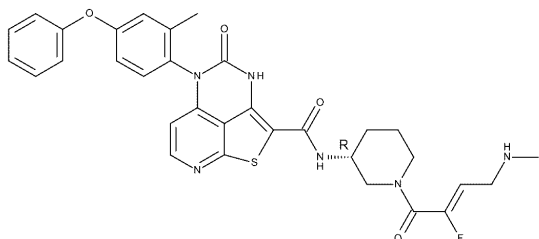


[3166]

[3167] 단계 A: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300, 100 mg, 0.19 mmol), 2-시아노아세트산 (32 mg, 0.37 mmol), HATU (92 mg, 0.24 mmol) 및 DIEA (60 mg, 0.47 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (82 mg, 78% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3168] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.18 mmol), 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드 (53 mg, 0.53 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), AcOH (0.1 mL), 4A 분자체 (0.5 g) 및 다이옥산 (10 mL)을 첨가하여, N₂ 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (71 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₅H₃₂N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 648.7; m/z 실측치, 649.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.28 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 1H), 5.04-6.91 (m, 1H), 4.73-4.26 (m, 4H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.56-2.76 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 5H).

[3169] 실시예 388: (R,Z)-N-(1-(2-플루오로-4-(메틸아미노)부트-2-엔로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

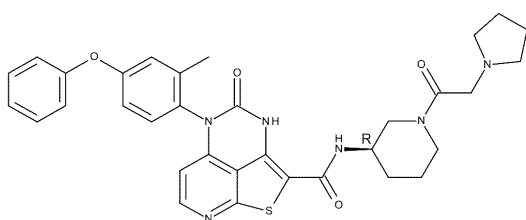


[3170]

[3171] 단계 A: (R,Z)-tert-부틸 (3-플루오로-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)(메틸)카르바메이트. 무수 DMF (5 mL) 중의 (Z)-4-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-2-플루오로-부트-2-엔산 (중간체 38, 500 mg, 2.1 mmol), HBTU 및 트라이에틸아민 (236 mg, 2.33 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 250 mg, 0.47 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (21 mg, 6.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3172] 단계 B: (R,Z)-N-(1-(2-플루오로-4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. MeOH 중의 6 N HCl (10 mL) 중의 (R,Z)-*tert*-부틸 (3-플루오로-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)(메틸)카르바메이트 (21 mg, 0.029 mmol)의 용액을 진공 하에 50℃ 에서 농축 건조시켜, 황색 고체를 얻었다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (15 mg, 76% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₁N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 614.7; m/z 실측치, 615.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.92-5.75 (m, 1H), 4.54-3.91 (m, 3H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.83-1.56 (m, 2H).

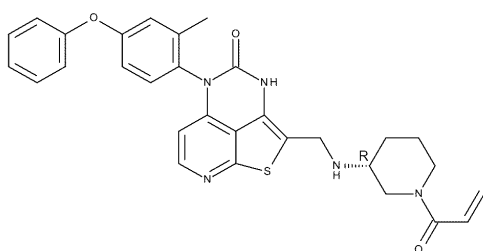
[3173] 실시예 389: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3174]

[3175] DCM 중의 (R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 396, 150 mg, 0.26 mmol) 및 트라이에틸아민의 용액에, DCM 중의 피롤리딘 (38 mg, 0.53 mmol)을 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (68 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 610.7; m/z 실측치, 611.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 3H), 3.34-3.19 (m, 1H), 2.73-2.53 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 6H).

[3176] 실시예 390: (R)-2-(((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)메틸)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온.



[3177]

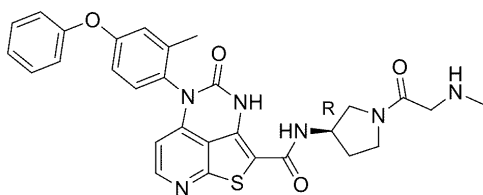
[3178] 단계 A: N-메톡시-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 N-메톡시메탄아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3179] 단계 B: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르브알데히드. 무수 THF (30 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (1.7 g, 3.7 mmol)의 용액에, LiAlH₄ (210 mg, 5.5

mmol)를 첨가하여, N₂ 하에 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 1 N KHSO₄ 수용액을 첨가 갈때기를 통해 조심스럽게 첨가한 후에, 물, 이어서 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 수집하고, 1 N HCl로 세정하여, 황색 고체를 침전시켜, 여과에 의해 수집하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (622 mg, 42.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3180] 단계 C: (R)-2-(((1-아크틸로일피페리딘-3-일)아미노)메틸)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온. DCM/MeOH (20 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보알데하이드 (100 mg, 0.25 mmol) 및 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15, 71 mg, 0.37 mmol)의 용액에, NaBH(AcO)₃ (158 mg, 0.745 mmol)를 첨가하여, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, NaBH₄ (19 mg, 0.50 mmol)를 첨가하여, 10분간 교반한 다음에, 물을 첨가하여, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (45 mg, 32% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.20-8.03 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 1H), 6.29 - 6.06 (m, 1H), 5.97-5.87 (m, 1H), 5.77-5.63 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.11 - 3.73 (m, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 0.5H), 3.19 - 2.92 (m, 1.5H), 2.80-2.61 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 2H).

[3181] 실시예 391: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

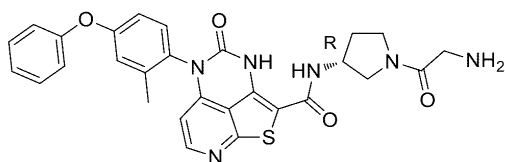


[3182]

[3183] 단계 A: (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 159, 150 mg, 0.29 mmol), N-Boc-N-메틸글리신 (109 mg, 0.574 mmol), HATU (142 mg, 0.373 mmol) 및 DIEA (111 mg, 0.861 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (159 mg, 84.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3184] 단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-tert-부틸 메틸(2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (159 mg, 0.242 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (118 mg, 81.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 3H), 2.42-2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H)

[3185] 실시예 392: (R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3186]

[3187]

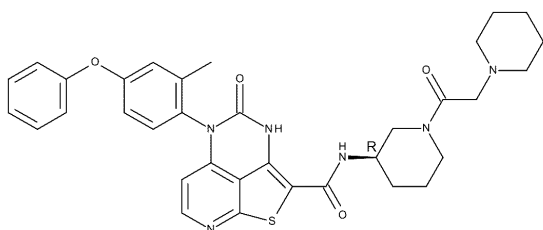
단계 A: *(R)*-*tert*-부틸 (2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 *(R)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159, 150 mg, 0.29 mmol), *N*-Boc-글리신 (100 mg, 0.57 mmol), HATU (142 mg, 0.373 mmol) 및 DIEA (111 mg, 0.861 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (151 mg, 81.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3188]

단계 B: *(R)*-*N*-(1-(2-아미노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, *(R)*-*tert*-부틸 (2-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (151 mg, 0.235 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (116 mg, 83.8% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 542.6; m/z 실측치, 543.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 2H), 2.42-2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

[3189]

실시예 393: *(R)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(1-(2-(피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



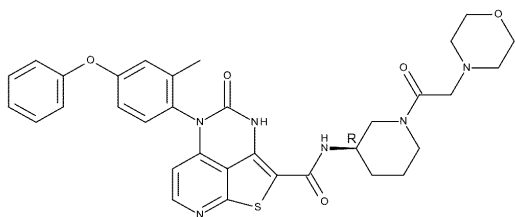
[3190]

[3191]

DCM (2 mL) 중의 *(R)*-*N*-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 396, 150 mg, 0.26 mmol) 및 트라이에틸아민 (52 mg, 0.52 mmol)의 용액에, DCM (2 mL) 중의 피페리딘 (44 mg, 0.52 mmol)을 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (37 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{36}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 624.8; m/z 실측치, 625.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.36 (br, 1H), 8.24 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.31-3.70 (m, 3H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 3H).

[3192]

실시예 394: *(R)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(2-모르폴리노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



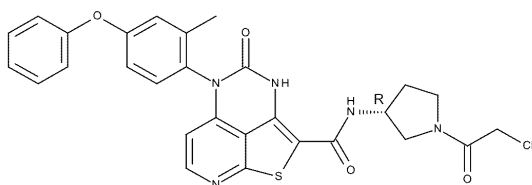
[3193]

[3194]

DCM (2 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 396, 150 mg, 0.26 mmol) 및 트라이에틸아민 (43 mg, 0.43 mmol)의 용액에, DCM (2 mL) 중의 모르폴린 (38 mg, 0.43 mmol)을 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (80 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 626.7; m/z 실측치, 627.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.22 (br, 1H), 8.34-8.14 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.95-5.79 (m, 1H), 4.31-3.70 (m, 3H), 3.63-3.48 (m, 4H), 3.21-2.92 (m, 3H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.78-1.31 (m, 3H).

[3195]

실시예 395: (*R*)-*N*-(1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



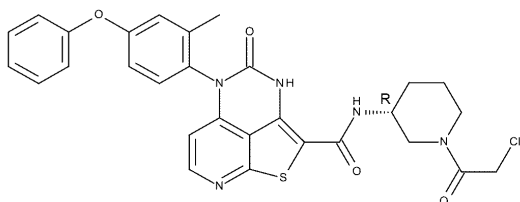
[3196]

[3197]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 2-클로로아세틸 클로라이드를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 562.0; m/z 실측치, 562.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.31-10.14 (m, 1H), 8.43-8.25 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.04-5.92 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.84-3.36 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 1H).

[3198]

실시예 396: (*R*)-*N*-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



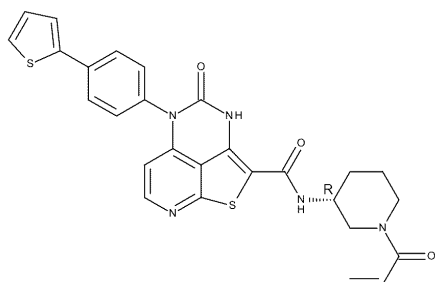
[3199]

[3200]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 2-클로로아세틸 클로라이드를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 576.1; m/z 실측치, 576.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.29-10.12 (m, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17-7.96 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H),

4.42-4.10 (m, 3H), 3.94-3.70 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 2H).

[3201] 실시예 397: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3202]

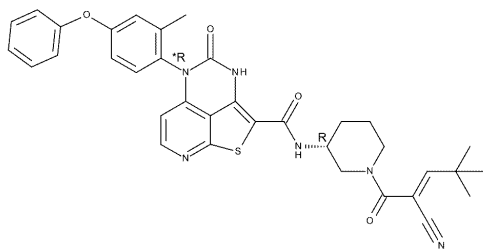
[3203] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드)피페리딘-1-카르복실레이트. 실온에서 공기 하에 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로파 바이알에, 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드·DCM 착체 (2.3 mg, 0.0028 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (39.9 mg, 0.151 mmol), 4-티오펜-2-일페닐아민 (26.8 mg, 0.153 mmol) 및 Cs₂CO₃ (71 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉시키고, 시린지를 통해 1,4-다이옥산 (0.3 mL)을 주입하여, 신속하게 배기하고/아르곤 (4X)으로 플러싱하였다. 혼합물을 아르곤 하에 150℃에서 30분간 교반하였다. 반응물을 실온에서 시린지를 통해 (R)-tert-부틸 3-(2-메르캅토아세트아미드)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (0.24 mL, 0.156 mmol)로 처리하여, 아르곤 하에 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 호박색 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 개방하여, 공기 하에서 한 번에 CDI (102 mg, 0.629 mmol)로 처리하였다. 마이크로파 바이알을 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4X)으로 플러싱하여, 아르곤 하에 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하여, 0.5 M 시트르산/염수 (2 × 5 mL; 최종 pH 약 1 내지 2) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL; 최종 pH >10)로 세정하였다. 그 후에 투명한 호박색 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM (0.75 mL)에 용해시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 폼 (48 mg, 55%)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3204] 단계 B: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 1,4-다이옥산 (0.417 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드)피페리딘-1-카르복실레이트 (48 mg, 0.083 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 4.08 M, 1.02 mL)로 한 번에 처리하여, 얻어진 균일 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후에, 불투명한 슬러리를 농축 건조시키고, 잔류물을 CH₃CN (3 mL)에 현탁시켜, CH₃CN을 흡입에 의해 제거하고, 침전물을 고 진공 하에 건조시켜, 담황색 분말 (42.3 mg, 99%)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3205] 단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 아르곤 하에 (배기/플러싱 2X), 염화아크릴로일 (0.64 mL, 0.064 mmol)을 3.5분간에 걸쳐서 적가하면서, 트라이에틸아민 (0.066 mL, 0.48 mmol) 및 DCM (6.1 mL) 중의 (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (34.5 mg, 0.0674 mmol)의 용액을 -40 내지 -45℃ (드라이아이스/CH₃CN 욕 온도)에서 교반하였다. 20분 후에, 냉각 반응물을 동일한 체적의 0.1 M NaH₂PO₄ (pH 약 5, 7 mL, 0.7 mmol; 최종 pH 약 6 내지 7)로 찬침하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시키고, 고 진공 하에 건조시켜, 진한 황색 고체로서의 조잔류물을 얻었다. 이러한 잔류물을 HPLC로 정제하여, 연한 베이지색 폼 (12.2 mg, 34.0% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₅O₃S₂에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.25 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm (회전 이성질체) 9.49 (br. s., 1H), 8.31 - 8.41 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 5.1 Hz, J=3.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 6.15 - 6.48 (m, 2.5H), 5.71 - 5.82 (m, 1H), 5.49 - 5.56 (m, 0.5H), 3.88 - 4.23 (m, 2.5H), 3.29 -

3.74 (m, 2.5H), 1.67 - 2.14 (m, 4H).

[3206] 실시예 398: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

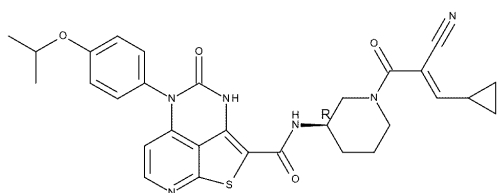


[3207]

[3208] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드)피페리딘-1-카르복실레이트. 무수 DMF (3 mL) 중의 5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 63, 100 mg, 0.24 mmol), HATU (183 mg, 0.481 mmol) 및 트리에틸아민 (73 mg, 0.72 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (72 mg, 0.36 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (110 mg, 76% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3209] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. HCl/MeOH (6 N, 15 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드)피페리딘-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.18 mmol)의 용액을 50℃에서 농축 건조시켜, 황색 고체를 얻었다. 무수 DMF (3 mL) 중의 (*E*)-2-시아노-4,4-다이메틸-펜트-2-엔산 (중간체 44, 34 mg, 0.22 mmol), HATU (139 mg, 0.366 mmol) 및 트리에틸아민 (56 mg, 0.55 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, 상기로부터의 황색 고체를 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (75 mg, 64% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₅H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 634.7; m/z 실측치, 635.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.57 - 3.88 (m, 3H), 3.29 - 2.78 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.56 (m, 3H), 1.28 (s, 9H).

[3210] 실시예 399: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



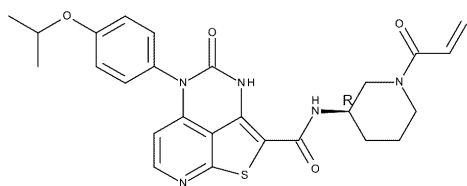
[3211]

[3212] 단계 A: (E)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일 클로라이드. CHCl₃ (0.5 mL) 중의 (*E*)-2-시아노-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산 (중간체 17) (24 mg, 0.18 mmol)의 현탁액에, 1-클로로-*N,N*,2-트라이메틸프로프로페닐아민 (28 μL, 0.22 mmol)을 첨가하여, 5분간 혼합한 후에, 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

[3213] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (1 mL) 중의 트리에틸아민 (68 μL, 0.49 mmol) 및 (*R*)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 하이드로클로라이드 (79.3 mg, 0.162 mmol)의 용액을 빙수욕에서 냉각시켰다. 반응 혼합물에, CHCl₃ (0.5 mL) 중의 (*E*)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일 클로

라이드 (0.179 mmol)의 용액을 첨가하여, 반응 혼합물을 0℃에서 40분간 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)과 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (10 mL)로 1회 추출하여, 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 분말 (38.0 mg, 41% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 11.12 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 4.70 (spt, J = 6.06 Hz, 1H), 3.80 - 4.31 (m, 3H), 2.67 - 3.27 (m, 2H), 1.76 - 1.98 (m, 3H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.41 - 1.60 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.06 Hz, 6H), 0.78 - 1.29 (m, 4H).

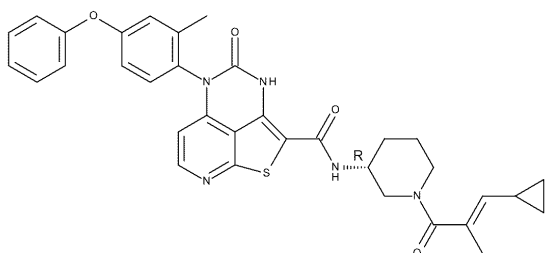
[3214] 실시예 400: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3215]

[3216] DCM (1 mL) 중의 (R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드·HCl (실시예 405, 단계 E, 93.2 mg, 0.191 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (79 μL, 0.57 mmol), 이어서 염화아크릴로일 (15 μL, 0.19 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 얻어진 현탁액을 공기 하에 0℃에서 40분간 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)과 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (10 mL)로 1회 추출하여, 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 분말 (32.2 mg, 33.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 505.6; m/z 실측치, 506.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 10.86, 16.93 Hz, 1H), 6.28 - 6.49 (m, 1H), 6.24 (br. s., 0.5H), 6.06 - 6.19 (m, 1H), 5.68 - 5.82 (m, 1H), 5.49 (br. s., 0.5H), 4.60 (spt, J = 5.98 Hz, 1H), 3.84 - 4.24 (m, 2.5H), 3.28 - 3.77 (m, 2.5H), 1.68 - 2.14 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.06 Hz, 6H).

[3217] 실시예 401: (R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-메틸아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



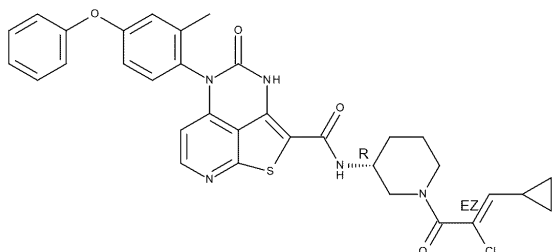
[3218]

[3219] DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg, 0.28 mmol), (E)-3-사이클로프로필-2-메틸-프로프-2-엔산 (중간체 42, 71 mg, 0.56 mmol), HATU (138 mg, 0.364 mmol) 및 DIEA (108 mg, 0.840 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (58 mg, 34% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 607.7; m/z 실측치, 608.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.31 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 7.09-6.05 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H),

4.35-3.84 (m, 3H), 3.14-2.83 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.56-0.45 (m, 1H), 0.45-0.37 (m, 1H).

[3220]

실시예 402: (R,EZ)-N-(1-(2-클로로-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



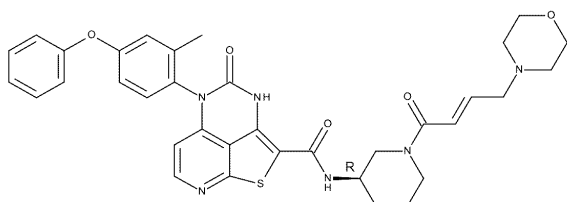
[3221]

[3222]

DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 150 mg 0.28 mmol), (EZ)-2-클로로-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산 (중간체 39, 82 mg, 0.56 mmol), HATU (138 mg, 0.364 mmol) 및 DIEA (108 mg, 0.840 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (68 mg, 39% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{30}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 628.1; m/z 실측치, 628.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 5.60-5.36 (m, 1H), 4.35-3.84 (m, 3H), 3.19-2.83 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H), 0.96-0.78 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.60-0.47 (m, 1H).

[3223]

실시예 403: (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-모르폴리노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



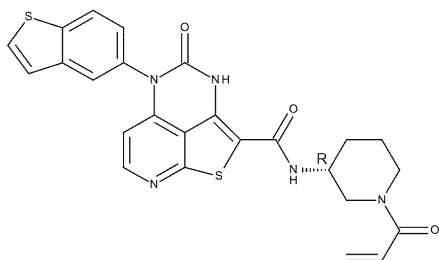
[3224]

[3225]

무수 DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869, 200 mg, 0.40 mmol) 및 (E)-4-모르폴리노부트-2-엔산 (171 mg, 1.00 mmol)의 용액에, HATU (228 mg, 0.600 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (78 mg, 0.60 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (74 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{36}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 652.8; m/z 실측치, 653.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.33-10.13 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.67-6.50 (m, 2H), 5.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.46-3.73 (m, 4H), 3.65-3.35 (m, 6H), 3.15-2.58 (m, 3H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.83-1.54 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H).

[3226]

실시예 404: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3227]

[3228]

단계 A: *(R)*-*tert*-부틸 3-(5-(벤조[*b*]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 397의 단계 A를 이용하여, 단계 B에서 4-티오펜-2-일페닐아민 대신에 1-벤조티오펜-5-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3229]

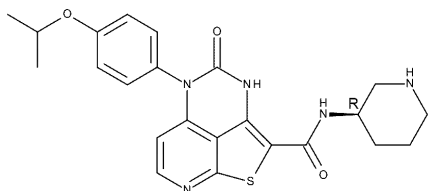
단계 B: *(R)*-5-(벤조[*b*]티오펜-5-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 다이옥산 (0.5 mL, 0.1 mmol) 중의 *(R)*-*tert*-부틸 3-(5-(벤조[*b*]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (54.4 mg, 0.0990 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 4.08 M, 1.21 mL)로 한 번에 처리하여, 얻어진 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH₃CN (3 mL)에 현탁시켜, CH₃CN 상청액을 피펫으로 흡입하고, 젖은 고체를 고 진공 하에 건조시켜, 담황색 분말 (47 mg, 98% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3230]

단계 C: *(R)*-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[*b*]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 아르곤 하에 (배기/플러싱 2X), 염화아크틸로일 (0.73 mL, 0.072 mmol)을 3.5분간에 걸쳐서 적가하면서, 트라이에틸아민 (34.1 mg, 0.337 mmol) 및 DCM (6.85 mL) 중의 *(R)*-5-(벤조[*b*]티오펜-5-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (36.6 mg, 0.0753 mmol)의 용액을 -40°C 내지 -45°C (드라이아이스/CH₃CN 욕 온도)에서 교반하였다. 20분 후에, 냉각 반응물을 동일한 체적의 0.1 M NaH₂PO₄ (pH 약 5, 7 mL, 0.7 mmol; 최종 pH 약 6 내지 7)로 쉐킹하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시키고, 고 진공 하에 건조시켜, 조잔류물을 얻었다. 이러한 잔류물을 HPLC로 정제하여, 연한 베이지색 폼 (10.7 mg, 28.2% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₁N₅O₃S₂에 대한 질량 계산치, 503.6; *m/z* 실측치, 504.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (회전 이성질체) 9.51 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.60 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 6.57 - 6.70 (m, 1H), 6.25 - 6.49 (m, 1.5H), 6.11 (br. s., 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 5.62 (br. s., 0.5H), 3.85 - 4.24 (m, 2.5H), 3.27 - 3.79 (m, 2.5H), 1.90 - 2.14 (m, 2H), 1.73 - 1.87 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

[3231]

실시예 405: *(R)*-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3232]

[3233]

단계 A: 2-클로로-4-(4-아이소프로폭시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴. 10 내지 20 mL 마이크로파 바이알에, 연속적으로 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (300 mg, 1.13 mmol), 4-아이소프로폭시아닐린 (172 mg, 1.13 mmol), 아세트산팔라듐(II) (5.0 mg, 0.023 mmol), 비스(2-다이페닐포스포페닐)에테르 (18 mg, 0.034 mmol) 및 Cs₂CO₃ (517 mg, 1.59 mmol)를 첨가하여, 바이알을 밀봉하여, 아르곤으로 3회 보충하였다. 이러한 바이알에, 1,4-다이옥산 (2.2 mL)을 첨가하고, 바이알을 배기시켜, 아르곤으로 1회 보충하였다. 반응 혼합물을 아르곤 인렛 니들 (argon inlet needle) 하에 50°C 오일욕에서 5분간 가열한 후에, 인렛 니들을 제거하고, 밀봉

된 바이알을 150℃ 오일욕에서 30분간 가열하였다. 조 반응 혼합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다 (326 mg).

[3234] 단계 B: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트. 10 내지 20 mL 마이크로파 바이알에, (*R*)-1-Boc-3-아미노피페리딘 (5.015 g, 25.04 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 배기하여, 아르곤으로 3회 다시 채운 후에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (6.7 mL, 75 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하여, 바이알을 150℃ 오일욕에서 가열하였다. 1시간 35분 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (5.54 g, 80.6% 수율)을 얻었다.

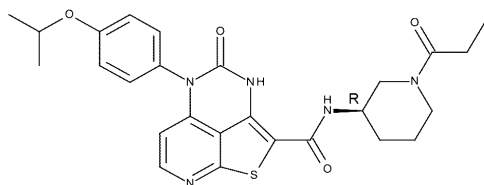
[3235] 단계 C: (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((4-아이소프로폭시페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-4-(4-아이소프로폭시아닐리노)피리딘-3-카르보닐리드 (326 mg, 1.13 mmol)을 포함하는 밀봉관에, 다이옥산 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 0.5 M 용액 (0.5 M, 2.7 mL, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 갈색 현탁액을 150℃ 오일욕에서의 밀봉관에서 15분간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 조혼합물 (596 mg)로서의 표제 화합물을 얻어, 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[3236] 단계 D: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((4-아이소프로폭시페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (상기 반응으로부터)의 조혼합물에, CDI (0.736 g, 4.54 mmol)를 첨가하였다. 관을 밀봉하고, 용기를 배기시켜, 아르곤으로 2회 보충하였다. 혼합물을 아르곤 인렛 니들 하에 50℃ 오일욕에서 5분간 가열한 후에, 아르곤 인렛 니들을 제거하고, 혼합물을 10분간 150℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 포화 NaCl 수용액 (50 mL), 이어서 1 N HCl 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 품상 고체 (449 mg 71.8% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3237] 단계 E: (*R*)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 하이드로클로라이드. 다이옥산 (4 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (421.8 mg, 0.765 mmol)의 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (4.0 mL, 4.0 M, 16 mmol)을 첨가하여, 공기 하에 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 진공 하에 건조시켜, 황갈색 분말 (459.2 mg, 123.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3238] 단계 F: (*R*)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 일부의 (*R*)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (52 mg, 0.11 mmol)를 HPLC로 정제하여, 담황색 분말 (42.0 mg, 70% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₃H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 451.5; m/z 실측치, 452.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.62 - 8.80 (m, 2H), 8.38 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 4.74 (spt, J = 5.89 Hz, 1H), 4.14 - 4.26 (m, 1H), 3.24 - 3.43 (m, 2H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 1.88 - 2.02 (m, 2H), 1.60 - 1.82 (m, 2H), 1.37 (d, 6H).

[3239] 실시예 406: (*R*)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



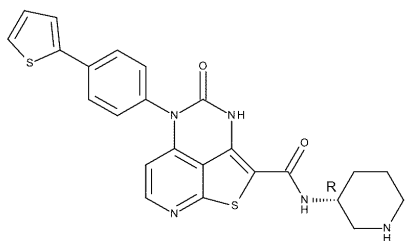
[3240]

[3241] DCM (1 mL) 중의 (*R*)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-

트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 405, 88.8 mg, 0.182 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (76 μ L, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 빙욕에서 냉각시키고, 프로피오닐 클로라이드 (16 μ L, 0.18 mmol)를 마이크로리터 시린지를 통해 적가하여, 얻어진 오렌지색 용액을 공기 하에 빙욕에서 25분간 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)과 포화 NaHCO_3 수용액 (10 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (10 mL)로 1회 추출하여, 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 분말 (41.5mg, 44.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 507.6; m/z 실측치, 508.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 회전 이성질체의 1:1 혼합물): δ 10.18 (s, 0.5H), 10.12 (s, 0.5H), 8.33 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.07$ Hz, 0.5H), 8.02 (d, $J = 7.58$ Hz, 0.5H), 7.34 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 6.01 - 6.05 (m, 1H), 4.70 (spt, $J = 5.98$ Hz, 1H), 4.33 - 4.50 (m, 0.5H), 4.19 - 4.27 (m, 0.5H), 3.70 - 3.95 (m, 2H), 2.86 - 3.02 (m, 1H), 2.53 - 2.68 (m, 1H), 2.30 - 2.38 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 1.35 - 1.80 (m, 3H), 1.33 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H), 1.01 (q, $J = 7.07$ Hz, 3H).

[3242]

실시예 407: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



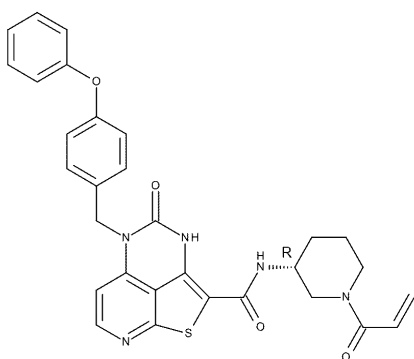
[3243]

[3244]

표제 화합물을 실시예 397의 단계 A 내지 B를 이용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ 에 대한 질량 계산치, 475.6; m/z 실측치, 476.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 3H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.22 - 4.35 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 12.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.91 - 3.03 (m, 2H), 2.04 - 2.17 (m, 2H), 1.70 - 1.93 (m, 2H).

[3245]

실시예 408: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



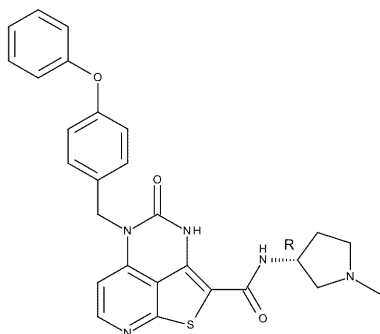
[3246]

[3247]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 (4-페녹시페닐)메탄아민 (중간체 35)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.12 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.25-8.02 (m, 1H), 7.47-7.27 (m, 4H), 7.18-7.05 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 4H), 6.85-6.65 (m, 2H), 6.17-5.99 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.53-4.12 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.1-2.90 (m, 1H), 2.85-2.58 (m, 1H),

1.98-1.85 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.50-1.33 (m, 1H).

[3248] 실시예 409: (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

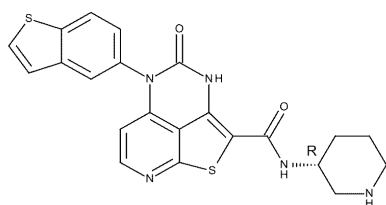


[3249]

[3250] 단계 A: (R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 (4-페녹시페닐)메탄아민 (중간체 35)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3251] 단계 B: (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (100 mg, 0.21 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (90 mg, 0.43 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (40 mg, 36% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₃O₃S에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 4H), 6.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.63-3.37 (m, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.58-2.32 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H).

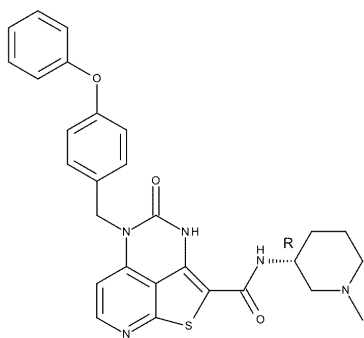
[3252] 실시예 410: (R)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3253]

[3254] 표제 화합물을 실시예 404의 단계 A 내지 B를 이용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₁₉N₃O₂S₂에 대한 질량 계산치, 449.6; m/z 실측치, 450.25 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.40 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 3.51 - 3.60 (m, 1H), 3.37 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.91 - 3.04 (m, 2H), 2.04 - 2.16 (m, 2H), 1.71 - 1.93 (m, 2H).

[3255] 실시예 411: (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3256]

[3257]

단계 A: (R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 (4-페녹시페닐)메탄아민 (중간체 35)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

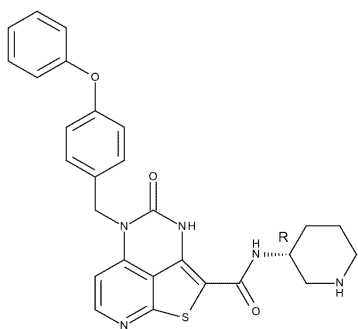
[3258]

단계 B: (R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (5 mL) 중의 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (73 mg, 0.15 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (61 mg, 0.29 mmol)를 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (54 mg, 66% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 4H), 6.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.37-4.18 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H).

[3259]

실시예 412: (R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



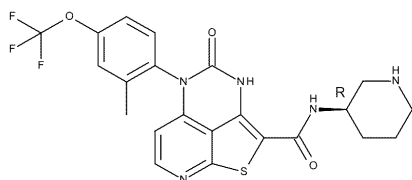
[3260]

[3261]

표제 화합물을 실시예 411의 단계 A를 이용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 4H), 6.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.18-4.02 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H).

[3262]

실시예 413: (R)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3263]

[3264]

단계 A: 2-클로로-6-[2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)아닐리노]벤조니트릴. 10 내지 20 mL 마이크로파 바이알에, 연속적으로 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (300 mg, 1.14 mmol), 2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린 (217 mg, 1.14 mmol), 아세트산팔라듐(II) (5.0 mg, 0.023 mmol), 비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르 (18 mg, 0.034 mmol) 및 Cs_2CO_3 (518 mg, 1.60 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기시키고, 아르곤으로 3회 보충하여, 다이옥산 (2.2 mL)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고, 아르곤으로 1회 보충하였다. 현탁액을 아르곤 인렛 니들 하에 50℃ 오일욕에서 5분간 가열한 후에, 인렛 니들을 제거하고, 밀봉된 바이알을 150℃ 오일욕에서 30분간 가열하였다. 조생성물을 다음 반응에서 그대로 사용하였다 (372 mg).

[3265]

단계 B: (R)-tert-부틸 3-(3-아미노-4-((2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-6-[2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)아닐리노]벤조니트릴 (372 mg, 1.14 mmol)을 포함하는 밀봉관에, 다이옥산 중의 tert-부틸 (3R)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22)의 0.5 M 용액 (2.72 mL, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃ 오일욕에서의 밀봉관에서 15분간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 다음 반응에서 그대로 사용하였다 (642 mg).

[3266]

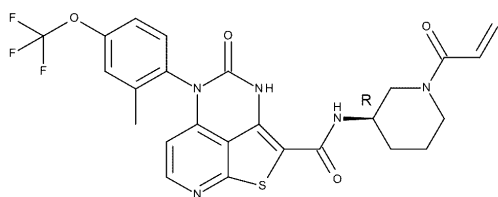
단계 C: (R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. (R)-tert-부틸 3-(3-아미노-4-((2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (642 mg, 1.14 mmol)를 함유하는 조 반응 혼합물에, CDI (0.745 g, 4.60 mmol)를 첨가하였다. 관을 밀봉하고, 용기를 배기시켜, 아르곤으로 2회 보충하였다. 혼합물을 아르곤 인렛 니들 하에 50℃ 오일욕에서 5분간 가열한 후에, 아르곤 인렛 니들을 제거하고, 혼합물을 10분간 150℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물을 첨가하고, 수상을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 1 M HCl 수용액 (50 mL), 이어서 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 고체 (452.4 mg, 67.37% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3267]

단계 D: (R)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 다이옥산 (4 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (437 mg, 0.738 mmol)의 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (4 mL, 16 mmol)을 첨가하여, 실온에서 공기 하에 약 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 HPLC로 정제하여, 담황색 고체 (53.4 mg, 11.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 491.5; m/z 실측치, 492.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH) 시프트 8.36 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 4.27 (tt, J = 3.85, 10.80 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 4.04, 12.63 Hz, 1H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 2.88 - 3.02 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 1.67 - 1.94 (m, 2H), 1.24 - 1.45 (m, 1H).

[3268]

실시예 414: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



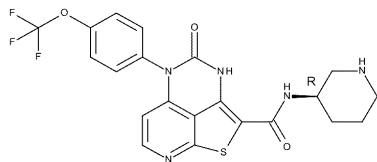
[3269]

[3270]

DCM (2 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 413, 150 mg, 0.30 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (125 μ L, 0.900 mmol)을 첨가하여, 빙수욕에서 냉각시키고, 이것에 염화아크릴로일 (24 μ L, 0.30 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 공기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)과 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (10 mL)로 1회 추출하여, 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (67.2 mg, 41.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₂F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 545.5; m/z 실측치, 546.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.74 - 6.86 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 3.03, 16.67 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.70 - 5.78 (m, 1H), 4.50 - 4.59 (m, 0.5H), 4.31 (d, J = 12.63 Hz, 0.5H), 4.18 (d, J = 14.65 Hz, 0.5H), 3.90 - 4.05 (m, 1.5H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 2.83 - 2.99 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 3.60, 13.52 Hz, 1H), 1.50 - 1.84 (m, 2H).

[3271]

실시예 415: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



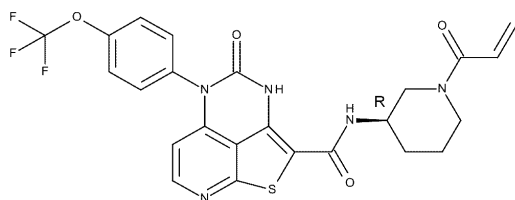
[3272]

[3273]

표제 화합물을 실시예 413의 방법 1, 단계 A 내지 D에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린 대신에 4-(트라이플루오로메톡시)아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₁H₁₈F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 477.5; m/z 실측치, 478.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ 8.35 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.51 - 7.62 (m, 4H), 6.18 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 4.27 (tt, J = 4.04, 10.86 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 4.04, 12.13 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 2.89 - 3.02 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 1.69 - 1.93 (m, 2H), 1.25 - 1.45 (m, 1H).

[3274]

실시예 416: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3275]

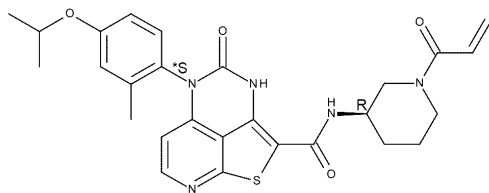
[3276]

DCM (1 mL) 및 트리에틸아민 (62 μ L, 0.45 mmol) 중의 (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 415, 77 mg, 0.15 mmol)의 용액을 빙수욕에서 냉각시키고, 이것에 염화아크릴로일 (12 μ L, 0.15 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 공기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)과 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (10 mL)로 1회 추출하여, 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (25.4 mg, 31.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₄H₂₀F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 531.5; m/z 실측치, 532.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 6.73 - 6.86 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 3.54, 16.67 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 8.84 Hz, 1H), 4.51 - 4.60 (m, 0.5H), 4.31 (d, J = 12.13 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.22 (m, 0.5H), 3.91 - 4.05 (m, 1.5H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 1.88 (dt, J =

3.66, 13.39 Hz, 1H), 1.50 - 1.83 (m, 2H).

[3277]

실시예 417: *(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*.



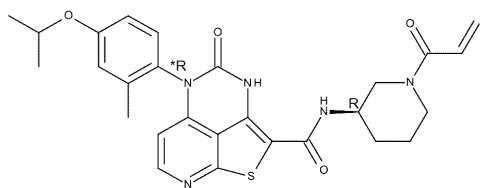
[3278]

[3279]

표제 화합물을 실시예 33의 단계 A 내지 D (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 실시예 1의 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 519.6; m/z 실측치, 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 6.74 - 6.86 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 3.03, 16.67 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 4.67 (spt, J = 6.06 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 2.78, 13.39 Hz, 0.5H), 4.31 (d, J = 13.14 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.16 (m, 0.5H), 3.90 - 4.07 (m, 1.5H), 3.10 - 3.24 (m, 1H), 2.83 - 3.00 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 3.66, 13.39 Hz, 1H), 1.48 - 1.82 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.06 Hz, 6H).

[3280]

실시예 418: *(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*.



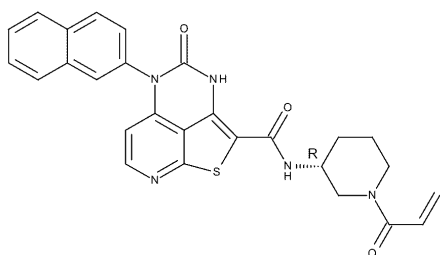
[3281]

[3282]

표제 화합물을 실시예 33의 단계 A 내지 D (중간체의 *R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 실시예 1의 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. 표제 화합물의 절대 입체화학 배열을 BTK 단백질과의 공결정화 후에 X선 분석을 통해 확인하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 519.6; m/z 실측치, 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 6.57, 10.48, 16.80 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 16.67 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 4.55, 10.61 Hz, 1H), 4.67 (spt, J = 6.06 Hz, 1H), 4.49 - 4.59 (m, 0.5H), 4.25 - 4.37 (m, 0.5H), 4.14 - 4.23 (m, 0.5H), 3.89 - 4.05 (m, 1.5H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 2.83 - 2.98 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 3.66, 13.39 Hz, 1H), 1.49 - 1.82 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.06 Hz, 6H).

[3283]

실시예 419: *(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드*.



[3284]

[3285]

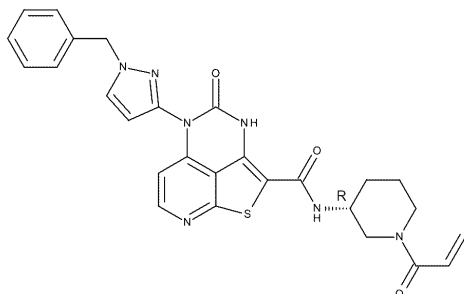
단계 A: *(R)-tert*-부틸 3-(5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸

렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 10 mL 바이오티지 마이크로파 바이알에, 2-아미노나프탈렌 (217.3 mg, 1.518 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (398.9 mg, 1.508 mmol), Pd(OAc)₂ (7.2 mg, 0.032 mmol), DPEPhos (25.4 mg, 0.0472 mmol) 및 Cs₂CO₃ (696 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (3 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 *tert*-부틸 3-(5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (2.35 mL, 0.65 M, 1.53 mmol)로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (974.4 mg, 6.009 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하여, 0.5 M 시트르산/염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 투명한 호박색 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 오렌지색-황색 폼 (539 mg, 65.7% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3286] 단계 C: (R)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 다이옥산 (4.9 mL) 중의 (R)-*tert*-부틸 3-(5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (534 mg, 0.982 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 12.4 mL, 49.2 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색-베이지색 분말 (538.2 mg, 100.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3287] 단계 D: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 공기 하에 DCM (1.25 mL) 및 MeOH (0.3 mL) 중의 (R)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (99.7 mg, 0.182 mmol)의 용액을 트라이에틸아민 (76 μL, 0.55 mmol)으로 처리하고, 염화아크틸로일 (14.8 μL, 0.182 mmol)을 50초에 걸쳐서 적가하면서, 얻어진 오렌지색 균일 용액을 포지티브 아르곤 압력 하에 0℃에서 교반하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 5분간 교반한 후에, 1 M NaH₂PO₄ (3 mL)로 켄칭하여, DCM (1 × 5 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제하여, 황백색 분말 (27.5 mg, 24.7%)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 497.2; m/z 실측치, 498.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.30 (d, J=5.56 Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.09 Hz, 1H), 7.94-8.04 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.50 (d, J=7.58 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J=7.07, 10.36, 16.93 Hz, 1H), 6.14-6.26 (m, 1H), 6.14-6.26 (m, 1H), 5.70-5.77 (m, 1H), 4.27-4.60 (m, 1H), 3.93-4.23 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H).

[3288] 실시예 420: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3289]

[3290] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로파 바이알에, 1-벤질-1H-피라졸-3-아민 (132.7 mg, 0.766 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (201 mg, 0.760 mmol), Pd(OAc)₂ (3.7 mg, 0.017 mmol), DPEPhos (12.5 mg, 0.0232 mmol) 및 Cs₂CO₃ (344 mg, 1.06

mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (1.52 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (1.2 mL, 0.65 M, 0.78 mmol)로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (492.6 mg, 3.038 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 M 시트르산/염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 반응 혼합물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 오렌지색-황색 폼 (256.6 mg, 58.85% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3291]

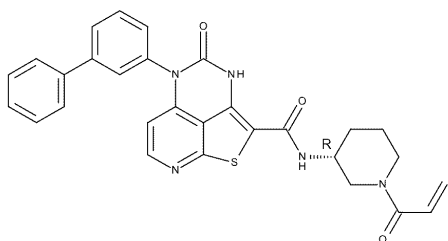
단계 B: (*R*)-5-(1-벤질-1*H*-피라졸-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 다이옥산 (2.2 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(1-벤질-1*H*-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (251.9 mg, 0.4390 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 2.8 mL, 11 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색-베이지색 분말 (253.1 mg, 100.8% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3292]

단계 C: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(1-벤질-1*H*-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 공기 하에 DCM (1.05 mL) 중의 (*R*)-5-(1-벤질-1*H*-피라졸-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (90.9 mg, 0.159 mmol)의 용액을 트라이에틸아민 (66 μL, 0.48 mmol)으로 처리하고, 염화아크릴로일 (13 μL, 0.16 mmol)을 50초에 걸쳐서 적가하면서, 용액을 포지티브 아르곤 압력 하에 0℃에서 교반하고, 0℃에서 5분간 교반하였다. 반응물을 1 M NaH₂PO₄ (3 mL)로 켄칭하여, DCM (1 × 5 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제하여, 합한 분획을 pH >8이 될 때까지 1M NaHCO₃의 몇 방울로 중화시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 물 (2 mL)과 DCM (4 mL)에 분배하여, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 필름 (24.5 mg, 29.2% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₇O₃S에 대한 질량 계산치, 527.2; m/z 실측치, 528.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (br s, 1H), 8.36 (d, J=5.93 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.43 (m, 5H), 6.53-6.71 (m, 1H), 6.27-6.45 (m, 3H), 5.69-5.90 (m, 1H), 5.52-5.69 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.84-4.26 (m, 3H), 3.42-3.80 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H), 1.63-1.86 (m, 3H).

[3293]

실시예 421: (*R*)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3294]

[3295]

단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로와 바이알에, 3-아미노바이페닐 (370.5 mg, 2.189 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (578 mg, 2.186 mmol), Pd(OAc)₂ (9.6 mg, 0.043 mmol), DPEPhos (36.1 mg, 0.0671 mmol) 및 Cs₂CO₃ (988 mg, 3.03 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (4.35 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 다이옥산 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (4.05 mL, 0.65 M, 2.63 mmol)로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (1.409 g, 8.689 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하

고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 M 시트르산/염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 베이지색 폼 (289 mg, 23.2% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3296]

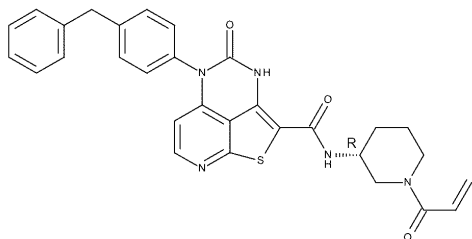
단계 B: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 다이옥산 (2.5 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (283.8 mg, 0.498 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 6.3 mL, 25 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 베이지색 분말 (290.4 mg, 102.7% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3297]

단계 C: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 공기 하에 DCM (1.2 mL) 중의 (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (99.94 mg, 0.176 mmol)의 용액을 트라이에틸아민 (73 μL, 0.53 mmol)으로 처리하고, 염화아크릴로일 (14.3 μL, 0.176 mmol)을 50초에 걸쳐서 적가하면서, 얻어진 용액을 포지티브 아르곤 압력 하에 0℃에서 교반하였다. 용액을 0℃에서 5분간 교반하고, 1 M NaH₂PO₄ (3 mL)로 켄칭하여, DCM (1 × 5 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (23.8 mg, 21.2% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 523.2; m/z 실측치, 524.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.33 (d, J=5.56 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.62-7.77 (m, 4H), 7.32-7.50 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 2H), 6.80 (ddd, J=6.06, 10.61, 16.67 Hz, 1H), 6.17-6.24 (m, 2H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.25-4.59 (m, 1H), 3.90-4.23 (m, 2H), 3.19 (br dd, J=9.35, 12.88 Hz, 1H), 2.82-2.98 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 1.87 (td, J=3.66, 13.39 Hz, 1H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, J=8.60 Hz, 1H).

[3298]

실시예 422: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



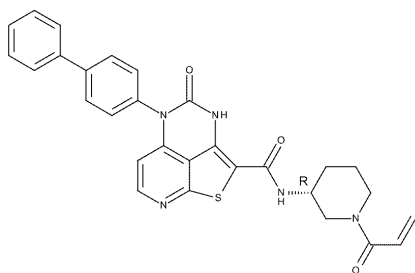
[3299]

[3300]

표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 4-벤질아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 537.2; m/z 실측치, 538.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (br s, 1H), 8.32 (br d, J=4.55 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H), 7.22-7.25 (m, 4H), 6.57-6.68 (m, 1H), 6.21-6.48 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.94-4.10 (m, 4H), 3.28-3.78 (m, 3H), 2.04 (br d, J=14.15 Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.69 (br s, 2H).

[3301]

실시예 423: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



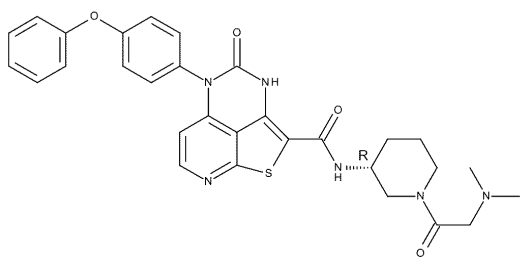
[3302]

[3303]

표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 4-아미노바이페닐을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 523.2; m/z 실측치, 524.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.34 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 7.44 - 7.57 (m, 4 H), 7.35 - 7.44 (m, 1 H), 6.73 - 6.88 (m, 1 H), 6.25 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.21 (d, J=16.7 Hz, 1 H), 5.70 - 5.80 (m, 1 H), 4.60 - 4.27 (m, 1 H), 4.17 - 4.03 (m, 1 H), 3.89 - 3.99 (m, 1 H), 3.09 - 3.24 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.06 (br. s., 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.60 (br. s., 1 H).

[3304]

실시예 424: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3305]

[3306]

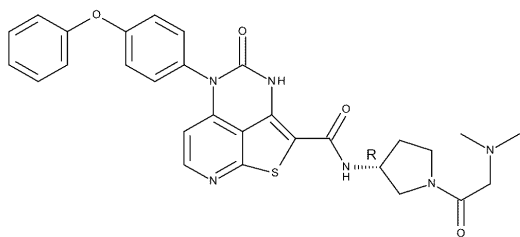
단계 A: (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. THF (10 mL) 중의 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40, 1.046 g, 2.479 mmol)를 포함하는 100 mL 플라스크에, 교반하면서 트라이에틸아민 (10.0 mL, 123 mmol), (R)-1-Boc-3-아미노피페리딘 (768 mg, 3.72 mmol) 및 THF (10 mL)를 첨가하여, 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 포함하는 분액 깔때기에 부어 쉐킷하고, 에테르로 추출하여, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켜, 암적색 고체 (1.26 g, 86.8% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3307]

단계 B: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 오븐 건조된 마이크로파 바이알에, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) (113 mg, 0.216 mmol), N,N-다이메틸글리신 (44.9 mg, 0.435 mmol), THF (3 mL), HATU (168 mg, 0.442 mmol) 및 트라이에틸아민 (2.0 mL, 14 mmol)을 첨가하고, 캡핑하여, 마이크로웨이브에서 30초간 100℃로 가온시켰다. 반응물을 농축 건조시켜, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (36.3 mg, 29.4% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 570.7; m/z 실측치, 571.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 0H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.24 - 7.07 (m, 5H), 6.21 - 6.13 (m, 1H), 4.54 - 3.64 (m, 5H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 6H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.48 (m, 3H).

[3308]

실시예 425: (R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



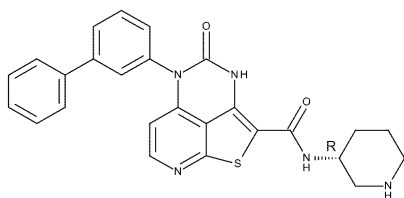
[3309]

[3310]

표제 화합물을 실시예 424의 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 (*R*)-1-Boc-3-아미노피페리딘 및 트라이에틸아민 대신에, (*R*)-1-Boc-3-아미노피롤리딘 및 DIEA를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실험치, 557.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 – 8.32 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 5H), 6.27 (dd, J = 29.7, 6.7 Hz, 1H), 6.20 – 6.10 (m, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 3.86 – 3.53 (m, 4H), 3.40 (dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 46.1, 14.4 Hz, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 6H), 2.43 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 0H).

[3311]

실시예 426: (*R*)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



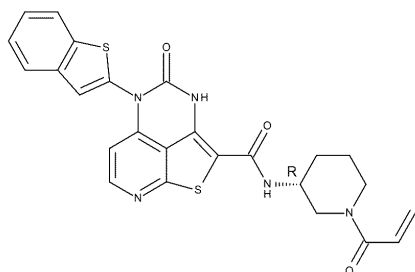
[3312]

[3313]

표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 469.2; m/z 실험치, 470.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 95:5 $CDCl_3/MeOH-d_4$) δ 8.31 (d, J =5.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J =8.1 Hz, 1 H), 7.67 (t, J =7.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J =7.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, J =2.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J =7.3 Hz, 2 H), 7.36 – 7.42 (m, 1 H), 7.30 – 7.35 (m, 1 H), 6.18 (d, J =5.6 Hz, 1 H), 4.11 (dt, J =7.1, 3.5 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J =12.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.83 – 2.91 (m, 1 H), 2.66 – 2.82 (m, 2 H), 1.92 (td, J =8.1, 4.0 Hz, 1 H), 1.65 – 1.85 (m, 2 H), 1.60 (td, J =8.6, 4.0 Hz, 1 H).

[3314]

실시예 427: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



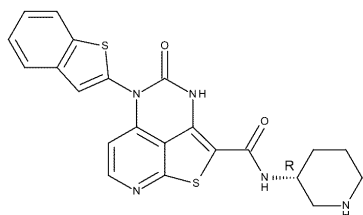
[3315]

[3316]

표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 벤조[*b*]티오펜-2-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{21}N_5O_3S_2$ 에 대한 질량 계산치, 503.1; m/z 실험치, 504.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (br. s., 1 H), 8.31 – 8.45 (m, 1 H), 7.75 – 7.90 (m, 2 H), 7.41 – 7.47 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 6.54 – 6.71 (m, 1 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.31 (d, J =16.7 Hz, 1 H), 5.65 – 5.82 (m, 1 H), 4.13 (br. s., 1 H), 4.02 (d, J =13.1 Hz, 2 H), 3.80 (br. s., 1 H), 3.55 (br. s., 1 H), 3.29 (br. s., 1 H), 2.05 (br. s., 1 H), 1.98 (br. s., 1 H), 1.60 –

1.71 (m, 1 H).

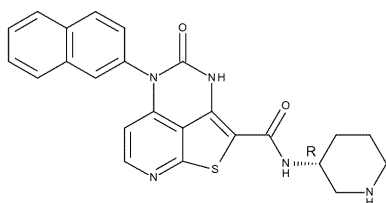
[3317] 실시예 428: (R)-5-(벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3318]

[3319] 표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 벤조[b]티오펜-2-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$ 에 대한 질량 계산치, 449.1; m/z 실측치, 450.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.19 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 7.82 - 7.93 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 6.28 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 4.10 - 4.24 (m, 1 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 2.81 - 3.00 (m, 2 H), 1.91 - 2.10 (m, 2 H), 1.66 - 1.83 (m, 2 H), 1.24 - 1.44 (m, 1 H).

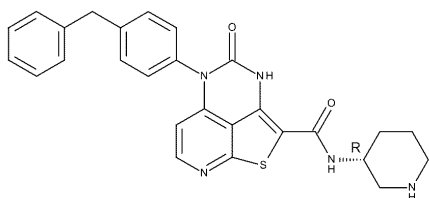
[3320] 실시예 429: (R)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3321]

[3322] 표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 2-아미노나프탈렌을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}N_5O_2S_2$ 에 대한 질량 계산치, 443.1; m/z 실측치, 444.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.47 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 4.26 - 4.37 (m, 1H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 1.74 - 1.93 (m, 2H).

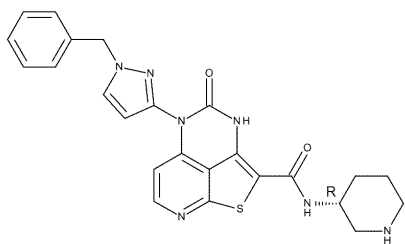
[3323] 실시예 430: (R)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3324]

[3325] 표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 4-벤질아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_7O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 483.2; m/z 실측치, 484.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.45 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, J = 8.08 Hz, 2H), 7.34 - 7.40 (m, J = 8.59 Hz, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 4H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.37 (d, J = 6.06 Hz, 1H), 4.23 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 4.29, 11.87 Hz, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 2.92 - 3.03 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 2H), 1.70 - 1.92 (m, 2H).

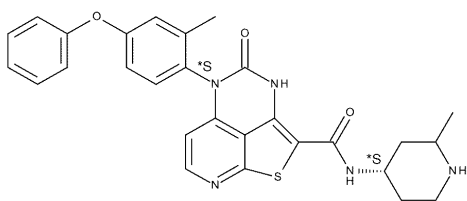
[3326] 실시예 431: (R)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3327]

[3328] 표제 화합물을 실시예 421의 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-아미노바이페닐 대신에 1-벤질-1H-피라졸-3-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_7O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 473.2; m/z 실험치, 474.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.53 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 5H), 6.60 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 4.04, 12.13 Hz, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 2.93 - 3.04 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 2H), 1.71 - 1.93 (m, 2H).

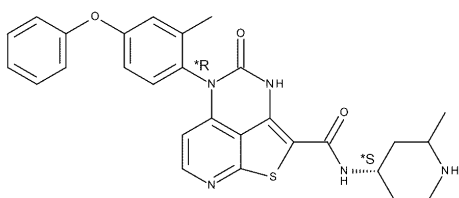
[3329] 실시예 432: 5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)- N -((4 S)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3330]

[3331] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 (CHIRALCEL) OD-H 5 μm 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO_2 , 45% $iPrOH$ (0.3% $iPrNH_2$))를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)- N -(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 258, 841.57 mg)에서 행하고, 제2 정제를 키랄 SFC (고정상: 웰크 01 (S,S) 5 μm 250 $\times$ 21.1 mm, 이동상: 45% CO_2 , 55% MeOH(0.3% $iPrNH_2$))를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (S 회전장애 이성질체; 15 mg). MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실험치, 513.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름- d) δ 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.22 - 6.91 (m, 6H), 6.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.39 - 2.68 (m, 3H), 2.18 - 1.96 (m, 6H), 1.47 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 3H).

[3332] 실시예 433: 5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)- N -((4 S)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



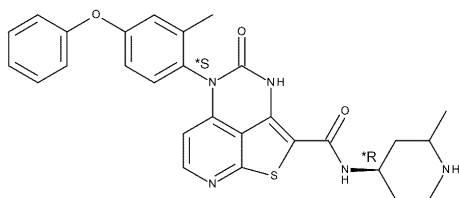
[3333]

[3334] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μm 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO_2 , 45% $iPrOH$ (0.3% $iPrNH_2$))를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)- N -(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 258, 841.57 mg)에서 행하고, 제2 정제를 키랄 SFC (고정상: 웰크 01 (S,S) 5 μm 250 $\times$ 21.1 mm, 이동상: 45% CO_2 , 55% MeOH(0.3% $iPrNH_2$))를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다

(*R 회전장애 이성질체; 17 mg). MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 513.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.23 – 6.93 (m, 7H), 6.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.52 – 5.41 (m, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 4H).

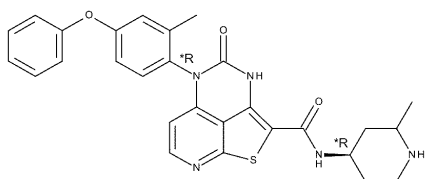
[3335] 실시예 434: 5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((4**R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3336]

[3337] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μm 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO_2 , 45% $iPrOH$ (0.3% $iPrNH_2$))를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 258)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S 회전장애 이성질체). MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 513.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.23 – 6.89 (m, 6H), 6.16 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 1H), 3.41 – 3.20 (m, 1H), 3.03 – 2.78 (m, 2H), 2.13 (s, 4H), 1.69 (s, 1H), 1.46 – 1.22 (m, 7H).

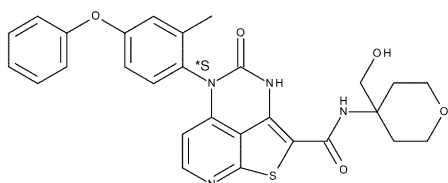
[3338] 실시예 435: 5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((4**R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3339]

[3340] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μm 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO_2 , 45% $iPrOH$ (0.3% $iPrNH_2$))를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 258, 841.57)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*R 회전장애 이성질체; 12 mg). MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 513.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름- d) δ 8.31 (s, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (d, J = 24.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 2H).

[3341] 실시예 436: *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



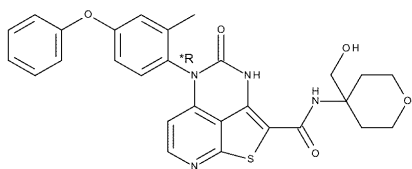
[3342]

[3343] 단계 A: *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내

지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (4-아미노테트라하이드로피란-4-일)메탄올을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3344] 단계 B: *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 50% CO₂, 50% *i*PrOH)를 통해 *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (869 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S* 회전장애 이성질체; 17 mg). MS (ESI): C₂₈H₂₆N₄O₅S에 대한 질량 계산치, 530.6; *m/z* 실측치, 530.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 2H).

[3345] 실시예 437: *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

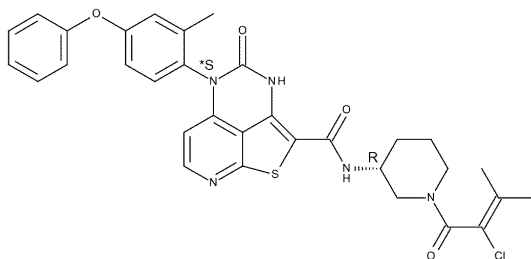


[3346]

[3347] 단계 A: *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (4-아미노테트라하이드로피란-4-일)메탄올을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3348] 단계 B: *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 50% CO₂, 50% *i*PrOH)를 통해 *N*-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (869 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*R* 회전장애 이성질체; 19 mg). MS (ESI): C₂₈H₂₆N₄O₅S에 대한 질량 계산치, 530.6; *m/z* 실측치, 530.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.59 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.71 (ddt, *J* = 12.3, 9.3, 3.2 Hz, 2H), 2.13 - 2.10 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.23 - 1.19 (m, 2H).

[3349] 실시예 438: (*R*)-*N*-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



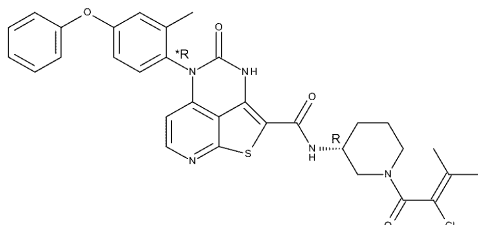
[3350]

[3351] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 70% CO₂, 30% EtOH)를 통해 (*R*)-*N*-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 260)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S* 회전장애

에 이성질체; 39 mg). MS (ESI): $C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 616.1; m/z 실측치, 615.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.48 - 8.27 (m, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 6.06 - 5.99 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 4H), 1.78 - 1.63 (m, 2H).

[3352]

실시예 439: (R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



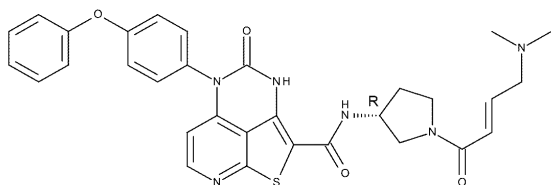
[3353]

[3354]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μm 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 70% CO_2 , 30% EtOH)를 통해 (R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 260)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*R* 회전장에 이성질체; 39 mg). MS (ESI): $C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 616.1; m/z 실측치, 615.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 8.47 - 8.25 (m, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 6.91 (m, 6H), 6.22 - 5.82 (m, 2H), 4.28 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.23 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H).

[3355]

실시예 440: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



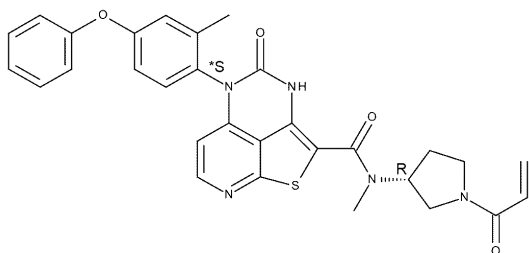
[3356]

[3357]

Ar 하에 오븐 건조된 작은 마이크로파 바이알에, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 911, 200 mg, 0.424 mmol), 트랜스-4-다이메틸아미노크로톤산 하이드로클로라이드 (151.3 mg, 0.9140 mmol), THF (6 mL), HATU (481.3 mg, 1.266 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.8 mL, 6 mmol)을 첨가하여, 바이알을 캡핑하여, 마이크로웨이브에서 30초간 100 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (65 mg, 26% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.49 - 8.24 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.29 - 7.05 (m, 6H), 6.75 - 6.54 (m, 1H), 6.50 - 6.31 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.34 (m, 1H), 3.95 - 3.56 (m, 4H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.29 - 1.84 (m, 8H).

[3358]

실시예 441: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



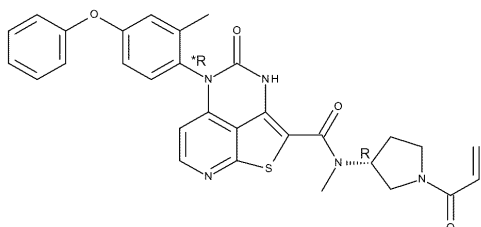
[3359]

[3360]

정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 60% CO₂, 40% MeOH)를 통해 (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 137, 907 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S 회전장애 이성질체; 30 mg). MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 553.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.51 – 8.24 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.04 (m, 4H), 7.06 – 6.88 (m, 2H), 6.54 – 6.36 (m, 2H), 6.11 – 5.97 (m, 1H), 5.80 – 5.66 (m, 1H), 5.37 – 5.16 (m, 1H), 4.08 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.40 (m, 2H), 3.24 (d, J = 16.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.26 – 2.02 (m, 4H).

[3361]

실시예 442: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



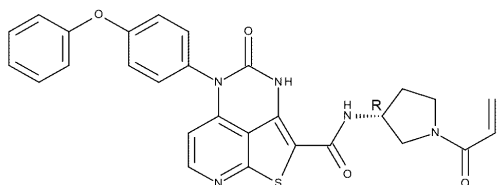
[3362]

[3363]

정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 60% CO₂, 40% MeOH)를 통해 (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 137, 907 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*R 회전장애 이성질체; 29 mg). MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 553.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 8.43 – 8.29 (m, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.07 (m, 4H), 7.05 – 6.90 (m, 2H), 6.51 – 6.33 (m, 2H), 6.13 – 5.95 (m, 1H), 5.83 – 5.63 (m, 1H), 5.36 – 5.17 (m, 1H), 4.02 – 3.73 (m, 2H), 3.73 – 3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 2.39 – 2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

[3364]

실시예 443: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



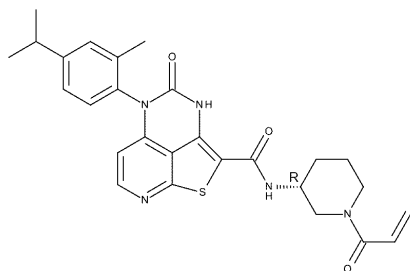
[3365]

[3366]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (R)-(+)-1-Boc-3-아미노피롤리딘을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.68 – 6.56 (m, 1H), 6.32 – 6.25 (m, 1H), 6.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.79 – 5.72 (m, 1H), 4.70 – 4.59 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 0.5H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 0.5H),

2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H).

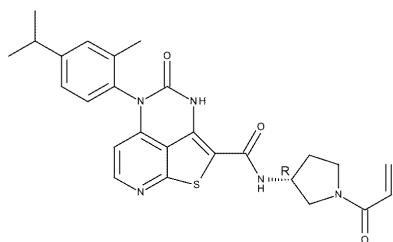
[3367] 실시예 444: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3368]

[3369] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 4-아이소프로필-2-메틸-아닐린 (중간체 7)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 503.6; m/z 실측치, 540.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.25 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.56-4.25 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.99-2.46 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.30-0.99 (m, 6H).

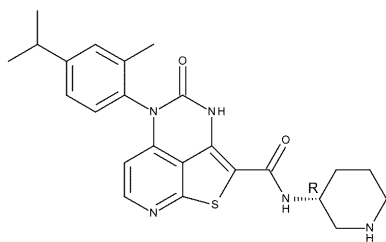
[3370] 실시예 445: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3371]

[3372] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 4-아이소프로필-2-메틸-아닐린 (중간체 7)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 489.6; m/z 실측치, 490.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.25 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.31-6.21 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.03-3.66 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.00-2.64 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 3H), 2.08-1.65 (m, 1H), 1.30-0.96 (m, 6H).

[3373] 실시예 446: (R)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



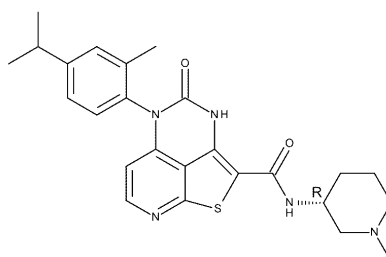
[3374]

[3375]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 벤조푸란-7-올 (중간체 8)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₄H₂₇N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 449.6; m/z 실측치, 450.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 4.55-4.25 (m, 1H), 3.85-3.50 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.00-2.49 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.30-0.96 (m, 6H).

[3376]

실시예 447: (*R*)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-*N*-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



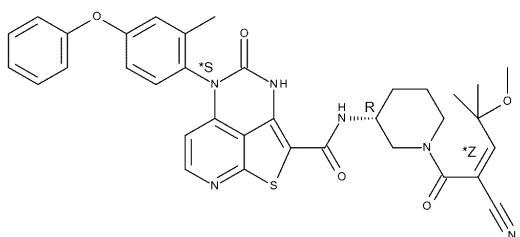
[3377]

[3378]

DCM (2 mL)중의 (*R*)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 446, 40 mg, 0.089 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (1.0 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (40 mg, 0.19 mmol)를 첨가하여, 실온에서 20분간 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (35 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₉N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 463.6; m/z 실측치, 464.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 4.41-4.19 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.74-2.43 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.30-0.96 (m, 6H).

[3379]

실시예 448: (*R*,**Z*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3380]

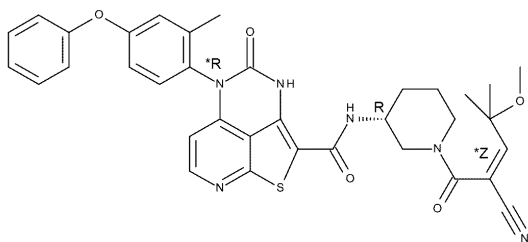
[3381]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μm 250 × 20 mm, 이동상: 50% CO₂, 50% EtOH)를 통해 (*R*,*ZE*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 40; 55.5 mg)에 행하고, 제2 정제 (분

획 3, 제1 정제의 25 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S 회전장에 이성질체 및 *Z 배열; 7 mg). MS (ESI): C₃₅H₃₄N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 650.8; m/z 실측치, 650.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 - 8.24 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 6.92 (m, 5H), 6.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.15 - 5.94 (m, 1H), 4.69 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 3.74 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 2.72 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 2H), 1.44 - 1.28 (m, 8H), 1.15 - 0.70 (m, 1H).

[3382]

실시예 449: (R,*Z)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



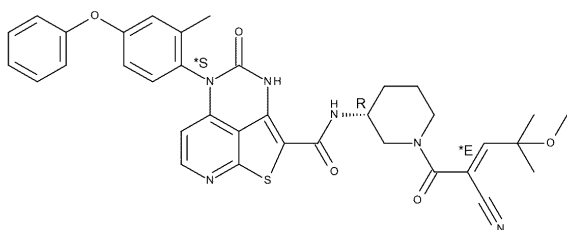
[3383]

[3384]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 50% CO₂, 50% EtOH)를 통해 (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 40; 55.5 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 3, 제1 정제의 25 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*R 회전장에 이성질체 및 *Z 배열; 16 mg). MS (ESI): C₃₅H₃₄N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 650.8; m/z 실측치, 650.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 - 3.36 (m, 3H), 3.29 - 2.74 (m, 5H), 2.27 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 3H), 1.43 (s, 6H).

[3385]

실시예 450: (R,*E)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3386]

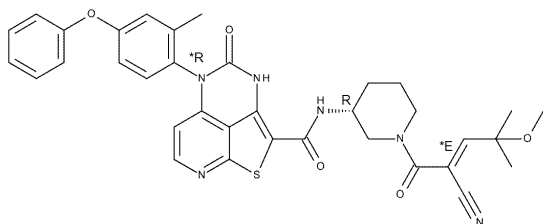
[3387]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 50% CO₂, 50% EtOH)를 통해 (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 40; 55.5 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 25 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S 회전장에 이성질체 및 *E 배열; 6 mg). MS (ESI): C₃₅H₃₄N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 650.8; m/z 실측치, 650.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.39 - 8.28 (m, 1H), 7.51 - 6.66 (m, 9H), 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.63 - 3.68 (m, 3H), 3.30 - 3.06 (m, 4H), 3.01 - 2.64 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 5H).

[3388]

실시예 451: (R,*E)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페

닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



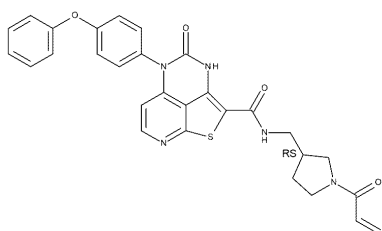
[3389]

[3390]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 50% CO₂, 50% EtOH)를 통해 (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 40; 55.5 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 25 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**R* 회전장애 이성질체 및 **E* 배열; 14 mg). MS (ESI): C₃₅H₃₄N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 650.8; *m/z* 실측치, 650.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.47 - 6.83 (m, 9H), 6.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 3.22 - 2.82 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 7H), 1.29 (s, 1H).

[3391]

실시예 452: *N*-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



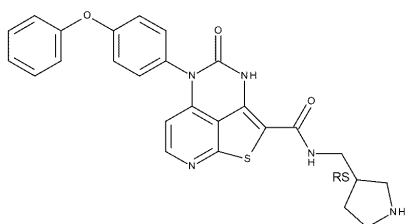
[3392]

[3393]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 2-(아미노메틸)-1-*N*-Boc-피롤리딘을 사용하여 제조하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 539.6; *m/z* 실측치, 540.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.51 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 20.2, 13.2, 7.5 Hz, 5H), 6.60 - 6.39 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (tt, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 3H), 3.40 (ddd, *J* = 13.7, 10.1, 3.5 Hz, 1H), 2.06 (ddt, *J* = 18.9, 15.0, 7.5 Hz, 4H), 1.85 (td, *J* = 6.0, 5.6, 2.5 Hz, 1H).

[3394]

실시예 453: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피롤리딘-3-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



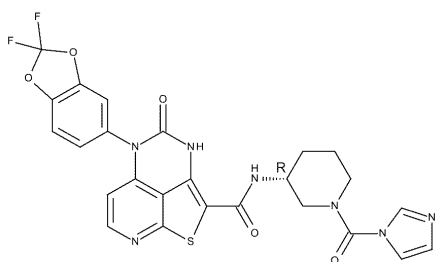
[3395]

[3396]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르

복실레이트 대신에 2-(아미노메틸)-1-*N*-Boc-피롤리딘을 사용하여 제조하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 485.5; m/z 실측치, 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.68 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (dt, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.47 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.28 (q, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H).

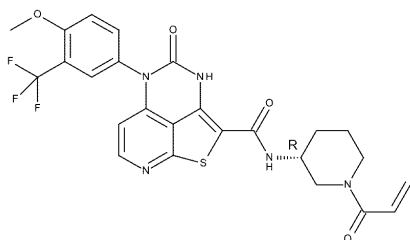
[3397] 실시예 454: (*R*)-*N*-(1-(1*H*-이미다졸-1-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[*d*][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3398]

[3399] 40 mL 마이크로파 바이알에, 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (1.451 g, 5.488 mmol), 비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르 (90 mg, 0.17 mmol), 아세트산팔라듐(II) (25 mg, 0.11 mmol), 탄산세슘 (2.503 g, 7.683 mmol), 2,2-다이플루오로-5-아미노벤조다이옥솔 (1.0 mL 다이옥산 중의 1.0 g) 및 다이옥산 (10 mL)을 첨가하여, N_2 기류로 30분간 퍼징하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 30분간 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물에, *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (8.44 mL, 5.49 mmol)를 첨가하여, N_2 기류로 15분간 퍼징하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 30분간 150℃로 가열하였다. 혼합물에 CDI (3.6 g, 22 mmol)를 첨가하여, 30분간 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 유기상을 물 및 염수로 세정하였다. 침전물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 HPLC로 정제하여, 갈색 고체 (82.4 mg, 2.65% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{19}F_2N_7O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 567.5; m/z 실측치, 568.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.17 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.13 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 1.92 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H).

[3400] 실시예 455: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3401]

[3402] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 마이크로파 바이알에, 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (520 mg, 2.0 mmol), 4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)아닐린 (369 mg, 1.93 mmol), DPEPhos (31 mg, 0.058 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9.9 mg, 0.044 mmol) 및 Cs_2CO_3 (924 mg, 2.84 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 시린지를 통해 다이옥산 (4 mL)으로 처리하고, 전체 혼합물을 진공 하에 1분간 탈가스한 다음에, 질소로 통기시켰다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 30분간 150℃로 가열하였다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복

실레이트 (중간체 22) (다이옥산 중의 0.49 M, 522 mg, 1.90 mmol)로 처리하고, 배기시켜, 질소로 플러싱하여, 150℃에서 20분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 그 후에 반응 혼합물을 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (1.195 g, 7.368 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉시켜, 배기시키고, 질소로 플러싱하여, 150℃에서 20분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 mL)으로 희석하여, 유기상을 수집하였다. 수층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하여, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (252 mg, 21.7% 수율)을 얻었다.

[3403]

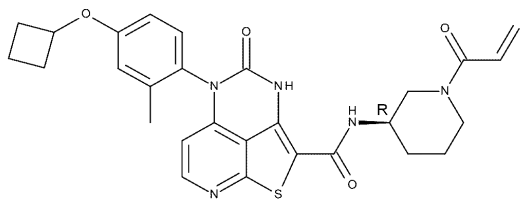
단계 B: *(R)*-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 다이옥산 (4 mL) 중의 *(R)*-*tert*-부틸 3-(5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드) 피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.85 mmol)의 용액을 4 N HCl-다이옥산 (12 mL)으로 처리하였다. 실온에서 30분 후에, 고무상 침전물이 바이알의 바닥에 침강되었다. 다이옥산을 부어 버리고, 침전물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (20 mL)으로 처리하여, DCM (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 얻어진 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (72 mg, 17% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3404]

단계 C: *(R)*-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (5 mL) 중의 *(R)*-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (52 mg, 0.087 mmol)의 용액을 실온에서 교반하고, 트라이에틸아민 (36 μL, 0.26 mmol)을 시린지를 통해 첨가한 후에, 염화아크릴로일 (7.0 μL, 0.086 mmol)을 20분간에 걸쳐서 한 번에 1 마이크로리터로 아주 서서히 첨가하였다. 현탁액이 서서히 균일 용액으로 되었다. 반응물을 LCMS로 주의깊게 모니터링하여, 출발 물질 피크가 성장 중인 새로운 불순물 피크와 동일한 크기가 되면, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)로 처리하고, 혼합물을 추출하여, 유기층을 분리하였다. 수층을 다시 DCM으로 추출하고, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물을 얻어, DCM (2 mL)에 용해시킨 다음에, 헥산 (10 mL)으로 처리하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 분리하여, 황갈색 고체 (25 mg, 52% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₂F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 545.5; m/z 실측치, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.24 - 10.12 (s, 1H), 8.39 - 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 1H), 6.15 - 6.08 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.07 - 6.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 4.53 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.19 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 1H).

[3405]

실시예 456: *(R)*-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3406]

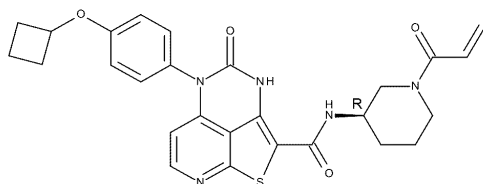
[3407]

DCM (1 mL) 중의 *(R)*-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 605, 180 mg, 0.35 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (146 μL, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙수욕에서 냉각시키고, 이것에 염화아크릴로일 (28 μL, 0.35 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 공기 하에 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)과 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (10 mL)로 1회 추출하여, 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 분말 (56.3 mg, 30.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₉N₅O₄S에 대한 질량

계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.45 (br. s., 1H), 8.34 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.28 - 6.48 (m, 1H), 6.17 - 6.28 (m, 0.5H), 5.95 - 6.05 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 1H), 5.40 - 5.51 (m, 0.5H), 4.67 (quin, J = 7.07 Hz, 1H), 3.87 - 4.22 (m, 2.5H), 3.23 - 3.74 (m, 2.5H), 2.42 - 2.54 (m, 2H), 1.99 - 2.28 (m, 6H), 1.61 - 1.99 (m, 5H).

[3408]

실시예 457: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



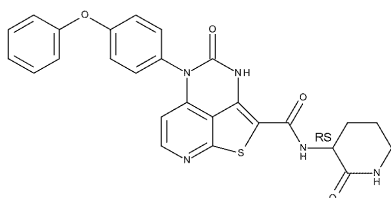
[3409]

[3410]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 1와 유사한 방법으로, N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 대신에, (R)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 626)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실측치, 518.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.45 (br. s., 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 6.27 - 6.50 (m, 1H), 6.18 - 6.26 (m, 0.5H), 6.08 - 6.18 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 1H), 5.41 - 5.51 (m, 0.5H), 4.68 (quin, J = 7.07 Hz, 1H), 3.87 - 4.21 (m, 2H), 3.26 - 3.75 (m, 2H), 2.44 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.28 (m, 2H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 1.62 - 1.99 (m, 6H).

[3411]

실시예 458: 4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



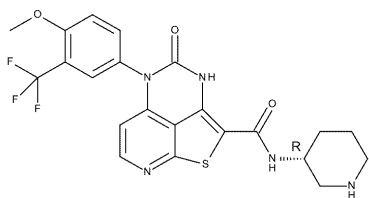
[3412]

[3413]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 3-아미노피페리딘-2-온을 사용하여 제조하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{21}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ -d): δ 9.59 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 5H), 7.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 8.5, 5.1, 2.3 Hz, 2H), 3.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.47 (dt, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H).

[3414]

실시예 459: (R)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



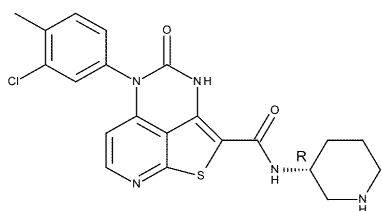
[3415]

[3416]

표제 화합물을 실시예 455의 단계 A 내지 B를 이용하여 제조하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 491.5; m/z 실측치, 492.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H).

[3417]

실시예 460: (R)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3418]

[3419]

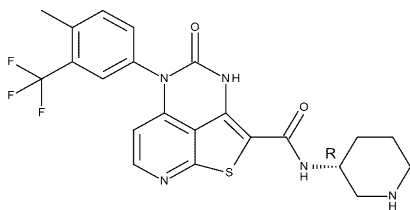
단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로 파 바이알에, 3-클로로-4-메틸아닐린 (69.3 mg, 0.489 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노닐 (129 mg, 0.487 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.3 mg, 0.010 mmol), DPEPhos (8.1 mg, 0.015 mmol) 및 CS_2CO_3 (221 mg, 0.678 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (0.98 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시린지를 통해 *tert*-부틸 (3R)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (다이옥산 중의 0.49 M, 1.0 mL, 0.49 mmol)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (308 mg, 1.90 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 M 시트르산 및 염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K_2CO_3 (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 오렌지색-황색 폼 (142.4 mg, 53.90% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3420]

단계 B: (R)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 다이옥산 (1.5 mL) 중의 (R)-*tert*-부틸 3-(5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (142.4 mg, 0.263 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 3.5 mL, 14 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색-베이지색 분말 (118.1 mg, 92.27% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{20}ClN_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 441.1; m/z 실측치, 442.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.48 (d, J =6.57 Hz, 1H), 7.58 (d, J =8.36 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (dd, J =2.02, 8.08 Hz, 1H), 6.41 (d, J =6.06 Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.54 (br dd, J =3.79, 11.87 Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.99-2.14 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H).

[3421]

실시예 461: (R)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3422]

[3423]

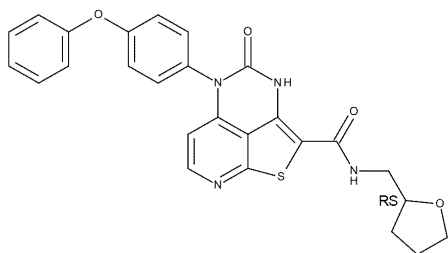
단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로파 바이알에, 4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)아닐린 (80 mg, 0.41 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (107 mg, 0.405 mmol), Pd(OAc)₂ (1.8 mg, 0.0080 mmol), DPEPhos (6.8 mg, 0.013 mmol) 및 Cs₂CO₃ (184 mg, 0.565 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (0.81 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시린지를 통해 tert-부틸 (3R)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (다이옥산 중의 0.49 M, 0.83 mL, 0.41 mmol)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (265 mg, 1.63 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 M 시트르산 및 염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 연한 베이지색 고체 (123 mg, 52.8% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3424]

단계 B: (R)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 다이옥산 (1.0 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (117.3 mg, 0.204 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 2.55 mL, 10.1 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색-베이지색 분말 (113.4 mg, 101.7% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 475.1; m/z 실측치, 476.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.42 (d, J=6.06 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 6.29 (d, J=6.06 Hz, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 3.54 (dd, J=4.04, 12.13 Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 3H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.71-1.91 (m, 2H).

[3425]

실시에 462: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

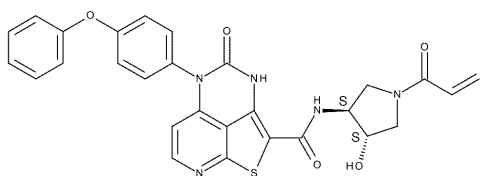


[3426]

[3427]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 테트라하이드로푸르푸릴아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 486.5; m/z 실측치, 487.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.01 (m, 11H), 6.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (dtt, J = 10.4, 7.2, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.0, 6.1 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 3.41 (dq, J = 17.6, 7.3, 5.7 Hz, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 3H).

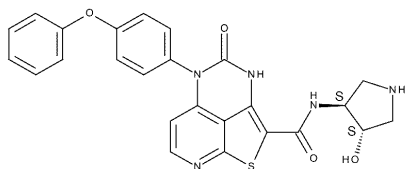
[3428] 실시예 463: *N*-((3*S*,4*S*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3429]

[3430] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₃N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 541.5; *m/z* 실측치, 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.57 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.21 - 7.05 (m, 4H), 6.38 - 6.25 (m, 2H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 3H).

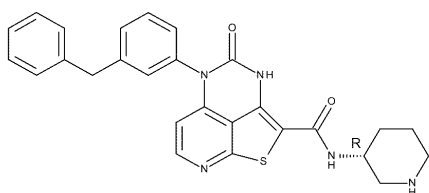
[3431] 실시예 464: *N*-((3*S*,4*S*)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3432]

[3433] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 487.5; *m/z* 실측치, 488.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.53 (dt, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.39 (dddd, *J* = 6.6, 3.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 12.6, 6.9 Hz, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 30.3, 12.5, 3.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.00 (s, 1H).

[3434] 실시예 465: (*R*)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



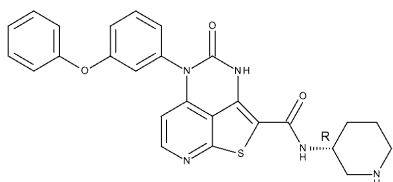
[3435]

[3436] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로파 바이알에, 3-벤질아닐린 (71.8 mg, 0.384 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노닐 (102 mg, 0.384 mmol), Pd(OAc)₂ (1.8 mg, 0.0080 mmol), DPEPhos (6.6 mg, 0.012 mmol) 및 Cs₂CO₃ (173 mg, 0.531 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (0.77 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시린지를 통해 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설펜아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (다이옥산 중의 0.49 M, 0.79 mL, 0.39 mmol)로 처리하였다. 바이

알을 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (252 mg, 1.55 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 M 시트르산 및 염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 연한 베이지색 고체 (122 mg, 54.5% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3437] 단계 B: (R)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 다이옥산 (1.0 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (119.8 mg, 0.205 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 2.55 mL, 10.1 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색 분말 (113.5 mg, 98.03% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 483.2; m/z 실측치, 484.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.44 (d, J=6.06 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.16-7.33 (m, 7H), 6.32 (d, J=6.57 Hz, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.54 (dd, J=4.04, 12.13 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H).

[3438] 실시예 466: (R)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

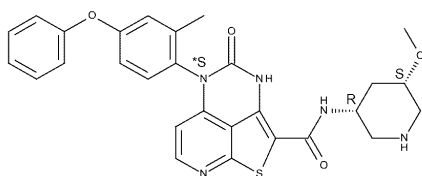


[3439]

[3440] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 구비한 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로파 바이알에, 3-페녹시아닐린 (82.8 mg, 0.447 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (117 mg, 0.443 mmol), Pd(OAc)₂ (2.1 mg, 0.0094 mmol), DPEPhos (7.3 mg, 0.014 mmol) 및 Cs₂CO₃ (201 mg, 0.617 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (0.89 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시린지를 통해 tert-부틸 (3R)-3-[(2-설페닐아세틸)아미도]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (다이옥산 중의 0.49 M, 0.91 mL, 0.45 mmol)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (252 mg, 1.55 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 M 시트르산 및 염수 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 연한 베이지색 고체 (168 mg, 64.7% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3441] 단계 B: (R)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 다이옥산 (1.4 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (168 mg, 0.287 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 3.60 mL, 14.3 mmol)로 한 번에 처리하여, 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색 분말 (143.5 mg, 85.71% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 485.2; m/z 실측치, 486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.47 (d, J=6.06 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.08 Hz, 2H), 7.07-7.22 (m, 6H), 6.43 (d, J=6.57 Hz, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.71-1.91 (m, 2H).

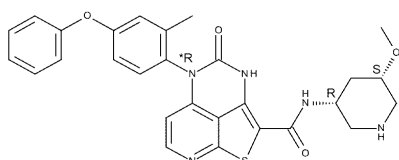
[3442] 실시예 467: *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3443]

[3444] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 268, 868 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S* 회전장애 이성질체; 4 mg, 0.5% 수율). MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 529.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.21 - 7.06 (m, 4H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.36 - 3.12 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 73.7, 13.7 Hz, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).

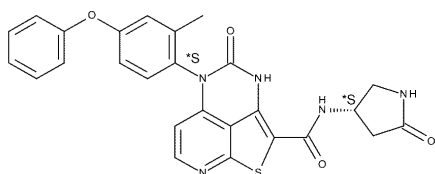
[3445] 실시예 468: *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3446]

[3447] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 *N*-((3*R*,5*S*)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 268, 868 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*R* 회전장애 이성질체; 4 mg, 0.5% 수율). MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 529.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 6.90 (m, 8H), 6.00 (s, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 5H), 3.26 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 2.16 - 1.86 (m, 6H).

[3448] 실시예 469: (*S*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

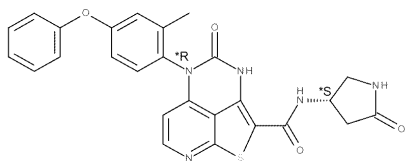


[3449]

[3450] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 202, 818 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 30 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 70% CO₂, 30% EtOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*S* 회전장애 이성질체; 10 mg, 1.2% 수율). MS (ESI): C₂₆H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 499.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 6.85 (m, 7H), 6.57 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 3.43

(dd, $J = 10.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).

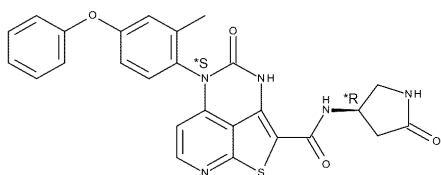
[3451] 실시예 470: (*S)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3452]

[3453] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 202, 818 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 30 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 70% CO₂, 30% EtOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**R* 회전장애 이성질체; 10 mg, 1.2% 수율). MS (ESI): C₂₆H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 499.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 6.89 (m, 7H), 6.71 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.94 – 2.68 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

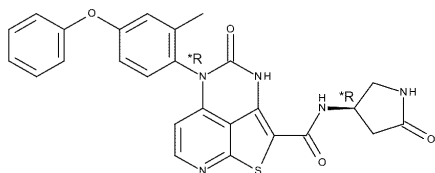
[3454] 실시예 471: (*R)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3455]

[3456] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 202, 818 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**S* 회전장애 이성질체; 16 mg, 2.0% 수율). MS (ESI): C₂₆H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 499.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 6.85 (m, 7H), 6.61 – 6.46 (m, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

[3457] 실시예 472: (*R)-5-(*R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

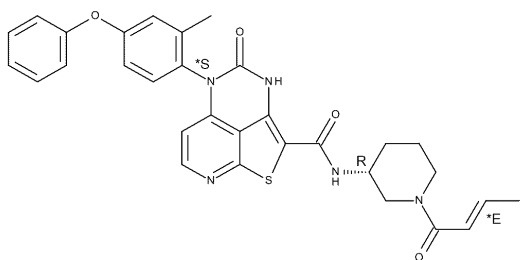


[3458]

[3459] 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 202, 818 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**R* 회전장애 이성질체; 17 mg, 2.1% 수율). MS (ESI): C₂₆H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 499.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 10.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.21 – 6.66 (m, 7H), 5.97 (s, 1H), 4.84

(s, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.28 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.59 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).

[3460] 실시예 473: (R, *E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

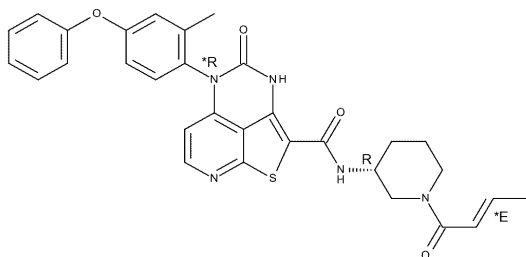


[3461]

[3462] 단계 A: (R, ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 116에서와 같이 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3463] 단계 B: (R, *E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 (R, ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (930 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 11 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 (CHIRALPAK) AD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 40% CO₂, 60% MeOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*E 이성질체 및 *S 회전장애 이성질체; 2 mg, 0.2% 수율). MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 9.46 (s, 1H), 8.43 - 8.25 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.53 - 5.98 (m, 3H), 4.38 - 3.23 (m, 2H), 2.13 (s, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

[3464] 실시예 474: (R, *E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

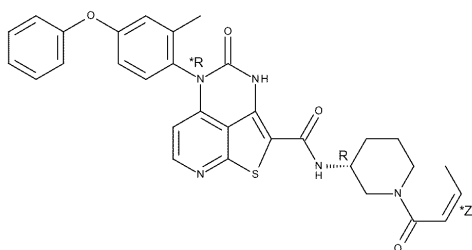


[3465]

[3466] 단계 A: (R, ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 116에서와 같이 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3467] 단계 B: (R, *E)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 (R, ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (930 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*E 이성질체 및 *R 회전장애 이성질체; 7 mg, 0.8% 수율). MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.28 - 3.12 (m, 5H), 2.21 - 1.77 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 5.45 - 5.39 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 6.86 (m, 7H), 6.31 - 5.95 (m, 3H).

[3468] 실시예 475: (R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

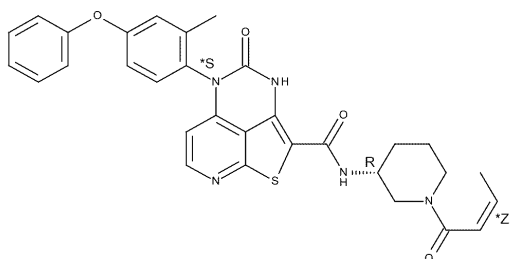


[3469]

[3470] 단계 A: (R,ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 116에서와 같이 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3471] 단계 B: (R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 (R,ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (930 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 11 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 (CHIRALPAK) AD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 40% CO₂, 60% MeOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*Z 이성질체 및 *R 회전장애 이성질체; 4 mg, 0.4% 수율). MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 9.46 (s, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 6.87 (m, 6H), 6.32 - 5.38 (m, 4H), 4.22 - 3.15 (m, 5H), 2.22 - 1.55 (m, 8H), 1.44 - 0.99 (m, 2H).

[3472] 실시예 476: (R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

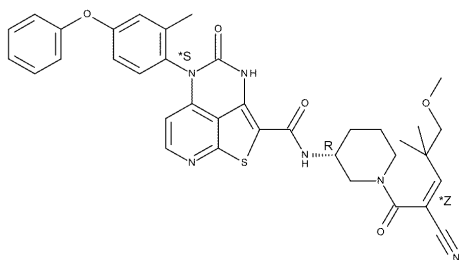


[3473]

[3474] 단계 A: (R,ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 116에서와 같이 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3475] 단계 B: (R,*Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH)를 통해 (R,ZE)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (930 mg)에 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (*Z 이성질체 및 *S 회전장애 이성질체; 4 mg, 0.4% 수율). MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.22 - 6.84 (m, 7H), 6.43 - 6.23 (m, 1H), 6.10 - 5.79 (m, 1H), 4.52 - 3.22 (m, 6H), 2.22 - 1.65 (m, 6H), 1.45 - 0.93 (m, 4H).

[3476] 실시예 477: (R,*Z)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



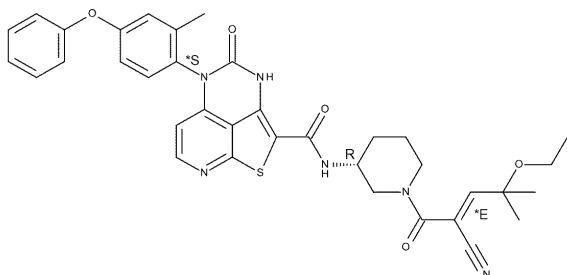
[3477]

[3478]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH/iPrOH의 혼합물, 50/50, v/v)를 통해 (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 29; 1089 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 3, 제1 정제의 55 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% iPrOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**Z* 이성질체 및 **S* 회전장애 이성질체; 6 mg, 0.6% 수율). MS (ESI): C₃₆H₃₆N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실측치, 664.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 5.3, 0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 6.92 (m, 6H), 6.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 5.77 - 5.54 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.08 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.30 (m, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 2.11 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 4H), 1.51 - 1.27 (m, 5H), 1.23 - 1.19 (m, 1H), 1.16 (dt, *J* = 19.0, 6.9 Hz, 3H).

[3479]

실시예 478: (*R,*E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



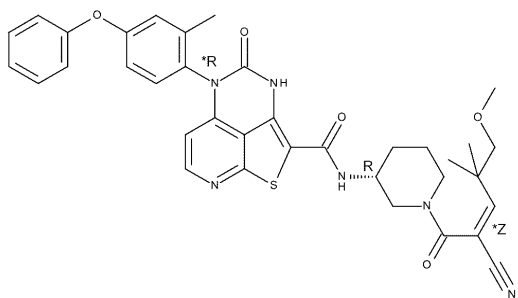
[3480]

[3481]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH/iPrOH의 혼합물, 50/50, v/v)를 통해 (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 29; 1089 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 3, 제1 정제의 55 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% iPrOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**E* 이성질체 및 **S* 회전장애 이성질체; 25 mg, 2.3% 수율). MS (ESI): C₃₆H₃₆N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실측치, 664.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 6.90 (m, 6H), 6.10 - 5.53 (m, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.30 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.63 (m, 4H), 1.57 - 1.39 (m, 4H), 1.28 - 1.24 (m, 4H).

[3482]

실시예 479: (*R,*Z*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



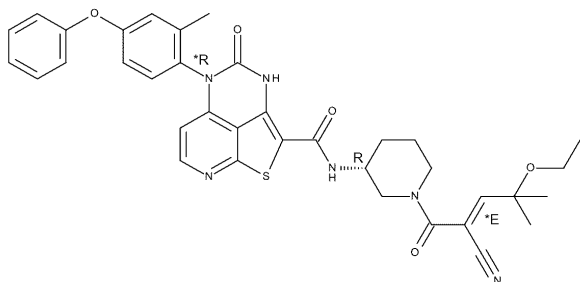
[3483]

[3484]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH/iPrOH의 혼합물, 50/50, v/v)를 통해 (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 29; 1089 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 56 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% iPrOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**Z* 이성질체 및 **R* 회전장애 이성질체; 6 mg, 0.6% 수율). MS (ESI): C₃₆H₃₆N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실측치, 664.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 6.91 (m, 6H), 6.60 - 6.47 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.53 (m, 1H), 4.32 - 3.30 (m, 5H), 2.21 - 1.54 (m, 10H), 1.42 - 1.34 (m, 5H), 1.21 - 1.07 (m, 3H).

[3485]

실시예 480: (*R,*E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



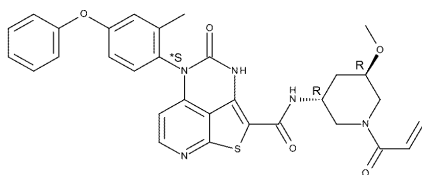
[3486]

[3487]

키랄 정제를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 55% CO₂, 45% MeOH/iPrOH의 혼합물, 50/50, v/v)를 통해 (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 29; 1089 mg)에 행하고, 제2 정제 (분획 2, 제1 정제의 56 mg)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% iPrOH)를 통해 행하여, 표제 화합물을 얻었다 (**E* 이성질체 및 **R* 회전장애 이성질체; 26 mg, 2.4% 수율). MS (ESI): C₃₆H₃₆N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실측치, 664.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 6.87 (m, 7H), 6.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.39 - 3.08 (m, 5H), 2.23 - 1.57 (m, 8H), 1.55 - 1.05 (m, 10H).

[3488]

실시예 481: *N*-((3*R*,5*R*)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



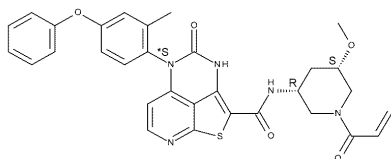
[3489]

[3490]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-

4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 6)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 583.7; m/z 실측치, 584.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-6.91 (m, 4H), 6.85-6.69 (m, 1H), 6.22-6.13 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.32-4.07 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 3H), 3.26-2.65 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.69 (m, 1H).

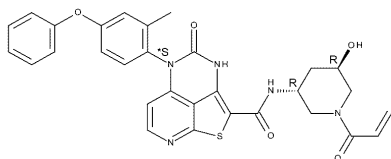
[3491] 실시예 482: *N*-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3492]

[3493] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) 및 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 29)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 583.7; m/z 실측치, 584.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.85-6.60 (m, 1H), 6.17-6.05 (m, 2H), 5.79-5.60 (m, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 4H), 2.02-1.96 (m, 1H).

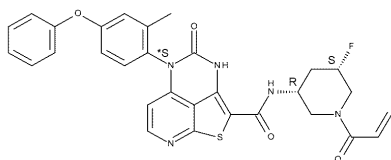
[3494] 실시예 483: *N*-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3495]

[3496] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 4)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.85-6.68 (m, 1H), 6.26-6.12 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 0.5H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 0.5H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.84 (m, 2H).

[3497] 실시예 484: *N*-((3R,5S)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



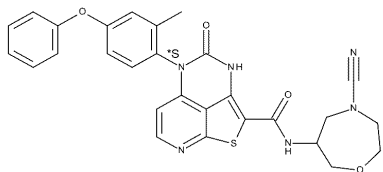
[3498]

[3499]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16) 및 tert-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 3)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.87-6.63 (m, 1H), 6.88 - 6.63 (m, 1H), 6.27-6.14 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.81-5.66 (m, 1H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 2H), 3.15 - 2.64 (m, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 - 1.76 (m, 1H).

[3500]

실시예 485: *N*-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3501]

[3502]

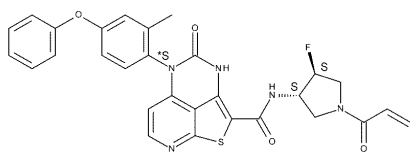
단계 A: 5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1,4-옥사제판-6-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 6-아미노-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물 (148 mg)을 얻었다.

[3503]

단계 B: *N*-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (5 mL) 중의 5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1,4-옥사제판-6-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (123 mg, 0.239 mmol), 트라이에틸아민 (49 mg, 0.48 mmol)의 혼합물에, BrCN (31 mg, 0.29 mmol)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물 (101 mg, 99.3% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.22 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).

[3504]

실시예 486: *N*-((3S,4S)-1-아크틸로일-4-플루오로피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



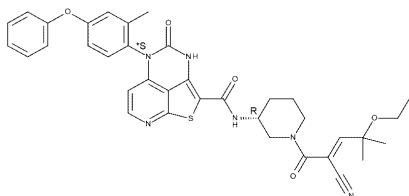
[3505]

[3506]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할

방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₄FN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.71-6.55 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.36-5.15 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.09-3.75 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 3H).

[3507] 실시예 487: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

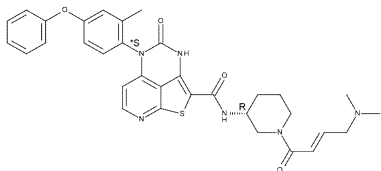


[3508]

[3509] 단계 A: (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 300 mg, 0.601 mmol), 2-시아노아세탄 (102 mg, 1.20 mmol), HATU (297 mg, 0.780 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (155 mg, 1.20 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (225 mg, 66.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3510] 단계 B: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (70 mg, 0.12 mmol), 2-에톡시-2-메틸-프로판알 (43 mg, 0.37 mmol), 피페리딘 (0.3 mL) 및 에탄올 (10 mL)의 용액을 플라스크에 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (77 mg, 92% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₆H₃₆N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실측치, 665.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.26 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.48-3.81 (m, 3H), 3.59-3.34 (m, 3H), 3.24-2.86 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.25-1.11 (m, 3H).

[3511] 실시예 488: (*R,E*)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



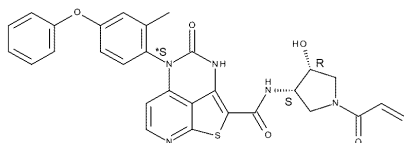
[3512]

[3513] DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 90 mg, 0.18 mmol), (*E*)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 (46 mg, 0.36 mmol), HATU (89 mg, 0.23 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (46 mg, 0.36 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (75 mg, 63% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 610.7; m/z 실측치, 611.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 1H), 6.10-6.01 (m, 1H), 4.38-3.85 (m, 3H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.76-

2.63 (m, 6H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.65-1.48 (m, 1H).

[3514]

실시예 489: *N*-((3*S*,4*R*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3515]

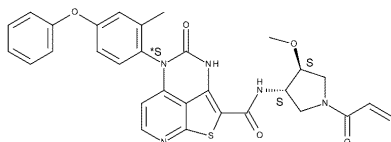
[3516]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 24)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.67-6.50 (m, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.66-4.39 (m, 2H), 4.07-3.50 (m, 4H), 2.10 (s, 3H).

[3517]

실시예 490: *N*-((3*S*,4*S*)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



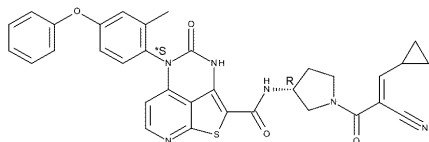
[3518]

[3519]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-메톡시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.76-6.57 (m, 1H), 6.39-6.28 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.92-3.66 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 3H), 2.17 (s, 3H).

[3520]

실시예 491: (*R*,*E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크틸로일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



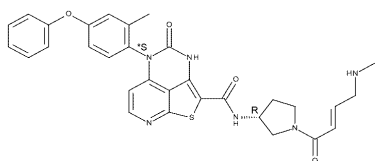
[3521]

[3522]

DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (중간체 36, 80 mg, 0.15 mmol)의 용액에, (*E*)-2-시아노-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산 (중간체 17) (32 mg, 0.23 mmol), HATU (70 mg, 0.18 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.085 mL, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 황색 고체 (40 mg, 43% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 및 CD₃OD): δ 8.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H),

4.09-3.99 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H).

[3523] 실시예 492: (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

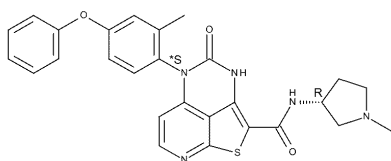


[3524]

[3525] 단계 A: (R,E)-tert-부틸 메틸(4-(3-(5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36, 90 mg, 0.19 mmol), (E)-4-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]부트-2-엔산 (중간체 10, 80 mg, 0.37 mmol), HATU (91 mg, 0.24 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (72 mg, 0.56 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (98 mg, 79% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3526] 단계 B: (R,E)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 시약 (R,E)-tert-부틸 메틸(4-(3-(5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (98 mg, 0.14 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)를 플라스크에 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (64 mg, 71% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.81-6.60 (m, 2H), 6.10-6.05 (m, 1H), 4.15-3.46 (m, 7H), 2.72-2.65 (m, 3H), 2.40-2.21 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 4H).

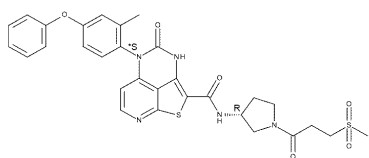
[3527] 실시예 493: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3528]

[3529] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (3R)-1-메틸피롤리딘-3-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.6-2.46 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

[3530] 실시예 494: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



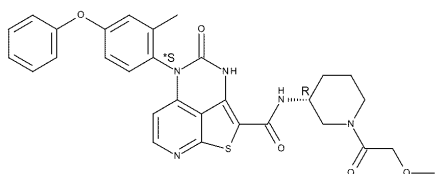
[3531]

[3532]

DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36, 100 mg, 0.19 mmol), 3-(메틸설포닐)프로판산 (29 mg, 0.19 mmol), HATU (146 mg, 0.384 mmol) 및 트라이에틸아민 (97 mg, 0.96 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (62 mg, 99% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 619.7; m/z 실측치, 620.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.22 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 3.85-3.30 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H).

[3533]

실시예 495: (R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



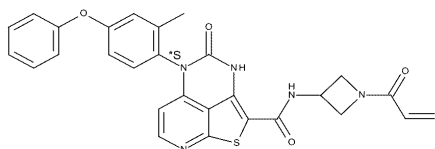
[3534]

[3535]

DMF (2 mL) 중의 (R)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98, 80 mg, 0.15 mmol)의 용액에, 2-메톡시아세트산 (20 mg, 0.22 mmol), HATU (68 mg, 0.18 mmol), 트라이에틸아민 (0.083 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (67 mg, 98% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.27 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 2H).

[3536]

실시예 496: N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

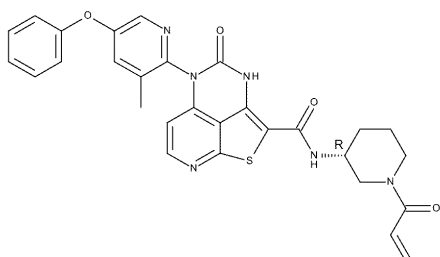


[3537]

[3538]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (**S* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51- 8.22 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.43-6.28 (m, 1H), 6.22-6.07 (m, 1H), 6.02-5.90 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 4.08-3.91 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 3H).

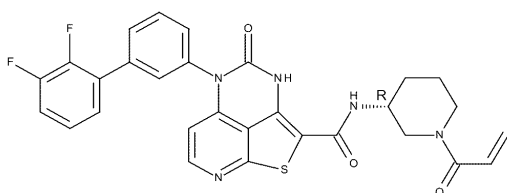
[3539] 실시예 497: *(R)-N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3540]

[3541] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 대신에, *(R)*-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 595)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실험치, 555.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.37 - 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.25 - 6.17 (m, 1H), 6.12 - 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.59 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 3.92 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 1H).

[3542] 실시예 498: *(R)-N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3543]

[3544] 단계 A: 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-브로모아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3545] 단계 B: *(R)-tert*-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (15 mL) 중의 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (3.5 g, 9.0 mmol)의 교반 현탁액에, *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (3.6 g, 18 mmol), HATU (5.1 g, 13 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (2.3 g, 18 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 잔류물을 아세트산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (3.0 g, 58% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

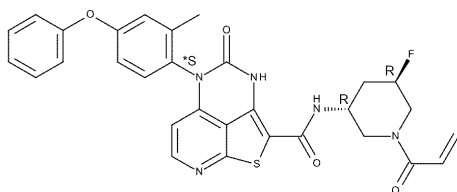
[3546] 단계 C: *(R)-tert*-부틸 3-(5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 다이옥산 (7 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 *(R)-tert*-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.314 mmol), (2,3-다이플루오로페닐)보론산 (75 mg, 0.48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (25 mg, 0.031 mmol) 및 Na_2CO_3 (85 mg, 0.80 mmol)의 혼합물을 N_2 로 스팩징하여, 120°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시켜, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (150 mg, 79% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3547] 단계 D: *(R)-N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에,

(*R*)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 706)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물 (54 mg, 44% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{23}F_2N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 559.6; m/z 실측치, 560.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.14 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.15-7.94 (m, 1H), 7.81-7.64 (m, 3H), 7.57-7.22 (m, 4H), 6.89-6.63 (m, 1H), 6.15-5.95 (m, 2H), 5.69-5.56 (m, 1H), 4.55-4.11 (m, 1H), 4.09-3.88 (m, 1H), 3.84-3.65 (m, 1H), 3.15-2.92 (m, 1H), 2.82-2.57 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.82-1.53 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 1H).

[3548] 실시예 499: *N*-((3*R*,5*R*)-1-아크틸로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

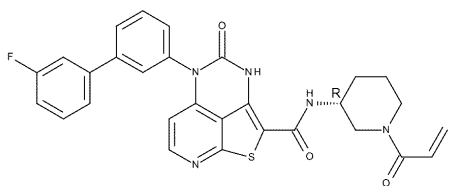


[3549]

[3550] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에, 5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 16)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 571.6; m/z 실측치, 572.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 DMSO- $d_6 = 2:1$): δ 8.42-8.37 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.92-6.71 (m, 1H), 6.31-6.17 (m, 1H), 6.13-6.07 (m, 1H), 5.87-5.72 (m, 1H), 4.98-4.62 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.81-3.49 (m, 2H), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H).

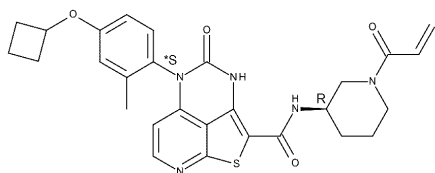
[3551] 실시예 500: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3552]

[3553] 표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 E에 나타난 절차를 이용하여, 단계 C에서 (2,3-다이플루오로페닐)보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.13-7.98 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.61-7.38 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 6.86-6.64 (m, 1H), 6.16-5.98 (m, 2H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.58-4.11 (m, 1H), 4.07-3.89 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.16-2.89 (m, 1H), 2.83-2.57 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 1H).

[3554] 실시예 501: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3555]

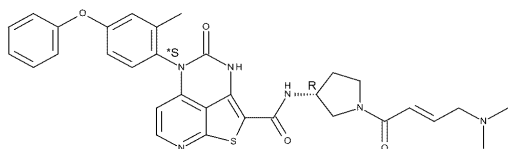
[3556]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법을 이용하여, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (*R*)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 605)를 사용하여 제조한 다음에, 키랄 분할 방법 A를 행하여 S* 회전장애 이성질체를 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 회전 이성질체의 1.3:1 혼합물): δ 8.30 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 6.75 - 6.87 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 16.67 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 5.71 - 5.79 (m, 1H), 4.75 (quin, *J* = 7.07 Hz, 1H), 4.48 - 4.58 (m, 0.5H), 4.26 - 4.35 (m, 0.5H), 4.14 - 4.22 (m, 0.5H), 3.88 - 4.07 (m, 1.5H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 2.82 - 2.98 (m, 1H), 2.44 - 2.56 (m, 2H), 2.01 - 2.22 (m, 6H), 1.82 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.66 (m, 1H).

[3557]

실시예 502: (*R,E*)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-엔노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



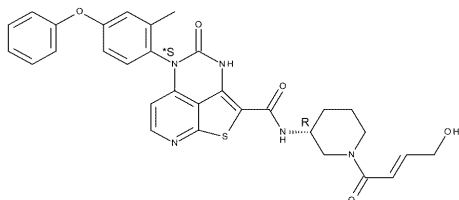
[3558]

[3559]

표제 화합물을 DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36) (80 mg, 0.15 mmol)의 용액을 (*E*)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 (30 mg, 0.23 mmol), HATU (70 mg, 0.18 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.085 mL, 0.61 mmol)으로 처리하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (77 mg, 95% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29-8.36 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.60-6.49 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.02-3.81 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 4H).

[3560]

실시예 503: (*R,E*)-*N*-(1-(4-하이드록시부트-2-엔노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3561]

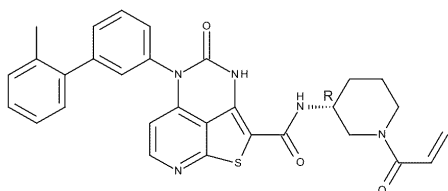
[3562]

DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) (85 mg, 0.17 mmol), (*E*)-4-하이드록시부트-2-엔산 (중간체 13) (35 mg, 0.34 mmol), HATU (84 mg, 0.22 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (66 mg, 0.51 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (56 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₉N₅O₅S에 대한 질량 계산

치, 583.7; m/z 실측치, 584.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.29 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 4.35-3.83 (m, 5H), 3.27-3.09 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.66-1.49 (m, 1H).

[3563]

실시예 504: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3564]

[3565]

단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (5 mL) 중의 화합물 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 57) (1.5 g, 3.8 mmol), tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (0.77 g, 3.8 mmol), 트라이에틸아민 (0.78 g, 7.7 mmol) 및 HATU (1.5 g, 3.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하여, 담황색 고체 (1.6 g, 73% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3566]

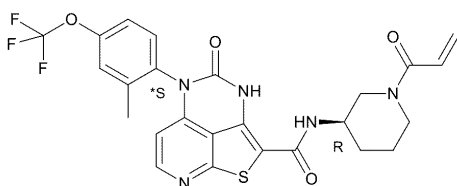
단계 B: (R)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 다이옥산 (10 mL) 및 H_2O (1.0 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.70 mmol), o-톨릴보론산 (105 mg, 0.770 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (29 mg, 0.035 mmol) 및 Na_2CO_3 (148 mg, 1.40 mmol)의 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 고체를 MeOH (4 mL) 및 HCl (4 mL)에 용해시켜, 얻어진 혼합물을 50°C로 가열하여, 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (320 mg, 95% 수율)을 얻었다.

[3567]

단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하여, 80 mg, 48% 수율을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 537.6; m/z 실측치, 538.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 4H), 6.782-6.70 (m, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 5.76-5.61 (m, 1H), 4.55-4.25 (m, 1H), 4.22-3.96 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H).

[3568]

실시예 505: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3569]

[3570]

단계 A: 2-클로로-4-((2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)니코티노니트릴. 10 내지 20 mL 마이크로 파 바이알에, 연속적으로 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (300.1 mg, 1.135 mmol), 2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린 (216.9 mg, 1.135 mmol), Pd(OAc) $_2$ (5.1 mg, 0.023 mmol), 비스(2-다이페닐포스포노페닐)에테르 (18.3 mg, 0.0340 mmol) 및 Cs_2CO_3 (518 mg, 1.59 mmol)를 주입하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기시키고, 아르

곤으로 3회 보충한 다음에, 다이옥산 (2.2 mL)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고, 아르곤으로 1회 보충하였다. 현탁액을 아르곤 인렛 니들 하에 50℃의 오일욕에서 5분간 가열한 다음에, 인렛 니들을 제거하고, 밀봉된 바이알을 150℃의 오일욕에서 30분간 가열하였다. 조생성물을 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

[3571] 단계 B: *tert*-부틸 3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트. 10 내지 20 mL 마이크로파 바이알에, (*R*)-1-Boc-3-아미노피페리딘 (5.02 g, 25.0 mmol)을 주입하였다. 바이알을 밀봉하여, 배기시키고, 다시 아르곤으로 3회 충전하였다. 메틸 2-메르캅토아세테이트 (6.72 mL, 75.1 mmol)를 시린지를 통해 한 번에 첨가하여, 바이알을 150℃의 오일욕에서 가열하였다. 1시간 35분 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (5.54 g, 80.6% 수율)을 얻었다.

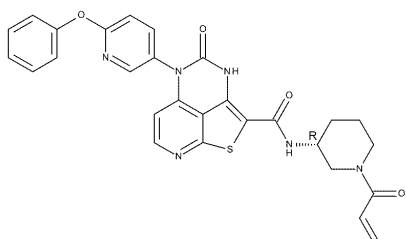
[3572] 단계 C: (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-4-((2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)니코티노니트릴 (372 mg, 1.14 mmol)을 포함하는 밀봉관에, 다이옥산 중의 *tert*-부틸 3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 0.5 M 용액을 첨가하였다. 현탁액을 150℃의 오일욕에서의 밀봉관에서 15분간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 반응 혼합물을 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

[3573] 단계 D: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 다이옥산 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트에, CDI (0.745 g, 4.60 mmol)를 첨가하였다. 반응관을 밀봉하여, 용기를 배기시키고, 아르곤으로 2회 보충하였다. 혼합물을 아르곤 인렛 니들 하에 50℃의 오일욕에서 5분간 가열한 후에, 아르곤 인렛 니들을 제거하고, 혼합물을 10분간 150℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수상을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 1 M HCl 수용액 (50 mL), 이어서 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 고체 (452.4 mg, 67.37% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3574] 단계 E: (*R*)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 조건을 이용하여, N-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (*R*)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 413)를 사용하여 제조하였다. 얻어진 생성물을 키랄 SFC (고정상: 웰크 01 (S,S) 5 μm 250 × 21.1mm, 이동상: 60% CO₂, 40% MeOH)를 사용하여 정제하여, *S 회전장애 이성질체를 얻었다. MS (ESI):

C₂₅H₂₂F₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 545.5; m/z 실측치, 545.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (br. s., 1H), 8.33 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 8.06 - 8.24 (m, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 6.70 - 6.89 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 17.18 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 4.42 - 4.55 (m, 0.5H), 4.17 - 4.28 (m, 0.5H), 3.94 - 4.12 (m, 1H), 3.71 - 3.86 (m, 1H), 2.92 - 3.14 (m, 1H), 2.60 - 2.82 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.89 - 2.02 (m, 1H), 1.56 - 1.85 (m, 2H), 1.33 - 1.53 (m, 1H).

[3575] 실시예 506: (*R*)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3576]

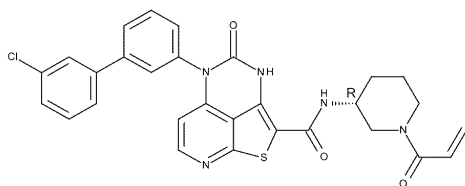
[3577] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 포함하는 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크

로과 바이알에, 6-페녹시피리딘-3-아민 (182 mg, 0.0980 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (256 mg, 0.971 mmol), Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol), DPEPhos (15.6 mg, 0.029 mmol) 및 Cs₂CO₃ (446 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (1.95 mL)으로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설펜아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (2.0 mL, 0.49 M, 0.98 mmol)로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 한 번에 고체 CDI (628 mg, 3.87 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하여, 0.5 M 시트르산/염수 용액 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM (5 mL)에 용해시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 오렌지색-황색 품 (328 mg, 57.7%)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3578] 단계 B: (*R*)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (*R*)-*tert*-부틸 3-(4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (324 mg, 0.551 mmol)의 용액을 9:1:0.05 MeOH/CH₃CN/TFA (1 mL)에 용해시키고, C18 HPLC로 정제하여, 담황색 분말 (302 mg, 94.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3579] 단계 C: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하여, 표제 화합물 (80 mg, 36% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 6.25 - 6.13 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 23.1, 10.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 0.5H), 4.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.5H), 4.19 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.5H), 4.02 - 3.86 (m, 1.5H), 3.15 (q, *J* = 10.6, 10.1 Hz, 1H), 2.87 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H).

[3580] 실시예 507: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



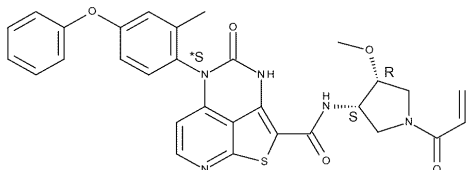
[3581]

[3582] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 다이옥산 (7 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 504, 단계 A) (170 mg, 0.30 mmol), (3-클로로페닐)보론산 (70 mg, 0.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (25 mg, 0.031 mmol) 및 Na₂CO₃ 80 mg, (0.76 mmol)의 용액을 N₂로 스파징하여, 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (140 mg, 78% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3583] 단계 B: (*R*)-5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.232 mmol), 진한 HCl (2 mL) 및 MeOH (15 mL)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (130 mg, 87% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

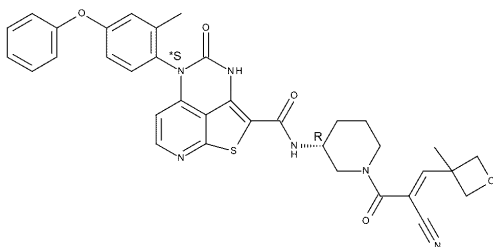
[3584] 단계 C: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하여, 43 mg (24% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}ClN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 558.1; m/z 실측치, 558.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.55-7.37 (m, 3H), 6.88-6.62 (m, 1H), 6.14- 5.95 (m, 2H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.49-4.10 (m, 1H), 4.08-3.89 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 1H), 2.84-2.60 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 1H).

[3585] 실시예 508: N-((3S,4R)-1-아크틸로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3586] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (단계 F 후에 *S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-메톡시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.30- 7.22(m, 1H), 7.14-7.07 m, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.58-6.46 (m, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 6.02-5.91 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 1H), 4.05-3.72 (m, 3H), 3.70-3.54 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).

[3588] 실시예 509: (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

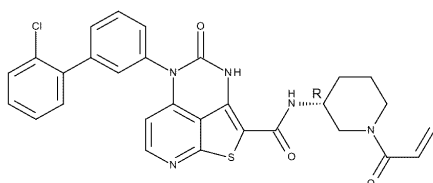


[3589] 단계 A: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) (300 mg, 0.601 mmol), 2-시아노아세트산 (102 mg, 1.20 mmol), HATU (297 mg, 0.780 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (155 mg, 1.20 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (225 mg, 66.2% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3591] 단계 B: (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크틸로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (85 mg, 0.15 mmol), 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드 (45 mg, 0.45 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), AcOH (0.1 mL), 다이옥산 (5 mL) 및 4A 분자체 (0.3 g)의 용액을 N_2 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (91 mg, 93% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 648.7; m/z 실측치, 649.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33-8.28 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H),

7.11-7.00 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.06-6.02 (m, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.65-4.19 (m, 4H), 4.06-3.59 (m, 3H), 3.57-3.32 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H).

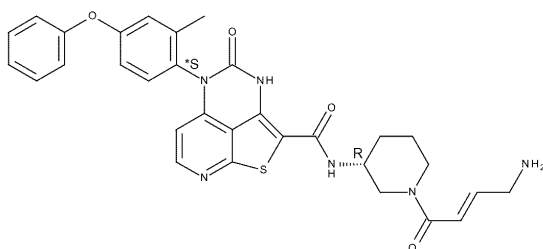
[3592] 실시예 510: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3593]

[3594] 표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 E에 나타난 절차를 이용하여, 단계 C에서 (2,3-다이플루오로페닐)보론산 대신에 2-(2-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}ClN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 558.1; m/z 실측치, 558.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24-8.08 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.52-7.35 (m, 5H), 6.88-6.62 (m, 1H), 6.13-5.99 (m, 2H), 5.70-5.58 (m, 1H), 4.53-4.06 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.87-2.59 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.81-1.52 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 1H).

[3595] 실시예 511: (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

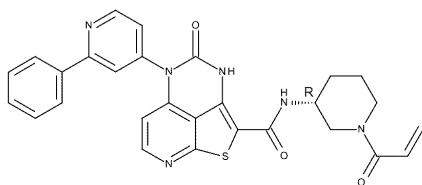


[3596]

[3597] 단계 A: (R,E)-tert-부틸 (4-(3-(5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) (90 mg, 0.18 mmol), (E)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)부트-2-엔산 (중간체 12) (72 mg, 0.36 mmol), HATU (89 mg, 0.23 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (70 mg, 0.54 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (101 mg, 82% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3598] 단계 B: (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (R,E)-tert-부틸 (4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (101 mg, 0.148 mmol), 진한 HCl (5 mL) 및 MeOH (5 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (67 mg, 95% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 및 CD_3OD): δ 8.36 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.75-6.57 (m, 2H), 5.98-5.93 (m, 1H), 4.15-3.77 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.85-2.63 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.54-1.39 (m, 1H).

[3599] 실시예 512: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



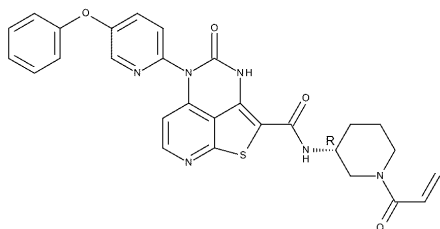
[3600]

[3601]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 1H), 8.35-8.26 (m, 1H), 8.18-8.04 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 4H), 6.84-6.66 (m, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 6.12-6.01 (m, 1H), 5.70-5.59 (m, 1H), 4.50-4.09 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.16-2.92 (m, 1H), 2.84-2.59 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H).

[3602]

실시예 513: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



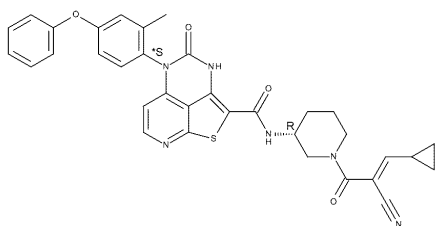
[3603]

[3604]

DMF (500 mL) 중의 4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 60, 60.0 g, 148 mmol)의 용액을 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 HATU (73.9 g, 193 mmol) 및 TEA (59.9 g, 593 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 30분간 교반하였다. 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15) (35.0 g, 233 mmol)을 DMF (200 mL) 중의 현탁액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 물 (600 mL)로 처리하여, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시킨 다음에, 정제하여 (FCC, SiO₂, MeOH/EtOAc/DCM=1/13/26), 담황색 고체로서의 표제 화합물 (40.0 g, 50%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.16; m/z 실측치, 541.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.24 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 4.52 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.17 - 2.95 (m, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H).

[3605]

실시예 514: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3606]

[3607]

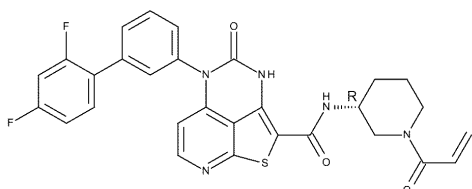
DMF (5 mL) 중의 (100 mg, 0.2 mmol), (*E*)-2-시아노-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산 (중간체 17) (55 mg, 0.40 mmol), HATU (99 mg, 0.26 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (77 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 1

시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (63 mg, 98% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실험치, 619.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 및 CD_3OD): δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 3.99-3.80 (m, 3H), 3.12-2.87 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 1H), 0.87-0.75 (m, 1H).

[3608]

실시예 515: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



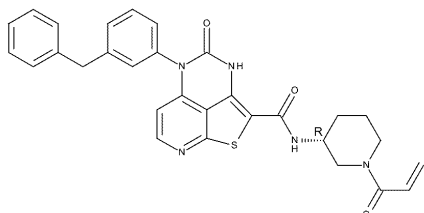
[3609]

[3610]

표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 E에 나타낸 절차를 이용하여, 단계 C에서 (2,3-다이플루오로페닐)보론산 대신에 (2,4-다이플루오로페닐)보론산을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{23}F_2N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 559.6; m/z 실험치, 560.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.13 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14-7.98 (m, 1H), 7.76-7.57 (m, 4H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.4-7.30 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.87-6.62 (m, 1H), 6.19-6.01 (m, 2H), 5.68 -5.55 (m, 1H), 4.56-4.10 (m, 1H), 4.05-3.87(m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.18-2.88 (m, 1H), 2.83-2.57 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.48-1.29 (m, 1H).

[3611]

실시예 516: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3612]

[3613]

단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 506, 단계 A에 나타낸 절차를 이용하여, 6-페녹시피리딘-3-아민 대신에 3-벤질아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물 (122 mg)을 얻었다.

[3614]

단계 B: (R)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 실온에서 다이옥산 (1.0 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (119.8 mg, 0.205 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 4 M, 2.55 mL)로 한 번에 처리하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 황색-베이지색 분말 (114 mg, 98.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

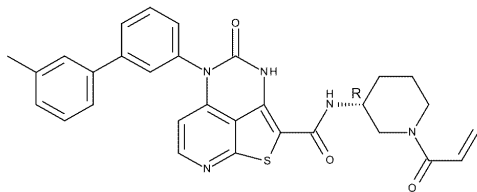
[3615]

단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 537.6; m/z 실험치, 538.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 회전 이성질체의 1.2:1 혼합물) δ 10.17 (br. s., 1H), 8.32 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.05 - 8.16 (m, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 6H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.73 - 6.88 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.17 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 12.13 Hz,

1H), 4.41 - 4.55 (m, 0.5H), 4.15 - 4.29 (m, 0.5H), 3.95 - 4.13 (m, 3H), 3.72 - 3.88 (m, 1H), 2.91 - 3.17 (m, 1H), 2.59 - 2.83 (m, 1H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.74 (m, 1H), 1.34 - 1.53 (m, 1H).

[3616]

실시예 517: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



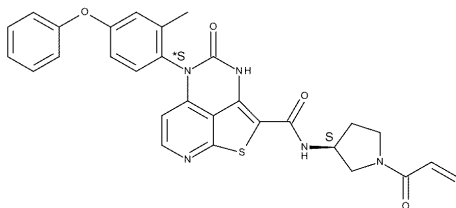
[3617]

[3618]

표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 E에 나타난 절차를 이용하여, 단계 C에서 (2,3-다이플루오로페닐)보론산 대신에 *m*-톨릴보론산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 537.6; m/z 실측치, 538.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 5.76-5.64 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.06-3.87 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H).

[3619]

실시예 518: (S)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



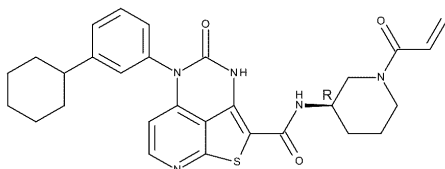
[3620]

[3621]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (단계 F 후에 *S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 및 CD₃OD): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.62-6.46 (m, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 3.93-3.39 (m, 4H), 2.26-1.93 (m, 5H).

[3622]

실시예 519: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3623]

[3624]

단계 A: 3-사이클로헥실아닐린. 다이옥산 (50 mL) 및 H₂O (5 mL) 중의 1-브로모-3-니트로-벤젠 (2.50 g, 12.4 mmol), 사이클로헥센-1-일보론산 (1.56 g, 12.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (505 mg, 0.619 mmol) 및 Na₂CO₃ (2.62 g, 24.8 mmol)의 용액을 110℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 중간체를 얻었다. 실온에서 EtOH (50 mL) 중의 중간체에, Pd/C

(1.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (2X)로 플러싱하여, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 여과액을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (1.6 g, 74% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[3625]

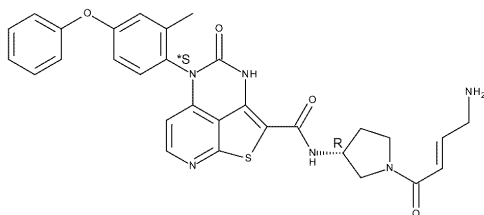
단계 B: 메틸 5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 다이옥산 (100 mL) 중의 2-클로로-4-요오도-피리딘-3-카르보닐트릴 (1.60 g, 6.05 mmol), 3-사이클로헥실아닐린 (1.06, 6.05 mmol), $Pd(OAc)_2$ (134 mg, 0.600 mmol), DPEphos (646 mg, 1.20 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.93 g, 12.1 mmol)의 용액을 N_2 하에 하룻밤 동안 환류 하에 가열시켰다. 메틸 2-설파닐아세테이트 (0.955 g, 9.00 mmol)를 첨가하여, 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. CDI (2.92 g, 18.0 mmol)를 첨가하여, 하룻밤 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (900 mg, 36.5% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3626]

단계 C: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 I와 유사한 방법으로, 메틸 5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 529.7; m/z 실측치, 530.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 4.55-4.28 (m, 1H), 4.25-3.87 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 5H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 1H).

[3627]

실시예 520: (R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



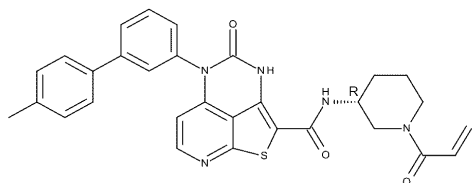
[3628]

[3629]

표제 화합물을 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) 대신에, (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36)를 사용하여, 실시예 511과 유사하게 제조하여, 백색 고체 (67 mg, 71% 수율)를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 568.6; m/z 실측치, 569.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 4.06-3.46 (m, 7H), 2.40-2.05 (m, 5H).

[3630]

실시예 521: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



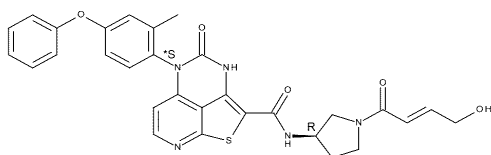
[3631]

[3632]

표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 E에 나타난 절차를 이용하여, 단계 C에서 (2,3-다이플루오로페닐)보론

산 대신에 *p*-톨릴보론산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 537.6; m/z 실측치, 538.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79–7.73 (m, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.56–7.49 (m, 2H), 7.39–7.32 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 2H), 6.83–6.70 (m, 1H), 6.24–6.11 (m, 2H), 5.78–5.64 (m, 1H), 4.52–4.45 (m, 1H), 4.34–4.11 (m, 1H), 4.00–3.88 (m, 1H), 3.21–3.10 (m, 1H), 2.96–2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12–1.99 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.79–1.65 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 1H).

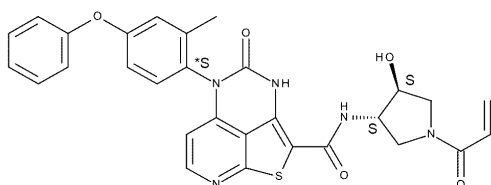
[3633] 실시예 522: (*R,E*)-*N*-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 β -1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3634]

[3635] DMF (3 mL) 중의 (*R*)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3 β -1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36, 100 mg, 0.192 mmol), (*E*)-4-하이드록시부트-2-엔산 (중간체 13, 29 mg, 0.286 mmol), HATU (146 mg, 0.384 mmol) 및 트라이에틸아민 (97 mg, 0.96 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (55 mg, 49% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.98–6.85 (m, 2H), 6.55–6.37 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 2H), 4.00 – 3.46 (m, 4H), 2.40 – 2.20

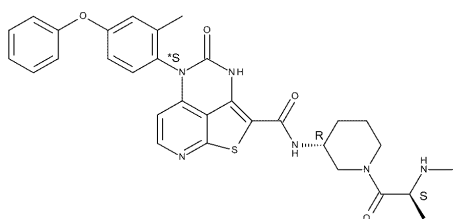
[3636] 실시예 523: *N*-((3*S*,4*S*)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 β -1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3637]

[3638] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (단계 F 후에 **S* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*S*)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 24)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.15 (br, 1H), 8.36–8.24 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.21 –7.14 (m, 1H), 7.13–7.04 (m, 3H), 6.98–6.93 (m, 1H), 6.61–6.51 (m, 1H), 6.17–6.09 (m, 1H), 5.98–5.92 (m, 1H), 5.68–5.62 (m, 1H), 5.49–5.37 (m, 1H), 4.33–4.11 (m, 2H), 3.94–3.39 (m, 4H), 2.03 (s, 3H).

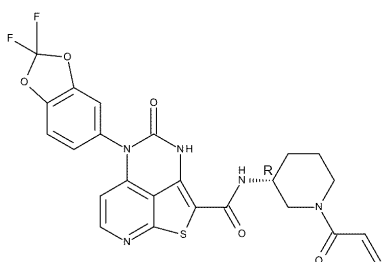
[3639] 실시예 524: 5-(**S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-((*R*)-1-(*S*)-2-(메틸아미노)프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 β -1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3640]

[3641] (2S)-2-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]프로판산 (98 mg, 0.48 mmol), HATU (182 mg, 0.48 mmol) 및 트라이에틸아민 (202 mg, 2.00 mmol)의 용액을 무수 DMF (5 mL)에 용해시켜, 실온에서 교반하였다. 10분 후에, (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 98) (200 mg, 0.40 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체를 얻었다. 고체를 6.0 N HCl/MeOH로 희석시킨 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (125 mg, 48.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실험치, 585.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.35-8.20 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.11-5.96 (m, 1H), 4.54-4.05 (m, 2H), 4.03-3.67 (m, 2H), 3.25-2.85 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 3H), 2.04-1.65 (m, 3H), 1.64-1.38 (m, 4H).

[3642] 실시예 525: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3643]

[3644] 단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 바이오티지 바이알에, 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (1.03 g, 3.90 mmol), 2,2-다이플루오로-5-아미노벤조다이옥솔 (710 mg, 3.90 mmol), 비스(2-다이페닐포스피노페닐)에테르 (64 mg, 0.12 mmol), 아세트산팔라듐(II) (17 mg, 0.078 mmol), Cs_2CO_3 (1.777 g, 5.453 mmol) 및 다이옥산 (7.8 mL)을 첨가하여, N_2 기류로 30분간 퍼징하면서, 실온에서 교반한 다음에, 110°C의 가열 블록에 1.5시간 동안 두었다. 그 다음에, *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설펜알아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (6.0 mL, 3.9 mmol)를 첨가하여, 15분간 N_2 로 퍼징한 다음에, 1.5시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일 (1.715 g, 80.43% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3645] 단계 B: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 40 mL 바이오알에, (*R*)-*tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 2.7 mmol), 아세토니트릴 (5.5 mL), Cs_2CO_3 (1.34 g, 4.11 mmol), CDI (888 mg, 5.48 mmol)를 첨가하여, 75°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 1.5시간 후에, 추가의 CDI (888 mg, 5.48 mmol)를 첨가하여, 추가로 50분간 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 H_2O /염수로 희석하고, 유기층을 수집하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일 (1.587 g, 89.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3646] 단계 C: (*R*)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 40 mL 둥근 바닥 플라스크에, (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (562 mg, 0.98 mmol), DCM (1.96 mL) 및 TFA (0.38 mL, 5.0 mmol)를 첨가하여, 실온에서 15분간 교반한 후에, DCE (1.96 mL)를 첨가하여, 20분간 40°C로 가열하였다. 추가로 5당량의 TFA (0.38 mL)를 첨가하여, 20분간 50°C로 가열하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 퀀칭하고, DCM으로 희석하여, 유기층을 수집하였다. EtOAc를 수상에 첨가하여, 유기상을 수집하였다. 수상을

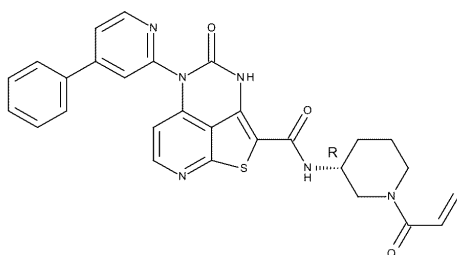
다시 한번 EtOAc 중의 5% MeOH로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켜, 황색 품 (6.60 mg)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3647]

단계 D: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 527.5; m/z 실측치, 528.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 Mhz, CD_3OD): δ 8.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.25 - 6.17 (m, 2H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 0.5H), 4.32 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.5H), 4.22 - 4.15 (m, 0.5H), 4.04 - 3.92 (m, 1.5H), 3.17 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H).

[3648]

실시예 526: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



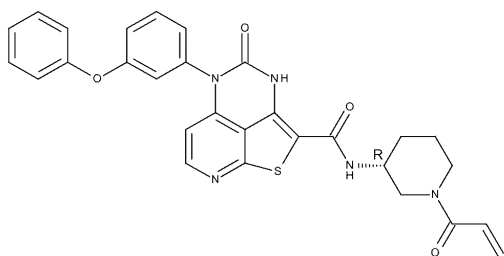
[3649]

[3650]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 4-페닐피리딘-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ 8.75-8.66 (m, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 1H), 5.77-5.65 (m, 1H), 4.35-3.86 (m, 3H), 3.21-3.09 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H).

[3651]

실시예 527: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

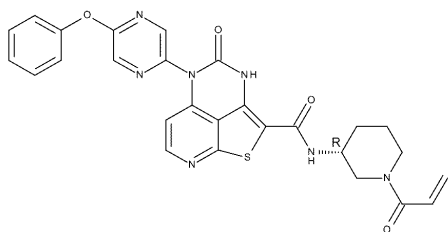


[3652]

[3653]

표제 화합물을 실시예 506과 유사하게 이용하여, 단계 A에서 6-페녹시피리딘-3-아민 대신에 3-페녹시아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.18 (br. s., 1H), 8.35 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 8.03 - 8.15 (m, 1H), 7.61 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 3H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 6.72 - 6.88 (m, 1H), 6.06 - 6.16 (m, 2H), 5.65 - 5.73 (m, 1H), 4.43 - 4.52 (m, 0.5H), 4.17 - 4.27 (m, 0.5H), 3.94 - 4.11 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 1H), 3.04 - 3.15 (m, 0.5H), 2.92 - 3.04 (m, 0.5H), 2.71 - 2.84 (m, 0.5H), 2.60 - 2.70 (m, 0.5H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.57 - 1.73 (m, 1H), 1.35 - 1.51 (m, 1H).

[3654] 실시예 528: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

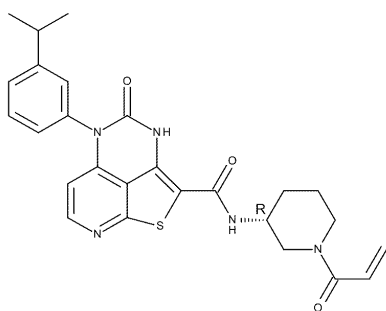


[3655]

[3656] 단계 A: 5-페녹시피라진-2-아민. 다이옥산 중의 페놀 (1.75 g, 18.6 mmol), 5-브로모피라진-2-아민 (3.0 g, 17 mmol), Cs₂CO₃ (7.85 g, 24.1 mmol), CuI (330 mg, 1.72 mmol), N,N-다이메틸글리신 (180 mg, 1.75 mmol)의 혼합물을 N₂로 스파징하여, N₂ 하에 2시간 동안 115℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (2.0 g, 62% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3657] 단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 5-페녹시피라진-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.51-8.44 (m, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H), 6.86-6.70 (m, 1H), 6.39-6.31 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 4.57-3.85 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.8-1.66 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H).

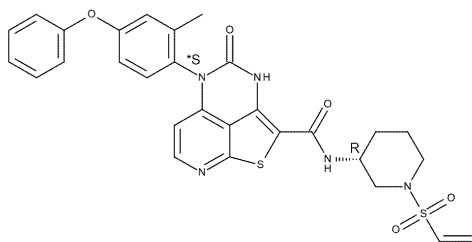
[3658] 실시예 529: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3659]

[3660] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 3-아이소프로필아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 489.6; m/z 실측치, 490.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32-8.26 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.27-6.15 (m, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 1H), 4.18-3.90 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.03-2.83 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H) 1.31-1.26 (m, 6H).

[3661] 실시예 530: (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

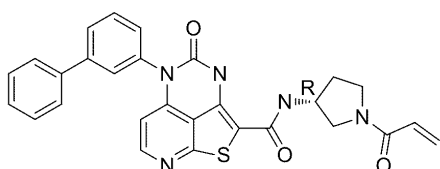


[3662]

[3663] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (단계 F 후에 *S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[3664] 단계 B: (R)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(1-(비닐설폰닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 6 M HCl (MeOH 중의 15 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.167 mmol)의 용액을 농축 건조시켜, 황색 고체를 얻었다. 잔류물을 DCM (30 mL)로 희석하여, 트라이에틸아민 (84 mg, 0.84 mmol), 이어서 에텐설폰닐 클로라이드 (21 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (54 mg, 54% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₅S₂에 대한 질량 계산치, 589.7; m/z 실측치, 590.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.74-6.57 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.13-6.02 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 2.79 -2.58 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H).

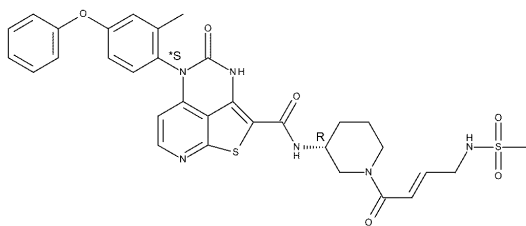
[3665] 실시예 531: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3666]

[3667] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 [1,1'-바이페닐]-3-아민 (중간체 46)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 509.6; m/z 실측치, 510.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 4H), 7.49 - 7.30 (m, 4H), 6.68-6.50 (m, 1H), 6.32-6.21 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.00 - 3.45 (m, 4H), 2.37 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 1H).

[3668] 실시예 532: (R,E)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(메틸설폰아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



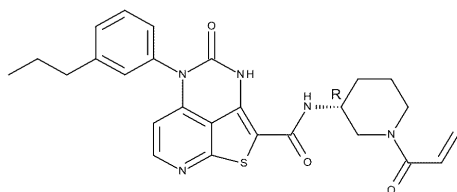
[3669]

[3670]

DCM (10 mL) 중의 (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 520) (157 mg, 0.269 mmol) 및 트라이에틸아민 (55 mg, 0.54 mmol)의 용액에, 염화메탄설포닐 (31 mg, 0.27 mmol)을 첨가하여, 실온에서 15분 간 교반하였다. 혼합물을 DCM과 물에 분산시키고, 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토 그래피, 이어서 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물 (137 mg, 76.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 660.8; m/z 실측치, 661.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.17 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.13-7.99 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 2H), 6.00-5.91 (m, 1H), 4.51-4.12 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.11-2.90 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 1H).

[3671]

실시예 533: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-프로필페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



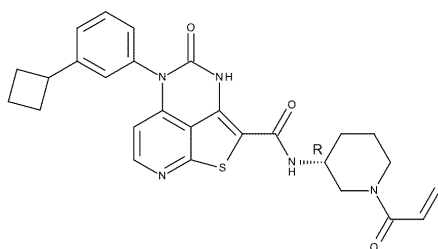
[3672]

[3673]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 3-프로필 아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 489.6; m/z 실측치, 491.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29-8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.84-6.74 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 4.56-4.26 (m, 1H), 4.20-3.92 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3674]

실시예 534: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3675]

[3676]

단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대, 2-클로로-4-요오도-피리딘-3-카르보니트릴 (1.152 g, 4.356 mmol) 및 3-사이클로부틸아닐린 (636 mg, 4.32 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에,

DPEphos (126 mg, 0.234 mmol), Pd(OAc)₂ (40.6 mg, 0.181 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.22 g, 6.81 mmol)를 첨가하였다. 다이옥산 (10 mL)을 시린지를 통해 반응 혼합물에 첨가하여, 진공 하에 1분간 탈가스한 다음에, 질소로 통기시켰다. 반응 혼합물을 60분간 130℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 다이옥산 (6 mL) 중의 용액으로서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (1.5 g, 0.411 mmol)로 처리하고, 배기시킨 다음에, 질소로 플라싱하였다. 그 후에 반응물을 130℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 고체 CDI (2.19 g, 13.5 mmol)로 한 번에 처리하고, 다시 밀봉하여, 90℃에서 30분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 mL)으로 희석하여, 유기상을 수집하였다. 수층을 EtOAc (100 mL)로 추출하여, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (1.49 g, 62.3% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3677]

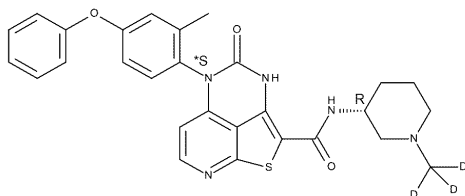
단계 B: (*R*)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 다이옥산 (11 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.163 g, 2.124 mmol)의 용액을 4 M HCl-다이옥산 (11 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. Et₂O (20 mL)를 첨가하여, 생성된 황색 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 하룻밤 동안 건조시켜, 표제 화합물 (858.5 mg, 77.68% 수율)을 얻었다.

[3678]

단계 C: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.35 - 8.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 6.15 - 6.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.60 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.92 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 1H).

[3679]

실시예 535: (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-*N*-(1-트라이데케리오페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



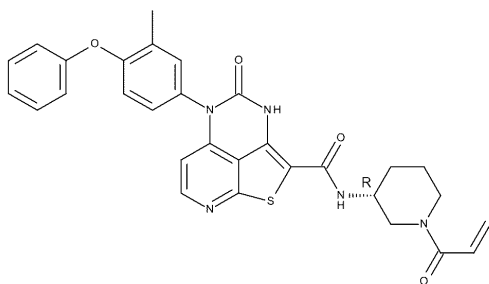
[3680]

[3681]

MeOH (2.5 mL) 중의 (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) (100 mg, 0.187 mmol) 및 다이데케리오포름알데히드 (1.1 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 시아노중수소화물소나트륨 (49 mg, 0.74 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 건조시켜, 잔류물을 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체 (65 mg, 97% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄D₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 516.6; m/z 실측치, 517.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H).

[3682]

실시예 536: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



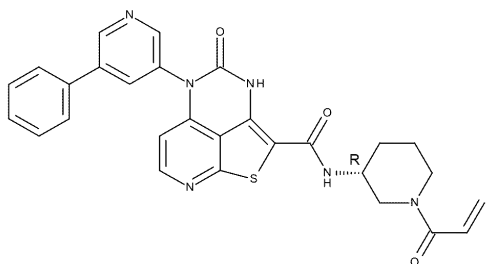
[3683]

[3684]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2-메틸-4-페녹시-아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 3H), 6.87 – 6.75 (m, 1H), 6.27 – 6.15 (m, 2H), 5.80 – 5.70 (m, 1H), 4.59 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 3.92 (m, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.51 (m, 3H).

[3685]

실시예 537: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



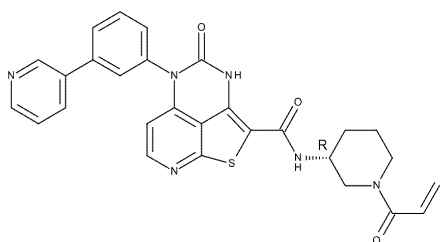
[3686]

[3687]

표제 화합물을 실시예 526에 나타난 절차 중 단계 A를 이용하여, 4-페닐피리딘-2-아민 대신에 5-페닐피리딘-3-아민을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 I를 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.05-8.92 (m, 1H), 8.70-8.54 (m, 1H), 8.40-8.28 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.55-7.41 (m, 3H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.79-5.65 (m, 1H), 4.31-3.88 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H).

[3688]

실시예 538: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



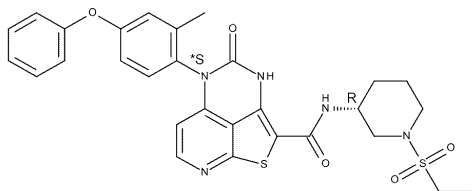
[3689]

[3690]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-(3-피리딜)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$

에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.61-8.47 (m, 1H), 8.37-8.25 (m, 1H), 8.22-8.08 (m, 1H), 7.95-7.68 (m, 3H), 7.60-7.46 (m, 2H), 6.89-6.69 (m, 1H), 6.27-6.12 (m, 2H), 5.82-5.64 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.36-4.13 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H).

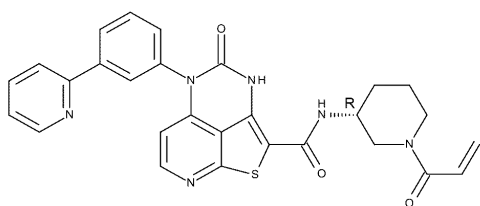
[3691] 실시예 539: (R)-N-(1-(에틸설포닐)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3692]

[3693] 표제 화합물을 실시예 530에 나타난 절차 중 단계 A 내지 B를 이용하여, 단계 B에서 에탄설포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_5S_2$ 에 대한 질량 계산치, 591.7; m/z 실측치, 592.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.95-5.91 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.97 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[3694] 실시예 540: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3695]

[3696] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (5 mL) 중의 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 57) (1.5 g, 3.8 mmol), *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (0.77 g, 3.8 mmol), 트라이에틸아민 (0.78 g, 7.7 mmol) 및 HATU (1.46 g, 3.84 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하여, 담황색 고체 (1.6 g, 73% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

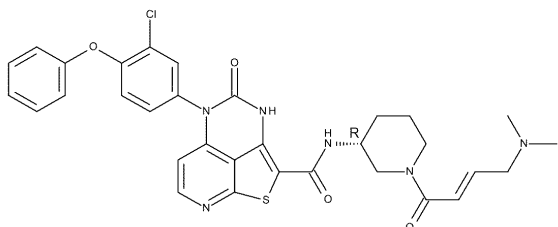
[3697] 단계 B: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-*tert*-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.70 mmol), 트라이메틸(2-피리딜)실란 (186 mg, 0.770 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol)의 용액을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 중간체를 얻었다. 고체를 MeOH (4 mL) 및 포화 HCl 수용액 (4 mL)에 용해시켜, 얻어진 혼합물을 30분간 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (240 mg, 73% 수율)을 얻었다.

[3698] 단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량

계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.61-8.54(m, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.23 -6.09 (m, 2H), 5.76-5.60 (m, 1H), 4.58-4.16 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.93-2.74 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H).

[3699]

실시예 541: (R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



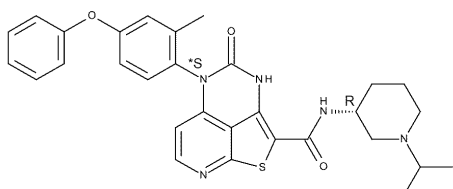
[3700]

[3701]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 및 (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 581)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{31}ClN_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 631.1; m/z 실측치, 631.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.37-8.27 (m, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.48-7.31 (m, 3H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.09-6.89 (m, 2H), 6.92-6.78 (m, 1H), 6.77-6.60 (m, 1H), 6.32-6.18 (m, 1H), 4.54 - 3.86 (m, 3H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.25-3.06 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 6H), 2.15-1.97 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.81-1.46 (m, 2H).

[3702]

실시예 542: (R)-N-(1-아이소프로필피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



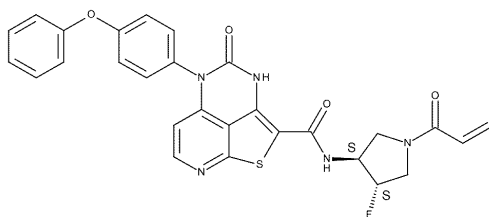
[3703]

[3704]

(R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) (90 mg, 0.18), MeOH (2 mL) 및 아세톤 (3 mL)의 용액에, 나트륨트라이아세톡시보로하이드라이드 (76 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 유지시킨 다음에, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (75 mg, 71% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{31}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 541.7; m/z 실측치, 542.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.01-2.79 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.95- 1.80 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 6H).

[3705]

실시예 543: N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3706]

[3707]

단계 A: (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트. 0°C에서 (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (11.85 mL, 1.185 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.622 mL, 3.56 mmol) 및 THF (5 mL)의 용액에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40) (0.500 g, 1.19 mmol)를 적가하여, 30분간 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (480 mg, 69% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3708]

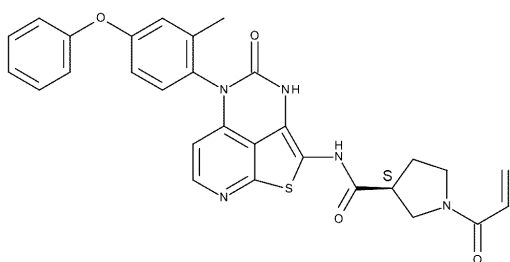
단계 B: *N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 DCM (20 mL) 중의 (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.68 mmol)의 용액에, TFA (11 mL)를 적가하여, 실온에서 추가로 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체 (300 mg, 90% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3709]

단계 C: *N*-((3*S*,4*S*)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 1와 유사한 방법으로, *N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₂FN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.63 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.22 - 7.06 (m, 5H), 6.36 (dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.72 (td, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.84 (dt, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.69 (m, 4H).

[3710]

실시예 544: (S)-1-아크릴로일-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드.



[3711]

[3712]

단계 A: (S)-*tert*-부틸 3-((5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트. 무수 DMF (3 mL) 중의 (3*S*)-1-*tert*-부톡시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산 (33.3 mg, 0.155 mmol), HATU (73.6 mg, 0.194 mmol) 및 트라이에틸아민 (39 mg, 0.39 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, 2-아미노-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (중간체 56) (50 mg, 0.13 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (42 mg, 56% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

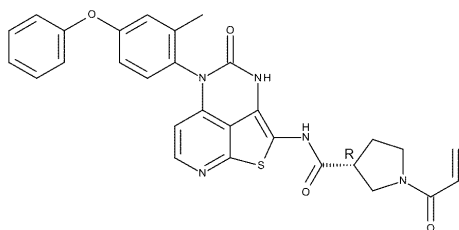
[3713]

단계 B: (S)-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드. MeOH 중의 6 M HCl (12 mL) 중의 (S)-*tert*-부틸 3-((5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실

레이트 (42 mg, 0.072 mmol)의 용액을 농축 건조시켜, 황색 고체 (35 mg, 100% 수율)로서의 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3714] 단계 C: *(S)*-1-아크틸로일-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.68-6.54 (m, 1H), 6.32-6.23 (m, 1H), 5.98 - 5.88 (m, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 0.5H), 3.25 - 3.17 (m, 0.5H), 2.38-2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

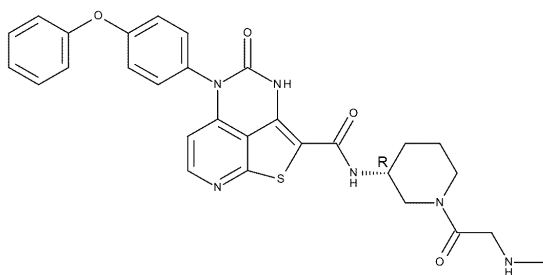
[3715] 실시예 545: *(R)*-1-아크틸로일-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드.



[3716]

[3717] 표제 화합물을 실시예 544에 나타난 절차 중 단계 A 내지 C를 이용하여, 단계 A에서 (3*S*)-1-*tert*-부톡시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산 대신에 (3*R*)-1-*tert*-부톡시카르보닐피롤리딘-3-카르복실산을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 - 8.06 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.68-6.54 (m, 1H), 6.34-6.20 (m, 1H), 5.97-5.87 (m, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 0.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 2.37 - 2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

[3718] 실시예 546: *(R)*-*N*-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

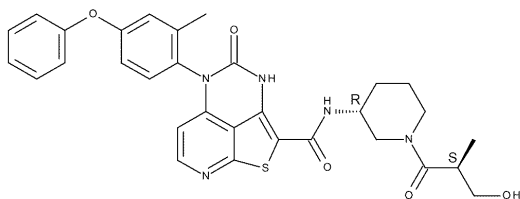


[3719]

[3720] 마이크로파 바이알에, *(R)*-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) (150 mg, 0.309 mmol), 사르코신 (41.3 mg, 0.463 mmol), THF (4 mL) 및 HATU (352 mg, 0.927 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 5분간 100°C로 가열하였다. 반응물을 DCM으로 희석하여, 수세하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (125 mg, 72.7% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (dd, J = 29.9, 5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 6.96 (m, 7H), 5.95 (dd, J = 22.3, 5.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.19 (m, 4H), 1.89 (p, J = 6.3, 5.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 2H).

[3721] 실시예 547: *N*-((*R*)-1-((*S*)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



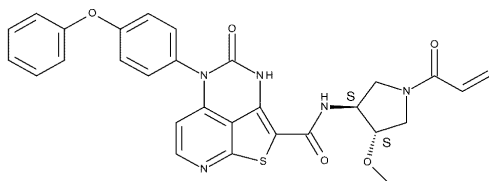
[3722]

[3723]

DMF (3 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) (100 mg, 0.187 mmol), (2S)-3-하이드록시-2-메틸-프로판산 (35.0 mg, 0.279 mmol), HATU (106 mg, 0.279 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.052 mL, 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 황색 고체 (40 mg, 100% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 585.7; m/z 실측치, 586.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.24-3.89 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.95-2.68 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.75-1.52 (m, 2H), 1.11-0.99 (m, 3H).

[3724]

실시예 548: N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



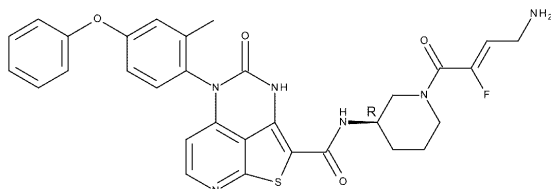
[3725]

[3726]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-메톡시-사이클로펜탄카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.15 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 Mhz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (ddt, J = 10.1, 7.9, 3.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 5H), 6.41 - 6.30 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (d, J = 32.6 Hz, 3H).

[3727]

실시예 549: (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-엔노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3728]

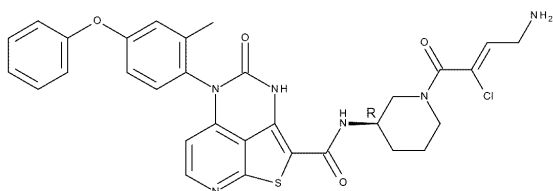
[3729]

단계 A: (R,Z)-tert-부틸 (3-플루오로-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. 무수 DMF (5 mL) 중의 (E)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-플루오로-부트-2-엔산 (중간체 52) (105 mg, 0.480 mmol), HATU (182 mg, 0.480 mmol) 및 트라이에틸아민 (202 mg, 2.00 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) (200 mg, 0.40 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (124 mg, 24.0% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3730] 단계 B: (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH 중의 6 M HCl (10 mL) 중의 (R,Z)-tert-부틸 (3-플루오로-4-(3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (124 mg, 0.0973 mmol)의 용액을 50℃에서 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (25 mg, 98% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₂₉FN₆O₄S에 대한 질량 계산치, 600.7; m/z 실측치, 601.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 - 8.19 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.07 - 5.93 (m, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 4.35-3.88 (m, 3H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.27 - 2.94 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H).

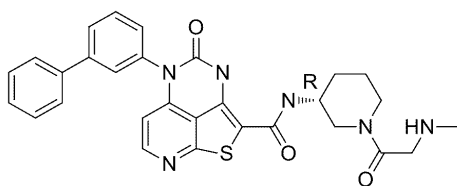
[3731] 실시예 550: (R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3732]

[3733] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하고, (Z)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-클로로-부트-2-엔산 (중간체 53)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₁H₂₉ClN₆O₄S에 대한 질량 계산치, 617.1; m/z 실측치, 617.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.29 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.36-6.15 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.31-3.70 (m, 5H), 3.09-2.78 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H).

[3734] 실시예 551: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세트)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3735]

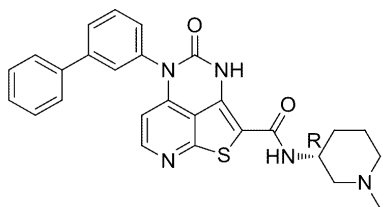
[3736] 단계 A: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 [1,1'-바이페닐]-3-아민 (중간체 46)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 469.56; m/z 실측치, 470.3 [M+H]⁺.

[3737] 단계 B: (R)-tert-부틸 (2-(3-(5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트. DMF (5 mL) 중의 2-[tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산 (중간체 21) (0.189 g, 1.00 mmol), HATU (0.38 g, 1.0 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.202 g, 2.00 mmol)의 용액에, (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-

4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (0.47 g, 1.0 mmol)를 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (0.577 g, 90.0% 수율)을 얻었다.

[3738] 단계 C: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (15 mL) 중의 (R)-tert-부틸 (2-(3-(5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.256 g, 0.400 mmol)의 용액에, 포화 HCl 수용액 (1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 DCM과 10% NH₃ 수용액에 분산시켰다. 유기층을 수집하고, 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물 (86 mg, 39% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₈N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95-8.60 (br, 1H), 8.36-8.27 (m, 1H), 8.27-8.10 (m, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.48-7.34 (m, 4H), 6.11-6.02 (m, 1H), 4.46-3.94 (m, 3H), 3.92-3.73 (m, 1H), 3.72-3.50 (m, 1H), 3.20-2.92 (m, 2H), 2.87-2.63 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 1H).

[3739] 실시예 552: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

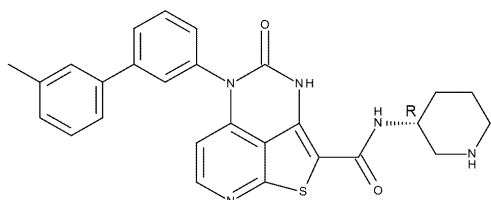


[3740]

[3741] 단계 A: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 [1,1'-바이페닐]-3-아민 (중간체 46)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 469.56; m/z 실측치, 470.3 [M+H]⁺.

[3742] 단계 B: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DCM (10 mL) 중의 (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (188 mg, 0.400 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (2 mL, H₂O 중의 37 wt.%) 및 NaBH(OAc)₃ (339 mg, 1.60 mmol)를 첨가하여, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (50 mL), MeOH (5 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하여, 농축 건조시키고, TLC (MeOH/DCM = 1/20)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (69 mg, 35% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 483.6; m/z 실측치, 484.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29-8.23 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.07-5.99 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.43 (br, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H).

[3743] 실시예 553: (R)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



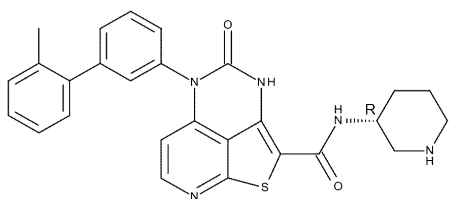
[3744]

[3745]

다이옥산 (10 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 540, 단계 A) (400 mg, 0.70 mmol), *m*-톨릴보론산 (105 mg, 0.770 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0.035 mmol) 및 Na₂CO₃ (148 mg, 1.40 mmol)의 용액을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 고체를 MeOH (4 mL) 및 포화 HCl 수용액 (4 mL)에 용해시켜, 혼합물을 50°C로 가열하여, 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (280 mg, 80% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 483.6; m/z 실측치, 484.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H).

[3746]

실시예 554: (*R*)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



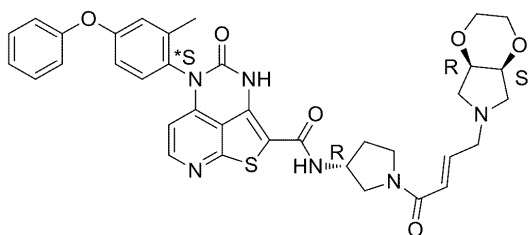
[3747]

[3748]

표제 화합물을 실시예 553, 단계 B에 나타난 절차를 이용하여, *m*-톨릴보론산 대신에 *o*-톨릴보론산을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 483.6; m/z 실측치, 484.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H).

[3749]

실시예 555: 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-엔일)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



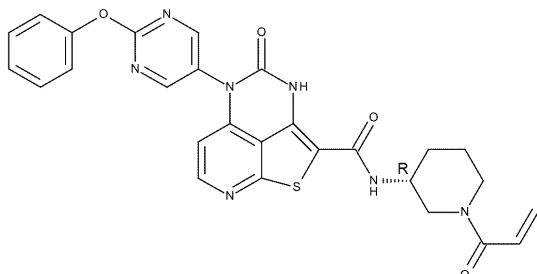
[3750]

[3751]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 36) 및 (*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-엔산 (중간체 72)을 사용하여 제

조하였다. MS (ESI): $C_{36}H_{36}N_6O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 680.8; m/z 실측치, 681.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35-8.27 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 3H), 7.20-6.93 (m, 5H), 6.87-6.73 (m, 1H), 6.62-6.45 (m, 1H), 6.11-6.01 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 4.00-3.71 (m, 4H), 3.62-3.41 (m, 6H), 3.14-3.01 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.39-2.01 (m, 5H).

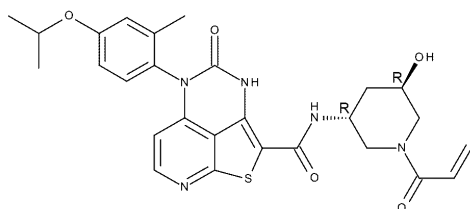
[3752] 실시예 556: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3753]

[3754] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-5-니트로-피리미딘을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.71 (s, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.38-6.32 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.77-5.64 (m, 1H), 4.35-3.86 (m, 3H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H).

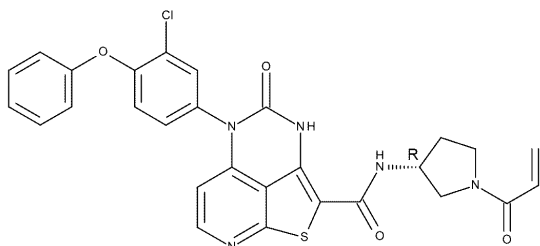
[3755] 실시예 557: N-((3*R*,5*R*)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3756]

[3757] 표제 화합물을 단계 D에서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 33, 단계 A 내지 D에서와 같이 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 535.6; m/z 실측치, 536.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.28-6.01 (m, 2H), 5.78-5.62 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.60-3.81 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.19-1.83 (m, 5H), 1.39-1.29 (m, 6H).

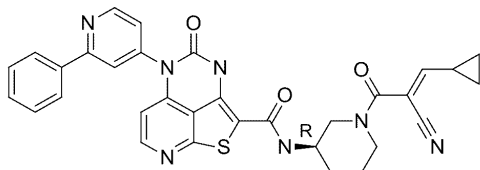
[3758] 실시예 558: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3759]

[3760] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-1-플루오로-4-니트로-벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₂ClN₅O₄S에 대한 질량 계산치, 560.0; m/z 실측치, 560.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 6.24-6.20 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.02-3.47 (m, 4H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 1H).

[3761] 실시예 559: (*R*,*E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



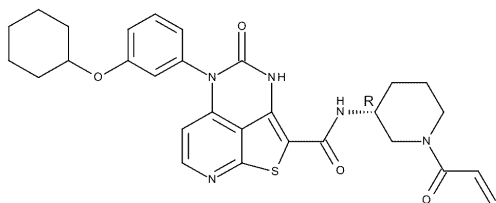
[3762]

[3763] 단계 A: 2-페닐피리딘-4-아민. 톨루엔 (800 mL) 중의 2-클로로피리딘-4-아민 (64.0 g, 498 mmol)의 교반 용액에, 페닐보론산 (72.9 g, 597 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28.8 g, 24.9 mmol), Na₂CO₃ (105.5 g, 995.6 mmol) 및 물 (500 mL)을 첨가하여, 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산에틸로 3회 추출하여, 합한 유기상을 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (60 g, 71% 수율)을 얻었다.

[3764] 단계 B: (*R*)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 F와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[3765] 단계 C: (*R*,*E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 표제 화합물을 실시예 75 (*R*)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드와 유사한 방법으로, 3-하이드록시프로판산 대신에 (*E*)-2-시아노-3-사이클로프로필아크릴산 (중간체 17)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₂H₂₇N₇O₃S에 대한 질량 계산치, 589.7; m/z 실측치, 590.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.88-8.84 (m, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.53-7.41 (m, 4H), 6.58-6.50 (m, 1H), 6.35-6.29 (m, 1H), 4.23-3.89 (m, 3H), 3.22-2.91 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 1H).

[3766] 실시예 560: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

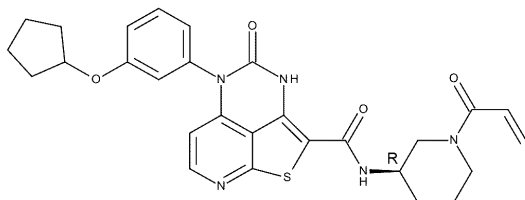


[3767]

[3768] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 사이클로헥실 메탄설포네이트 및 3-니트로페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₃₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 545.7; m/z 실측치, 546.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.84-6.71 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.77-5.64 (m, 1H), 4.54-4.28 (m, 2H), 4.23-3.89 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.89-1.67 (m, 4H), 1.61-1.47 (m, 4H), 1.43-1.26 (m, 3H).

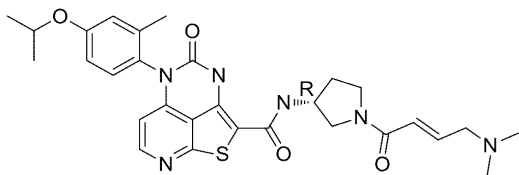
[3769] 실시예 561: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로펜틸옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3770]

[3771] 표제 화합물을 단계 A에서 3-메틸-4-니트로페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에, 3-니트로페놀 및 2-요오도프로판을 사용하여, 실시예 33, 단계 A 내지 D와 유사하게 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실험치, 532.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-*d*₆): δ 8.44-8.33 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.27-6.15 (m, 2H), 5.84-5.72 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.38-3.93 (m, 3H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 1H), 2.14-1.91 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 2H).

[3772] 실시예 562: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

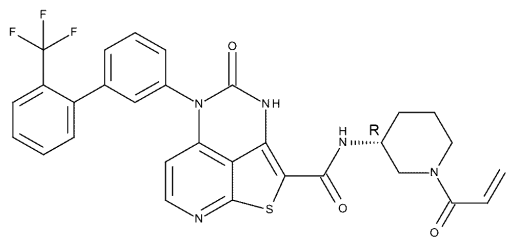


[3773]

[3774] 단계 A: (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 33, 단계 A 내지 D와 유사하게 제조하였다.

[3775] 단계 B: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 및 (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 562.7; m/z 실험치, 563.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.33-8.23 (m, 1H), 7.29-7.13 (m, 1H), 7.01-6.86 (m, 2H), 6.83-6.58 (m, 2H), 6.08-5.97 (m, 1H), 4.72-4.53 (m, 2H), 4.09-3.44 (m, 6H), 2.80-2.66 (m, 6H), 2.42-2.20 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.41-1.24 (m, 6H).

[3776] 실시예 563: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3777]

[3778]

단계 A: (R)-tert-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. DMF (15 mL) 중의 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 57) (3.5 g, 9.0 mmol)의 교반 용액에, tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (3.6 g, 18 mmol), HATU (5.1 g, 13 mmol) 및 다이아이소프로필 에틸아민 (2.3 g, 18 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 잔류물을 아세트 산에틸과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 진탕시켜, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (3.0 g, 58% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3779]

단계 B: (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 다이옥산 (7 mL) 및 H₂O (1 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.314 mmol), [2-(트라이플루오로메틸)페닐]보론산 (90.0 mg, 0.474 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (30.0 mg, 0.0367 mmol) 및 Na₂CO₃ (85 mg, 0.80 mmol)의 용액을 N₂로 스과징하여, 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체 (150 mg, 75% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3780]

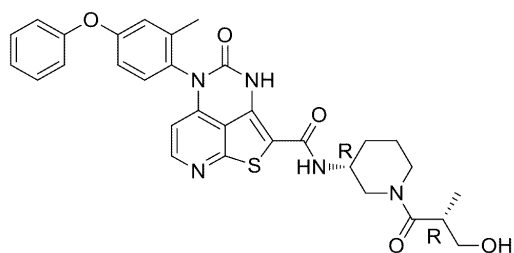
단계 C: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 포화 HCl 수용액 (2 mL) 및 MeOH (15 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.235 mmol)의 용액을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (110 mg, 87% 수율)을 얻어, 정제없이 다음 단계로 넘겼다.

[3781]

단계 D: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2'-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로 제조하여, 표제 화합물 (67 mg, 55% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₄F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 591.6; m/z 실측치, 592.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13-7.99 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.54-7.34 (m, 4H), 6.86-6.65 (m, 1H), 6.13-6.01 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 4.51-4.10 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.15-2.89 (m, 1H), 2.81-2.56 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.48-1.31 (m, 1H).

[3782]

실시예 564: N-((R)-1-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



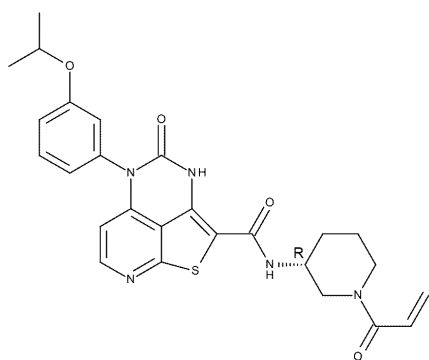
[3783]

[3784]

DMF (3 mL) 중의 (R)-3-하이드록시-2-메틸프로판산 (35 mg, 0.28 mmol), HATU (106 mg, 0.279 mmol) 및 트라이

에틸아민 (0.0521 mL, 0.347 mmol)의 용액에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) (100 mg, 0.22 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (20 mg, 100% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 585.7; m/z 실측치, 586.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.17 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.19-3.02 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 3H).

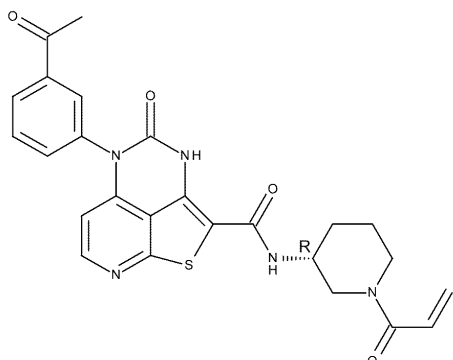
[3785] 실시예 565: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3786]

[3787] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-아이소프로폭시아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 505.6; m/z 실측치, 506.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 10.23 - 10.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.87 - 6.72 (m, 1H), 6.15 - 6.07 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.06 - 6.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.74 - 5.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.53 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H), 1.31 - 1.26 (m, 6H).

[3788] 실시예 566: (R)-5-(3-아세틸페닐)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



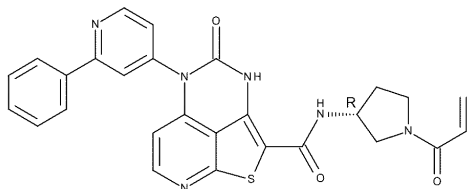
[3789]

[3790] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 1-(3-아미노페닐)에탄올을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 489.6; m/z 실측치, 490.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 - 10.12 (m, 1H), 8.38 - 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 3H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.18 - 6.08 (d, J

= 16.7 Hz, 1H), 6.06 - 5.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.72 - 5.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.58 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 1H).

[3791]

실시예 567: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



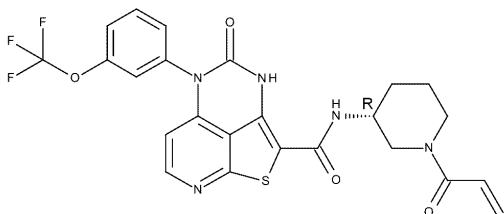
[3792]

[3793]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 510.6; m/z 실험치, 511.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87-8.80 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 4H), 6.66-6.52 (m, 1H), 6.30-6.22 (dd, J = 16.4, 2.9 Hz, 2H), 5.76-5.70 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.02-3.48 (m, 4H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H).

[3794]

실시예 568: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



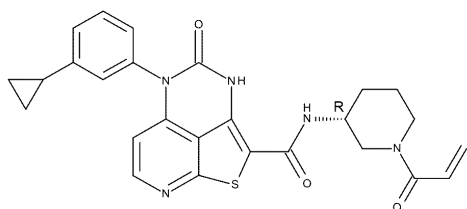
[3795]

[3796]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시-벤젠 대신에 1-니트로-3-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}F_3N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 531.5; m/z 실험치, 532.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 6.87-6.70 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 6.13-6.06 (m, 1H), 5.78-5.64 (m, 1H), 4.56-4.25 (m, 1H), 4.21-3.86 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H).

[3797]

실시예 569: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



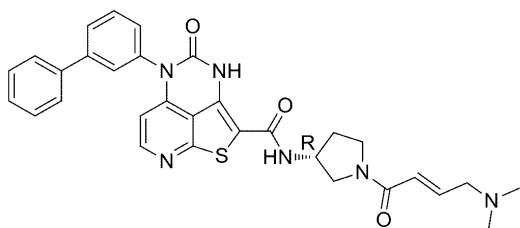
[3798]

[3799]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-사이클로프로필아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복

실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 487.6; m/z 실측치, 488.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31-8.22 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.25-6.13 (m, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.56-4.26 (m, 1H), 4.21-3.90 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.63-1.52 (s, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H).

[3800] 실시예 570: (*R,E*)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

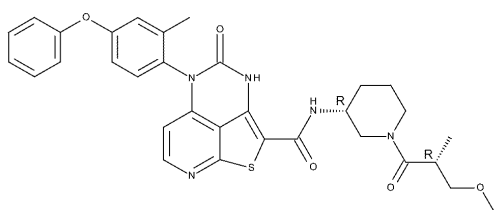


[3801]

[3802] 단계 A: (*R*)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 [1,1'-바이페닐]-3-아민 (중간체 46)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{21}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 455.53; m/z 실측치, 456.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63-4.5.3 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H).

[3803] 단계 B: (*R,E*)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (*E*)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 (34 mg, 0.26 mmol), HATU (100 mg, 0.264 mmol) 및 트라이에틸아민 (111 mg, 1.11 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, (*R*)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.22 mmol)를 첨가하여, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (78 mg, 99% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 566.7; m/z 실측치, 567.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.85- 6.69 (m, 1H), 6.58-6.41 (m, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 1H), 4.00-3.45 (m, 4H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H).

[3804] 실시예 571: *N*-((*R*)-1-((*R*)-3-메톡시-2-메틸프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

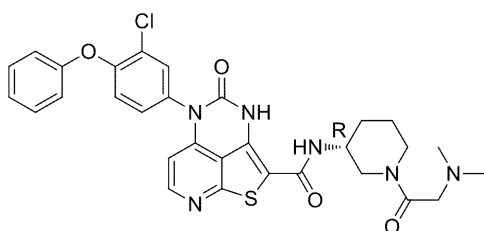


[3805]

[3806] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, (2*R*)-1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]-3-메톡시-2-메틸-프로판-1-온 (중

간체 50)을 사용하여 제조하여, 황색 고체 (70 mg, 100% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{33}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 599.7; m/z 실측치, 600.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 및 CD_3OD): δ 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.96-3.71 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.06-0.91 (m, 3H).

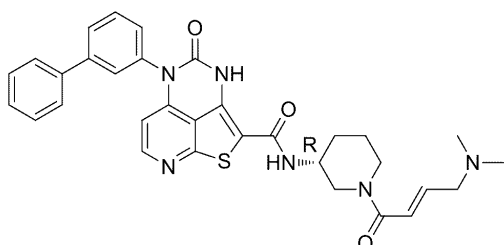
[3807] 실시예 572: (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세트)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3808]

[3809] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 581)를 사용하고, 3-하이드록시프로판산 대신에 2-(다이메틸아미노)아세트산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}ClN_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 605.1; m/z 실측치, 606.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H), 8.36-8.28 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.27-6.16 (m, 1H), 4.56-4.30 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.56 (m, 2H), 3.15-2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 7H), 2.11 - 1.49 (m, 4H).

[3810] 실시예 573: (R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



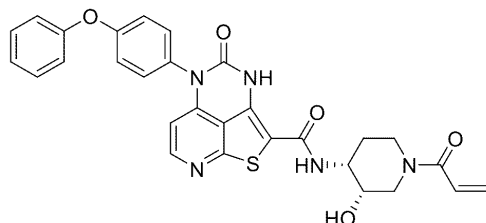
[3811]

[3812] 단계 A: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 [1,1'-바이페닐]-3-아민 (중간체 46)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 469.56; m/z 실측치, 470.3 $[M+H]^+$.

[3813] 단계 B: (R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (3 mL) 중의 (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 (52 mg, 0.40 mmol), HATU (152 mg, 0.400 mmol) 및 트라이에틸아민 (81 mg, 0.80 mmol)의 용액에, (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (188 mg, 0.400 mmol)를 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (101 mg, 42.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 580.7; m/z 실측치, 581.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36-8.08 (m, 3H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H),

7.39-7.34 (m, 2H), 6.59-6.51 (m, 2H), 6.03-5.96 (m, 1H), 4.46-3.68 (m, 3H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.80-2.52 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H).

[3814] 실시예 1: *N*-(시스)-1-아크릴로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

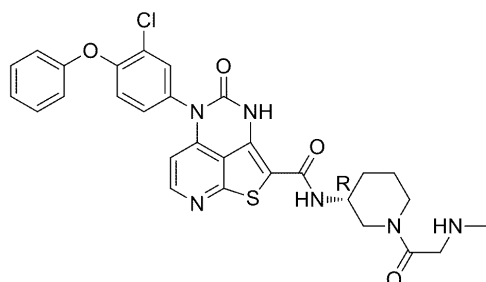


[3815]

[3816] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 나타난 절차를 이용하여, *N*-(시스)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 659)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.9 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 4H), 6.71 (dd, J = 16.9, 10.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.17 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 4.28 - 3.99 (m, 4H), 3.58 (s, 1H), 2.08 - 1.79 (m, 2H).

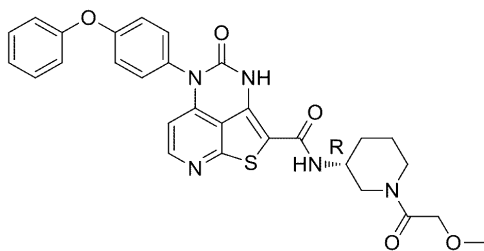
[3817] 실시예 575: (*R*)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3818]

[3819] DMF (3 mL) 중의 2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)아세트산 (61 mg, 0.32 mmol), HATU (123 mg, 0.323 mmol) 및 트라이에틸아민 (136 mg, 1.35 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 그 다음에 (*R*)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 581) (150 mg, 0.27 mmol)를 첨가하여, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 백색 고체를 얻었다. 고체를 6 M HCl/MeOH에 용해시킨 다음에, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (101 mg, 99.4% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{27}ClN_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 591.1; m/z 실측치, 591.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.25-6.15 (m, 1H), 4.52-4.21 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.89-3.56 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 3H).

[3820] 실시예 576: (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



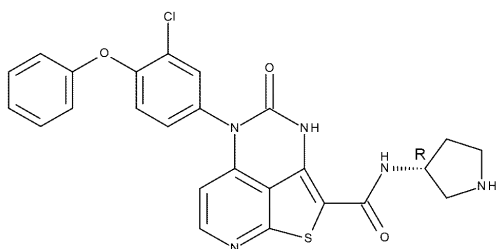
[3821]

[3822]

마이크로파 바이알에, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) (200 mg, 0.412 mmol), 메톡시아세트산 (57 mg, 0.62 mmol), THF (10 mL) 및 HATU (470 mg, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 5분간 100℃로 가열하였다. 반응물을 DCM으로 희석하여, 수세하였다. 반응물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (210 mg, 91% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 557.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (q, J = 7.0, 6.4 Hz, 3H), 7.29 (s, 2H), 7.21 - 7.02 (m, 3H), 6.05 (dd, J = 24.2, 5.5 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 1.97 - 1.54 (m, 4H).

[3823]

실시예 577: (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



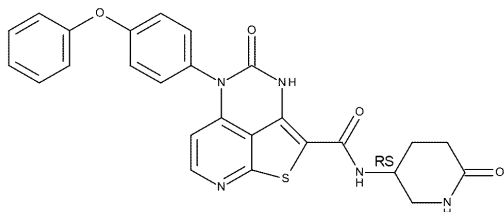
[3824]

[3825]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-1-플루오로-4-니트로-벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₀ClN₅O₅S에 대한 질량 계산치, 506.0; m/z 실측치, 506.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.18-8.13 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.07-6.03 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H).

[3826]

실시예 578: 4-옥소-N-(6-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



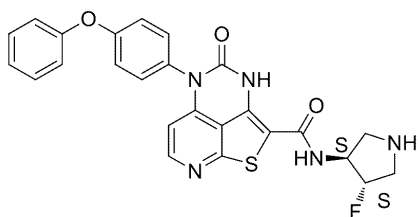
[3827]

[3828]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 5-아미노-피페리딘-2-온 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 499.5; m/z 실측치, 500.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41 - 8.30 (m, 1H),

7.49 - 7.09 (m, 10H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 12.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.73-3.70 (m, 3H), 3.60 (dd, $J = 12.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 2H).

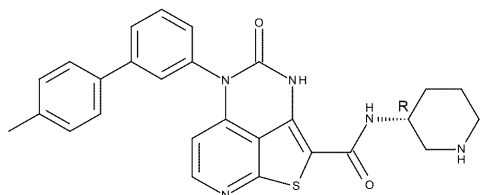
[3829] 실시예 579: *N*-((3*S*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3830]

[3831] 표제 화합물을 실시예 506, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 4-페녹시아닐린 및 (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 황백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{20}FN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 489.5; m/z 실측치, 490.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 - 8.29 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 6.18 - 6.12 (m, 1H), 4.56 (ddd, $J = 18.7, 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 6H), 2.89 (dt, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1H).

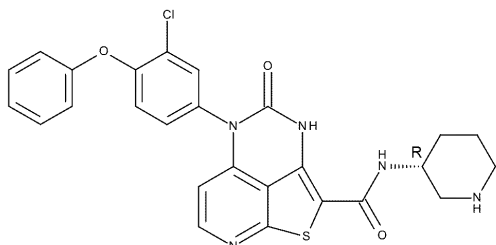
[3832] 실시예 580: (*R*)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3833]

[3834] 표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 B에서 (2,3-다이플루오로페닐)보론 산 대신에 *p*-톨릴보론산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 483.6; m/z 실측치, 484.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 2H).

[3835] 실시예 581: (*R*)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



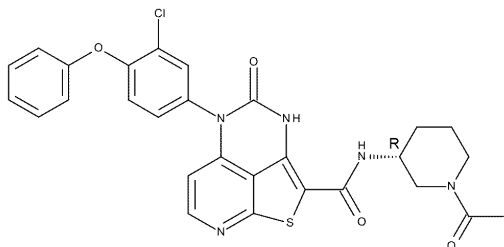
[3836]

[3837] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H를 사용한 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-클로로-4-플루오로니트로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}ClN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 520.0; m/z 실측치, 520.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.11-8.01 (m, 1H), 7.53-7.46

(m, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.02-5.91 (m, 1H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.70-1.48 (m, 2H).

[3838]

실시예 582: (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



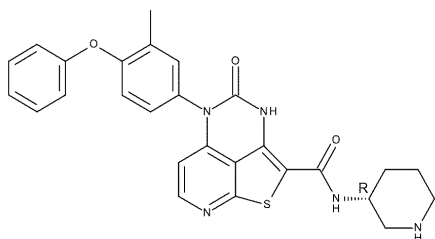
[3839]

[3840]

DCM (25 mL) 중의 (R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 581) (150 mg, 0.288 mmol) 및 촉매량의 DMAP의 용액에, 아세트산 무수물 (35 mg, 0.35 mmol)을 첨가하여, 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (96 mg, 59% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}ClN_3O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 562.0; m/z 실측치, 562.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36-8.26 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 3H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.55-4.20 (m, 1H), 4.08 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.90-1.45 (m, 3H).

[3841]

실시예 583: (R)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



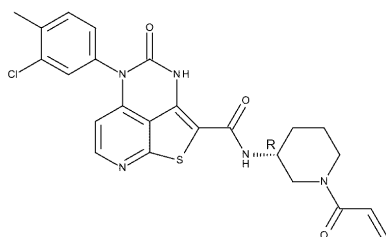
[3842]

[3843]

표제 화합물을 실시예 1, 단계 C 내지 H와 유사한 절차를 이용하여, 단계 C에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-메틸-4-페녹시-아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 - 8.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 3H), 6.51 - 6.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 2H).

[3844]

실시예 584: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



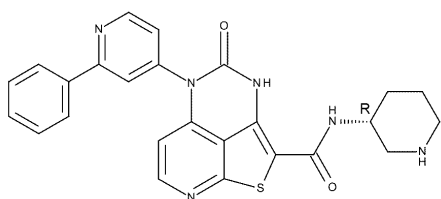
[3845]

[3846]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-클로로-4-메틸아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{22}ClN_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 496.0; m/z 실측치, 496.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.22 (br. s., 1H), 8.33 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.83, 11.37 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 6.72 - 6.88 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.67 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 4.43 - 4.53 (m, 0.5H), 4.17 - 4.26 (m, 0.5H), 3.94 - 4.10 (m, 1H), 3.72 - 3.86 (m, 1H), 2.91 - 3.16 (m, 1H), 2.60 - 2.84 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.57 - 1.73 (m, 1H), 1.33 - 1.51 (m, 1H).

[3847]

실시예 585: (R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



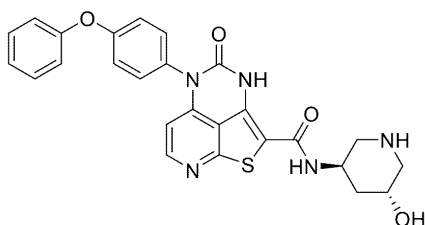
[3848]

[3849]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 470.5; m/z 실측치, 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 DMSO- d_6): δ 8.90-8.78 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.49-7.37 (m, 4H), 6.30-6.16 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 2H).

[3850]

실시예 2: N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



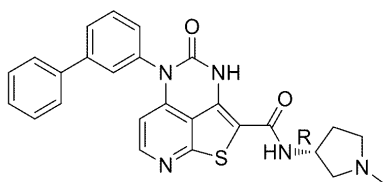
[3851]

[3852]

실온에서 DCM (20 mL) 중의 (3R,5R)-*tert*-부틸 3-하이드록시-5-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 611) (2700 mg, 4.49 mmol)의 용액에, TFA (75 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (2000 mg, 88.9% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.23 - 7.05 (m, 5H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.69 (tt, J = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 2.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.25 (ddt, J = 13.1, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.0, 1.8 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.17 (dtd, J = 12.2, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.00 (bs, 1H), 1.89 (ddd, J = 13.3, 12.0, 2.5 Hz, 1H).

[3853]

실시예 587: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3854]

[3855]

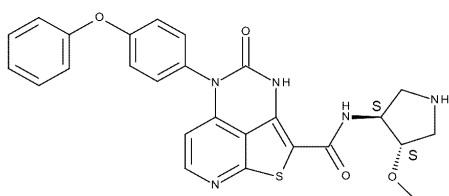
단계 A: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 [1,1'-바이페닐]-3-아민 (중간체 46)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₁N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 455.53; m/z 실측치, 456.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63-4.5.3 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H).

[3856]

단계 B: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 메탄올 (15 mL) 중의 (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.22 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0.66 mmol)를 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체 (73 mg, 70% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 469.6; m/z 실측치, 470.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 4H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67-4.50 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H).

[3857]

실시예 588: N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



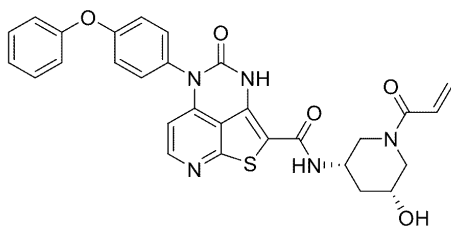
[3858]

[3859]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-메톡시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 H에서 HCl 대신에 TFA를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.21 - 7.04 (m, 5H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.37 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

[3860]

실시예 3: N-((3R,5R)-1-아크틸로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3861]

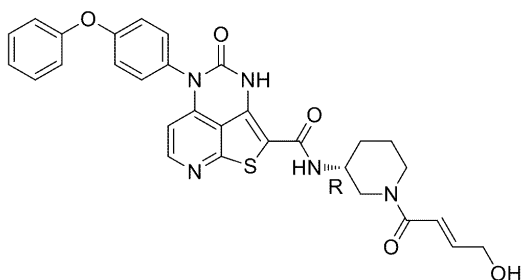
[3862]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 나타난 절차를 이용하여, *N*-((3*R*,5*R*)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 586)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.49 (s, 1H), 7.34 (dt, $J = 36.4, 8.2$ Hz, 4H), 7.20 - 7.05 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (dt, $J = 29.6, 14.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.07 - 6.02 (m, 1H), 5.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.74 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.36 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.05 (hept, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H).

[3863]

실시예 590: (*R,E*)-*N*-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



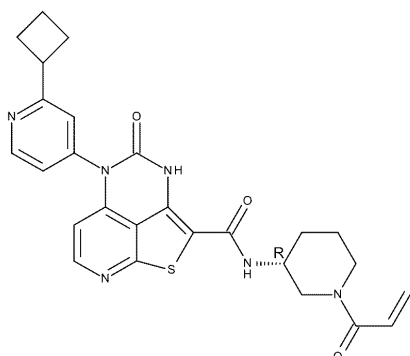
[3864]

[3865]

마이크로파 바이알에, (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) (300 mg, 0.618 mmol), 4-하이드록시-부트-2-엔산 (95 mg, 0.92 mmol), DMF (7 mL) 및 HATU (705 mg, 1.85 mmol)를 첨가하여, 마이크로웨이브에서 5분간 100°C로 가열하였다. 반응물을 DCM으로 희석하여, 수세하였다. 반응물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (70 mg, 20% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.44 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.06 (m, 5H), 6.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H).

[3866]

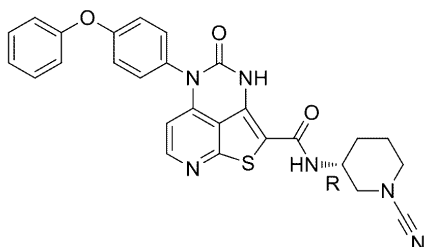
실시예 591: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3867]

[3868] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2-사이클로부틸피리딘-4-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 502.6; m/z 실측치, 503.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.74 - 8.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 2H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 3.90 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H).

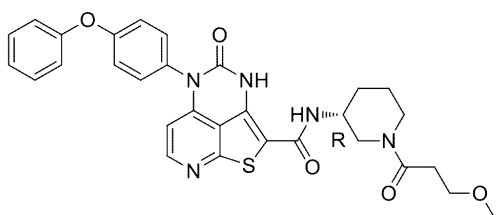
[3869] 실시예 592: (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3870]

[3871] DCM (5 mL) 중의 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860, 250 mg, 0.52 mmol), BrCN (65 mg, 0.62 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.143 mL, 1.03 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (253 mg, 96.2% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 510.6; m/z 실측치, 511.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.47 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 4H), 6.10 (dd, J = 29.2, 6.5 Hz, 2H), 4.21 (ddq, J = 11.9, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 1.97 (ddt, J = 10.9, 7.4, 3.9 Hz, 2H), 1.81 (dddt, J = 36.2, 13.8, 9.4, 3.9 Hz, 2H), 1.62 (dtd, J = 12.9, 9.0, 3.9 Hz, 1H).

[3872] 실시예 593: (R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

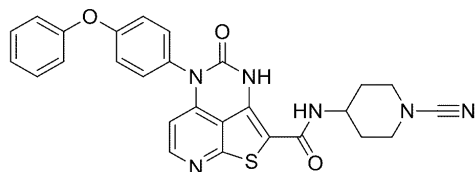


[3873]

[3874] 0°C에서 DCM (8 mL) 중의 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) (300 mg, 0.618 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (0.389 mL, 2.80 mmol), 이어서 3-메톡시프로파노일 클로라이드 (70 mg, 0.57 mmol)를 첨가하여, 0°C에서 10분 간 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (295 mg, 83.5% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.7; m/z 실측치, 572.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (dd, J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (dq, J = 12.2, 4.4, 3.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 5H), 6.19 - 6.10 (m, 2H), 5.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.55 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (td, J = 18.1, 15.8, 9.4 Hz, 1H), 3.04 (hept, J = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.48 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.06

(d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.65 (tdd, $J = 13.4, 10.4, 6.1$ Hz, 1H).

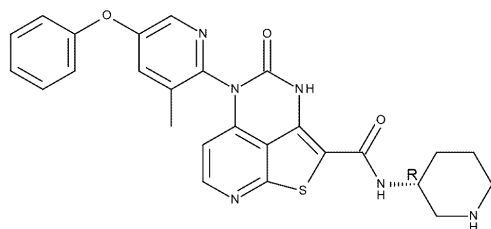
[3875] 실시예 594: *N*-(1-시아노피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3876]

[3877] DCM (5 mL) 중의 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 926) (350 mg, 0.721 mmol), BrCN (92 mg, 0.87 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.20 mL, 1.4 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (360.5 mg, 97.96% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₂N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 510.6; m/z 실험치, 511.15 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (dd, $J = 6.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.08 (m, 7H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 4.05 (tt, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.19 (td, $J = 12.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.76 (td, $J = 12.2, 4.2$ Hz, 2H).

[3878] 실시예 595: (*R*)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3879]

[3880] 단계 A: 2-클로로-4-[(3-메틸-5-페녹시-2-피리딜)아미노]피리딘-3-카르보니트릴. 교반 막대, 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (1243 mg, 4.700 mmol) 및 3-메틸-5-페녹시-피리딘-2-아민 (890 mg, 4.44 mmol)을 포함하는 마이크로파 바이알에, DPEPhos (102 mg, 0.190 mmol), Pd(OAc)₂ (46 mg, 0.21 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2530 mg, 7.765 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 시린지를 통해 1,4-다이옥산 (8 mL)으로 처리한 후에, 전체 혼합물을 진공 하에 1분간 탈가스한 다음에, 질소로 통기시켰다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 에테르 (100 mL)로 희석하고, 여과하여, 탄산세슘을 제거하였다. 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 행구었다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, DCM (50 mL)으로 처리하였다. 가용성 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (230 mg, 14.5% 수율)을 얻었다.

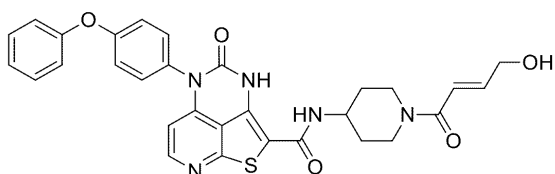
[3881] 단계 B: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-4-[(3-메틸-5-페녹시-2-피리딜)아미노]피리딘-3-카르보니트릴 (806 mg, 2.39 mmol), Cs₂CO₃ (2011 mg, 6.172 mmol) 및 다이옥산 (5 mL)을 포함하는 마이크로파 바이알을 밀봉하여, 시린지를 통해 다이옥산 (5 mL)으로 처리하였다. 반응물에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (6.78 mmol)를 첨가하여, 진공 하에 탈가스하고, N₂로 통기시켜, 1시간 동안 122°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 한 번에 고체 CDI (2000 mg, 12.33 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 70°C에서 60분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 DCM (100 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세정하여, 유기층을 수집하였다. 수층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하여, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 오렌지색 폼 (712 mg, 49.5% 수율)으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3882] 단계 C: (*R*)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 다이옥산 (5 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-

2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)피페리딘-1-카르복실레이트 (710 mg, 1.18 mmol)의 용액을 4 M HCl-다이옥산 (5 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 서서히 에테르 (15 mL)로 처리하여, 얻어진 현탁액을 실온에서 10분간 교반하여, 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 황색 고체 (672 mg, 99.1% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.58 - 8.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.48 - 6.44 (dd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 2H).

[3883]

실시예 596: (*E*)-*N*-(1-(4-하이드록시부트-2-엔노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



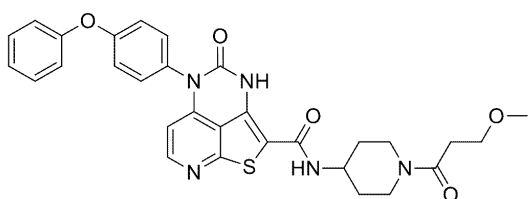
[3884]

[3885]

마이크로파 바이알에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 926) (300 mg, 0.618 mmol), 4-하이드록시-부트-2-엔산 (95 mg, 0.93 mmol), DMF (7 mL) 및 HATU (705 mg, 1.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브에서 5분간 100 °C로 가열하였다. 반응물을 DCM으로 희석하여, 수세하였다. 반응물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (61.5 mg, 17.5% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 569.6; m/z 실측치, 570.10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 5H), 6.88 (dt, J = 15.2, 3.8 Hz, 1H), 6.59 (dt, J = 15.3, 2.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 3.8, 2.1 Hz, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.23 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 15.7 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

[3886]

실시예 597: *N*-(1-(3-메톡시프로판노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



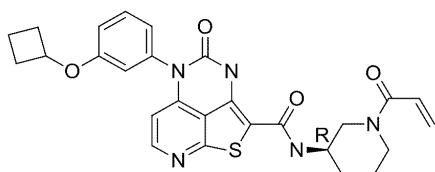
[3887]

[3888]

0°C에서 DCM (8 mL) 중의 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 926) (300 mg, 0.618 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민 (0.389 mL, 2.80 mmol), 이어서 3-메톡시프로판노일 클로라이드 (70 mg, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 10분간 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하여, DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (207.3 mg, 58.7% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 571.7; m/z 실측치, 572.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.48 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 5H), 6.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.97 - 5.91 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.18 (tdt, J = 11.5, 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.71 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.76 (td, J = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.63 (td, J = 6.5,

2.8 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 12.6, 4.1 Hz, 2H).

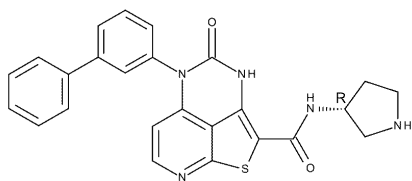
[3889] 실시예 598: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-아미노-4-((3-사이클로부톡시페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미드.



[3890]

[3891] 표제 화합물을 실시예 33, 단계 A 내지 D와 유사한 방법을 이용하여, 단계 A에서 4-니트로페놀 및 2-요오도프로판 대신에, 3-니트로페놀 및 브로모사이클로부탄을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 517.6; m/z 실험치, 518.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31-8.24 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 3H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.23-6.14 (m, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.78-5.63 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.57-3.86 (m, 3H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H).

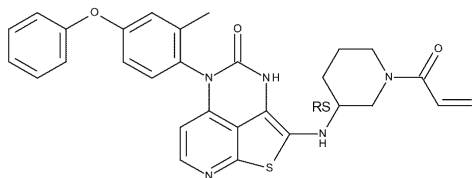
[3892] 실시예 599: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3893]

[3894] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-페닐아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{21}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 455.14; m/z 실험치, 456.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.76-7.59 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63-4.5.3 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H).

[3895] 실시예 600: 2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온.

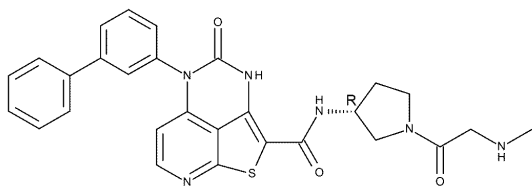


[3896]

[3897] 실온에서 N_2 하에, 무수 메탄올 (4 mL) 중의 2-아미노-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온 (중간체 56, 100 mg, 0.257 mmol) 및 프로프-2-에노일피페리딘-3-온 (중간체 79) (47.2 mg, 0.308 mmol)의 용액에, 아세트산 (0.05 mL)을 첨가하여, 1시간 동안 교반하였다. 실온에서 반응 혼합물에, BH_3 -피리딘 착체 (35.8 mg, 0.386 mmol)를 첨가하여, 실온에서 N_2 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 (51 mg, 33% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실험치, 526.4 $[M+H]^+$.

[3898] 실시예 601: (R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



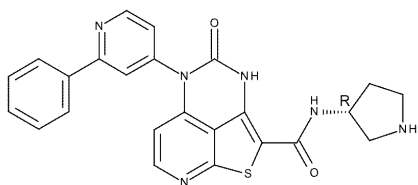
[3899]

[3900]

(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드를 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-페닐아닐린을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, 2-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산 (중간체 21)을 사용하여 제조한 후에, 정제한 고체를 6N HCl/MeOH로 처리하고, 물(0.1% HCOOH)/MeOH로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 원하는 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_6O_3$ 에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실측치, 527.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.75-7.57 (m, 4H), 7.48-7.28 (m, 4H), 6.23-6.08 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.84-3.61 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 3H), 2.38-2.02 (m, 2H).

[3901]

실시예 602: (R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



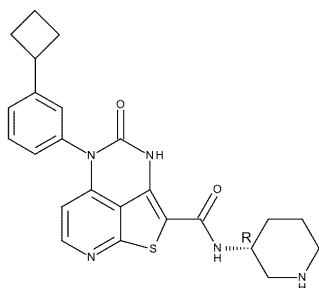
[3902]

[3903]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 456.5; m/z 실측치, 457.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 및 CD_3OD): δ 8.77-8.74 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.03-5.98 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H).

[3904]

실시예 603: (R)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



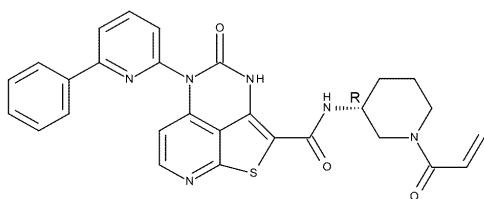
[3905]

[3906]

표제 화합물을 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 447.6; m/z 실측치, 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.53 - 8.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.44 - 6.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.57 - 3.51

(dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 3H).

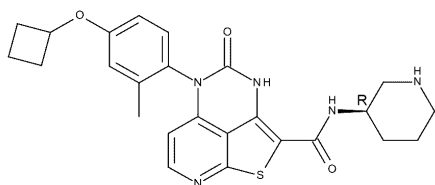
[3907] 실시예 604: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3908]

[3909] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 6-페닐피리딘-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.24 (s, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 8.20-8.07 (m, 3H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.82-6.69 (m, 1H), 6.23-6.16 (m, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.50-4.09 (m, 1H), 4.09-3.88 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 1H).

[3910] 실시예 605: (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3911]

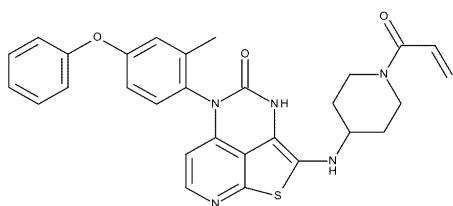
[3912] 단계 A: (R)-tert-부틸 3-(3-아미노-4-((4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 2-클로로-4-((4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)아미노)니코티노니트릴 (중간체 34, 481 mg, 1.53 mmol)을 포함하는 밀봉관에, 다이옥산 중의 *(R)-tert*-부틸 3-(2-메르캅토아세트아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22)의 0.5 M 용액 (3.68 mL, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 150°C 알루미늄 블록에서의 밀봉관에서 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 수욕에서 냉각시켜, 표제 화합물 (845 mg)을 얻어, 어떠한 워크업없이 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

[3913] 단계 B: (R)-tert-부틸 3-(5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 다이옥산 중의 *(R)-tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (845 mg, 1.53 mmol)에, CDI (0.994 g, 6.13 mmol)를 첨가하였다. 관을 밀봉하고, 용기를 배기시켜, 아르곤으로 2회 보충하였다. 혼합물을 10분간 150°C로 가열한 다음에, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL)에 분배하였다. 수상을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기 추출물을 1 M HCl 수용액 (50 mL), 이어서 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 고체 (524.5 mg, 59% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3914] 단계 C: (R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 다이옥산 (4 mL) 중의 *(R)-tert*-부틸 3-(5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (521.4 mg, 0.903 mmol)의 용액에, 다이옥산 중의 4 M HCl (4 mL)을 첨가하여, 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 고체를 진공 하에 건조시켜, 황갈색 분말 (556.9 mg)을 얻었다. 샘플 100 mg을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 분말 (70.6 mg)을 얻었다. 상

기 물질을 RP-HPLC로 다시 정제하여, 모아진 분획을 부분적으로 농축시켜, CH₃CN을 제거한 다음에, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 염기성으로 만들어, DCM으로 2회 추출하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 60℃에서 진공 하에 건조시켜, 담황색 고체 (31.3 mg)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 477.6; m/z 실측치, 478.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 8.33 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.03, 8.59 Hz, 1H), 6.13 - 6.24 (m, 1H), 5.99 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 4.67 (quin, J = 7.07 Hz, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 3.08 (d, J = 12.13 Hz, 1H), 2.72 - 2.91 (m, 3H), 2.42 - 2.52 (m, 2H), 2.14 - 2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.66 - 1.95 (m, 6H), 1.50 - 1.63 (m, 1H).

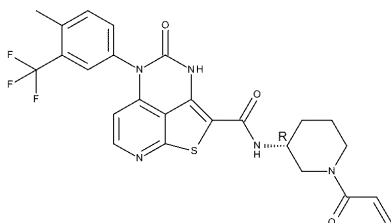
[3915] 실시예 606: 2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온.



[3916]

[3917] 표제 화합물을 실시예 600과 유사한 조건을 이용하여, 1-프로프-2-에노일피페리딘-4-온 (중간체 80)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆): δ 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 5.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 4.94-4.78 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 2H).

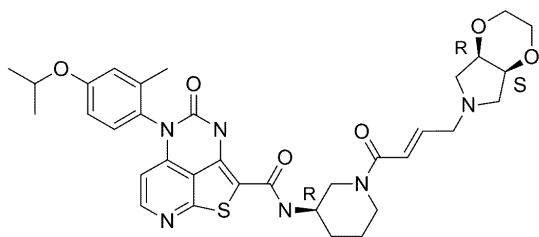
[3918] 실시예 607: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3919]

[3920] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₂F₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 529.5; m/z 실측치, 530.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆): δ 10.23 (br. s., 1H), 8.33 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 6.72 - 6.88 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.67 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.27, 10.36 Hz, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 0.5H), 4.16 - 4.26 (m, 0.5H), 3.96 - 4.10 (m, 1H), 3.73 - 3.86 (m, 1H), 2.92 - 3.17 (m, 1H), 2.61 - 2.83 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.74 (m, 1H), 1.43 (m, 1H).

[3921] 실시예 608: 5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



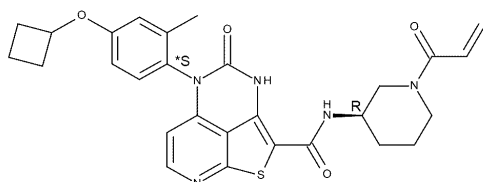
[3922]

[3923]

표제 화합물을 실시예 33, 단계 A 내지 D와 유사한 방법을 이용하여, 단계 D에서 (E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-엔산 (중간체 72)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{34}H_{40}N_6O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 660.8; m/z 실측치, 661.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31-8.24 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.80-6.56 (m, 2H), 6.04-5.96 (m, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.20-3.84 (m, 5H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.58-3.32 (m, 4H), 3.24-3.05 (m, 1H), 3.04-2.72 (m, 5H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.92-1.65 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 6H).

[3924]

실시예 609: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



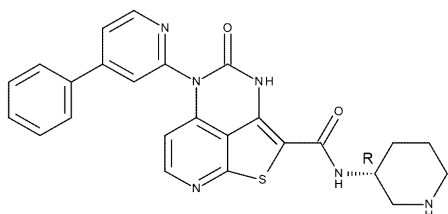
[3925]

[3926]

(R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 605)를 키랄 분할 방법 A로 정제하여, *S 회전장애 이성질체를 얻은 다음에, 실시예 1, 방법 1의 단계 H에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 6.74 - 6.88 (m, 2H), 6.21 (dd, J = 3.03, 16.67 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 8.59 Hz, 1H), 4.75 (quin, J = 7.07 Hz, 1H), 4.50 - 4.59 (m, 0.5H), 4.26 - 4.36 (m, 0.5H), 4.14 - 4.23 (m, 0.5H), 3.90 - 4.05 (m, 1.5H), 3.11 - 3.24 (m, 1H), 2.82 - 2.98 (m, 1H), 2.43 - 2.56 (m, 2H), 2.01 - 2.24 (m, 6H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.68 - 1.82 (m, 2H), 1.52 - 1.68 (m, 1H).

[3927]

실시예 610: (R)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



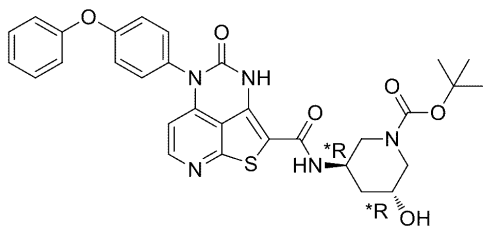
[3928]

[3929]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 4-페닐피리딘-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 470.5; m/z 실측치, 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.75-8.66 (m, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.28-6.22 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H).

[3930]

실시예 4: (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-하이드록시-5-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



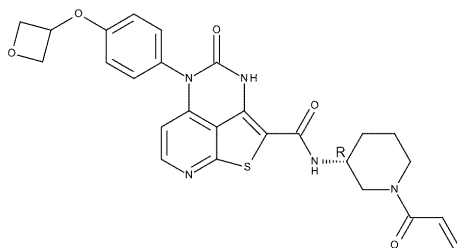
[3931]

[3932]

건조 플라스크에, (3*R*,5*R*)-*tert*-부틸 3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 04) (2.00 g, 7.91 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (3.778 mL, 21.58 mmol) 및 THF (29 mL)를 첨가하여, 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40) (3.035 g, 7.194 mmol)를 적가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하여, 완료되면, 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (2880 mg, 66.5% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₆S에 대한 질량 계산치, 601.7; m/z 실측치, 602.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (dt, *J* = 13.9, 5.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 5H), 6.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.00- 1.75 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[3933]

실시예 612: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3934]

[3935]

단계 A: 메틸 5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타난 절차를 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[(2-설파닐아세틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) 대신에, 4-(옥세탄-3-일옥시)아닐린 및 메틸 2-설파닐아세테이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물 (2.093 g, 88.07% 수율)을 얻었다.

[3936]

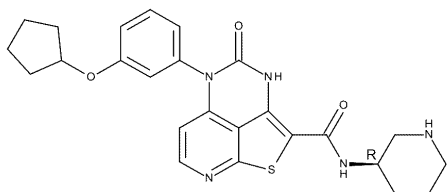
단계 B: 리튬 5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (2.0 g, 5.0 mmol) 및 THF (40 mL)를 첨가하여, 교반하면서 2.0 당량의 LiOH (2 M 용액, 5.033 mL, 10.07 mmol)를 첨가하였다. 20분 후에, MeOH (10 mL)를 첨가하여, 2시간 동안 60℃로 가열한 다음에, 물 (10 mL)을 첨가하여, 30분간 70℃로 가열한 후에, 4시간 동안 60℃로 가열하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음날에, 6시간 이상 60℃로 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, MeOH로 수회 증발 건조시켜, 과량의 용매를 제거하였다. 잔류물을 MeOH (10 mL)에 용해시키고, 생성물을 에테르 (약 800 mL)를 사용하여 침전시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 갈색 고체 (2.007 g, 102.4% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[3937]

단계 C: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 40 mL 바이알에, 리튬 5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.64 mmol), 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), THF (3.0 mL) 및 다이아이소프로필에틸아민 (1.0 mL, 6.4 mmol)을 첨가하고, 실온에서 교반하면서 1-프로판포스폰산 무수물 (1.28 mL, 1.93 mmol)을 첨가하여, 실온에서

하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x) 및 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 염기성 HPLC로 정제하여, 황색 고체 (43 mg, 13% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 519.6; m/z 실측치, 520.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 - 6.63 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 14.6 Hz, 0.5H), 4.21 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 4.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 0.5H), 3.95 - 3.81 (m, 1.5H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H).

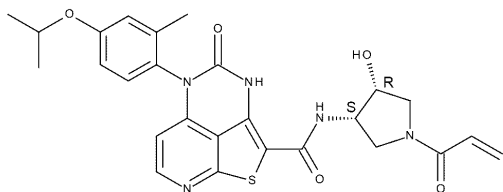
[3938] 실시예 613: (R)-5-(3-(사이클로펜틸옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3939]

[3940] 표제 화합물을 실시예 33과 유사한 방법을 이용하여, 단계 A 내지 C에서 3-니트로페놀 및 브로모사이클로펜탄을 사용하여 제조하여, 2-클로로-4-((3-사이클로펜틸페닐)아미노)니코티노니트릴을 얻었다. 이것에 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 행하며, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 477.6; m/z 실측치, 478.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-*d*₆): δ 8.50 (s, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.20-6.15 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 6H), 1.72-1.63 (m, 2H).

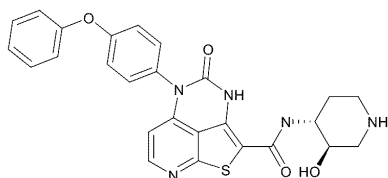
[3941] 실시예 614: N-((3*S*,4*R*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3942]

[3943] 표제 화합물을 언급된 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 33과 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₇N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 521.6; m/z 실측치, 522.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 1H), 6.38-6.20 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.83-5.69 (m, 1H), 4.74-4.36 (m, 3H), 4.13-3.47 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.42-1.30 (m, 6H).

[3944] 실시예 5: N-(트랜스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



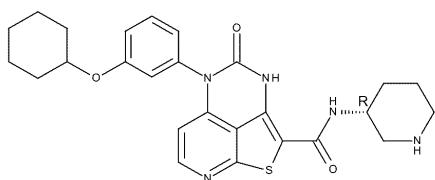
[3945]

[3946]

실온에서 DCM (20 mL) 중의 트랜스-*tert*-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 617) (1200 mg, 2.00 mmol)의 용액에, TFA (34 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (905 mg, 90.5% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.30 - 8.21 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.41 (tt, *J* = 18.0, 8.9 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.16 (ddt, *J* = 27.3, 18.8, 9.9 Hz, 3H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 5H), 3.07 (dd, *J* = 20.2, 10.1 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H).

[3947]

실시예 616: (R)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



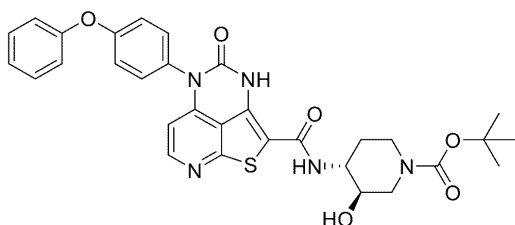
[3948]

[3949]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 사이클로헥실 메탄설포네이트 및 3-니트로페놀을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 491.6; m/z 실측치, 492.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.89-6.77 (m, 2H), 5.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 3H).

[3950]

실시예 6: 트랜스-*tert*-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



[3951]

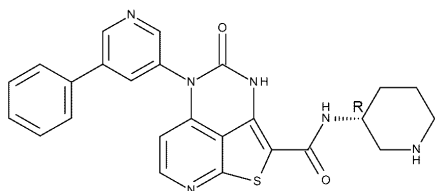
[3952]

건조 플라스크에, 트랜스-4-아미노-1-boc-3-하이드록시피페리딘 (1.00 g, 4.62 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (2.207 mL, 12.61 mmol) 및 THF (17 mL)를 첨가하여, 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40) (1.773 g, 4.403 mmol)를 적가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하여, 완료되면, 반응물을 포화 NaHCO₃로 쉐킷하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (1700 mg, 67.2% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₆S에 대한 질량 계산치, 601.7; m/z 실측치, 602.0

$[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 6H), 6.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[3953]

실시예 618: (R)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



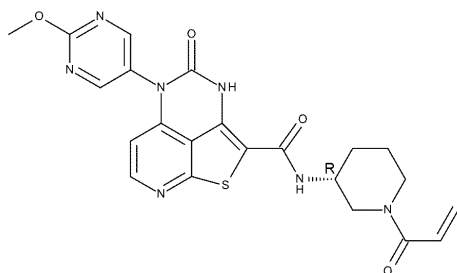
[3954]

[3955]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 5-페닐피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 470.5; m/z 실측치, 471.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97-8.91 (m, 1H), 8.61-8.53 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H), 6.20-6.13 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H).

[3956]

실시예 619: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3957]

[3958]

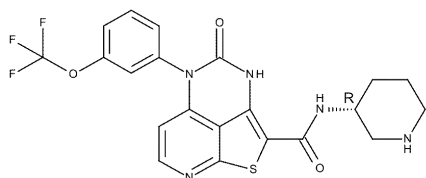
단계 A: 2-페녹시피리미딘-5-아민. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 B와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-5-니트로-피리미딘을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[3959]

단계 B: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-페녹시피리미딘-5-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 479.5; m/z 실측치, 480.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.71 (s, 2H), 8.35-8.30 (m, 1H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.77-5.64 (m, 1H), 4.45-3.75 (m, 6H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H).

[3960]

실시예 620: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



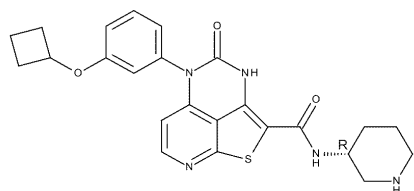
[3961]

[3962]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-1-니트로-4-페녹시-벤젠 대신에 1-니트로-3-(트라이플루오로메톡시)벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 477.5; m/z 실측치, 478.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 2H).

[3963]

실시예 621: (*R*)-5-(3-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3964]

[3965]

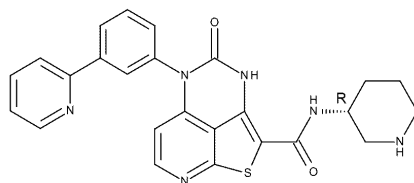
단계 A: 1-사이클로부톡시-3-니트로벤젠. 표제 화합물을 실시예 33, 단계 A와 유사한 방법을 이용하여, 4-니트로페놀 및 2-요오도프로판 대신에 3-니트로페놀 및 브로모사이클로부탄을 사용하여 제조하였다.

[3966]

단계 B: (*R*)-5-(3-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 방법 1, 실시예 1, 단계 B 내지 H와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 463.6; m/z 실측치, 464.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 3H), 6.16-6.08 (m, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 4H).

[3967]

실시예 622: (*R*)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



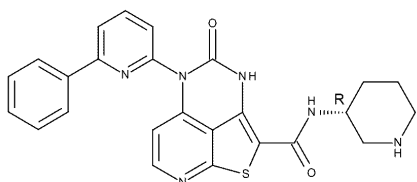
[3968]

[3969]

표제 화합물을 실시예 540, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 470.5; m/z 실측치, 471.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.8.92-8.88 (m, 1H), 8.77-8.66 (m, 1H), 8.52-8.40 (m, 2H), 8.25-8.05 (m, 3H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 2H).

[3970]

실시예 623: (*R*)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



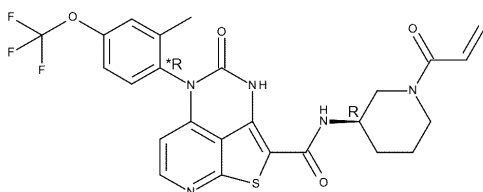
[3971]

[3972]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시-아닐린 대신에 3-페닐아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 470.5; m/z 실측치, 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.24-6.19 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 2H).

[3973]

실시예 624: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



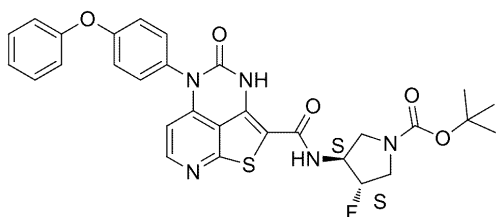
[3974]

[3975]

표제 화합물을 **R* 회전장애 이성질체를 얻는 것을 제외하고는, 실시예 505에 나타난 절차를 이용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 545.5; m/z 실측치, 546.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 6.73 - 6.87 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 3.28, 16.93 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 8.34 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.53 Hz, 0.5H), 4.31 (d, J = 12.63 Hz, 0.5H), 4.14 - 4.23 (m, 0.5H), 3.88 - 4.07 (m, 1.5H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.81 - 3.02 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 1.66 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.66 (m, 1H).

[3976]

실시예 625: (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-플루오로-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트.



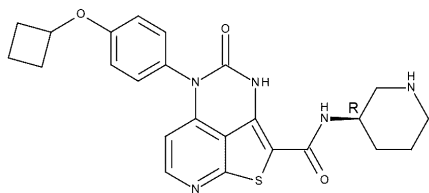
[3977]

[3978]

건조 플라스크에, (3*S*,4*S*)-*tert*-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (241 mg, 1.185 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.622 mL, 3.56 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하여, 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40) (0.500 g, 1.18 mmol)를 적가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하여, 완료되면, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (480 mg, 69% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 589.6; m/z 실측치, 590.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.56 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 7.21 - 7.05 (m, 5H), 6.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz,

2H), 3.69 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 4.6$ Hz, 9H).

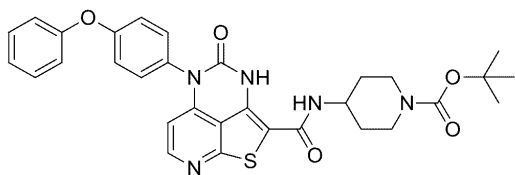
[3979] 실시예 626: (R)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[3980]

[3981] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법을 이용하여, 단계 A에서 4-사이클로부톡시아닐린을 사용하고, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 463.6; m/z 실측치, 464.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 4.77 (quin, $J = 7.07$ Hz, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 3.79, 11.87$ Hz, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 2.87 - 3.00 (m, 2H), 2.46 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 2.23 (m, 4H), 1.67 - 1.94 (m, 4H).

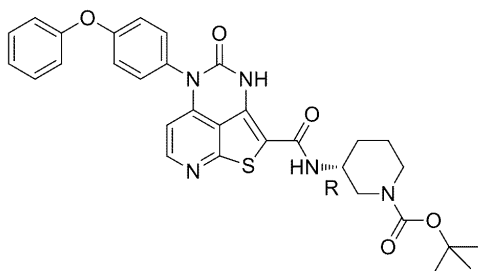
[3982] 실시예 627: *tert*-부틸 4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



[3983]

[3984] 4-아미노-1-Boc-피페리딘 (1.62 g, 7.82 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (3.74 mL, 21.3 mmol) 및 THF (28 mL)를 포함하는 0°C의 건조 플라스크에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40) (3.00 g, 7.11 mmol)를 적가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (3800 mg, 91.2% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 585.7; m/z 실측치, 585.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.46 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 5H), 6.15 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.10 (qt, $J = 12.0, 8.2, 7.3$ Hz, 3H), 2.90 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.47 (s, 11H).

[3985] 실시예 628: (R)-*tert*-부틸 3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.

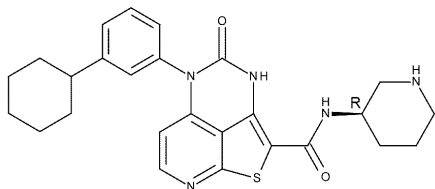


[3986]

[3987] 표제 화합물을 실시예 627에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 (R)-1-Boc-3-아미노피페리딘을 사용하

여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 585.7; m/z 실측치, 586.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 5H), 6.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.11 (p, $J = 6.6, 6.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.73 (dq, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 1H), 1.59 (dt, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

[3988] 실시예 629: (R)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

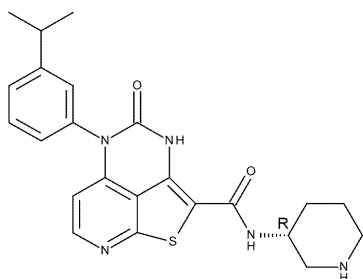


[3989]

[3990] 표제 화합물을 방법 1, 단계 F 내지 H에 나타난 절차를 이용하여, 메틸 5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (실시예 519, 단계 B에서와 같이 합성됨)를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

MS (ESI): $C_{26}H_{26}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 475.6; m/z 실측치, 476.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 5H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 4H), 1.38-1.26 (m, 1H).

[3991] 실시예 630: (R)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

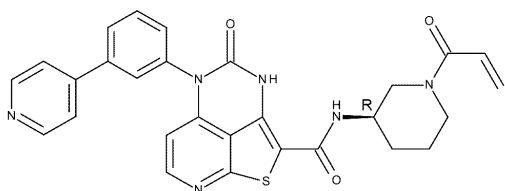


[3992]

[3993] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 G와 유사한 절차를 이용하여, 메틸 3-아미노-4-((3-아이소프로필페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (실시예 529, 단계 A에서 제조됨)를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{25}N_5O_2S$ 에 대한

질량 계산치, 435.5; m/z 실측치, 436.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 6H).

[3994] 실시예 631: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



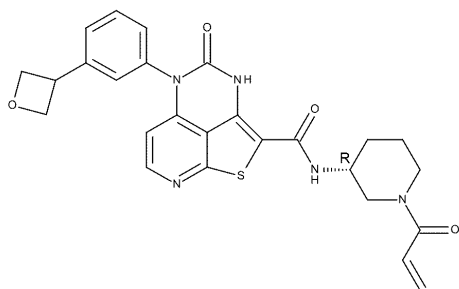
[3995]

[3996]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 3-(피리딘-4-일)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₄N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 524.6; *m/z* 실측치, 525.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.27-10.07 (m, 1H), 8.67-8.58 (m, 2H), 8.34-8.22 (m, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 1H), 6.85-6.63 (m, 1H), 6.14-5.99 (m, 2H), 5.74-5.55 (m, 1H), 4.47-4.12 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.80-2.63 (m, 1H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H).

[3997]

실시예 632: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[3998]

[3999]

단계 A: 3-(옥세탄-3-일)아닐린. 둥근 바닥 플라스크에, 3-아미노페닐보론산 피나콜 에스테르 (12.28 g, 54.36 mmol), 요오도화니켈(II) (849 mg, 2.72 mmol), *트랜스*-2-아미노사이클로헥산을 하이드로클로라이드 (412 mg, 2.72 mmol), 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아미드 (9.967 g, 54.36 mmol), 및 *i*PrOH (54 mL) 중의 3-요오도옥세탄 (5.00 g, 27.2 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하면서, 30분간 N₂로 퍼징한 다음에, 120°C까지 상승시키면서, 추가로 15분간 N₂로 퍼징하였다. 반응물을 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물로 켄칭하여, EtOAc 및 염수로 추출하고, 유기층을 수집하여, 수상을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일 (3.24 g, 79.9% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[4000]

단계 B: 5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 표제 화합물을 방법 1, 단계 C 내지 F와 유사한 방법으로, 단계 C에서 3-(옥세탄-3-일)아닐린을 사용하여 제조하였다 (908 mg, 32.6% 수율).

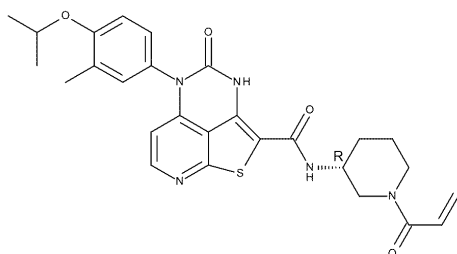
[4001]

단계 C: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 교반하면서 5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (150 mg, 0.408 mmol), 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15) (189 mg, 1.23 mmol), THF (2 mL) 및 다이아이소프로필에틸아민 (0.352 mL, 2.04 mmol)의 용액에, 1-프로판포스폰산 무수물 (0.408 mL, 0.612 mmol)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, EtOAc 및 H₂O를 첨가하여, 유기상을 수집하고, H₂O를 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 H₂O 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 역상 HPLC로 정제하여, 백색 고체 (39.9 mg, 19.4% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 503.6; *m/z* 실측치, 504.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.85 - 6.74

(m, 1H), 6.20 (dd, $J = 16.7, 7.6$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 20.4, 10.8$ Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 0H), 4.20 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.89 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H).

[4002]

실시예 633: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4003]

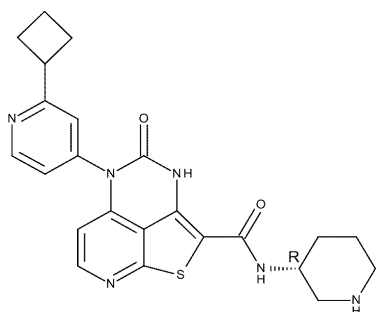
[4004]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-아이소프로폭시-3-메틸-아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 519.6;

m/z 실측치, 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 - 9.96 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 6.14 - 6.07 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.06 - 6.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.71 - 5.64 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.50 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.16 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.63 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.36 - 1.30 (m, 6H).

[4005]

실시예 634: (R)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4006]

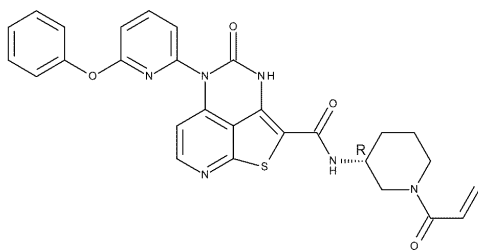
[4007]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2-사이클로부틸피리딘-4-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 448.5; m/z

실측치, 449.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.72 - 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.12 - 6.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.18 - 1.89 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H).

[4008]

실시예 635: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



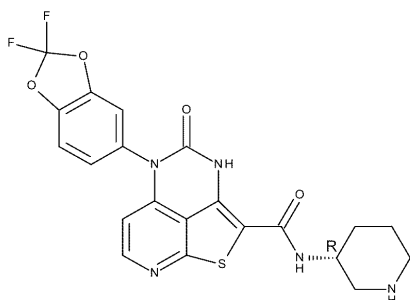
[4009]

[4010]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 6-페녹시피리딘-2-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.34 - 8.24 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.29 - 6.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 3.91 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H).

[4011]

실시예 636: (R)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



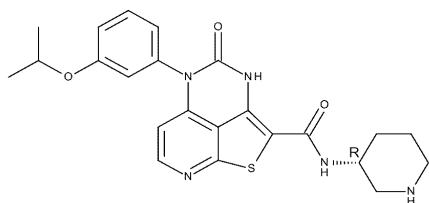
[4012]

[4013]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2,2-다이플루오로-5-아미노벤조다이옥솔을 사용하고, 단계 B에서 4 M HCl 및 다이옥산 대신에 TFA, DCM 및 DCE 를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{17}F_2N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 473.5; m/z 실측치, 474.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 2H).

[4014]

실시예 637: (R)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



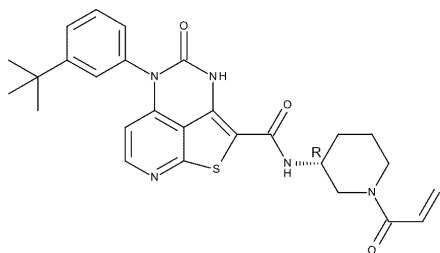
[4015]

[4016]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-아이소프로폭시아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 451.5; m/z 실측치, 452.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.62 - 8.50 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.89 - 5.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.77 -

2.61 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.28 (d, 6H).

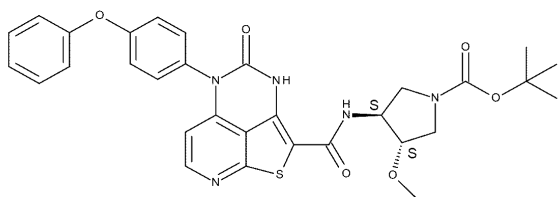
[4017] 실시예 638: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4018]

[4019] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-(tert-부틸)아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 503.6; m/z 실측치, 504.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.20 (dd, $J = 16.8, 7.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 18.1, 10.9$ Hz, 1H), 4.59 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 3.93 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.89 (q, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

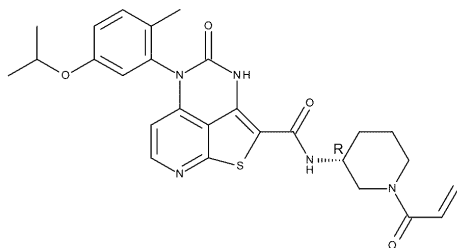
[4020] 실시예 639: (3S,4S)-tert-부틸 3-메톡시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)피롤리딘-1-카르복실레이트.



[4021]

[4022] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-메톡시-피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 601.7; m/z 실측치, 602.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.52 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 7.22 - 7.07 (m, 6H), 6.56 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.52 (tt, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 4H), 1.38 (m, 9H).

[4023] 실시예 640: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

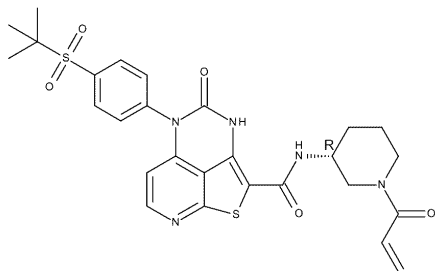


[4024]

[4025] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 5-아이소프로폭시-2-메틸-아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 519.6;

m/z 실측치, 520.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.34 - 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.25 - 6.16 (m, 1H), 6.05 - 6.01 (m, 1H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 3.92 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (s, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.32 - 1.29 (s, 6H).

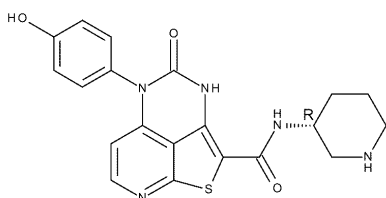
[4026] 실시예 641: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4027]

[4028] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-(tert-부틸설포닐)아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_5S_2$ 에 대한 질량 계산치, 567.7; m/z 실측치, 568.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69 - 6.56 (m, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 0.5H), 6.35 (s, 1H), 6.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.58 (s, 0.5H), 4.21 - 3.31 (m, 5H), 2.18 - 1.70 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

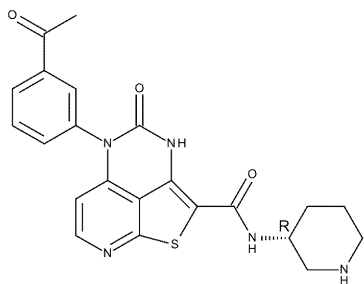
[4029] 실시예 642: (R)-5-(4-하이드록시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4030]

[4031] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-(tert-부톡시)아닐린을 사용하고, 단계 B에서 4 M HCl 및 다이옥산 대신에 TFA 및 다이클로로에탄을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{19}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 409.5; m/z 실측치, 410.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.67 (m, 2H).

[4032] 실시예 643: (R)-5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



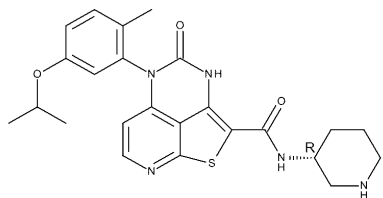
[4033]

[4034]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 1-(3-아미노페닐)에탄올을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_3O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 435.5; m/z 실측치, 436.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.37 - 10.27 (s, 1H), 9.45 - 9.31 (m, 1H), 9.26 - 9.06 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 2H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 6.10 - 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.59 (m, 2H).

[4035]

실시예 644: (R)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



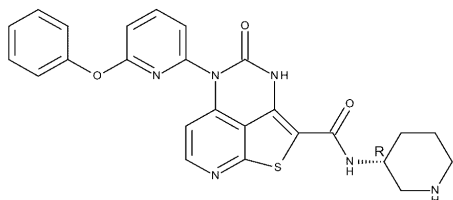
[4036]

[4037]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 5-아이소프로폭시-2-메틸-아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 465.6; m/z 실측치, 466.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.52 - 8.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.34 - 6.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 5H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 6H).

[4038]

실시예 645: (R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4039]

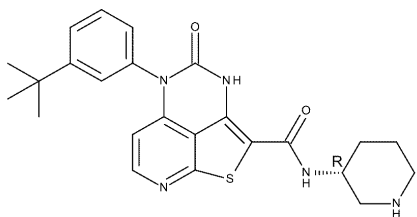
[4040]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 6-페녹시피리딘-2-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H).

[4041]

실시예 646: (R)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아

아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



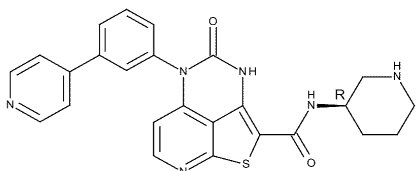
[4042]

[4043]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-*tert*-부틸아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 449.6; m/z 실측치, 450.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[4044]

실시예 647: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



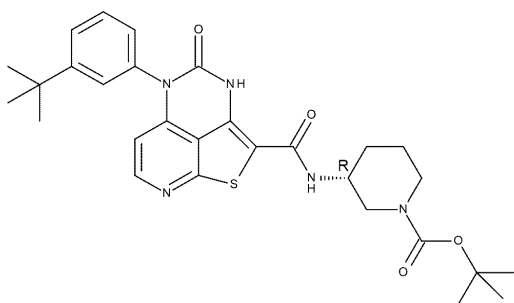
[4045]

[4046]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 3-(피리딘-4-일)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 470.5; m/z 실측치, 471.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63-8.55 (m, 2H), 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 1H), 6.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).

[4047]

실시예 648: (R)-*tert*-부틸 3-(5-(3-(*tert*-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



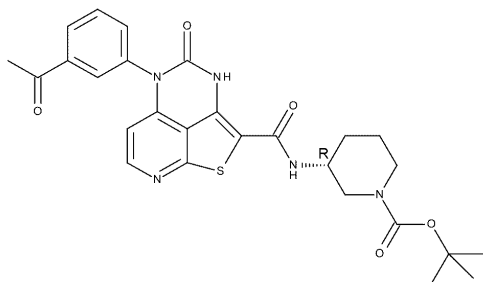
[4048]

[4049]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타난 절차를 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-*tert*-부틸아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{35}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 549.7; m/z 실측치, 550.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 2.87 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.79 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 2H),

1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

[4050] 실시예 649: (R)-tert-부틸 3-(5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트.

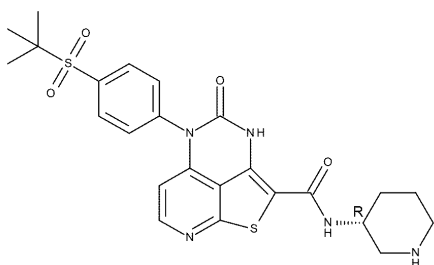


[4051]

[4052] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타낸 절차를 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 대신에 1-(3-아미노페닐)에탄올을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 535.6; m/z 실측치, 536.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.56 - 9.46 (s, 1H), 8.40 - 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (s, 1H), 6.12 - 6.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 4H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (s, 9H).

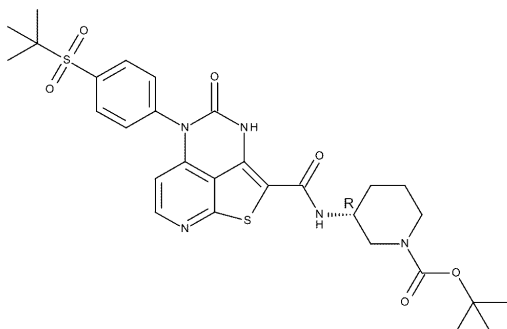
[4053] 실시예 650: (R)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4054]

[4055] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타낸 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-(tert-부틸설포닐)아닐린을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_4S_2$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.36 (s, 1H), 9.42 - 9.29 (m, 1H), 9.21 - 9.09 (m, 1H), 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 6.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 59.3, 11.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

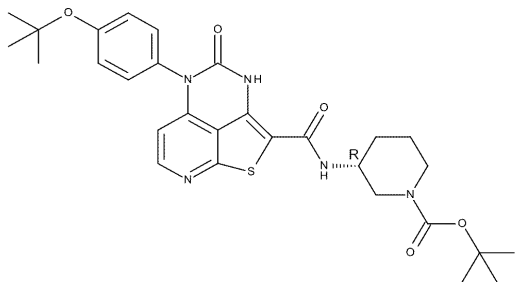
[4056] 실시예 651: (R)-tert-부틸 3-(5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



[4057]

[4058] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타난 절차를 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-(*tert*-부틸설포닐)아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{35}N_5O_6S_2$ 에 대한 질량 계산치, 613.8; m/z 실측치, 614.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$): δ 9.55 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.21 - 5.35 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.70 - 3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

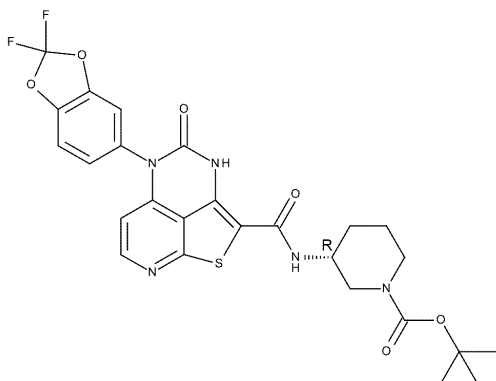
[4059] 실시예 652: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(4-(*tert*-부톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



[4060]

[4061] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타난 절차를 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 대신에 4-(*tert*-부톡시)아닐린을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{35}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 565.7; m/z 실측치, 566.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ 8.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 3H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

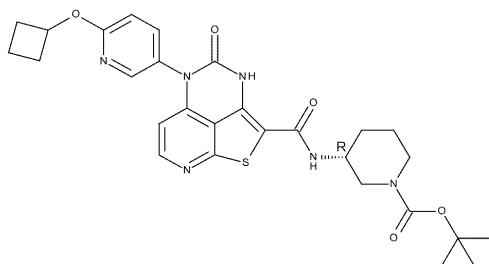
[4062] 실시예 653: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



[4063]

[4064] 표제 화합물을 실시예 525의 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{25}F_2N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 573.6; m/z 실측치, 574.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 Mhz, CD_3OD): δ 8.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.03 - 2.66 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[4065] 실시예 654: (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



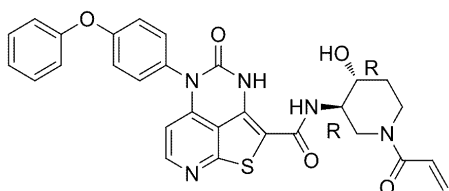
[4066]

[4067]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타낸 절차를 이용하여, 3-사이클로부틸아닐린 대신에 6-(사이클로부톡시)피리딘-3-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 564.7; m/z 실측치, 565.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.7, 0.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 2.99 - 2.74 (m, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[4068]

실시예 655: *N*-((3*R*,4*R*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



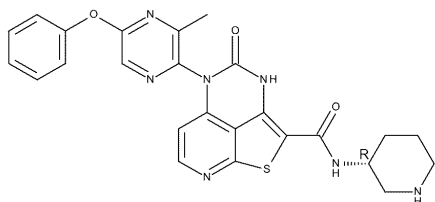
[4069]

[4070]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 나타낸 유사한 조건을 이용하여, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에 *N*-((3*R*,4*R*)-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 658)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.74 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 5H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 27.0, 12.4$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.7$ Hz, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.86 (t, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

[4071]

실시예 656: *(R)*-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4072]

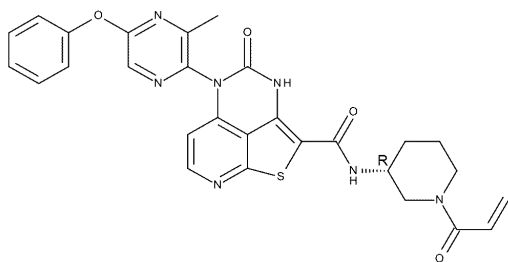
[4073]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타낸 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-메틸-5-페녹시-피라진-2-아민 (중간체 51)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{23}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.34 - 8.27 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 6.57 - 6.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.05 -

2.93 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 2H).

[4074]

실시예 657: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



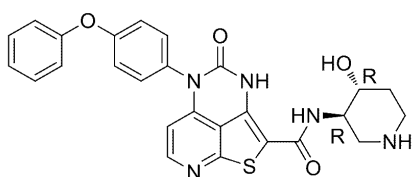
[4075]

[4076]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 나타난 유사한 조건을 이용하여, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에 (*R*)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 656)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.37 - 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 - 8.26 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.23 - 6.15 (m, 2H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.89 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H).

[4077]

실시예 658: *N*-((3*R*,4*R*)-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4078]

[4079]

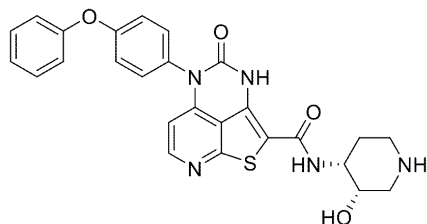
단계 A: (3*R*,4*R*)-tert-부틸 4-하이드록시-3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 건조 플라스크에, *tert*-부틸 (3*R*,4*R*)-3-아미노-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (410 mg, 1.896 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.996 mL, 5.69 mmol) 및 THF (7.6 mL)를 첨가하여, 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40, 0.800 g, 1.90 mmol)를 적가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하여, 완료되면, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물 (800 mg, 70% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_6S$ 에 대한 질량 계산치, 601.68; m/z 실측치, 602.2 $[M+H]^+$.

[4080]

단계 B: *N*-((3*R*,4*R*)-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 DCM (20 mL) 중의 (3*R*,4*R*)-*tert*-부틸 4-하이드록시-3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (800 mg, 1.33 mmol)의 용액에, TFA (22 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (660 mg, 99.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 5H), 6.12 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 3.90 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 3.71 (td, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.53 (m, 2H), 2.09 (dq, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 1.60 (dtd, J = 13.8,

10.3, 3.9 Hz, 1H).

[4081] 실시예 7: *N*-(시스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

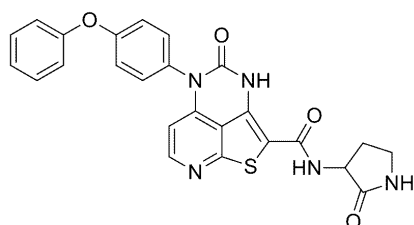


[4082]

[4083] 단계 A: 시스-*tert*-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 건조 플라스크에, 시스-*tert*-부틸 4-아미노-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (402 mg, 1.896 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.996 mL, 5.69 mmol) 및 THF (7.5 mL)를 첨가하여, 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르보닐 클로라이드 (중간체 40) (0.800 g, 1.90 mmol)를 적가하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하여, 완료되면, 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물 (950 mg, 83% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₁H₃₁N₅O₆S에 대한 질량 계산치, 601.68; m/z 실측치, 601.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (dd, *J* = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.26 - 7.11 (m, 5H), 6.09 (dd, *J* = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 5.40 (ddd, *J* = 25.8, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.63 (dt, *J* = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[4084] 단계 B: *N*-(시스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 DCM (20 mL) 중의 시스-*tert*-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (950 mg, 1.58 mmol)의 용액에, TFA (26 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (750 mg, 94.7% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.15 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.23 - 7.07 (m, 5H), 6.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 3.14 (dd, *J* = 13.4, 1.5 Hz, 1H), 3.03 (td, *J* = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 2.21 (qd, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (bs, 1H), 1.95 (ddt, *J* = 13.9, 6.0, 2.7 Hz, 1H).

[4085] 실시예 660: 4-옥소-*N*-(2-옥소피롤리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



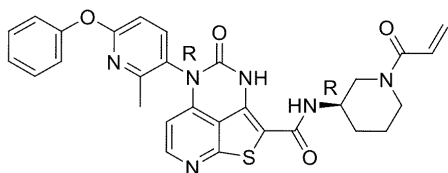
[4086]

[4087] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 THF를 사용하며, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-페녹시아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 DMF 대신에 3-아미노피롤리딘-2-온 및 THF를 사용하

여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{19}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 485.5; m/z 실측치, 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.24 - 7.08 (m, 6H), 6.29-6.00 (m, 4H), 4.71-4.33 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H).

[4088]

실시예 661: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4089]

[4090]

단계 A: 2-클로로-4-((2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)아미노)니코티노니트릴. 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (72.1 g, 273 mmol) 및 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49, 50.5 g, 252 mmol)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, $Pd(OAc)_2$ (1.81 g, 8.06 mmol), 이어서 비스(2-다이페닐포스포피노페닐)에테르 (DPEphos, 5.66 g, 10.5 mmol) 및 탄산세슘 (195 g, 598 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 배기시키고, 캐놀라를 통해 1,4-다이옥산 (550 ml)으로 처리하여, N_2 로 통기시킨 다음에, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 L 플라스크에 옮겨, 물로 총 체적 2000 mL로 희석하였다. 혼합물을 10분간 교반한 다음에, 갈색 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 진공 하에 $60^\circ C$ 로 두어, 연한 오렌지색 고체로서의 표제 화합물 (94.8 g, 99% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{18}H_{13}ClN_4O$ 에 대한 질량 계산치, 336.08; m/z 실측치, 337.0 $[M+H]^+$

[4091]

단계 B: 메틸 5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 2-클로로-4-((2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)아미노)니코티노니트릴 (94.8 g, 281 mmol) 및 다이옥산 (440 mL)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, 탄산세슘 (129 g, 396 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하여, 배기시키고, N_2 로 통기시켰다. 메틸 2-메르캅토아세테이트 (48.0 g, 453 mmol)를 시린지를 통해 첨가하여, 반응 혼합물을 3시간 동안 $90^\circ C$ 로 가열하였다. 그 후에 반응 혼합물을 고체 카르보닐 다이이미다졸 (121 g, 746)로 조금씩 처리하여, 격렬한 가스 방출을 조절하였다. 그 다음에 반응물을 물로 총 체적 2.0 L로 희석하여, 10분간 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하였다. 고체를 다이옥산 (600 mL)에 용해시킨 다음에, 물 (1.4 L)로 서서히 처리하였다. 얻어진 현탁액을 여과하여, 고체를 $80^\circ C$ 에서 진공 하에 건조시켜, 황갈색 고체로서의 표제 화합물 (103 g, 85% 수율). MS (ESI): $C_{22}H_{16}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 432.09; m/z 실측치, 433.0 $[M+H]^+$

[4092]

단계 C: 5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (52.7 g, 122 mmol), THF (300 mL), MeOH (300 mL) 및 물 (300 mL), 이어서 수산화리튬 (24.7 g, 589 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $55^\circ C$ 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 L 플라스크에 옮겨, 용액이 중성이 될 때까지 4 N HCl을 서서히 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 여과하여, 필터 케이크를 물로 행구고, 고체를 $60^\circ C$ 에서 진공 하에 건조시켜, 연한 오렌지색 고체로서의 표제 화합물 (48.3 g, 95%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{14}N_4O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 418.07; m/z 실측치, 419.0 $[M+H]^+$

[4093]

키랄 분리 방법: 5-(R)-(*S)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산. 회전장애 이성질체를 크로마토그래프로 분석하여, 2개의 분리된 회전장애 이성질체로 분리하고, 각각의 단일 회전장애 이성질체를 임의로 *S 또는 *R로 표지하여, 화합물이 미지의 절대 배열의 단일 회전장애 이성질체임을 나타내었다. 단일 회전장애 이성질체 화합물의 절대 배열이 결정된 경우에는, 회전장애 이성질체는 통틀어 S 또는 R로 명명된다 (S는 대체 명칭 aS, S_a 또는 P에 상응하고; R은 대체 명칭 aR, R_a 또는 M에 상응함). 정제를 키랄 SFC 컬럼 (고정상: 키랄팩 AD-H 5 μm 250 $\times$ 30 mm)에서 행하였다. 이동상은 60% CO_2 , 40% MeOH이었다.

[4094]

단계 D: tert-부틸 (R)-3-(5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (3.54 g, 17.7 mmol) 및 DMF (30 mL), 이어서 5-(R)-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (3.70 g, 8.83 mmol) 및 DIPEA (3.75 mL, 21.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 균일하게 될 때까지 교반한 다음에, 0°C로 냉각시켰다. HATU (5.44 g, 14.3 mmol)를 첨가하여, 반응물을 0°C에서 5분간 교반한 다음에, 혼합물을 연속 교반하면서 30분간에 걸쳐서 실온으로 가온시켰다. 추가 부분의 HATU (590 mg, 1.55 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 5분간 교반하였다. 물 (12 mL)을 첨가하여, 혼합물을 10분간 0°C로 냉각시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 정제하여 (FCC, 50-100% EtOAc/헥산), 황색 필름으로서의 표제 화합물 (4.19 g, 79%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 600.22; m/z 실측치, 601.1 $[M+H]^+$

[4095]

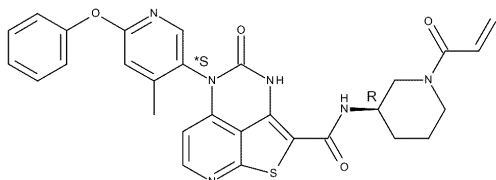
단계 E: (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드-2 HCl. tert-부틸 (R)-3-(5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.18 g, 6.96 mmol)를 포함하는 플라스크를 다이옥산 (40 mL), 이어서 4 N HCl-다이옥산 (20 mL)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. Et_2O (150 mL)를 첨가한 후에, 얻어진 고체를 여과에 의해 분리하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물 (4.68 g, 97%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 500.16; m/z 실측치, 501.1 $[M+H]^+$

[4096]

단계 F: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드-2 HCl (4.18 g, 7.29 mol), DIEPA (5.0 mL, 29 mmol) 및 DCM (70 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켜, 아크틸산 무수물 (0.936 mL, 8.12 mmol)을 3 부분으로 나눠 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분간 교반한 다음에, 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 mL), 이어서 DCM (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 격렬하게 교반한 후에, DCM 층을 분리하였다. 수층을 다시 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 정제하였다 (FCC, SiO_2 , 아이소크래틱 EtOAc). 생성물을 함유하는 분획을 합해, 농축시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물 (2.14 g, 53%)을 얻었다. 표제 화합물의 절대 입체화학 배열을 BTK 단백질과의 공결정화 후에 X선 분석을 통해 확인하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.17; m/z 실측치, 555.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 6.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H).

[4097]

실시예 662: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4098]

[4099]

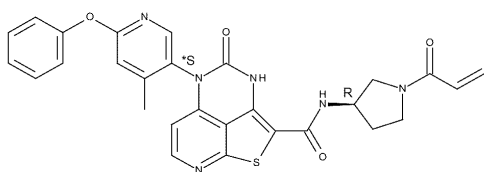
단계 A: 2-클로로-4-((4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)아미노)니코티노니트릴. 교반 막대, 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (55.6 g, 210 mmol) 및 4-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (40.0 g, 200 mmol)을 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, DPEPhos (4.53 g, 8.41 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.42 g, 6.31 mmol) 및 Cs_2CO_3 (147.1 g, 451.4 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 배기시키고, 캐놀라를 통해 다이옥산 (400 mL)으로 처리하여, 질소로 통기시켰다. 반응 혼합물을 60분간 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온과 가까워질 때까지 빙욕에서 냉각시킨 다음에, 2 L

플라스크에 옮겨, 물로 총 체적 2100 mL로 희석하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 갈색 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 10분간 프릿을 통해 공기를 끌어 당겨서 건조시킨 다음에, DCM (400 mL)에 용해시키고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여, 고체를 DCM (100 mL)으로 행구었다. DCM 용액을 약 300 mL로 증발시킨 다음에, 헥산 (700 mL)으로 처리하였다. 얻어진 현탁액을 10분간 교반하고, 여과하여, 갈색 고체로서의 표제 화합물 (64.29 g, 90.78% 수율)을 얻었다.

[4100] 단계 B: 메틸 5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 2-클로로-4-((4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)아미노)니코티노닐 (3.70g, 11.0 mmol), 다이옥산 (40 mL) 및 CS_2CO_3 (10.4 mg, 0.0319 mmol)를 포함하는 밀봉된 200 mL 둥근 바닥 플라스크를 배기시키고, N_2 로 통기시킨 다음에, 시린지를 통해 메틸 2-설파닐아세테이트 (3.30 g, 31.1 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (9.18 g, 56.6 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (500 mL), DCM (500 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (150 mL)으로 희석하여, 유기상을 수집하였다. 수층을 EtOAc (500 mL)로 2회 더 추출하여, 합한 유기물을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (2.18 g, 45.9% 수율)을 얻었다.

[4101] 단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분리 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 F에서 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15) 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 - 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.04 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (s, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 2H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.57 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 3.90 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 2.12 - 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H).

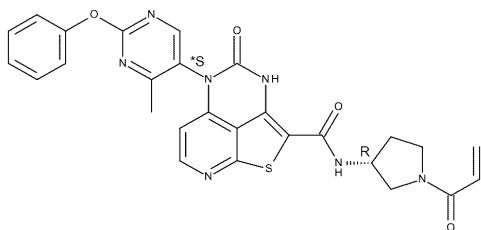
[4102] 실시예 663: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4103]

[4104] 표제 화합물을 실시예 662, 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 - 8.33 (dd, J = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (s, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 6.18 - 6.15 (dd, J = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.03 - 3.48 (m, 4H), 2.41 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.03 (m, 1H).

[4105] 실시예 664: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



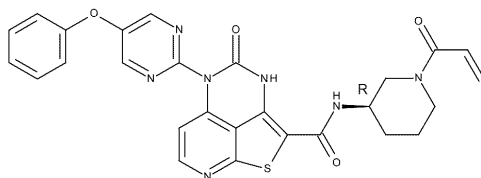
[4106]

[4107]

표제 화합물을 실시예 662, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 4-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 대신에 4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-아민을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 G (*S 회전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)를 이용하여, 단계 F에서 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.59 - 8.48 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.45 - 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 6.72 - 6.53 (m, 1H), 6.35 - 6.22 (m, 2H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 3.47 (m, 4H), 2.40 - 2.02 (m, 5H).

[4108]

실시예 665: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4109]

[4110]

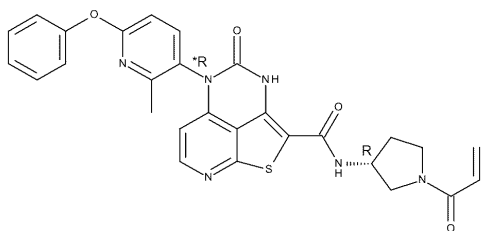
단계 A: 5-페녹시피리미딘-2-아민. 표제 화합물을 실시예 528, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 5-브로모피라진-2-아민 대신에 5-브로모피리미딘-2-아민을 사용하여 제조하였다.

[4111]

단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.73-8.64 (m, 2H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 6.86-6.74 (m, 1H), 6.35-6.27 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.57-4.27 (m, 1H), 4.22-3.86 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

[4112]

실시예 666: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*R*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



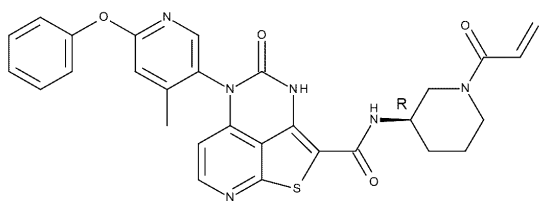
[4113]

[4114]

표제 화합물을 실시예 662, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 4-메틸-6-페녹시피리

딘-3-아민 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 I (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 F에서 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.39 - 8.35 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 6.17 - 6.14 (m, 1H), 5.78 - 5.73 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.04 - 3.49 (m, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (s, 3H), 2.19 - 2.04 (m, 1H).

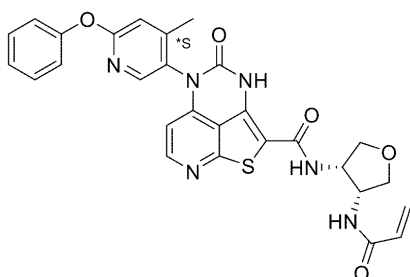
[4115] 실시예 667: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4116]

[4117] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 F에서 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (실시예 662, 단계 B)를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15) 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 - 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 6.27 - 6.12 (m, 2H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 4.60 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 3.91 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.44 (m, 3H).

[4118] 실시예 8: N-(시스-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(S)-5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



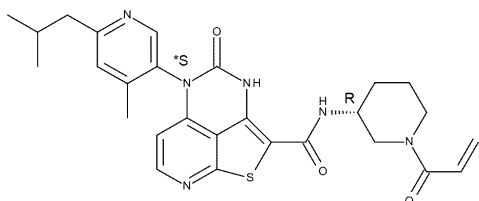
[4119]

[4120] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 F에서 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (실시예 662, 단계 B)를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 시스-테트라하이드로푸란-3,4-다이아민, 1-프로판포스포산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 및 트라이에틸아민 대신에 아크릴산, 다이아이소프로필

에틸아민 및 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스포리난-2,4,6-트라이옥사이드를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39 - 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (s, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 3H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (s, 3H).

[4121] 실시예 669: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

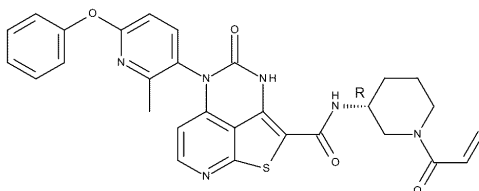


[4122]

[4123] 표제 화합물을 실시예 1, 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 82) 및 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치,

518.6; m/z 실측치, 519.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.20 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 4.59 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 3.89 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 0.99 (dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 6H).

[4124] 실시예 670: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

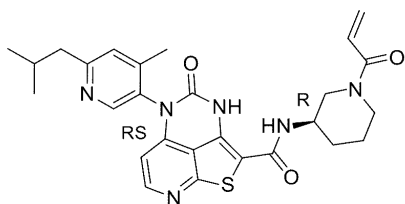


[4125]

[4126] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.58 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 3.91 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 1H).

[4127] 실시예 671: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4128]

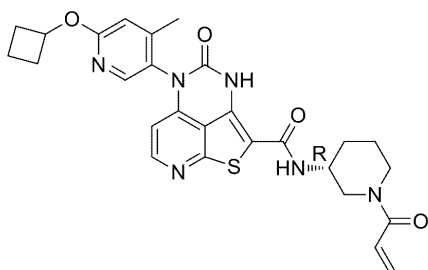
[4129]

표제 화합물을 실시예 1, 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 81) 및 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6;

m/z 실측치, 519.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (s, 1H), 8.37 - 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.60 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.92 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.50 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 6H).

[4130]

실시예 672: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4131]

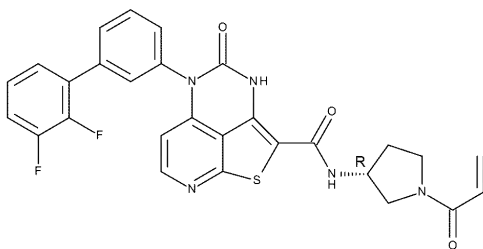
[4132]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 사이클로부탄올을 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 다이아이소프로필에틸아민 및 1-프로판포스포산 무수물을 사용하여 제조하였다 (98 mg, 36% 수율). MS (ESI): $C_{27}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 532.6; m/z 실측치, 533.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 6.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.14 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 0.5H), 4.33 - 4.14 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1.5H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 5H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 1H).

[4133]

실시예 673: (R)-N-(1-아크틸로일피리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4134]

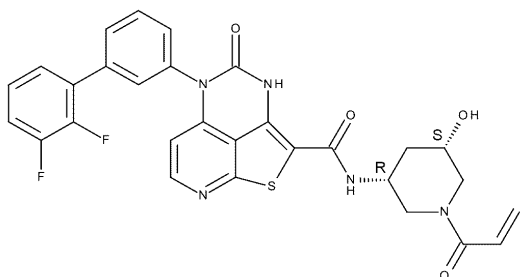
[4135]

DMF (4 mL) 중의 5-(3-브로모페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 57, 250 mg, 0.641 mmol), 1-[(3R)-3-아미노피리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5, 90.0

mg, 0.641 mmol), 트라이에틸아민 (129 mg, 1.28 mmol) 및 HATU (268 mg, 0.705 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 담황색 고체를 얻었다. 다이옥산 (30 mL) 및 H₂O (3 mL) 중의 고체 및 (2,3-다이플루오로페닐)보론산, Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0.064 mmol) 및 Na₂CO₃ (136 mg, 1.28 mmol)의 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (102 mg, 28.8% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₁F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 545.6; m/z 실측치, 546.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30-8.24 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.66-6.49 (m, 1H), 6.31-6.19 (m, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.00-3.46 (m, 4H), 2.36-2.00 (m, 2H).

[4136]

실시예 674: N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



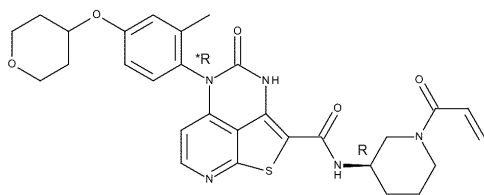
[4137]

[4138]

표제 화합물을 실시예 673에 사용된 유사한 조건을 이용하여, 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5) 대신에 (3R,5S)-tert-부틸 3-아미노-5-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 2)를 사용하고, 방법 1, 단계 I를 이용하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₃F₂N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 575.6; m/z 실측치, 576.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34-8.25 (m, 1H), 7.80-7.63 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.18 (m, 3H), 6.84-6.66 (m, 1H), 6.26-6.11 (m, 2H), 5.76-5.61 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.00-3.48 (m, 5H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H).

[4139]

실시예 675: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



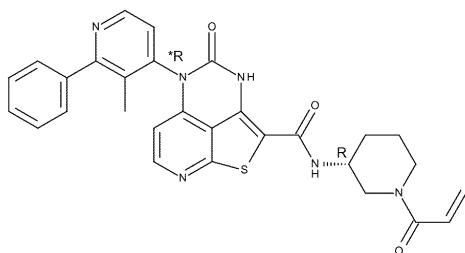
[4140]

[4141]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 A에서 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 페놀 대신에 테트라하이드로피란-4-일 메탄설포네이트 및 3-메틸-4-니트로페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₃₁N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 561.65; m/z 실측치, 562.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31-8.24 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.83-6.70 (m, 1H), 6.25-6.12 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.33-4.12 (m, 1H), 4.05-3.82 (m, 4H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 6H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H).

[4142]

실시예 676: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



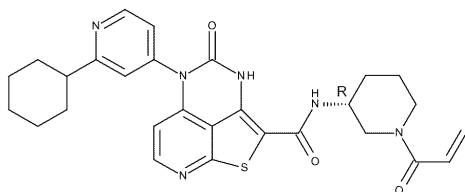
[4143]

[4144]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민 (중간체 48)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 538.6; m/z 실측치, 539.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 6H), 6.88- 6.71 (m, 1H), 6.23-6.16 (m, 2H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.61-4.26 (m, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

[4145]

실시예 677: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4146]

[4147]

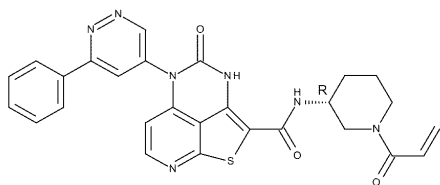
단계 A: 2-사이클로헥실피리딘-4-아민. 다이옥산 (50 mL) 및 H_2O (5 mL) 중의 2-클로로-4-니트로피리딘 (2.50 g, 15.8 mmol), 사이클로헥센-1-일보탄산 (2.38 g, 18.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.643 g, 0.788 mmol) 및 Na_2CO_3 (3.34 g, 31.5 mmol)의 용액을 110°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 실온에서 EtOH (100 mL)에 용해시키고, Pd/C (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (2x)로 플러싱하여, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (2.0 g, 72% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4148]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-사이클로헥실피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노 피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 530.6; m/z 실측치, 531.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 6.87-6.71 (m, 1H), 6.25-6.12 (m, 2H), 5.77-5.61 (m, 1H), 4.58-4.31 (m, 1H), 4.25-3.87 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.07-1.82 (m, 6H), 1.77-1.28 (m, 8H).

[4149]

실시예 678: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



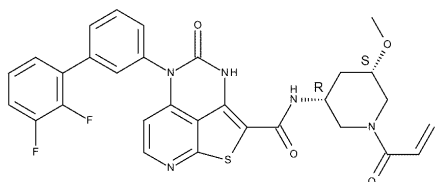
[4150]

[4151]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 6-클로로피리다진-4-아민 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페닐피리다진-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.53-8.42 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.21-8.09 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 6.83-6.64 (m, 1H), 6.48-6.36 (m, 1H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.75-5.59 (m, 1H), 4.54-4.24 (m, 1H), 4.19-3.84 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H).

[4152]

실시예 679: *N*-((3*R*,5*S*)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



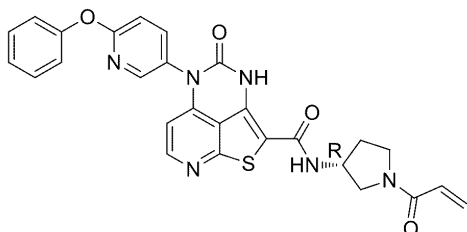
[4153]

[4154]

표제 화합물을 실시예 673에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-3-아미노-5-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 29)를 사용하고, 방법 1, 단계 I를 이용하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 589.6; m/z 실측치, 590.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25-8.17 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 3H), 7.55-7.43 (m, 1H), 7.33-7.13 (m, 3H), 6.83-6.55 (m, 1H), 6.19-5.99 (m, 2H), 5.77-5.48 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.89-3.44 (m, 4H), 3.44-3.40 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H).

[4155]

실시예 680: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



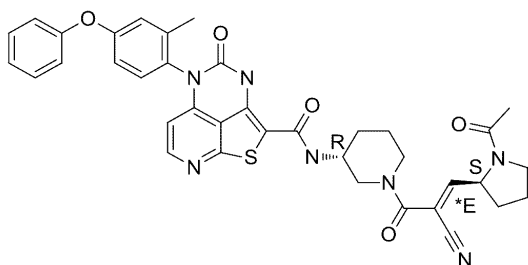
[4156]

[4157]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-5-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/ H_2O 및 NH_4Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페녹시피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{22}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실측치, 526.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.58 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.20 (q, $J = 4.3, 3.5$ Hz, 1H), 7.79 -

7.70 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.46 - 6.23 (m, 2H), 6.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.67 (ddd, $J = 16.4, 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.68 (dq, $J = 32.2, 5.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 4H), 2.25 (ddt, $J = 38.8, 13.2, 6.1$ Hz, 2H).

[4158] 실시예 681: *N*-((*R*)-1-((*E*)-3-((*S*)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



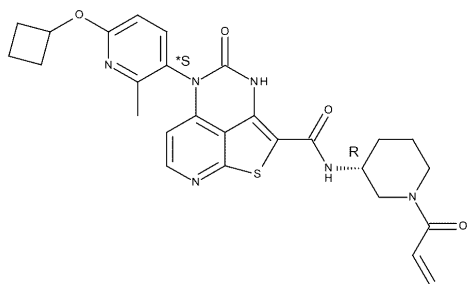
[4159]

[4160] 단계 A: (*S*)-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄올. EtOAc (20 mL) 중의 (*S*)-피롤리딘-2-일메탄올 (0.50 g, 4.9 mmol)의 용액에, 아세트산 무수물 (0.555 g, 5.43 mmol)을 첨가하여, 질소 하에 18시간 동안 교반하였다. K_2CO_3 (1.364 g, 9.886 mmol)를 첨가하여, 수분간 연속 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.57 g, 80% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_7H_{13}NO_2$ 에 대한 질량 계산치, 143.18; m/z 실측치, 144.1 $[M+H]^+$.

[4161] 단계 B: (*S*)-1-아세틸피롤리딘-2-카르브알데히드. 건조 DCM (20 mL) 중의 옥살릴 다이클로라이드 (0.683 g, 5.38 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 $-78^\circ C$ 로 냉각시키고, (메틸설퍼닐)메탄 (0.840 g, 10.8 mmol)을 반응 혼합물에 첨가한 후에, (*S*)-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄올 (0.700 g, 4.89 mmol)을 첨가하여, $-78^\circ C$ 에서 30분간 교반하였다. 트라이에틸아민 (2.473 g, 24.44 mmol)을 적가하여, 반응물을 실온으로 가온시켰다. (*S*)-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄올을 완전 소모한 후에, 반응물을 증류수로 चेचिंग하고, 5분간 교반하여, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (0.590 g, 85.5% 수율)을 얻었다.

[4162] 단계 C: *N*-((*R*)-1-((*E*)-3-((*S*)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 150 mg, 0.265 mmol), (*S*)-1-아세틸피롤리딘-2-카르브알데히드 (112 mg, 0.795 mmol), 피페리딘 (0.30 mL), AcOH (0.10 mL), 다이옥산 (10.0 mL) 및 4A 분자체 (0.50 g)의 용액을 N_2 하에 $100^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (68 mg, 99% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{37}H_{35}N_7O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 689.8; m/z 실측치, 690.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.29 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.92-6.61 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 4.41-3.48 (m, 6H), 3.26-2.81 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 5H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 2H).

[4163] 실시예 682: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



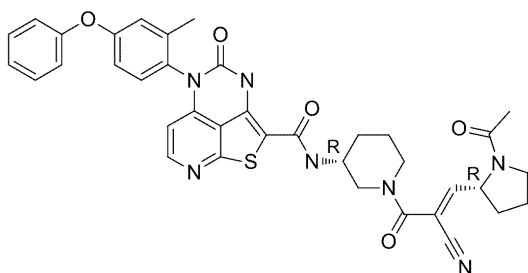
[4164]

[4165]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 2-플루오로-5-니트로-6-피콜린, 사이클로부탄올 및 CS_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Zn을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 532.6; m/z 실측치, 533.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 6.20 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 4.59 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 3.91 (m, 2H), 3.19 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H).

[4166]

실시예 683: *N*-((*R*)-1-((*E*)-3-((*R*)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4167]

[4168]

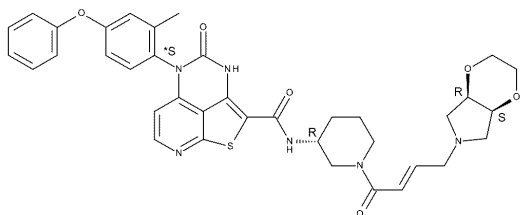
단계 A: (*R*)-1-아세틸피롤리딘-2-카르브알데히드. N_2 분위기 하에 $-78^\circ C$ 로 냉각시킨 건조 DCM (20 mL) 중의 옥살릴 다이클로라이드 (439 mg, 3.46 mmol)의 용액에, (메틸설퍼닐)메탄 (540 mg, 6.91 mmol), 이어서 (*R*)-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄올 (450 mg, 3.14 mmol)을 첨가하여, $-78^\circ C$ 에서 30분간 교반하였다. 트라이에틸아민 (1.59 g, 15.7 mmol)을 적가하여, 반응물을 실온으로 가온시켰다. (*R*)-1-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄올을 완전 소모한 후에, 반응물을 증류수로 켄칭하고, 5분간 교반하여, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (330 mg, 74.4% 수율)을 얻었다.

[4169]

단계 B: *N*-((*R*)-1-((*E*)-3-((*R*)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 874, 150 mg, 0.265 mmol), (*R*)-1-아세틸피롤리딘-2-카르브알데히드 (112 mg, 0.795 mmol), 피페리딘 (0.30 mL), AcOH (0.10 mL), 다이옥산 (10.0 mL) 및 4A 분자체 (0.50 g)의 용액을 N_2 하에 $100^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (48 mg, 26% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{37}H_{35}N_7O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 689.8; m/z 실측치, 690.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.29 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.92-6.61 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 4.33-3.90 (m, 3H), 3.88-3.48 (m, 3H), 3.26-2.81 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H),

2.11 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 5H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 2H).

[4170] 실시예 9: 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4171]

[4172] 단계 A: 벤질 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트. THF (40 mL) 및 물 (15 mL) 중의 벤질 2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-카르복실레이트 (5.00 g, 24.6 mmol)의 용액에, OsO₄ (62 mg, 0.25 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 *N*-옥사이드 (3.747 g, 31.98 mmol)를 첨가하여, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 EtOAc와 물에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (4.8 g, 82% 수율)을 얻었다.

[4173] 단계 B: 벤질 (4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-카르복실레이트. 벤질 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (4.8 g, 20 mmol), DCM (30 mL) 및 플루오르화테트라부틸암모늄 (2.645 g, 10.12 mmol)을 물 (30 mL) 중의 NaOH (9.00 g, 225 mmol)의 용액에 첨가하여, 혼합물을 55°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (0.96 g, 18% 수율)을 얻었다.

[4174] 단계 C: (4*aR*,7*aS*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-헥사하이드로-2*H*[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤. MeOH (10 mL) 중의 벤질 (4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-카르복실레이트 (0.96 g, 3.6 mmol) 및 Pd(OH)₂ (51 mg, 0.36 mmol)의 용액을 H₂ 하에 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켜, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (0.43 g, 91% 수율)을 얻었다.

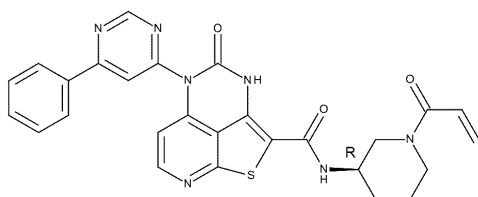
[4175] 단계 D: 메틸 (*E*)-4-[(4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-일]부트-2-에노에이트. (4*aR*,7*aS*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-헥사하이드로-2*H*[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤 (30 mg, 0.23 mmol)을 THF (10 mL)중의 메틸 (*E*)-4-브로모부트-2-에노에이트 (41 mg, 0.23 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (30 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 첨가하여, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (55 mg)을 얻어, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4176] 단계 E: (*E*)-4-[(4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-일]부트-2-엔산. 포화 HCl 수용액 (4 M, 5 mL) 중의 메틸 (*E*)-4-[(4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-일]부트-2-에노에이트 (55 mg, 0.24 mmol)를 1시간 동안 환류 하에 반응시켰다. 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (55 mg)을 얻어, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4177] 단계 F: 5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-((*R*)-1-((*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-테트라하이드로-2*H*[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6(3*H*)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DMF (5 mL) 중의 (*R*)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 98) (120 mg, 0.24 mmol), (*E*)-4-[(4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-헥사하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*c*]피롤-6-일]부트-2-엔산 (51 mg, 0.24 mmol), HATU (119 mg, 0.312 mmol)의 용액을 실온에서 5분간 교반한 다음에, 다이아이소프로필에틸아민 (93 mg, 0.72 mmol)을 조금씩 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC 및 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (29 mg, 18% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₇H₃₈N₆O₆S에 대한 질량 계산치, 694.8; m/z 실측치, 695.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.79-6.60 (m, 2H), 6.07-6.03 (m, 1H), 4.17-3.89 (m, 5H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.61-3.32 (m, 5H), 3.20-

3.04 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H).

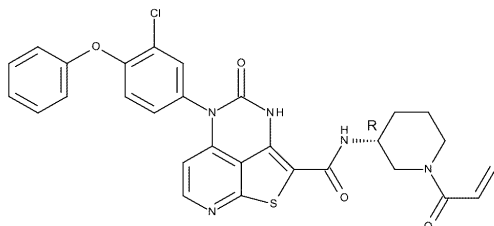
[4178] 실시예 685: *(R)*-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4179]

[4180] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 6-클로로피리미딘-4-아민 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페닐피리다진-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.34-9.27 (m, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 8.26-8.18 (m, 3H), 7.58-7.50 (m, 3H), 6.85-6.71 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.26-6.14 (m, 1H), 5.77-5.66 (m, 1H), 4.50-3.94 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H).

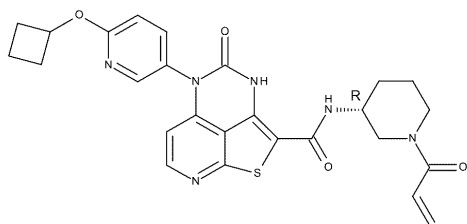
[4181] 실시예 686: *(R)*-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4182]

[4183] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 F에서 메틸 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 68)를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 574.1; m/z 실측치, 574.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.22-7.10(m, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.83-6.70 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 2H), 5.78-5.62 (m, 1H), 4.58-4.25 (m, 1H), 4.21-3.81 (m, 2H), 3.25-3.03 (m, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 1H).

[4184] 실시예 687: *(R)*-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



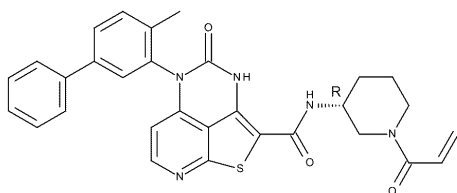
[4185]

[4186]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 6-(사이클로부톡시)피리딘-3-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실험치, 519.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 2H), 5.73 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H).

[4187]

실시예 688: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



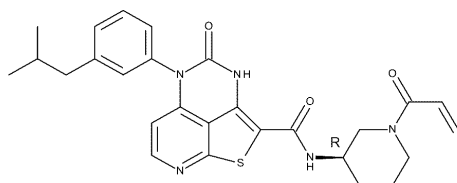
[4188]

[4189]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A (Pd/C 환원 단계 포함하지 않음)에서 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 4-브로모-1-메틸-2-니트로벤젠 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-5-페닐아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 537.6; m/z 실험치, 538.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32-8.18 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.89-6.60 (m, 1H), 6.28-6.10 (m, 1H), 6.06-5.96 (m, 1H), 5.79-5.61 (m, 1H), 4.63-4.22 (m, 1H), 4.21-3.84 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.75-1.44 (m, 2H).

[4190]

실시예 689: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



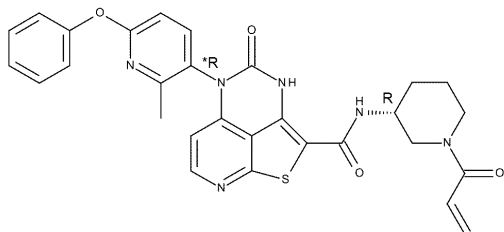
[4191]

[4192]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 1-브로모-3-니트로벤젠 및 아이소부틸보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, B 내지 I를 이용하여, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-아이소부틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 503.6; m/z 실험치, 504.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 8.30-8.23 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.53-3.94 (m, 3H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 6H).

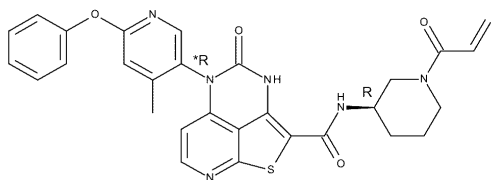
[4193] 실시예 10: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4194]

[4195] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 670)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 6.26 - 6.12 (m, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 4.64 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 3.90 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H).

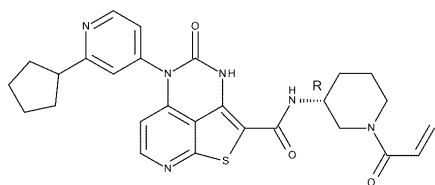
[4196] 실시예 691: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4197]

[4198] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*R 회전자에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.39 - 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (s, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.26 - 6.14 (m, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 4.59 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H).

[4199] 실시예 692: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



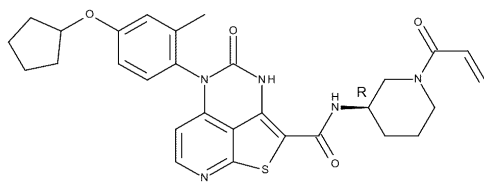
[4200]

[4201]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 사이클로펜텐-1-일보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-사이클로펜틸피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₈N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 516.6; *m/z* 실측치, 517.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.86-6.69 (m, 1H), 6.25-6.09 (m, 2H), 5.77-5.62 (m, 1H), 4.56-4.29 (m, 1H), 4.24-3.86 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.91-1.65 (m, 8H), 1.60-1.48 (m, 1H).

[4202]

실시예 693: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4203]

[4204]

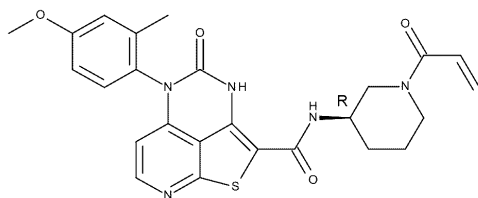
단계 A: 2-클로로-4-((4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)아미노)니코티노니트릴. -78°C에서 THF (10 mL) 중의 2-클로로-4-((4-하이드록시-2-메틸페닐)아미노)니코티노니트릴 (중간체 14, 500 mg, 1.93 mmol), 사이클로펜타올 (166 mg, 1.93 mmol) 및 PPh₃ (1.0 g, 3.8 mmol)의 용액에, DIAD (3.8 mL, 3.8 mmol)를 첨가하여, 하룻밤 동안 80°C로 가온시켰다. 반응물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고, DCM으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (220 mg, 35% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₈H₁₈ClN₃O에 대한 질량 계산치, 327.81; *m/z* 실측치, 328.1 [M+H]⁺.

[4205]

단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-((4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)아미노)니코티노니트릴을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₃₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 545.7; *m/z* 실측치, 546.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 및 CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.58-4.31 (m, 1H), 4.17-3.98 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 5H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H).

[4206]

실시예 694: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



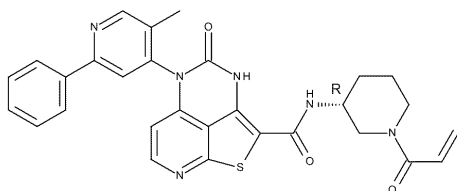
[4207]

[4208]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보닐트릴 대신에 4-메톡시-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 491.6; m/z 실측치, 492.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.24 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.27-6.13 (m, 1H), 6.06-5.96 (m, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.61-4.26 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H).

[4209]

실시예 695: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



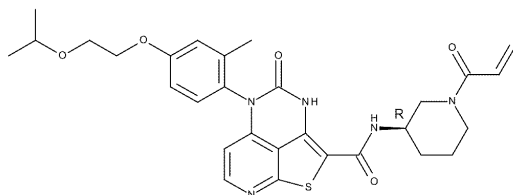
[4210]

[4211]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로-5-메틸피리딘-4-아민, DMAP, 아세트산 무수물 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-메틸-2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 538.6; m/z 실측치, 539.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 1H), 8.07-7.95 (m, 3H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.83-6.70 (m, 1H), 6.24-6.09 (m, 2H), 5.77-5.62 (m, 1H), 4.62-4.26 (m, 1H), 4.22-3.89 (m, 2H), 3.29-3.08 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H).

[4212]

실시예 696: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이소프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



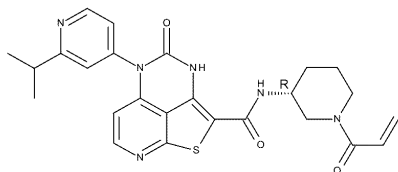
[4213]

[4214]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 2-아이소프로폭시에탄올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{33}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 563.7; m/z 실측치, 564.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 1H), 6.28-6.12 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.55-4.27 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.2, 6H).

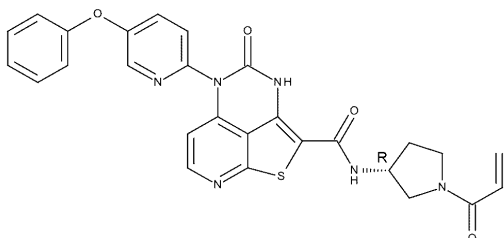
[4215] 실시예 697: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-아이소프로필피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4216]

[4217] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로-4-니트로-피리딘 및 2-아이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-아이소프로필피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 490.6; m/z 실측치, 491.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.86-6.70 (m, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 5.76-5.59 (m, 1H), 4.59-4.30 (m, 1H), 4.27-3.84 (m, 2H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

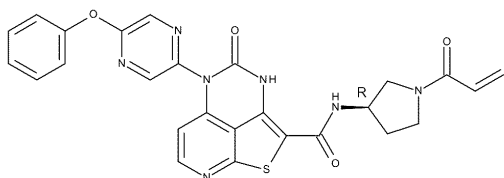
[4218] 실시예 698: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4219]

[4220] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 5-브로모-2-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실측치, 527.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (s, 1H), 8.55 - 8.21 (m, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 6.71 (m, 3H), 6.49 - 6.31 (m, 2H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 1H), 4.01 - 3.38 (m, 4H), 2.41 - 1.94 (m, 2H).

[4221] 실시예 699: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



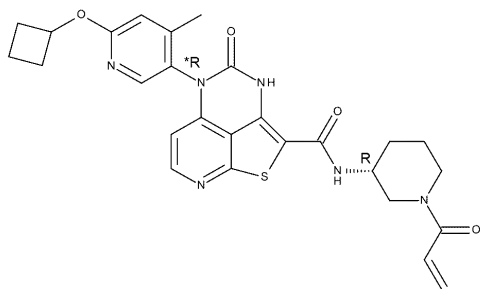
[4222]

[4223]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 5-브로모피라진-2-아민을 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-페녹시피라진-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5) 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₁N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 527.6; *m/z* 실측치, 528.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53-8.47 (m, 1H), 8.39-8.25 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 3H), 6.72-6.52 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.02-3.49 (m, 4H), 2.43-2.01 (m, 2H).

[4224]

실시예 700: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



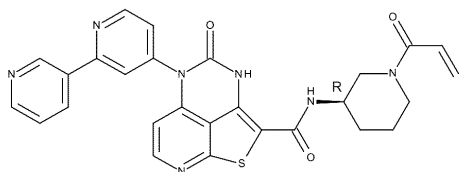
[4225]

[4226]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (**R* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, K₂CO₃ 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 사이클로부탄올 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Zn를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 532.6; *m/z* 실측치, 533.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 3.92 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 5H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H).

[4227]

실시예 701: (R)-5-([2,3'-바이피리딘]-4-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



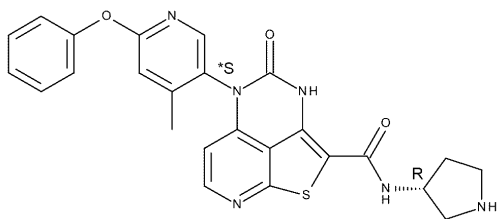
[4228]

[4229]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로피리딘-4-아민 및 3-피리딜보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-(3-피리딜)피리딘-4-아민

을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.27-9.23 (m, 1H), 8.95-8.90 (m, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.23-8.18 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.58-4.25 (m, 1H), 4.22-3.89 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H).

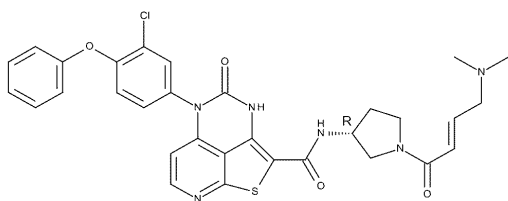
[4230] 실시예 702: (*R*)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4231]

[4232] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K_2CO_3 대신에 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트리아에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.60 - 8.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (s, 1H), 6.61 - 6.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 4H).

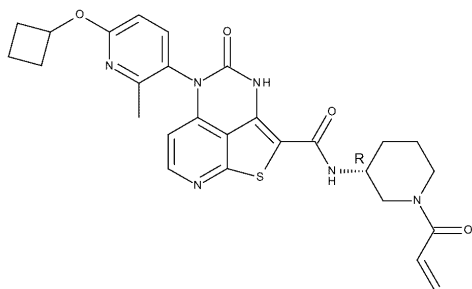
[4233] 실시예 703: (*R*,*E*)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-*N*-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-엔노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4234]

[4235] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-1-플루오로-4-니트로벤젠을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-엔노일 클로라이드 대신에 (*E*)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 및 HATU를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{29}ClN_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 617.1; m/z 실측치, 617.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21-8.13 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 6.51-6.40 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.02-3.51 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 6H), 2.23-2.08 (m, 1H).

[4236] 실시예 704: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



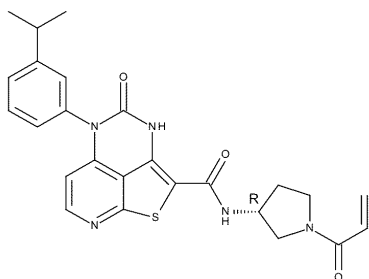
[4237]

[4238]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-5-니트로-6-피콜린 및 사이클로부탄올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Zn을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 532.6; *m/z* 실측치, 533.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 2H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 4.58 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H).

[4239]

실시예 705: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



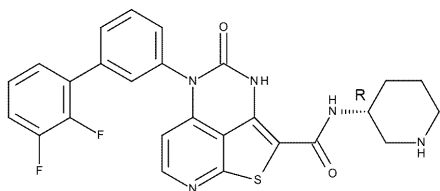
[4240]

[4241]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-아이소프로필아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 475.6; *m/z* 실측치, 476.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.68-6.54 (m, 1H), 6.32-6.23 (m, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 1H), 4.02-3.49 (m, 4H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.38-2.01 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 6H).

[4242]

실시예 706: (*R*)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4243]

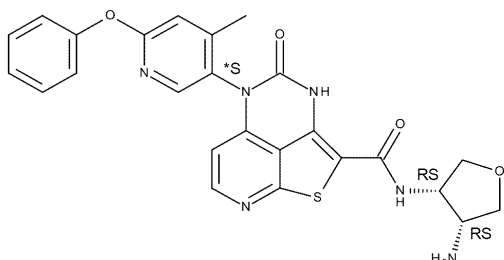
[4244]

표제 화합물을 실시예 498, 단계 A 내지 D에서와 같이 합성하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₁F₂N₅O₂S에 대한 질량

계산치, 505.5; m/z 실측치, 506.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (br, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.41-7.17 (m, 3H), 6.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.28- 3.25 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 2H).

[4245]

실시예 707: *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-아미노사이클로펜틸)-5-(*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



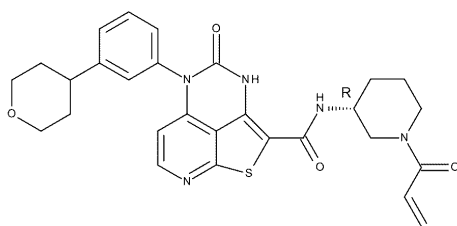
[4246]

[4247]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K_2CO_3 대신에 2-클로로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 시스-다이아미노테트라하이드로푸란, 1-프로판포스포산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 502.6; m/z 실측치, 503.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.09 - 8.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (s, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 3H).

[4248]

실시예 708: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



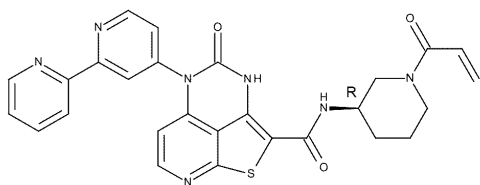
[4249]

[4250]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 C에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-테트라하이드로피란-4-일아닐린 (중간체 47)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 531.6; m/z 실측치, 532.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 6.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 3.92 (m, 4H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.66 (m, 6H), 1.65 - 1.52 (m, 1H).

[4251]

실시예 709: (*R*)-5-([2,2'-바이피리딘]-4-일)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4252]

[4253]

단계 A: 메틸 5-(2-클로로피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 E에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-클로로피리딘-4-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다.

[4254]

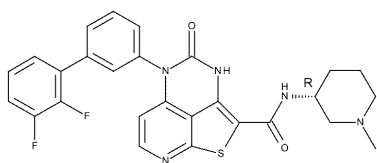
단계 B: 메틸 5-([2,2'-바이피리딘]-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트. DMF (10 mL) 중의 트라이메틸(2-피리딜)스탄난 (0.536 g, 2.22 mmol), 메틸 5-(2-클로로피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (0.80 g, 1.1 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.128 g, 0.111 mmol)의 용액을 N₂ 하에 탈가스하고, 85°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (0.50 g, 56% 수율)을 얻었다.

[4255]

단계 C: (R)-5-([2,2'-바이피리딘]-4-일)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₃S에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.94-8.81 (m, 1H), 8.65-8.58 (m, 1H), 8.52-8.44 (m, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 7.98-7.86 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 6.87-6.70 (m, 1H), 6.31-6.23 (m, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.57-4.22 (m, 1H), 4.22-3.89 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H).

[4256]

실시예 710: (R)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



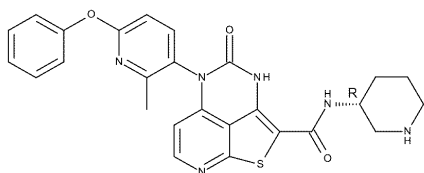
[4257]

[4258]

MeOH (5 mL) 중의 (R)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 706, 100 mg, 0.198 mmol) 및 포름알데히드 (0.5 mL, H₂O 중의 37 wt.%)의 용액에, NaBH(AcO)₃ (176 mg, 0.831 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃F₂N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 519.6; m/z 실측치, 520.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 3H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 5H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H).

[4259]

실시예 711: (R)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



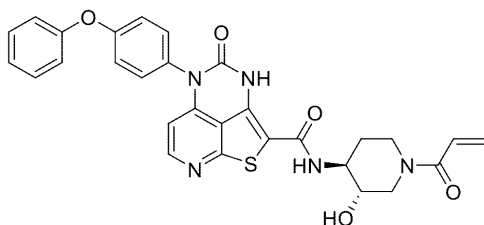
[4260]

[4261]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.01 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H).

[4262]

실시예 11: N-(트랜스-1-아크릴로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;



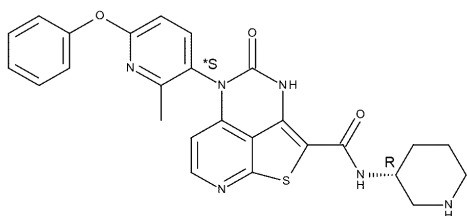
[4263]

[4264]

표제 화합물을 실시예 1, 단계 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 대신에, N-(트랜스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 615)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 (dq, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.09 (m, 5H), 6.63 (ddd, J = 26.2, 16.2, 10.9 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.20 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.63 (q, J = 16.6, 14.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 12.9 Hz, 1H).

[4265]

실시예 713: (R)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4266]

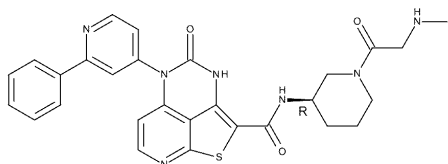
[4267]

표제 화합물을 실시예 662, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 4-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용한 다음에, 실시예 1에서 *S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A으로 처리하고, 단계 F에서 메틸 4-[2-메틸-N-(메틸카르바모일)-4-페녹시아닐리노]-3a,4-다이하이드로티아노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 대신에 메틸 5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에

tert-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₄N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 500.6; m/z 실측치, 501.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 2H).

[4268]

실시예 714: (R)-N-(1-(메틸글리실)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4269]

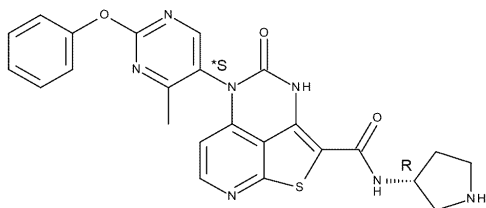
[4270]

표제 화합물을 실시예 662, 단계 A 내지 B에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 4-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용한 다음에, 실시예 1의 방법 1, 단계 F 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여 생성물을 처리하고, 단계 F에서 메틸 4-[2-메틸-N-(메틸카르바모일)-4-페녹시아닐리노]-3a,4-다이하이드로티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 대신에 메틸 4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에놀일 클로라이드 대신에 2-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]아세트산 (중간체 21) 및 HATU를 사용한 다음에, 포화 HCl 수용액 및 MeOH를 사용한 Boc-탈보호에 의해 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₇O₃S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83-8.76 (m, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.13-5.99 (m, 1H), 4.47-3.79 (m, 4H), 3.73-3.44 (m, 2H), 3.24-3.06 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 3H), 2.06-1.70 (m, 3H), 1.65-1.54 (m, 1H).

[4271]

실시예 715: (R)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



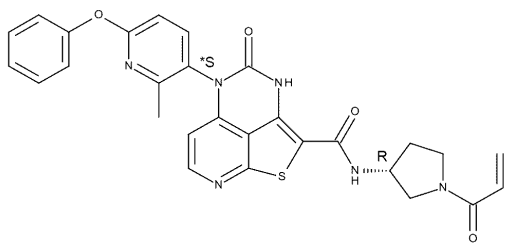
[4272]

[4273]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K₂CO₃ 대신에 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민, 다이메틸 글리신 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₄H₂₁N₇O₃S에 대한 질량 계산치, 487.5; m/z 실측치, 488.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.56 - 8.54 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.57 - 6.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H).

[4274]

실시예 716: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



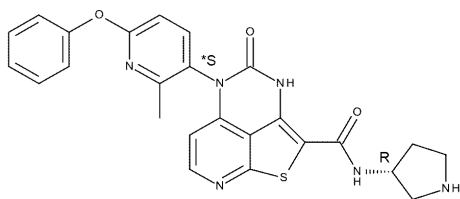
[4275]

[4276]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K_2CO_3 대신에 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드, DCM 및 트라이에틸아민 대신에 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트, 아세트니트릴 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.38 - 8.35 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 6.93 - 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.03 - 3.49 (m, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.23 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.19 - 2.04 (m, 1H).

[4277]

실시예 717: (R)-5-(S)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



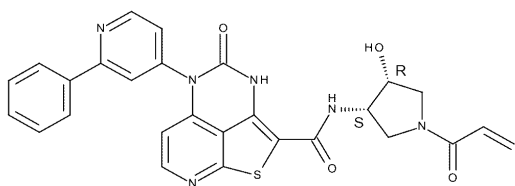
[4278]

[4279]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K_2CO_3 대신에 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.55 - 8.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.47 - 6.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 4H).

[4280]

실시예 718: N-((3*S*,4*R*)-1-아크틸로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



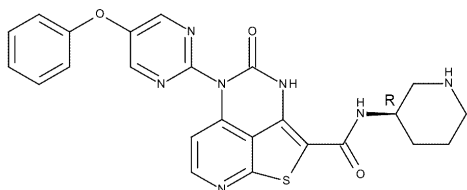
[4281]

[4282]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로피리딘-4-아민 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의

방법 1, 단계 C 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3S,4R)-3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 24)를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{22}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실험치, 527.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 4H), 6.63-6.52 (m, 1H), 6.33-6.23(m, 2H), 5.78-5.70(m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.05-3.52 (m, 4H).

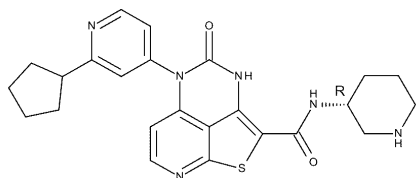
[4283] 실시예 719: (R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4284]

[4285] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K_2CO_3 대신에 5-브로모피리미딘-2-아민, *N,N*-다이메틸글리신 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 487.5; m/z 실험치, 488.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.71-8.67 (m, 2H), 8.39-8.35 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 3H), 6.35-6.31 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.88-1.66 (m, 2H).

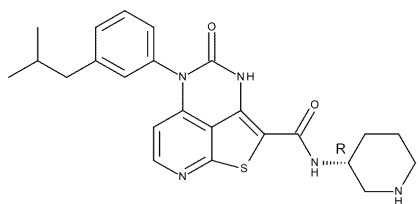
[4286] 실시예 720: (R)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4287]

[4288] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 사이클로펜텐-1-일보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-사이클로펜틸피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{26}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 462.6; m/z 실험치, 463.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73-8.66 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.58-3.47(m, 1H), 3.38-3.31(m, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.90-1.69 (m, 8H).

[4289] 실시예 721: (R)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



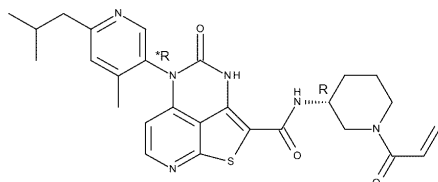
[4290]

[4291]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 1-브로모-3-니트로벤젠 및 아이소부틸보론산을 사용하여 제조하여, 3-아이소부틸아닐린을 얻었다. 이것에 이어서, 방법 1, 단계 C 내지 H에 의해, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-아이소부틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 449.6; m/z 실험치, 450.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.96-1.69 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 6H).

[4292]

실시예 722: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



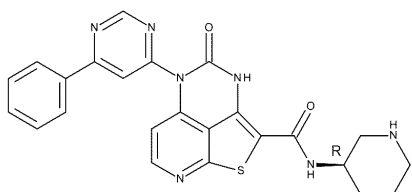
[4293]

[4294]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 83) 및 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실험치, 519.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 - 8.39 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (s, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.25 - 6.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.07 - 6.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.60 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 3.92 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 1H), 1.05 - 0.90 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 6H).

[4295]

실시예 723: (R)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4296]

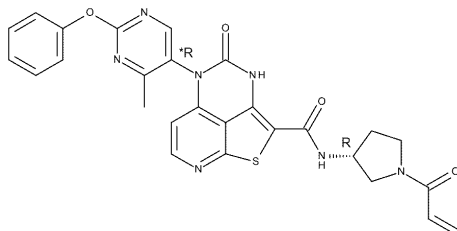
[4297]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 단계없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 6-클로로피리미딘-4-아민 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페닐피리미딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI):

C₂₄H₂₁N₇O₂S에 대한 질량 계산치, 471.5; m/z 실측치, 472.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.35-9.28 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.25-8.17 (m, 3H), 7.58-7.50 (m, 3H), 6.61-6.55 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H).

[4298]

실시예 724: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



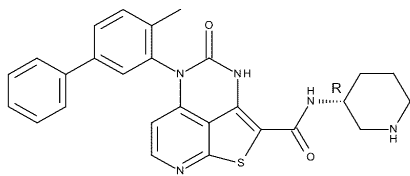
[4299]

[4300]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분리 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K₂CO₃ 대신에 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민, 2-(다이메틸아미노)아세트산 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5), 1-프로판포스포산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 6.68 - 6.55 (m, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 2H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 4.05 - 3.46 (m, 4H), 2.40 - 2.03 (m, 5H).

[4301]

실시예 725: (R)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



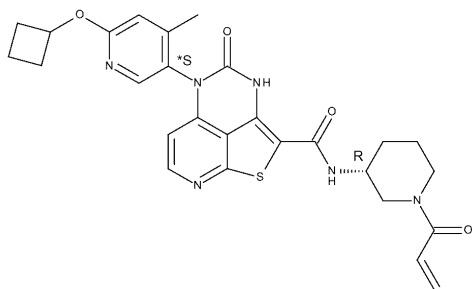
[4302]

[4303]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 4-브로모-1-메틸-2-니트로벤젠 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-5-페닐아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 483.6; m/z 실측치, 484.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28-8.16 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.01-5.92 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.96-2.72 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 2H).

[4304]

실시예 12: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



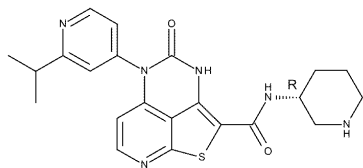
[4305]

[4306]

(*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 672)를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 AS-H 5 μ m 250*20mm, 이동상: 70% CO₂, 30% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 532.6; m/z 실측치, 533.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.58 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 3.91 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 5H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H).

[4307]

실시예 727: (*R*)-5-(2-아이소프로필피리딘-4-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



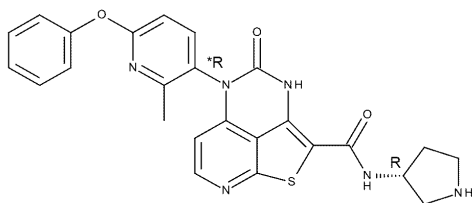
[4308]

[4309]

표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로-4-니트로피리딘 및 2-아이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-아이소프로필피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₂H₂₄N₆O₂S에 대한 질량 계산치, 436.5; m/z 실측치, 437.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32-4.21(m, 1H), 3.57-3.46(m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.01-2.90(m, 2H), 2.14-2.01(m, 2H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

[4310]

실시예 728: (*R*)-5-(**R*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



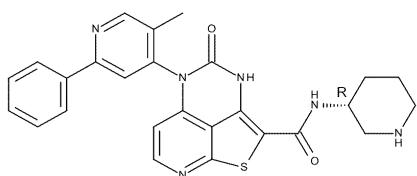
[4311]

[4312]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (**R* 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트리아에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-

카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.60 - 8.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.01 - 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.30 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H).

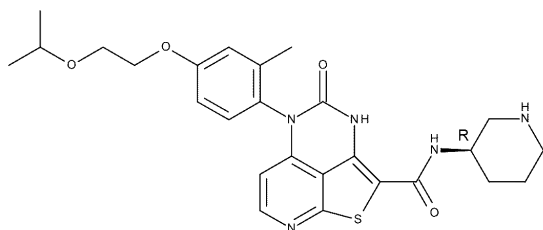
[4313] 실시예 729: (R)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4314]

[4315] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로-5-메틸피리딘-4-아민, 아세트산 무수물, DMAP 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-메틸-2-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 484.6; m/z 실측치, 485.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 6.20-6.12 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H).

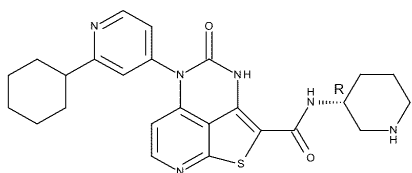
[4316] 실시예 730: (R)-5-(4-(2-아이소프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4317]

[4318] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 2-아이소프로폭시에탄올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{31}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 509.6; m/z 실측치, 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$, 6H).

[4319] 실시예 731: (R)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



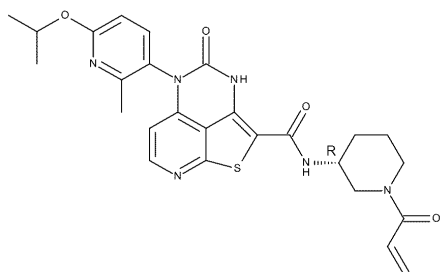
[4320]

[4321]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-사이클로헥실피리딘-4-아민 (실시예 677, 단계 A)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{28}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 476.6; m/z 실측치, 477.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $DMSO-d_6$): δ 8.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 1.97-1.63 (m, 9H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 1H).

[4322]

실시예 732: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



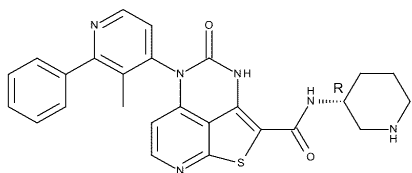
[4323]

[4324]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 6-플루오로-2-메틸-3-니트로피리딘 및 2-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Zn을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 520.6; m/z 실측치, 521.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 2H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 6.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.58 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 3.92 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 6H).

[4325]

실시예 733: (R)-5-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



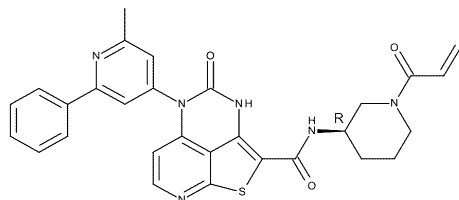
[4326]

[4327]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민 (중간체 48)을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 484.6; m/z 실측치,

485.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 6H), 6.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.00-2.88(m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.88 -1.73 (m, 2H).

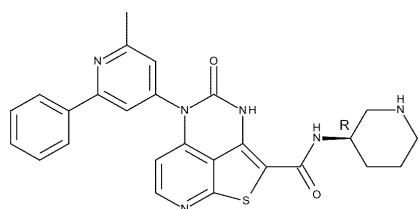
[4328] 실시예 734: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4329]

[4330] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로-6-메틸피리딘-4-아민, 아세트산 무수물 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-6-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 538.6; m/z 실험치, 539.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.52 -7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 6.83-6.70(m, 1H), 6.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.22-6.11 (m, 1H), 5.77-5.62 (m, 1H), 4.57-4.26 (m, 1H), 4.22-3.90 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.93-2.79(m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.78-1.62(m, 1H), 1.59-1.45(m, 1H).

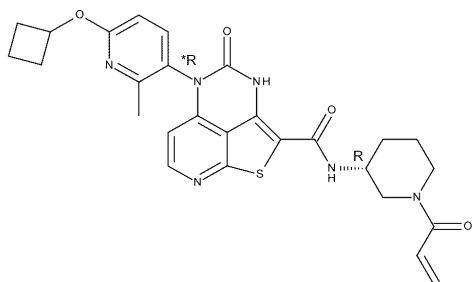
[4331] 실시예 735: (R)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4332]

[4333] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 2-클로로-6-메틸피리딘-4-아민, 아세트산 무수물 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-6-페닐피리딘-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 484.6; m/z 실험치, 485.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47-8.42(m, 1H), 8.40-8.27 (m, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.24 (m, 4H), 6.36-6.20 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 3H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.91-1.66 (m, 2H).

[4334] 실시예 13: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



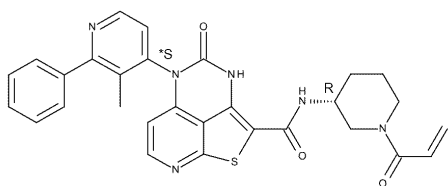
[4335]

[4336]

(*R*)-*N*-(1-(4-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 672)를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 AS-H 5 μ m 250*20mm, 이동상: 70% CO₂, 30% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 532.6; m/z 실측치, 533.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 6.20 (dd, *J* = 16.7, 4.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 4.61 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 3.91 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H).

[4337]

실시예 737: (*R*)-*N*-(1-(4-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



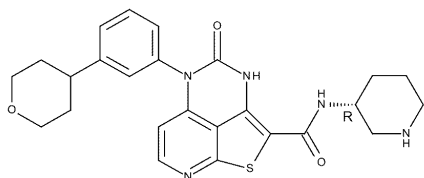
[4338]

[4339]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-메틸-2-페닐피리딘-4-아민 (중간체 48)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 538.6; m/z 실측치, 539.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 6H), 6.83-6.71 (m, 1H), 6.24-6.12 (m, 2H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.60 - 4.28 (m, 1H), 4.22-3.88 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.97- 2.80 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H).

[4340]

실시예 738: (*R*)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-5-(3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



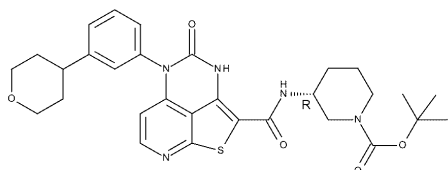
[4341]

[4342]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-테트라하이드로피란-4-일아닐린 (중간체 47)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 477.6; m/z 실측치, 478.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H),

6.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 3H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 6H).

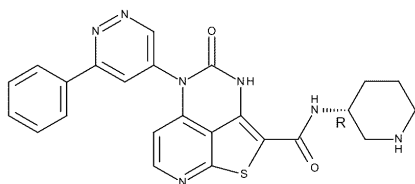
[4343] 실시예 739: (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



[4344]

[4345] 표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 3-테트라하이드로피란-4-일아닐린 (중간체 47)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{35}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 577.7; m/z 실측치, 578.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.01 - 2.73 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 5H), 1.68 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

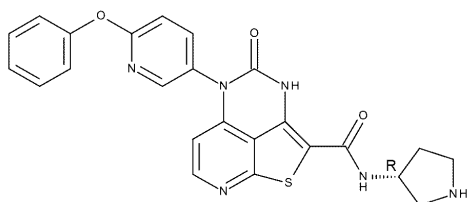
[4346] 실시예 740: (R)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4347]

[4348] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 Pd/C 환원없이 2-클로로-4-니트로피리딘 및 사이클로헥센-1-일보론산 대신에 6-클로로피리다진-4-아민 및 페닐보론산을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-페닐피리다진-4-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{21}N_7O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 471.5; m/z 실측치, 472.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.38-9.26 (m, 1H), 8.50-8.39 (m, 2H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 2H).

[4349] 실시예 741: (R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



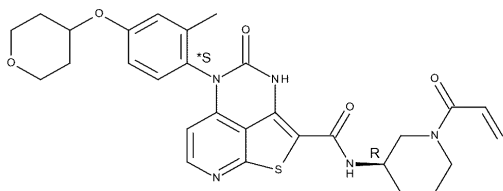
[4350]

[4351] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-5-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{20}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계

산치, 472.5; m/z 실측치, 473.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.46 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.26 (s, 6H), 5.98 (s, 1H), 4.74 (d, J = 71.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 5H), 2.18 (t, J = 61.7 Hz, 2H).

[4352]

실시예 742: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



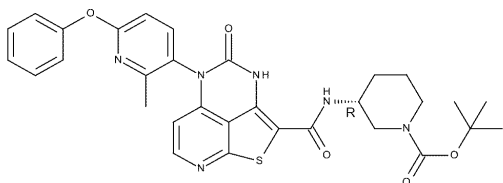
[4353]

[4354]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 D 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 D에서 2-클로로-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 대신에 2-클로로-4-(2-메틸-4-테트라하이드로피란-4-일옥시아닐리노)피리딘-3-카르보니트릴 (중간체 31)을 사용하고, *S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{31}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 561.7; m/z 실측치, 562.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 4H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H).

[4355]

실시예 743: (R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트.



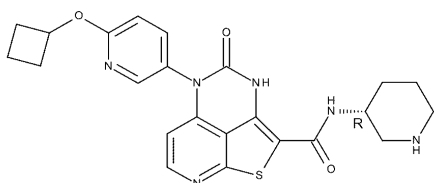
[4356]

[4357]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 600.7; m/z 실측치, 601.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.07 - 2.76 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[4358]

실시예 744: (R)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



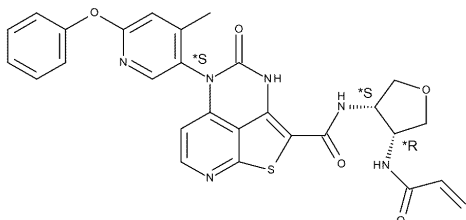
[4359]

[4360]

표제 화합물을 실시예 534, 단계 A 내지 B에 나타난 절차를 이용하여, 단계 A에서 3-사이클로부틸아닐린 대신에 6-(사이클로부톡시)피리딘-3-아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한

질량 계산치, 464.5; m/z 실측치, 465.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 4H).

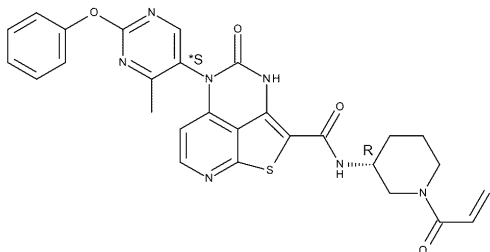
[4361] 실시예 14: *N*-((3*S*,4*R*)-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(*S*)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4362]

[4363] 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 IC 5 μm 250 $\times$ 21 mm, 이동상: 45% CO_2 , 55% EtOH)를 사용하여 실시예 668에 정제를 행하여, 단일 거울상 이성질체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 - 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 7.10 - 7.01 (s, 1H), 6.35 - 6.13 (m, 3H), 5.70 - 5.59 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (s, 3H).

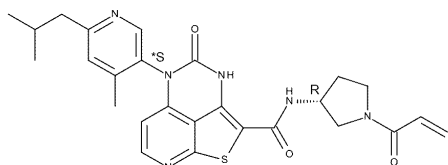
[4364] 실시예 746: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4365]

[4366] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 I (*S* 회전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 K_2CO_3 대신에 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민, 2-(다이메틸아미노)아세트산 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 및 트라이에틸아민 대신에 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 32.8, 16.8 Hz, 1H), 6.08 - 6.02 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.38 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

[4367] 실시예 747: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



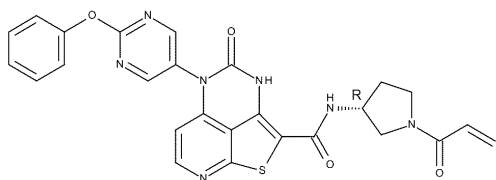
[4368]

[4369]

표제 화합물을 실시예 1, 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(*S*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 82) 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{28}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 504.6; m/z 실측치, 505.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 Mhz, $CDCl_3$): δ 10.74 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.50 - 6.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.97 - 5.91 (m, 1H), 5.70 (ddt, $J = 19.1, 9.9, 1.7$ Hz, 1H), 4.70 (dq, $J = 17.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.86 - 3.58 (m, 4H), 3.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.94 - 1.37 (m, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[4370]

실시예 748: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



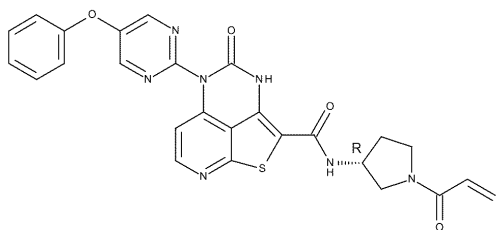
[4371]

[4372]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-클로로-5-니트로피리미딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, $DMSO-d_6$): δ 10.36 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.50 - 8.32 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 6.68-6.50 (m, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 6.19-6.06 (m, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.58-4.38 (m, 1H), 3.92 - 3.37 (m, 4H), 2.27 - 1.84 (m, 2H).

[4373]

실시예 749: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



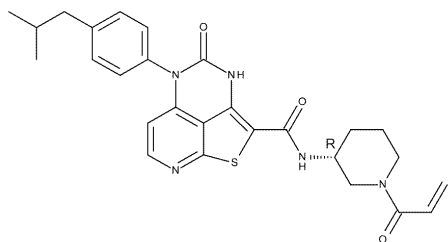
[4374]

[4375]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, K_2CO_3 및 DMF 대신에 5-브로모피리미딘-2-아민, *N,N*-다이메틸글리신, CuI, 다이옥산 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ 8.68 (s, 2H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 3H), 6.68-6.52 (m, 1H), 6.31-6.21 (m, 2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.02-3.52 (m, 4H), 2.40-2.00 (m,

2H).

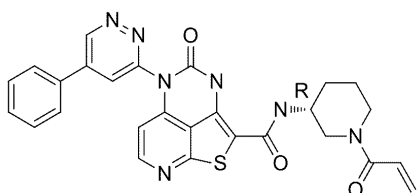
[4376] 실시예 750: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4377]

[4378] 표제 화합물을 실시예 677, 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 사이클로헥센-1-일보론산 및 2-클로로-4-니트로피리딘 대신에 아이소부틸보론산 및 1-브로모-4-니트로벤젠을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-아이소부틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 503.6; m/z 실측치, 504.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38-8.28 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.85-6.71 (m, 1H), 6.24-6.12 (m, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 4.61-3.89 (m, 3H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 6H)

[4379] 실시예 751: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4380]

[4381] 단계 A: 3-클로로-5-페닐피리다진. 3,5-다이클로로피리다진 (2.00 g, 13.4 mmol), 페닐보론산 (1.64 g, 13.4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (301 mg, 1.34 mmol), 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(다이-tert-부틸포스피노)페로센 (1.91 g, 33.6 mmol), KF (1.95 g, 33.6 mmol), 다이옥산 (50 mL) 및 물 (12 mL)의 용액을 N_2 하에 15시간 동안 환류 하에 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하여, 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (1.53 g, 59.8% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{10}H_7ClN_2$ 에 대한 질량 계산치, 190.63; m/z 실측치, 191.0 $[M+H]^+$.

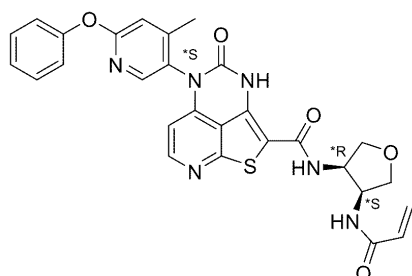
[4382] 단계 B: tert-부틸 (5-페닐피리다진-3-일)카르바메이트. 다이옥산 (30 mL) 중의 3-클로로-5-페닐피리다진 (1.53 g, 8.03 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (1.88 g, 16.1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.592 g, 0.803 mmol), Xphos (0.928 g, 1.61 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.538 g, 20.06 mmol)의 용액을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하여, 여과하였다. 여과액을 EtOAc와 물에 분배하고, 유기층을 수집하여, 물 및 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (0.96 g, 44% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{15}H_{17}N_3O_2$ 에 대한 질량 계산치, 271.31; m/z 실측치, 272.0 $[M+H]^+$.

[4383] 단계 C: 5-페닐피리다진-3-아민. tert-부틸 (5-페닐피리다진-3-일)카르바메이트 (0.96 g, 3.5 mmol), TFA (5 mL) 및 DCM (20 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 담황색 액체로서의 표제 화합물 (0.52 g, 86% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{10}H_9N_3$ 에 대한 질량 계산치, 171.20; m/z 실측치, 172.1

$[M+H]^+$.

[4384] 단계 D: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-페닐피리다진-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 525.6; m/z 실측치, 526.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 9.75-9.70 (m, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.78-6.68 (m, 1H), 6.33-6.28 (m, 1H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.52-4.15 (m, 1H), 4.12-3.89 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.85-2.64 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.53-1.35 (m, 1H).

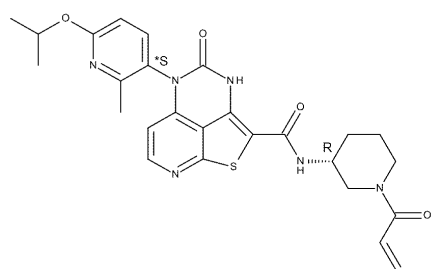
[4385] 실시예 15: N-((3R,4S)-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(4S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드



[4386]

[4387] 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 IC 5 μm 250 $\times$ 21 mm, 이동상: 45% CO_2 , 55% EtOH)를 사용하여 실시예 668에 정제를 행하여, 단일 거울상 이성질체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 - 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 7.09 - 7.01 (s, 1H), 6.34 - 6.12 (m, 3H), 5.70 - 5.60 (dd, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (s, 3H).

[4388] 실시예 753: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4S)-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

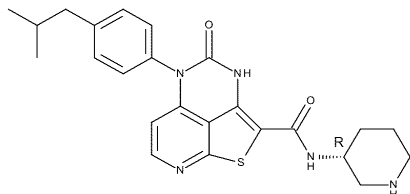


[4389]

[4390] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K_2CO_3 대신에 6-플루오로-2-메틸-3-니트로피리딘, 2-프로판올, 아세트니트릴 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Zn을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 520.6; m/z 실측치, 521.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59

(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 0.5H), 4.24 (dd, $J = 63.6, 12.6$ Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1.5H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.37 (dd, $J = 6.1, 2.8$ Hz, 6H).

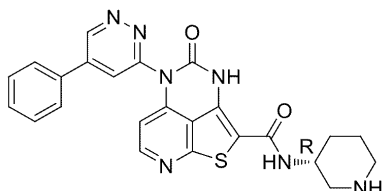
[4391] 실시예 754: (R)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4392]

[4393] 표제 화합물을 실시예 677의 단계 A에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 사이클로헥센-1-일보론산 및 2-클로로-4-니트로피리딘 대신에 아이소부틸보론산 및 1-브로모-4-니트로벤젠을 사용하고, 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H를 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-아이소부틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 449.6; m/z 실측치, 450.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.13-6.05 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 6H).

[4394] 실시예 755: (R)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4395]

[4396] 단계 A: tert-부틸 (5-페닐피리다진-3-일)카르바메이트. 다이옥산 (30 mL) 중의 3-클로로-5-페닐피리다진 (1.53 g, 8.03 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (1.88 g, 16.05 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) (0.59 g, 0.80 mmol), 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이아이스프로필바이페닐 (0.93 g, 1.6 mmol) 및 탄산세슘 (6.54 g, 20 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 여과하였다. 여과액을 EtOAc와 물에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정한 다음에, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜, 조생성물을 얻어, ISCO (헥산/EtOAc)로 정제하여, 담황색 고체로서의 순수한 생성물 (0.96 g, 44% 수율)을 얻었다.

[4397] 단계 B: tert-부틸 (2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)(5-페닐피리다진-3-일)카르바메이트. 플라스크에서 다이옥산 (20 mL) 중의 tert-부틸 (5-페닐피리다진-3-일)카르바메이트 (0.96 g, 3.5 mmol), 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보닐트릴 (1.216 g, 4.600 mmol), $Pd(OAc)_2$ (79 mg, 0.35 mmol), DPEphos (381 mg, 0.708 mmol), Cs_2CO_3 (2.30 g, 7.08 mmol)의 용액을 N_2 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (1.02 g, 70.7% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$ 에 대한 질량 계산치, 407.85; m/z 실측치, 352.2 (t -부틸기 제외) $[M+H]^+$.

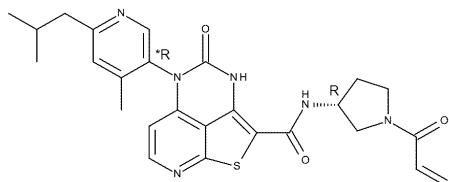
[4398] 단계 C: 메틸 3-아미노-4-((tert-부톡시카르보닐)(5-페닐피리다진-3-일)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트. 플라스크에서 다이옥산 (20 mL) 중의 tert-부틸

(2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)(5-페닐피리다진-3-일)카르바메이트 (1.02 g, 2.50 mmol), 메틸 2-메르캅토아세테이트 (0.398 g, 3.75 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.219 g, 3.715 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (1.05 g, 87.9% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 477.54; m/z 실측치, 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4399] 단계 D: 메틸 3-아미노-4-((5-페닐피리다진-3-일)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트. TFA (4 mL) 및 DCM (12 mL) 중의 메틸 3-아미노-4-((*tert*-부톡시카르보닐)(5-페닐피리다진-3-일)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (1.05 g, 2.20 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (0.79 g, 95% 수율)을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 377.42; m/z 실측치, 378.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4400] 단계 E: (*R*)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 E에서 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 대신에 메틸 3-아미노-4-((5-페닐피리다진-3-일)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 471.5; m/z 실측치, 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.74-9.70 (m, 1H), 8.87-8.80 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 3H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 6.14-6.10 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 4.00-3.40 (br, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H).

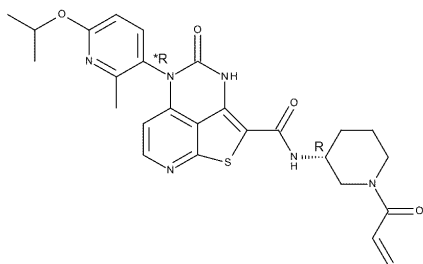
[4401] 실시예 756: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)*R*-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4402]

[4403] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 5-(*)*R*-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 83) 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 504.6; m/z 실측치, 505.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 1H), 6.32 - 6.24 (m, 1H), 6.03 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 0.5H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 0.5H), 2.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 6H).

[4404] 실시예 757: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)*R*-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4405]

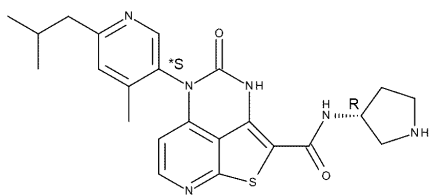
[4406]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K_2CO_3 대신에 6-플루오로-2-메틸-3-니트로피리딘, 2-프로판올, 아세트니트릴 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Zn을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 520.6;

m/z 실측치, 521.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 6.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 0.5H), 4.24 (dd, J = 61.0, 13.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1.5H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 6H).

[4407]

실시예 758: (R)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



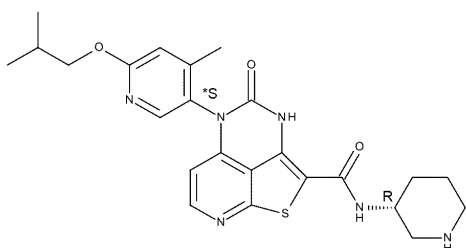
[4408]

[4409]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, DMF, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 6-브로모-4-메틸피리딘-3-아민, 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체, THF 및 브로모(아이소부틸)아연을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{26}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 450.6; m/z 실측치, 451.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 - 8.10 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 36.1 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.69-3.50 (m, 1H), 3.10 - 2.70 (m, 6H), 2.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.94 - 1.69 (m, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[4410]

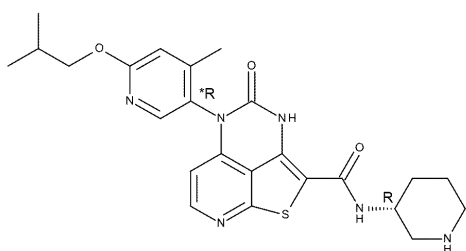
실시예 759: (R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4411]

[4412] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K₂CO₃ 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 2-메틸-1-프로판올, 아세트니트릴 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₈N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 480.6; m/z 실측치, 481.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 - 8.26 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.03 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 6H).

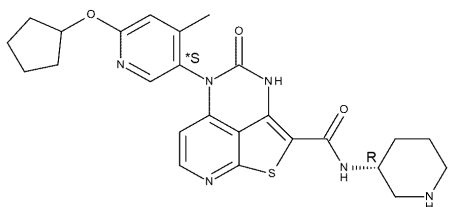
[4413] 실시예 760: (R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4414]

[4415] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K₂CO₃ 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 2-메틸-1-프로판올, 아세트니트릴 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₈N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 480.6; m/z 실측치, 481.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.77 (dtd, *J* = 27.2, 9.1, 8.3, 3.8 Hz, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.03 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 6H).

[4416] 실시예 761: (R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



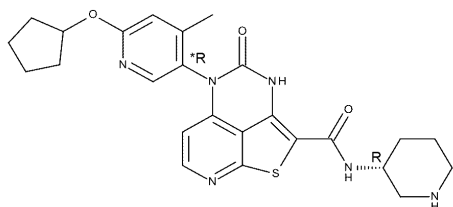
[4417]

[4418] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀 및 K₂CO₃ 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 사이클로펜탄올 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₈N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 492.6;

m/z 실측치, 493.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.42 (tt, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 4.13 (ddq, J = 9.3, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 3H), 2.13 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.92 - 1.53 (m, 10H).

[4419]

실시예 762: (R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4420]

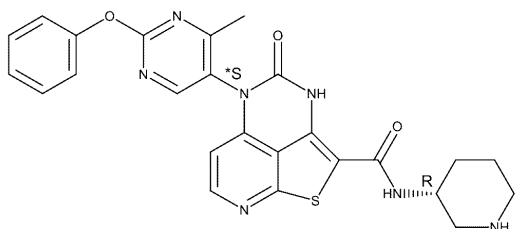
[4421]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 사이클로펜탄올 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{25}H_{28}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 492.6;

m/z 실측치, 493.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.47 - 6.42 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.42 (tt, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.13 (tp, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (qdd, J = 9.1, 7.3, 6.0, 3.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 7H), 1.69 - 1.51 (m, 3H).

[4422]

실시예 763: (R)-5-(*)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



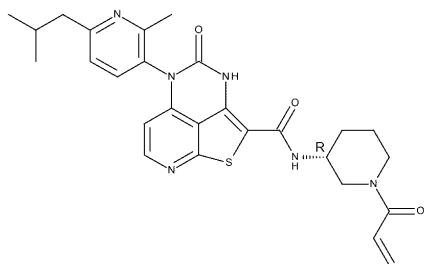
[4423]

[4424]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, DMF 및 K_2CO_3 대신에 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민, CuI, *N,N*-다이메틸글리신 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{23}N_7O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 501.6; m/z 실측치, 502.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 - 8.32 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 5H), 3.11 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.87 (dtd, J = 21.8, 11.7, 5.3 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.80 (ddt, J = 17.5, 14.0, 5.8 Hz, 3H).

[4425]

실시예 764: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



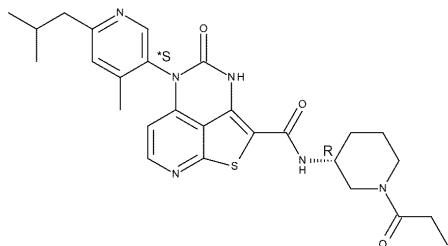
[4426]

[4427]

표제 화합물을 방법 1, 단계 A, C 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, DMF, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 6-브로모-2-메틸피리딘-3-아민, 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐 (ii)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체, THF 및 브로모(아이소부틸)아연을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), PYOXIM 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 1H), 6.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 92.3, 12.9 Hz, 1H), 4.22 - 3.91 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.90 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 0.99 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 6H).

[4428]

실시예 765: (R)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4429]

[4430]

단계 A: (R)-5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, DMF, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 6-브로모-4-메틸피리딘-3-아민, 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체, THF 및 브로모(아이소부틸)아연을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스포산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다.

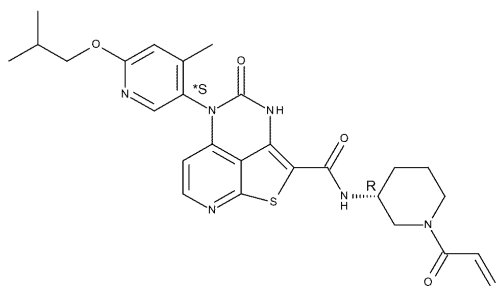
[4431]

단계 B: (R)-5-(*)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드, 프로파노일 프로파노에이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{32}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 520.7; m/z 실측치, 521.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.55 (s, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.96 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.32 (m, 5H), 2.98 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 8H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[4432]

실시예 766: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이

하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4433]

[4434]

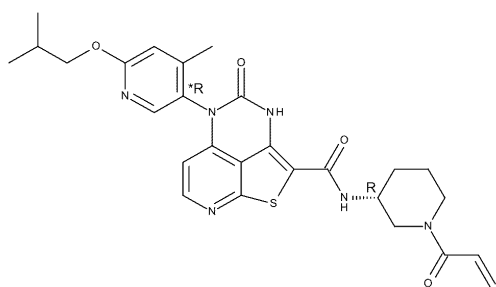
단계 A: (R)-5-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K₂CO₃ 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 2-메틸-1-프로판올, 아세트 니트릴 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다.

[4435]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 534.6; m/z 실측치, 535.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 - 6.58 (m, 2H), 6.32 (dd, *J* = 35.3, 16.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.09 (tdd, *J* = 17.6, 11.5, 5.2 Hz, 5H), 2.69 (s, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 6H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[4436]

실시예 767: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4437]

[4438]

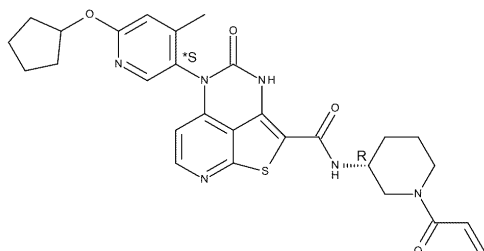
단계 A: (R)-5-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)를 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K₂CO₃ 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 2-메틸-1-프로판올, 아세트니트릴 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다.

[4439]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르

복스아미드, 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 534.6; m/z 실측치, 535.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.49 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 7H), 1.79 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 6H).

[4440] 실시예 768: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

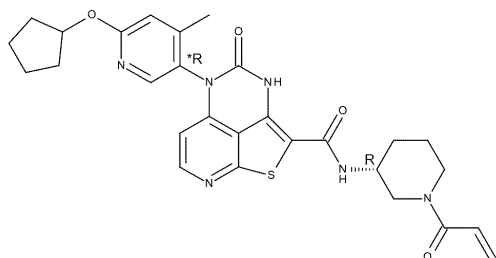


[4441]

[4442] 단계 A: (R)-5-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회 전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 사이클로펜탄올 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다.

[4443] 단계 B: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 546.7; m/z 실측치, 547.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.41 (tt, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 5H), 1.82 (dtt, J = 15.5, 9.0, 6.3 Hz, 5H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

[4444] 실시예 769: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4445]

[4446] 단계 A: (R)-5-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회 전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀 및 K_2CO_3 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘, 사이클로펜탄올 및 Cs_2CO_3 를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-

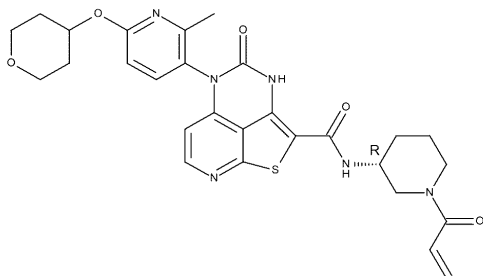
1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다.

[4447]

단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(6-(사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (*R*)-5-(6-(사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로프-2-에노일 프로프-2-에노에이트 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 546.7; *m/z* 실측치, 547.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.29 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 33.7 Hz, 2H), 6.39 - 6.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 5.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.52 - 5.19 (m, 1H), 4.40 - 3.95 (m, 3H), 3.48 - 3.26 (m, 2H), 2.16 - 1.91 (m, 5H), 1.82 (dtt, *J* = 15.5, 9.0, 6.3 Hz, 5H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

[4448]

실시예 770: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



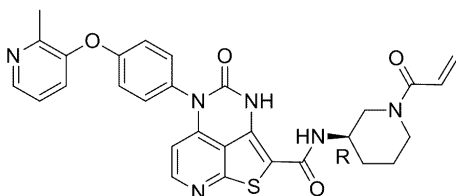
[4449]

[4450]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔, 페놀, DMF 및 K₂CO₃ 대신에 2-플루오로-5-니트로-6-피콜린, 테트라하이드로-4-피라놀, 아세토니트릴 및 Cs₂CO₃를 사용하고, 단계 B에서 Fe 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), PYOXIM 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₃₀N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 562.6; *m/z* 실측치, 563.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.82 - 5.70 (m, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 4H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 1H).

[4451]

실시예 771: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4452]

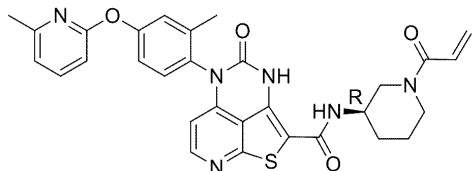
[4453]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로니트로벤젠 및 2-메틸피리딘-3-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS

(ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ 8.35-8.23 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.56-4.27 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H).

[4454]

실시예 772: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



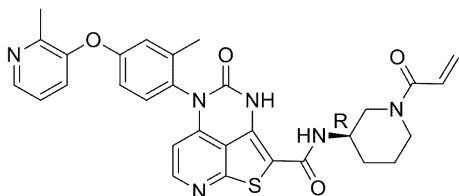
[4455]

[4456]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-아미노-3-메틸페놀 및 2-플루오로-6-메틸피리딘을 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 568.6; m/z 실측치, 569.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ 8.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.88-6.71 (m, 2H), 6.23-6.06 (m, 2H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.59-4.28 (m, 1H), 4.25-3.86 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.77-1.48 (m, 2H).

[4457]

실시예 773: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



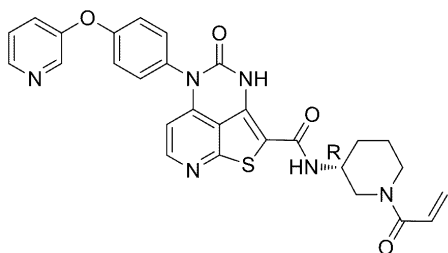
[4458]

[4459]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 2-메틸피리딘-3-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/ H_2O 및 NH_4Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 568.6; m/z 실측치, 569.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.86-6.72 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.57-4.25 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H).

[4460]

실시예 774: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



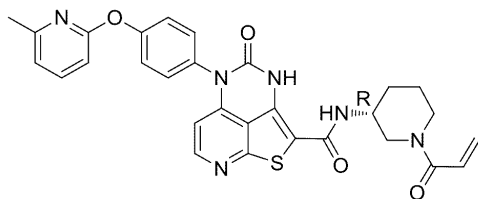
[4461]

[4462]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로니트로벤젠 및 3-하이드록시피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH_4Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU, DMF 및 트라이에틸아민 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), 1-프로판포스폰산 무수물, DCM 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.18 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 - 6.72 (m, 1H), 6.14 - 6.08 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.53 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.16 - 2.96 (m, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H).

[4463]

실시예 775: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



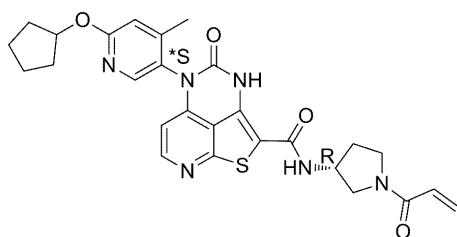
[4464]

[4465]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-아미노페놀 및 2-플루오로-6-메틸피리딘을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 C에서 2-메틸-4-페독시아닐린 대신에 4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 6.91-6.70 (m, 2H), 6.34-6.16 (m, 2H), 5.87-5.66 (m, 1H), 4.66-3.86 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.04-2.79 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.82-1.53 (m, 2H).

[4466]

실시예 776: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4467]

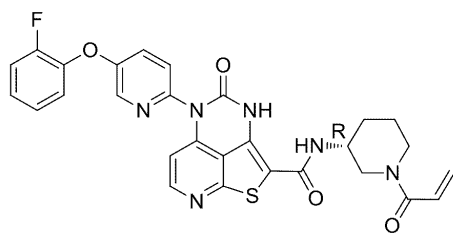
[4468]

단계 A: (*R*)-5-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티

아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회 전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 사이클로펜탄올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, 트라이에틸아민, HATU 및 DMF 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트, 다이아이소프로필에틸아민, DCM 및 1-프로판포스폰산 무수물을 사용하여 제조하였다.

[4469] 단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (*R*)-5-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 아크틸산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 532.6; *m/z* 실측치, 533.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 1H), 8.32 (ddd, *J* = 5.2, 4.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 - 6.29 (m, 2H), 6.03 (dd, *J* = 6.4, 5.5 Hz, 1H), 5.69 (ddd, *J* = 19.3, 9.7, 2.5 Hz, 1H), 5.41 (td, *J* = 5.9, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 3.84 - 3.56 (m, 4H), 3.46 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.64 (dtq, *J* = 7.7, 5.4, 2.8, 2.1 Hz, 2H).

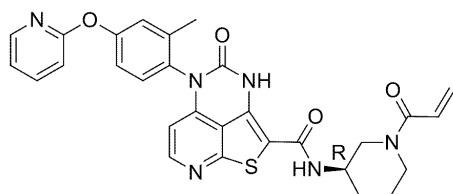
[4470] 실시예 777: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(5-(2-플루오로페녹시)피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4471]

[4472] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 5-브로모-2-니트로피리딘 및 2-플루오로페놀을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-(2-플루오로페녹시)피리딘-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₃FN₆O₄S에 대한 질량 계산치, 558.6; *m/z* 실측치, 559.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.42-8.39 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 4H), 6.89-6.72 (m, 1H), 6.27-6.16 (m, 2H), 5.81-5.67 (m, 1H), 4.57-4.31 (m, 1H), 4.21-3.91 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H).

[4473] 실시예 778: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



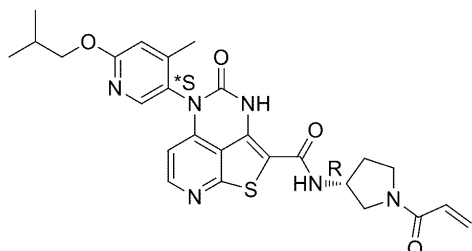
[4474]

[4475] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로피리딘 및 4-아미노-3-메틸페놀을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, a단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; *m/z* 실

측치, 555.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.21-8.13 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.24-7.19(m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.26-6.13 m, 2H), 5.77-5.68 (m, 1H), 4.56-4.25 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 1H), 3.01-2.82(m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H).

[4476]

실시예 779: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4477]

[4478]

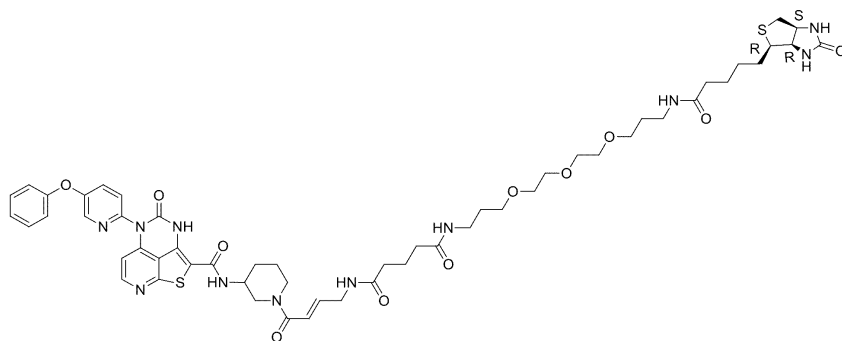
단계 A: (R)-5-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-메틸-1-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4479]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 아크릴산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 520.6; m/z 실측치, 521.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 - 6.33 (m, 2H), 6.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.70 (ddd, *J* = 14.0, 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 7H), 2.18 - 2.01 (m, 6H), 1.03 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 6H).

[4480]

실시예 780: N¹-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나테실)-N⁵-((E)-4-옥소-4-(3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)글루타르아미드.



[4481]

[4482]

단계 A: (R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 5-브로모-2-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이

트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4483] 단계 B: (*E*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-엔산. (*E*)-4-아미노부트-2-엔산 (612 mg, 6.05 mmol)를 포함하는 둥근 바닥 플라스크에, (Boc)₂O (2.643 g, 12.11 mmol), Na₂CO₃ (1.674 g, 12.11 mmol), THF (30 mL) 및 물 (15 mL)을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 LiOH 수용액으로 pH = 9로 조절하여, EtOAc로 추출하였다. 수층을 1 M HCl 수용액으로 pH = 3으로 조절하여, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 농축 건조시켜, 표제 화합물 (1.10 g, 90.3% 수율)을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4484] 단계 C: (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 무수 DMF 중의 (*R*)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (187 mg, 0.358 mmol), (*E*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-엔산 (72.0 mg, 0.358 mmol), HATU (163 mg, 0.429 mmol) 및 트라이에틸아민 (109 mg, 1.07 mmol)의 용액을 실온에서 20분간 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체를 얻었다. 고체를 6.0 M HCl 수용액으로 희석하여, 실온에서 10분간 교반한 다음에, 농축 건조시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물 (156 mg, 67.9% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 569.63; m/z 실측치, 570.3 [M+H]⁺.

[4485] 단계 D: *tert*-부틸 (3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)카르바메이트. DCM (150 mL) 중의 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-다이일))비스(옥시))비스(프로판-1-아민) (10 g, 45 mmol) 및 트라이에틸아민 (4.6 g, 45 mmol)의 용액에, 빙욕에서 냉각된 DCM (100 mL) 중의 (Boc)₂O (5.0 g, 23 mmol)의 용액을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용액을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 오일로서의 표제 화합물 (5.976 g, 82.00% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₁₅H₃₂N₂O₅에 대한 질량 계산치, 320.42; m/z 실측치, 321.2 [M+H]⁺.

[4486] 단계 E: *tert*-부틸 (15-옥소-19-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나테실)카르바메이트. 무수 DMF (50 mL) 중의 5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)펜탄산 (4.0 g, 16 mmol), HATU (7.5 g, 20 mmol) 및 트라이에틸아민 (3.3 g, 33 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. *tert*-부틸 (3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)카르바메이트 (5.976 g, 18.65 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (5.8 g, 65% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₄₆N₄O₇S에 대한 질량 계산치, 546.72; m/z 실측치, 547.4 [M+H]⁺.

[4487] 단계 F: *N*-(3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)펜탄아미드. MeOH 중의 5 M HCl (30 mL) 중의 *tert*-부틸 (15-옥소-19-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나테실)카르바메이트 (5.8 g, 11 mmol)의 용액을 50°C에서 농축 건조시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물 (5.2 g, 100% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₀H₃₈N₄O₅S에 대한 질량 계산치, 446.61; m/z 실측치, 447.3 [M+H]⁺.

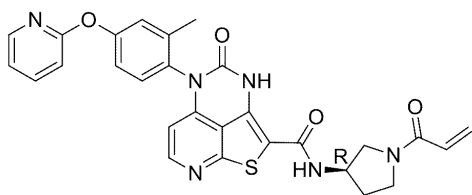
[4488] 단계 G: 메틸 5,21-다이옥소-25-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-오에이트. 무수 DMF (50 mL) 중의 5-메톡시-5-옥소펜탄산 (1.57 g, 10.8 mmol), HATU (4.91 g, 12.9 mmol) 및 트라이에틸아민 (4.35 g, 43.1 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. *N*-(3-(2-(2-(3-아미노프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)펜탄아미드 (5.2 g, 11 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (3.3 g, 53% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₄₆N₄O₈S에 대한 질량 계산치, 574.73; m/z 실측치, 575.3 [M+H]⁺.

[4489] 단계 H: 5,21-다이옥소-25-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-산. 실온에서 *i*PrOH:H₂O (7:3, 108 mL) 중의 메틸 5,21-다이옥소-25-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-오에이트 (3.3 g, 5.7 mmol) 및 CaCl₂ (9.6 g, 86 mmol)의 용액에, 0.5 M NaOH (14 mL)를 첨가하였다.

5시간 후에, 반응물을 5 M HCl 수용액으로 중화시키고, DCM (3 × 100 mL)으로 추출하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 점성 폼으로서의 표제 화합물 (2.0 g, 42% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₄₄N₄O₈S에 대한 질량 계산치, 560.70; m/z 실측치, 561.3 [M+H]⁺.

[4490] 단계 1: *N*¹-(15-옥소-19-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나테실)-*N*⁵-((*E*)-4-옥소-4-(3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)글루타르아미드. 무수 DMF (10 mL) 중의 5,21-다이옥소-25-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-옥소헥사하이드로-1*H*-티에노[3,4-*d*]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자헨타코산-1-산 (230 mg, 0.41 mmol), HATU (156 mg, 0.411 mmol) 및 트라이에틸아민 (55 mg, 0.55 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. (*R,E*)-*N*-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (156 mg, 0.411 mmol)를 첨가하여, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (102 mg, 33.2% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₅₄H₆₉N₁₁O₁₁S₂에 대한 질량 계산치, 1112.3; m/z 실측치, 1112.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.37 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.75-6.64 (m, 1H), 6.61-6.48(m, 1H), 6.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.63 - 3.42 (m, 12H), 3.27 - 3.10 (m, 6H), 2.96-2.82(m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.32-2.12 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.46 (m, 11H), 1.46 - 1.34 (m, 2H).

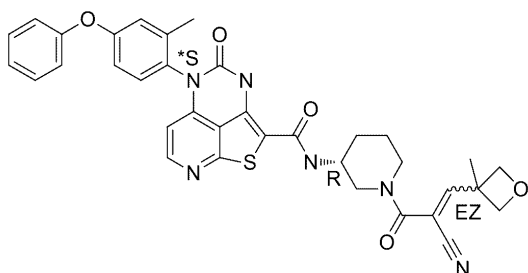
[4491] 실시예 781: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4492]

[4493] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로피리딘 및 4-아미노-3-메틸페놀을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.43-7.34(m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.10-7.04(m, 1H), 6.67-6.53(m, 1H), 6.32-6.19(m, 2H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.67- 4.60 (m, 1H), 4.03-3.50 (m, 4H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 1H).

[4494] 실시예 782: (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

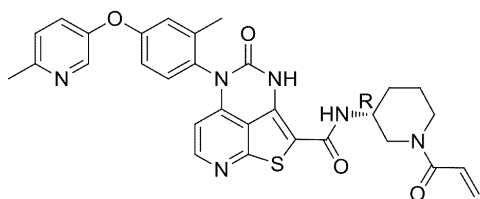


[4495]

[4496] 단계 A: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 98) (300 mg, 0.601 mmol), 2-시아노아세트산 (102 mg, 1.20 mmol), HATU (297 mg, 0.780 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 (155 mg, 1.20 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (225 mg, 66.2% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 566.63; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺.

[4497] 단계 B: (R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (70.0 mg, 0.124 mmol), 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드 (37 mg, 0.37 mmol), 피페리딘 (0.30 mL), AcOH (0.10 mL), 다이옥산 (5 mL) 및 4A 분자체 (0.3 g)의 용액을 N₂ 하에 100℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 E/Z 혼합물 (55 mg, 68% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 648.7; m/z 실측치, 649.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-6.79 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 1H), 4.75-3.55 (m, 8H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.80-1.56 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 1H).

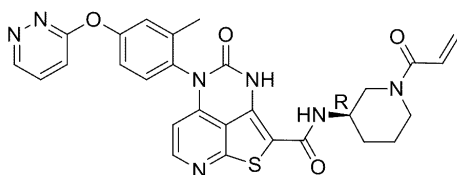
[4498] 실시예 783: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4499]

[4500] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 6-메틸피리딘-3-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노-1-피페리딘]프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 568.6; m/z 실측치, 569.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29-8.19 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.86-6.68 (m, 1H), 6.26-6.14 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.58-4.23 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H).

[4501] 실시예 784: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

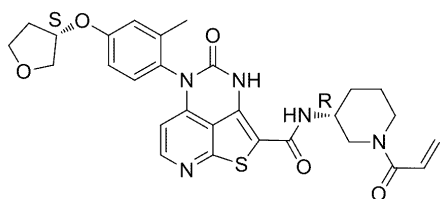


[4502]

[4503] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 3-메틸-4-니트로페놀을 사용하고, 단계 B에서 Fe,

EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 및 DMSO-d₆): δ 8.97-8.93 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.78-6.68 (m, 1H), 6.15-6.01 (m, 2H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.51-4.01 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H).

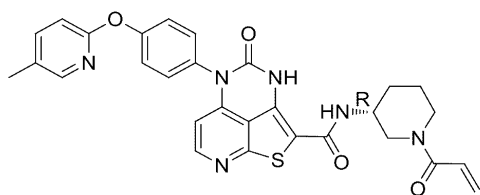
[4504] 실시예 785: N-((R)-1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4505]

[4506] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 (S)-테트라하이드로푸란-3-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH/THF (2:1)를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 (S)-2-메틸-4-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₉N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 547.6; m/z 실측치, 548.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.57-4.26 (m, 1H), 4.24-3.80 (m, 6H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H).

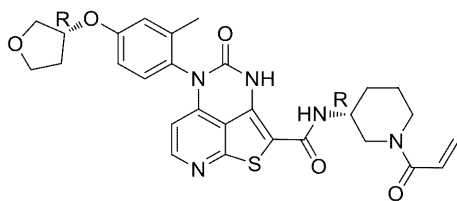
[4507] 실시예 786: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4508]

[4509] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 1-플루오로-4-니트로벤젠 및 6-메틸피리딘-3-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.33-8.22 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.22-6.13 (m, 2H), 5.78-5.64 (m, 1H), 4.55-4.26 (m, 1H), 4.23-3.88 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H).

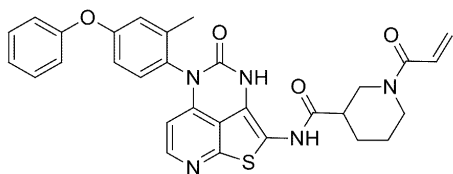
[4510] 실시예 787: *N*-((*R*)-1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4511]

[4512] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 및 (*R*)-테트라하이드로푸란-3-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 (*R*)-2-메틸-4-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₈H₂₉N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 547.6; *m/z* 실측치, 548.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.88-6.69 (m, 1H), 6.27-6.14 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 5.15-5.04 (m, 1H), 4.63-4.24 (m, 1H), 4.21- 3.80 (m, 6H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 5H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H).

[4513] 실시예 16: 1-아크틸로일-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드.

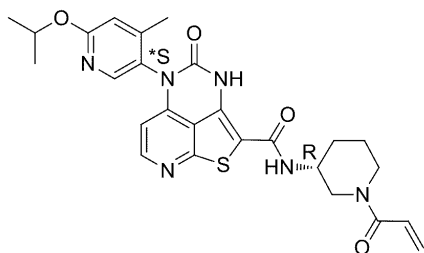


[4514]

[4515] 단계 A: *tert*-부틸 (5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)카르바메이트. 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 200 mg, 0.479 mmol)을 재증류된 염화티오닐 (0.50 mL)에서 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 염화티오닐을 감압 하에 제거하여, 잔류물을 건조 아세톤 (2 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켜, 아지드화나트륨 (500 mg, 7.69 mmol)을 교반하면서 적가하고, 용액을 10분간에 걸쳐서 20℃로 가온시켰다. 반응물을 물로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 *t*-부틸 알코올 (37.5 mL)에 용해시켜, 환류 하에 5시간 동안 가열시켰다. 반응물을 농축 건조시켜, 표제 화합물 (180 mg, 53.9% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₄N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 488.56; *m/z* 실측치, 489.0 [M+H]⁺.

[4516] 단계 B: 1-아크틸로일-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드. 표제 화합물을 *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 828), 아크틸산, HATU 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 553.6; *m/z* 실측치, 554.2 [M+H]⁺.

[4517] 실시예 789: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*S*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4518]

[4519]

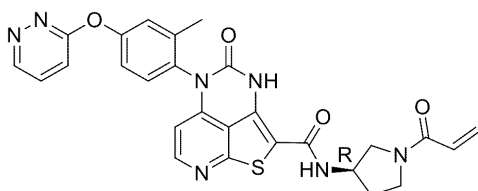
단계 A: (R)-5-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 (R)-1-Boc-3-아미노피페리딘, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다.

[4520]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드, 아크릴산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 520.6; m/z 실측치, 521.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.31 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 6H), 1.23 (dt, J = 26.2, 7.1 Hz, 1H).

[4521]

실시예 790: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



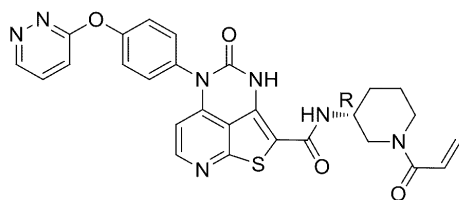
[4522]

[4523]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-아미노-3-메틸페놀 및 3,6-다이클로로피리다진을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.37 (s, 1H), 9.06-9.01 (m, 1H), 8.42-8.31 (m, 2H), 7.83-7.76 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.65-6.51 (m, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 4H), 2.24-1.95 (m, 5H).

[4524]

실시예 791: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



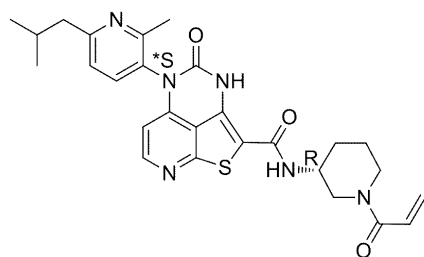
[4525]

[4526]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 4-니트로페놀을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(피리다진-3-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.98-8.94 (m, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.34-6.19 (m, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.55-4.27 (m, 1H), 4.21-3.90 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H).

[4527]

실시예 792: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4528]

[4529]

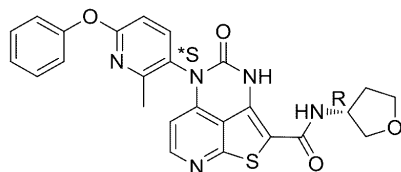
단계 A: 6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-아민. 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, 교반하면서 5-아미노-2-브로모-6-피콜린 (5.0 g, 27 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체 (550 mg, 0.668 mmol) 및 THF (27 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시킨 다음에, N₂ (3x)로 보충하였다. 그 다음에 2-메틸프로필아민 브로마이드 (THF 중의 0.5 M, 27 mL, 27 mmol)를 첨가하여, 3시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, NaHCO₃를 첨가하여, 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고, 물 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 베이지색 고체로서의 표제 화합물 (2.46 g, 56.0% 수율)을 얻었다.

[4530]

단계 B: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. 회전장에 이성질체를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 AS-H, 5 μm, 250 × 20 mm, 이동상: 65% CO₂, 35% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₃₀N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 128.2, 12.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 39.6, 11.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.05 (d, J = 47.2, 12.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6

Hz, 6H).

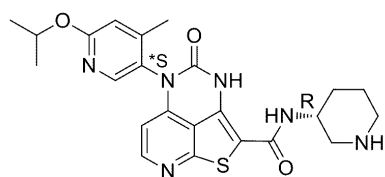
[4531] 실시예 793: (R)-5-(*S*)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4532]

[4533] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G (*S 회전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 (*R*)-테트라하이드로푸란-3-아민 하이드로클로라이드 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₁N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 487.5; m/z 실측치, 488.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.10 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.11 - 3.67 (m, 4H), 2.33 - 2.18 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 1H).

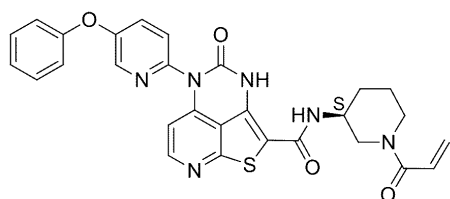
[4534] 실시예 794: (R)-5-(*S*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4535]

[4536] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장에 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 (*R*)-1-Boc-3-아미노피페리딘, 1-프로판포스폰산 무수물 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 466.6; m/z 실측치, 467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.10 (dd, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 2.84 (dtq, *J* = 24.2, 11.9, 6.1, 5.4 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (dtdd, *J* = 43.5, 12.8, 8.3, 4.1 Hz, 3H), 1.37 (dd, *J* = 13.6, 6.2 Hz, 6H).

[4537] 실시예 795: (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4538]

[4539] 단계 A: (S)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 5-브로모-2-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe

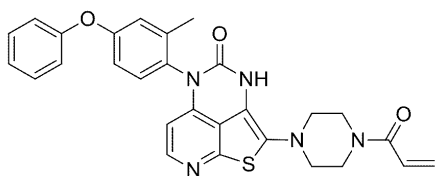
및 NH_4Cl 대신에 Pd/C 를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*S*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4540]

단계 B: (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 (*S*)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 및 아크릴산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 2H), 5.76-5.78 (m, 1H), 4.56-4.27 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H).

[4541]

실시예 796: 2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온.



[4542]

[4543]

단계 A: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온. 1-메틸-2-피롤리디논 (70 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) (7.0 g, 17 mmol)의 용액에, 아세트산 (559 mg, 3.35 mmol) 및 탄산칼륨 (695 mg, 5.03 mmol)을 첨가하여, 120°C에서 30분간 교반하였다. 반응물을 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 FFC로 정제하여, 표제 화합물 (6.0 g, 96% 수율)을 얻었다.

[4544]

단계 B: 2-클로로-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온. CHCl_3 (30 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (4.5 g, 12 mmol)의 용액에, *N*-클로로석신이미드 (1.61 g, 12.1 mmol)를 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 메탄올을 잔류물에 첨가하고, 용액을 여과하여, 침전물을 메탄올로 세정하고, 고 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물 (3.5 g, 71% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 408.87; m/z 실측치, 407.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4545]

단계 C: *tert*-부틸 4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르복실레이트. DMSO (5 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27, 700 mg, 1.72 mmol)의 용액에, 1-Boc-피페라진 (3.20 g, 17.2 mmol), Cu (22 mg, 0.34 mmol), 요오드화구리(I) (65 mg, 0.34 mmol) 및 인산칼륨 (1.09 g, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 120°C에서 2.5시간 동안 조사하였다. 반응물을 시트르산 (100 mL, 수중의 4 M)에 부어, DCM (3 × 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시켜, 잔류물을 분취용 역상 C-18 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (600 mg, 63% 수율)을 얻었다.

[4546]

단계 D: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온. EtOAc (5 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.08 mmol)의 용액에, 포화 HCl 수용액 (5 mL)을 첨가하여, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 수용액 (50 mL)에 부어, DCM (3 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수 (50 mL)로 세정하여, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 역상 C18 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (400 mg, 65% 수율)을 얻었다.

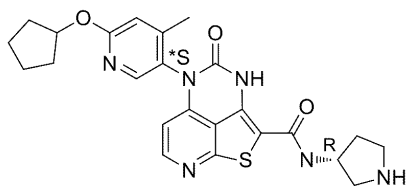
[4547]

단계 E: 2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온. 0°C에서 DCM (2 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (100 mg, 0.219 mmol), 아크릴산 (19 mg, 0.26 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민

(0.153 mL, 0.876 mmol)의 용액에, HATU (125 mg, 0.329 mmol)를 첨가하여, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 (50 mL)으로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (21.7 mg, 15.1% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 511.6; m/z 실측치, 512.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).

[4548]

실시예 797: (R)-5-(*)-(6-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



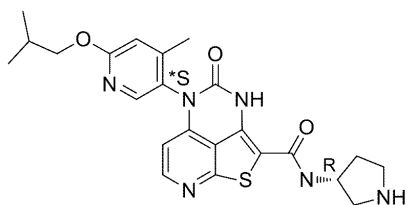
[4549]

[4550]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 사이클로펜탄올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, 트라이에틸아민, HATU 및 DMF 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트, 다이아이소프로필에틸아민, DCM 및 1-프로판포스폰산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₄H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 478.6; m/z 실측치, 479.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 3H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37 (dp, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.76 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 4H), 3.34 (dt, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 14.2, 11.3, 6.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.63 (dtd, J = 9.7, 7.6, 4.3 Hz, 2H).

[4551]

실시예 798: (R)-5-(*)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4552]

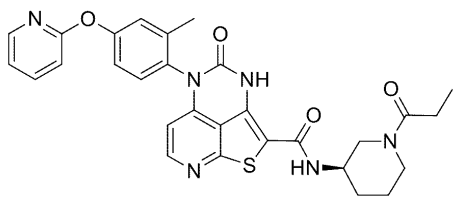
[4553]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-메틸-1-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 466.6; m/z 실측치, 467.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 8H), 3.31 (dtd, J = 11.4, 8.5, 7.7, 3.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.02 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 6H).

[4554]

실시예 799: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로

-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4555]

[4556]

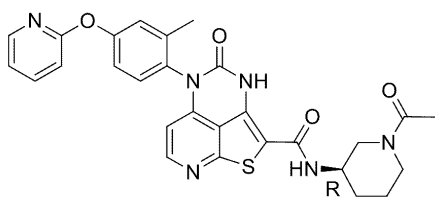
단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 및 C 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로피리딘 및 4-아미노-3-메틸페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4557]

단계 B: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로피온산 무수물 및 DIPEA를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.29-6.17 (m, 1H), 4.52-4.30 (m, 1H), 4.10 -3.82 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 3H).

[4558]

실시예 800: (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4559]

[4560]

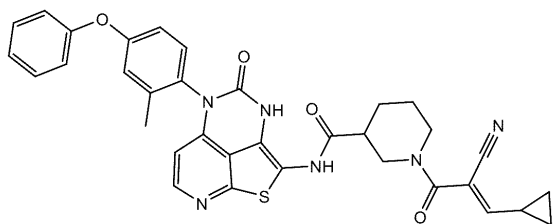
단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 및 C 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로피리딘 및 4-아미노-3-메틸페놀을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4561]

단계 B: (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 아세트산 무수물 및 DIPEA를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 542.6; m/z 실측치, 543.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36-8.28 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 4.54-4.26 (m, 1H), 4.08-3.78 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 6H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.73 -1.47 (m, 2H).

[4562]

실시예 801: (E)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드.



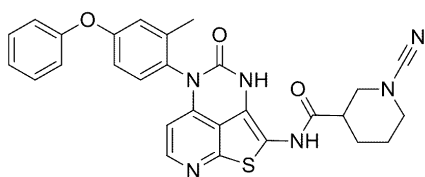
[4563]

[4564]

표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드 (실시예 828)를 사용하여 제조하였다.

[4565]

실시예 802: 1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드.



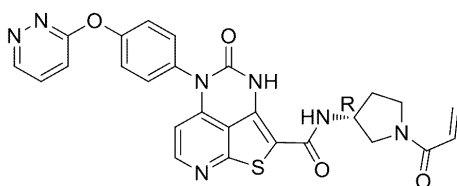
[4566]

[4567]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드 (실시예 828)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.25 - 10.22 (m, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H).

[4568]

실시예 803: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



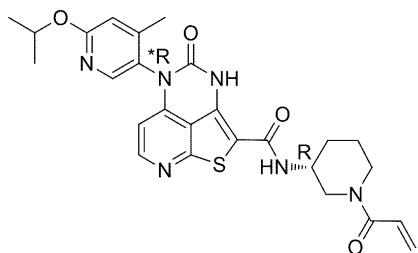
[4569]

[4570]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 4-니트로페놀을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/ H_2O 및 NH_4Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(피리다진-3-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{21}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 DMSO- d_6 (2:1)): δ 8.96-8.91 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.61-6.47 (m, 1H), 6.20-6.13 (m, 2H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.63-4.43 (m, 1H), 3.91-3.73 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 3H), 2.25-1.96 (m, 2H).

[4571]

실시예 804: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4572]

[4573]

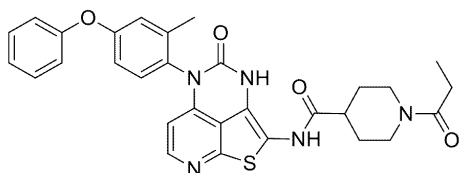
단계 A: (R)-5-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전 장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU, 트라이에틸아민 및 DMF 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스폰산 무수물, 다이아이소프로필에틸아민 및 DCM을 사용하여 제조하였다.

[4574]

단계 B: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 (R)-5-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 아크릴산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 520.6; m/z 실측치, 521.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.67 (d, J = 44.7 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.08 - 6.03 (m, 1H), 5.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.65 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.37 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.08 - 1.01 (m, 1H).

[4575]

실시예 805: N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-4-카르복스아미드.



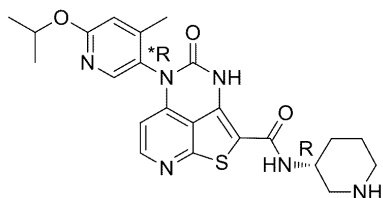
[4576]

[4577]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833) 및 프로피온산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-d₆): δ 10.24 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[4578]

실시예 806: (R)-5-(*)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



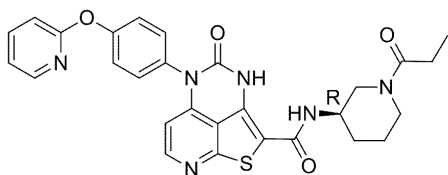
[4579]

[4580]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*R 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU, 트라이에틸아민 및 DMF 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 1-프로판포스포산 무수물, 다이아이소프로필에틸아민 및 DCM을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₃H₂₆N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 466.6; m/z 실측치, 467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.72 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.14 (ddp, *J* = 9.3, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.08 (dd, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 3H), 2.12 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.77 (dddd, *J* = 28.7, 13.8, 11.3, 7.2 Hz, 3H), 1.57 (dtd, *J* = 12.8, 6.3, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J* = 13.5, 6.2 Hz, 6H).

[4581]

실시예 807: (*R*)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4582]

[4583]

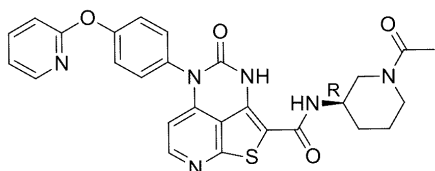
단계 A: (*R*)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 및 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-플루오로피리딘 및 4-아미노페놀을 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(피리딘-2-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4584]

단계 B: (*R*)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. DCM (5 mL) 중의 (*R*)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (200 mg)의 용액에, 트라이에틸아민 (83 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 프로피온산 무수물 (80 mg)을 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분간 교반시킨 다음에, 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하여, 농축시켰다. 조혼합물을 ISCO (MeOH/H₂O), 이어서 분취용 TLC (25/1 DCM/MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (130 mg, 85% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 542.6; m/z 실측치, 543.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.54-4.29 (m, 1H), 4.12-3.81 (m, 2H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 3H).

[4585]

실시예 808: (*R*)-*N*-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



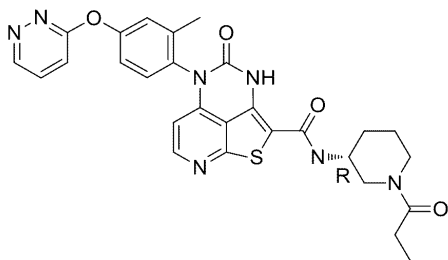
[4586]

[4587]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 페놀 및 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 2-플루오로피리딘 및 4-아미노페놀을 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(피리딘-2-일옥시)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 염화아세틸을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 528.6; m/z 실측치, 529.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.52-4.23 (m, 1H), 4.09-3.76 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.74-1.48 (m, 2H).

[4588]

실시예 809: (*R*)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4589]

[4590]

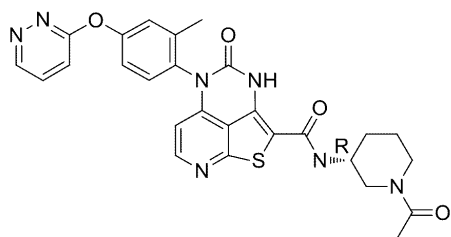
단계 A: (*R*)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 나타낸 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-아미노-3-메틸페놀 및 3,6-다이클로로피리다진을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH_4Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4591]

단계 B: (*R*)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (*R*)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 및 프로피온산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_7O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 557.6; m/z 실측치, 558.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.96-8.90 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 4.58-4.30 (m, 1H), 4.13-3.78 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 3H).

[4592]

실시예 810: (*R*)-*N*-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4593]

[4594]

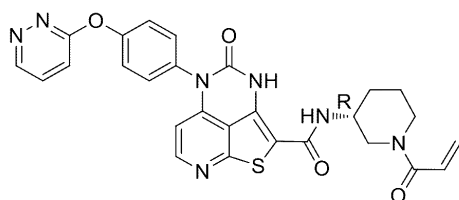
단계 A: (R)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 4-아미노-3-메틸페놀 및 3,6-다이클로로피리다진을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4595]

단계 B: (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (R)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 및 아세트산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.96-8.90 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 4.56-4.27 (m, 1H), 4.10-3.76 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H), 2.15-2.09 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.61-1.43 (m, 1H).

[4596]

실시예 811: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4597]

[4598]

단계 A: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 4-니트로페놀을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

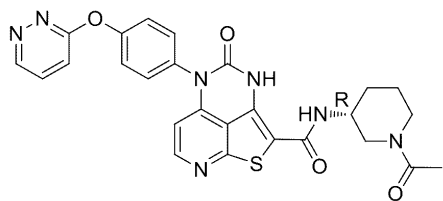
[4599]

단계 B: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 75에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 및 프로피온산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.99-8.94 (m, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.36-6.29 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 1H), 4.11-3.84 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 3H).

[4600]

실시예 812: (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4601]

[4602]

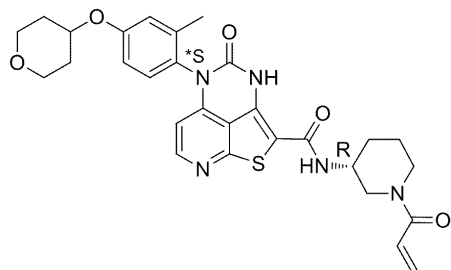
단계 A: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 4-니트로페놀을 사용하고, 단계 B에서 Fe 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4603]

단계 B: (R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 75에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 및 아세트산 무수물을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.99-8.94 (m, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.36-6.28 (m, 1H), 4.55-4.29 (m, 1H), 4.07-3.79 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 2H).

[4604]

실시예 17: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4605]

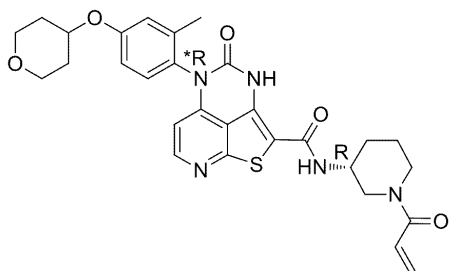
[4606]

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 770)를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 AS-H; 5 μm, 250 × 20 mm, 이동상: 65% CO₂, 35% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다.

MS (ESI): C₂₈H₃₀N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 562.6; m/z 실측치, 563.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.72 (m, 2H), 6.20 - 6.01 (m, 2H), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 4.57 - 4.20 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.15 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.62 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.55 - 1.34 (m, 1H).

[4607]

실시예 18: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4608]

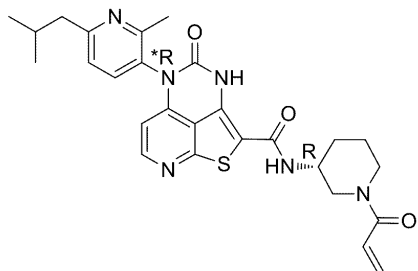
[4609]

(*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 770)를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 AS-H; 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 65% CO₂, 35% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다.

MS (ESI): C₂₈H₃₀N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 562.6; m/z 실측치, 563.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.71 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.57 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.21 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.53 - 1.37 (m, 1H).

[4610]

실시예 815: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4611]

[4612]

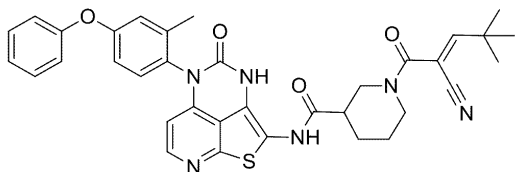
단계 A: 6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-아민. 500 mL 둥근 바닥 플라스크에, 6-브로모-2-메틸피리딘-3-아민 (5.0 g, 27 mmol), 교반 막대, 및 THF (27 mL) 중의 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체 (520 mg, 0.631 mmol)를 첨가하였다. 용기를 배기시키고, 다시 질소 (3x)로 채웠다. 그다음에 아이소부틸아연(II) 브로마이드 (75 mL, 37 mmol)를 시린지를 통해 첨가하여, 반응물을 3시간 동안 60 °C로 가열하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 처리하여, DCM으로 추출하고, 유기상을 물 및 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 베이지색 고체로서의 표제 화합물 (2.46 g, 56.0% 수율)을 얻었다.

[4613]

단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*R*)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 G에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에 (*R*)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15), PYOXIM 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. 회전장에 이성질체를 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 AS-H; 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 65% CO₂, 35% MeOH)로 분할하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₃₀N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 518.6; m/z 실측치, 519.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.18 - 2.93 (m, 1H), 2.84 - 2.63 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H),

0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

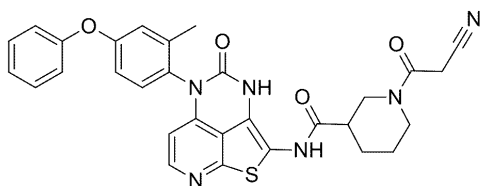
[4614] 실시예 19: (E)-1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드.



[4615]

[4616] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 889) 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 828)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 634.7; m/z 실측치, 635.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45-11.12 (m, 1H), 10.67 (br, 1H), 8.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 3.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44-3.76 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

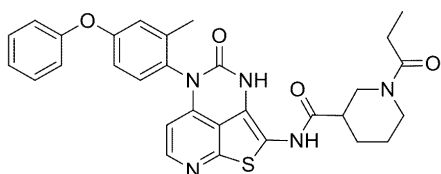
[4617] 실시예 817: 1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드.



[4618]

[4619] 표제 화합물을 실시예 181의 유사한 조건을 이용하여, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 860) 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 828)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 566.6; m/z 실측치, 567.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20-11.09 (m, 0.5H), 10.65 (s, 0.5H), 10.52-10.48 (m, 0.5H), 10.44 (s, 0.5H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.97 (dd, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 0.5H), 4.40-4.31 (m, 0.5H), 4.23-4.00 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 0.5H), 3.69-3.58 (m, 0.5H), 3.26-3.15 (m, 0.5H), 3.09-2.98 (m, 0.5H), 2.91-2.64 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.59-1.29 (m, 1H).

[4620] 실시예 20: N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-3-카르복사미드.



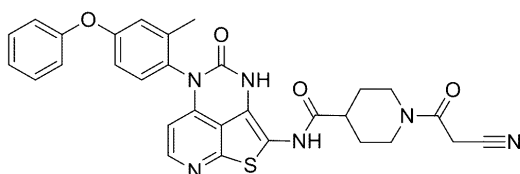
[4621]

[4622] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869) 대신에, N-(5-(2-메

틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드 (실시예 828) 및 프로피온산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.26 - 10.19 (m, 1H), 10.18 -10.09 (m, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.39 -7.33 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55 -4.47 (m, 0.5H), 4.27 -4.19 (m, 0.5H), 4.02 -3.94 (m, 0.5H), 3.84 -3.77 (m, 0.5H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.82 -2.73 (m, 1H), 2.43 -2.33 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[4623]

실시예 21: 1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



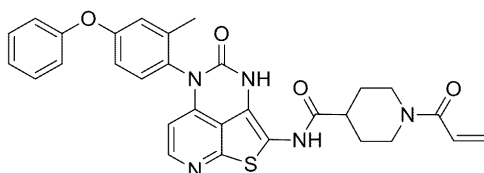
[4624]

[4625]

표제 화합물을 실시예 181과 유사한 조건을 이용하여, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 566.6; m/z 실측치, 567.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.40 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 1H).

[4626]

실시예 22: 1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



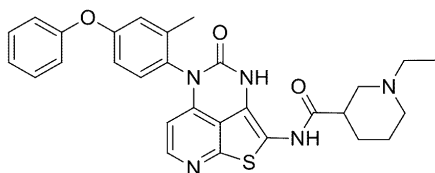
[4627]

[4628]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833), 아크릴산, HATU 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 2.5, 10.6 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H).

[4629]

실시예 23: 1-에틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드.



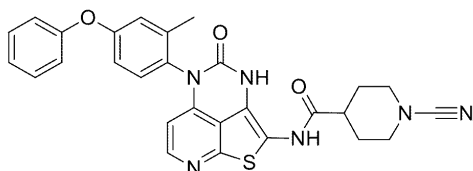
[4630]

[4631]

MeOH (6 mL) 중의 *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드 (실시예 828) (100 mg, 0.187 mmol)의 용액에, 아세트알데히드 (114 mg, 0.935 mmol)를 첨가하여, 20℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 시아노수소화붕소나트륨 (59.0 mg, 0.935 mmol)을 첨가하여, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 분취용 C18-역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (45 mg, 99% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.2 $[M+H]^+$.

[4632]

실시예 24: 1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



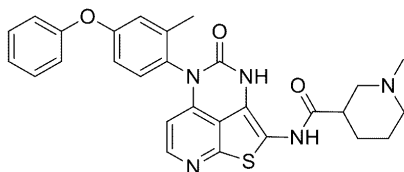
[4633]

[4634]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H).

[4635]

실시예 25: 1-메틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드.



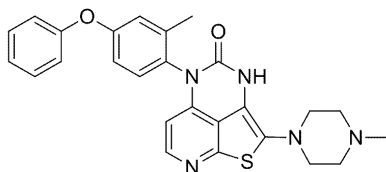
[4636]

[4637]

MeOH (5.0 mL) 중의 *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드 (실시예 828) (100 mg, 0.202 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (84 mg, 1.0 mmol, H₂O 중의 37 wt.%)를 첨가하여, 20℃에서 30분간 교반하였다. 반응물에 시아노수소화붕소나트륨 (64 mg, 1.0 mmol)을 첨가하여, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 아세트산에틸 (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 역상 C18 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.2; m/z 실측치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.58 (s, 1H), 10.70-10.67 (m, 1H), 10.62 (br, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.42-3.34 (m, 1.5H), 3.29-3.22 (m, 0.5H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.08

(s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H).

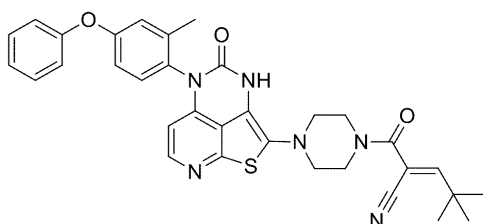
[4638] 실시예 824: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온.



[4639]

[4640] MeOH (5.0 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온 (실시예 327, 100 mg, 0.202 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (84 mg, 1.0 mmol, H₂O 중의 37 wt.%)를 첨가하여, 20℃에서 30분간 교반하였다. 반응물에 시아노수소화붕소나트륨 (64 mg, 1.0 mmol)을 첨가하여, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 아세트산에틸 (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 역상 C18 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (5.9 mg, 5.6% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₅N₅O₂S에 대한 질량 계산치, 471.6; m/z 실측치, 472.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H) 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

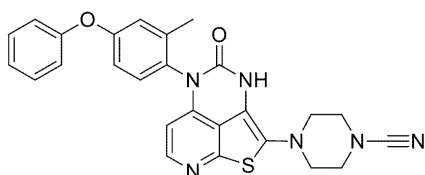
[4641] 실시예 825: (E)-4,4-다이메틸-2-(4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르보닐)펜트-2-엔이트릴.



[4642]

[4643] 0℃에서 DCM (5 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온 (실시예 327, 100 mg, 0.202 mmol), (E)-2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-엔산 (중간체 44) (37.1 mg, 0.242 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 (78.3 mg, 0.606 mmol)의 용액에, PyBrOP (141 mg, 0.303 mmol)를 첨가하여, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (30 mg, 20% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₃₂N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 592.7; m/z 실측치, 593.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

[4644] 실시예 826: 4-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페라진-1-카르보니트릴.

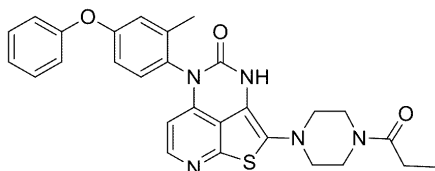


[4645]

[4646] 0℃에서 THF (2 mL) 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5H)-온 (실시예 327, 100 mg, 0.202 mmol) 및 브롬화시안 (21.4 mg, 0.202 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민

(61.3 mg, 0.606 mmol)을 첨가하여, 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (30 mg, 24% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 482.6; m/z 실측치, 483.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.65 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

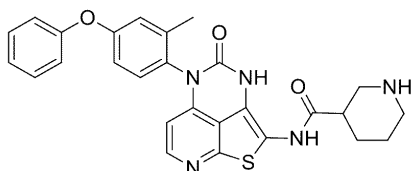
[4647] 실시예 827: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(4-프로피오닐피페라진-1-일)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온.



[4648]

[4649] 표제 화합물을 실시예 75에 나타난 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-2-(피페라진-1-일)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (실시예 327) 및 프로피온산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.91-2.78 (m, 4H), 2.37 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

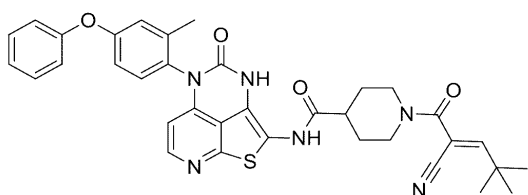
[4650] 실시예 828: N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드.



[4651]

[4652] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 4-[2-메틸-N-(메틸카르바모일)-4-페녹시아닐리노]-3*a*,4-다이하이드로티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실산, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에, 2-아미노-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (중간체 56), ($\pm$)1-Boc-피페리딘-3-카르복실산 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.2 $[M+H]^+$.

[4653] 실시예 829: (*E*)-1-(2-시아노-4,4-다imetil펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



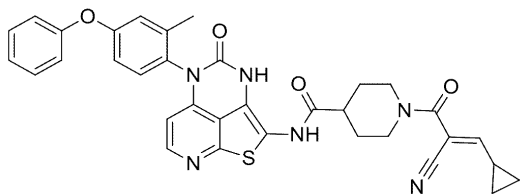
[4654]

[4655] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 나타난 유사한 조건을 이용하여, N-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로프-2-에노일 클로라이드, DCM 및 트라이에틸아민 대신에, N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-

다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833), (*E*)-2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-엔산 (중간체 44), HATU, 다이아이소프로필에틸아민 및 DMF를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₅H₃₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 634.7; m/z 실측치, 635.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (br, 1H), 10.44 (br, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.36-4.20 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

[4656]

실시예 26: (*E*)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



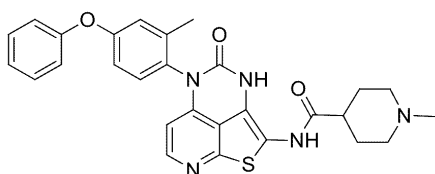
[4657]

[4658]

표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₄H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.75-10.60 (m, 1H), 10.46-10.40 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.21-2.85 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H).

[4659]

실시예 831: 1-메틸-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



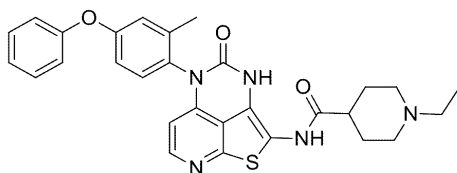
[4660]

[4661]

MeOH (10 mL) 중의 *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드 (실시예 833) (150 mg, 0.28 mmol)의 용액에, 포름알데히드 (3.0 mL, H₂O 중의 37 wt.%)를 첨가하여, 20℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 시아노수소화붕소나트륨 (88 mg, 1.4 mmol)을 첨가하여, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, EtOAc (20 mL)로 추출하여, 유기상을 수집하고, 물 (20 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 C18-역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (25 mg, 16% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.94 (s, 1H), 10.15 (br, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 3H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H).

[4662]

실시예 832: 1-에틸-*N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드.



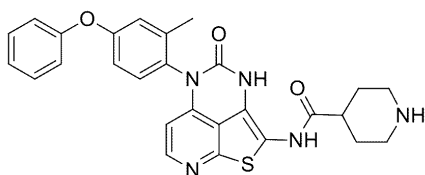
[4663]

[4664]

MeOH (10 mL) 중의 *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복사미드 (실시예 833) (150 mg, 0.28 mmol)의 용액에, 아세트알데히드 (3.0 mL)를 첨가하여, 20℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 시아노수소화붕소나트륨 (88 mg, 1.4 mmol)을 첨가하여, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, EtOAc (20 mL)로 추출하여, 유기상을 수집하고, 물 (20 mL)로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 C18-역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (45 mg, 29% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 (s, 1H), 10.08 (br, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 5.95-5.91 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 3H).

[4665]

실시예 833: *N*-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복사미드.



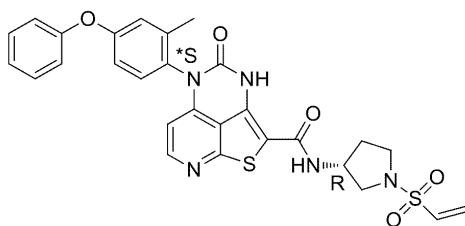
[4666]

[4667]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H에 나타난 유사한 조건을 이용하여, 단계 G에서 4-[2-메틸-*N*-(메틸카르바모일)-4-페녹시아닐리노]-3*a*,4-다이하이드로티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실산, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트, HATU 및 트라이에틸아민 대신에, 2-아미노-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-4(5*H*)-온 (중간체 56), 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산, PyBOP 및 다이아이소프로필에틸아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.84 (br, 1H), 10.85 (br, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H).

[4668]

실시예 834: (*R*)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(1-(비닐설폰일)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



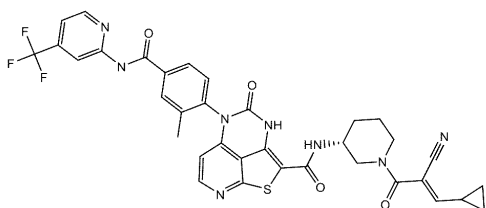
[4669]

[4670]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-

2-에노일 클로라이드 대신에 에텐설폰일 클로라이드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$ 에 대한 질량 계산치, 575.7; m/z 실험치, 576.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.77-6.65 (m, 1H), 6.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.12-6.03 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H).

[4671] 실시예 835: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

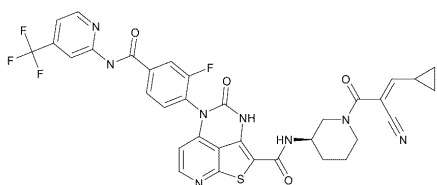


[4672]

[4673] 단계 A: (R)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 하이드로클로라이드. THF 중의 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (296 mg, 1.48 mmol)의 용액에, 1N $AlMe_3$ 용액 (3 mL, 3 mmol)을 첨가한 다음에, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF 중의 메틸 5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 73) (260 mg, 0.49 mmol)의 용액을 첨가하여, 16시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 여과하여, DCM 및 MeOH으로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, DCM/MeOH로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체를 얻어, MeOH 및 5N HCl 수용액에 용해시켰다. 용액을 진공 하에 50°C에서 농축시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[4674] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다.

[4675] 실시예 836: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

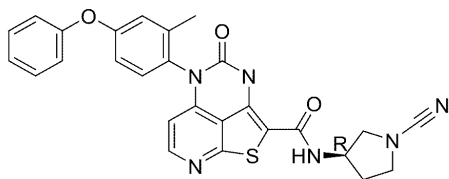


[4676]

[4677] 표제 화합물을 실시예 835의 단계 A 내지 B를 이용하여, 단계 A에서 메틸 5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 73) 대신에, 메틸 5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 74)를 사용하여 제조하여, 황색 고체로서 얻었다.

[4678] 실시예 837: (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



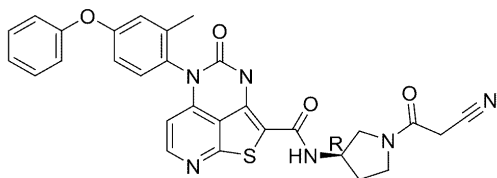
[4679]

[4680]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159)를 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 510.6; m/z 실측치, 511.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.21 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.53-7.27 (m, 3H), 7.24-6.86 (m, 5H), 5.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64-3.31 (m, 4H), 2.21-1.87 (m, 5H).

[4681]

실시예 838: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



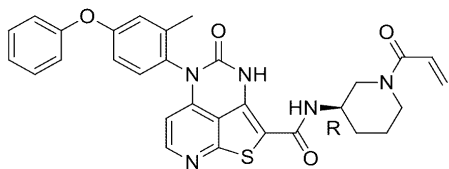
[4682]

[4683]

표제 화합물을 실시예 181과 유사한 조건을 이용하여, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159)를 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 552.6; m/z 실측치, 553.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 8.42-8.28 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.03-5.94 (m, 1H), 4.59-4.35 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 3H), 2.25-1.95 (m, 5H).

[4684]

실시예 839: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

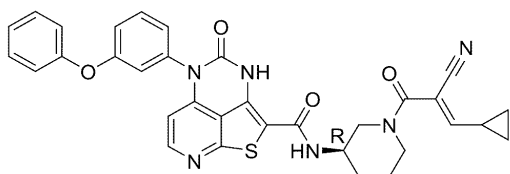


[4685]

[4686]

표제 화합물을 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.29-10.20 (m, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.87-6.73 (m, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.54-4.18 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.17-2.92 (m, 1H), 2.82-2.62 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 1H).

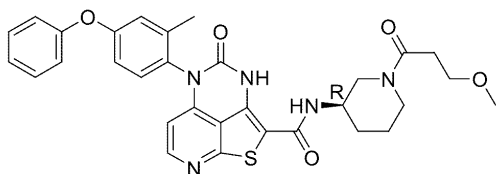
[4687] 실시예 840: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4688]

[4689] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 466)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.3[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.52 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.25-2.95 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 1H), 0.87-0.78 (m, 1H).

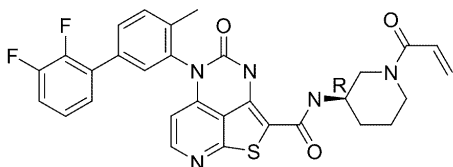
[4690] 실시예 841: (R)-N-(1-(3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4691]

[4692] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 3-메톡시프로판산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{31}H_{31}N_5O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 585.9; m/z 실측치, 586.7[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32-8.27 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 1H), 4.13-3.84 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19-2.98 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.73-1.47 (m, 2H).

[4693] 실시예 842: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4694]

[4695] 단계 A: tert-부틸 (R)-3-(5-(5-브로모-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 B 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 B에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-브로모-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 황색 고체로서 제조하였다.

[4696] 단계 B: (R)-5-(2',3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. p-다이옥산 중의 tert-부틸 (R)-3-(5-(5-브로모-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-

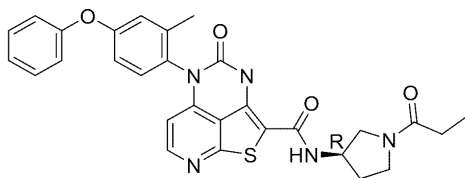
1-카르복실레이트, 2-(2,3-다이플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란, Pd(dppf)Cl₂ 및 Cs₂CO₃의 혼합물을 N₂ 하에 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음에, MeOH/물로 용리하는 ISCO로 그대로 정제하였다. 생성물을 포화 HCl 수용액 및 MeOH에 용해시켜, 실온에서 30분간 교반하였다, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH/DCM로 용리하는 분취용 TLC로 정제하여, 갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[4697]

단계 C: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (R)-5-(2',3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₅F₂N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 573.6; m/z 실측치, 574.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 3H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.26-6.14 (m, 1H), 6.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.33-4.13 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H).

[4698]

실시예 843: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피온닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



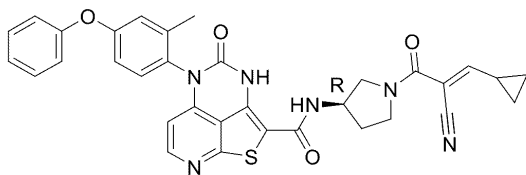
[4699]

[4700]

표제 화합물을 실시예 104와 유사한 조건을 이용하여, 3-메틸설포닐프로판산 대신에 프로피온산을 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 541.6; m/z 실측치, 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.24 (s, 1H), 8.45-8.21 (m, 2H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.29-6.84 (m, 5H), 6.04-5.94 (m, 1H), 4.62-4.29 (m, 1H), 3.79-3.35 (m, 3H), 2.29-1.91 (m, 7H), 0.99 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

[4701]

실시예 844: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4702]

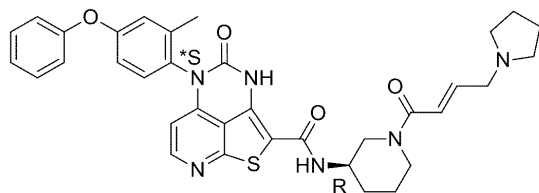
[4703]

표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 159)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD와 DMSO-d₆의 혼합물) δ 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.79-3.71 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.95-0.84 (m, 2H).

[4704]

실시예 845: (R,E)-5-(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-

3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4705]

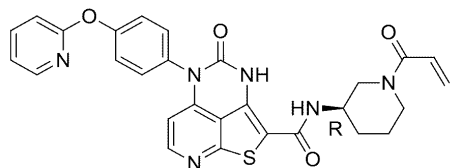
[4706]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 대신에 *tert*-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드, 트라이메틸아민 및 DCM 대신에 (*E*)-4-(피롤리딘-1-일)부트-2-엔산, HATU, DIPEA 및 DMF를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{36}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 636.8; m/z 실측치, 637.4 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37-8.31 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.98-6.84 (m, 2H), 6.49-6.41 (m, 1H), 6.25 (br, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.15-3.34 (m, 5H), 3.32-3.18 (m, 2H), 2.64-2.40 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.86 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 6H).

[4707]

실시예 846: (*R*)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4708]

[4709]

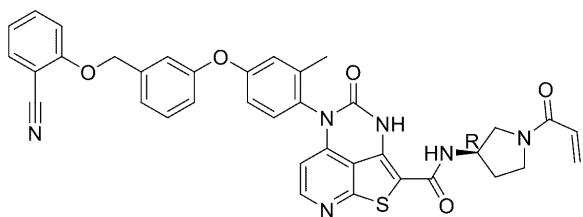
단계 A: 메틸 3-아미노-4-((4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트. N_2 분위기 하에 다이옥산 (30 mL) 중의 4-(피리딘-2-일옥시)아닐린 (3.00 g, 16.1 mmol) 및 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보닐트릴 (5.539 g, 20.94 mmol)의 용액에, DPEphos (1.735 g, 3.221 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.362 g, 1.61 mmol) 및 CS_2CO_3 (10.498 g, 32.222 mmol)를 첨가하여, 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (2.565 g, 24.17 mmol)를 첨가하여, 반응물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 고체를 제거하고, 농축 건조시켰다. MeOH를 교반하면서 잔류물에 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하였다. 침전물을 EtOAc에 첨가하고, 교반하여, 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 회색 고체로서의 표제 화합물 (2.7 g, 43% 수율)을 얻었다.

[4710]

단계 B: (*R*)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 E에서 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 대신에 메틸 3-아미노-4-((4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.24 (br, 1H), 8.39-8.27 (m, 1H), 8.26-8.12 (m, 2H), 7.98-7.84 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 6.06-5.98 (m, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 4.57-3.87 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 1H), 2.88-2.61 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H).

[4711]

실시예 847: (*R*)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



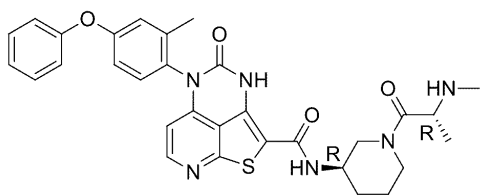
[4712]

[4713]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 75)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{37}H_{30}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 670.7; m/z 실측치, 671.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (br, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.34-7.14 (m, 4H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.62-6.49 (m, 1H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.52-4.34 (m, 1H), 3.89-3.60 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H).

[4714]

실시예 848: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-2-(메틸아미노)프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



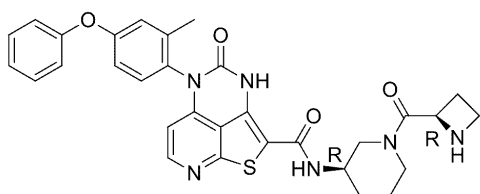
[4715]

[4716]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로판산을 사용하여 제조하여, tert-부틸 메틸((R)-1-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트를 얻었다. 그 다음에 이러한 생성물에 방법 1, 단계 H의 조건과 유사한 조건을 행하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실측치, 585.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27-8.13 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 4.44-3.43 (m, 5H), 3.15-2.75 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.14-1.71 (m, 6H), 1.70-1.52 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H).

[4717]

실시예 849: N-((R)-1-((R)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



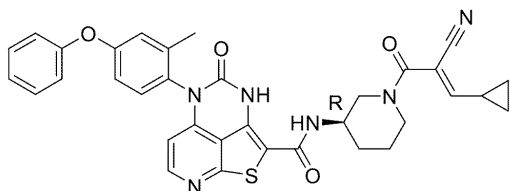
[4718]

[4719]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-2-카르복실산을 사용하여 제조하여, (R)-tert-부틸 2-((R)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트를 얻었다. 그 다음에 이러한 생성물에 방법 1, 단계 H의 조건과 유사한 조건을 행하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 582.7; m/z 실측치, 583.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.23-7.04 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.29-3.88 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H).

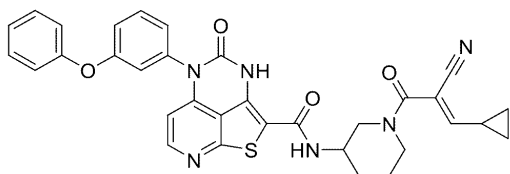
[4720] 실시예 850: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4721]

[4722] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD와 DMSO-d₆의 혼합물): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 1H), 0.82-0.73 (m, 1H).

[4723] 실시예 851: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

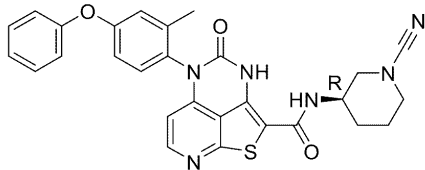


[4724]

[4725] 단계 A: 4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 대신에, 4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 59)을 사용하여 제조하였다.

[4726] 단계 B: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, 4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드를 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H).

[4727] 실시예 852: (R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-

3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

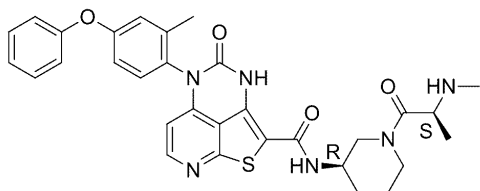
[4728]

[4729]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H).

[4730]

실시예 853: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



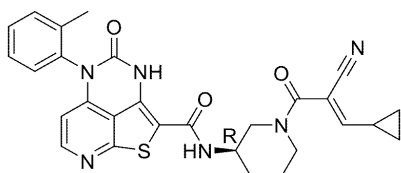
[4731]

[4732]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드, 트라이에틸아민 및 DCM 대신에 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로판산, HATU, DMF, 및 DIPEA를 사용한 다음에, MeOH (3 mL) 중의 진한 HCl (3 mL)을 사용한 Boc-탈보호를 행하여, 30분간 교반하여 제조하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 584.7; m/z 실측치, 585.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36-8.30 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 1H), 4.53-4.28 (m, 2H), 4.04-3.72 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 4H).

[4733]

실시예 854: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



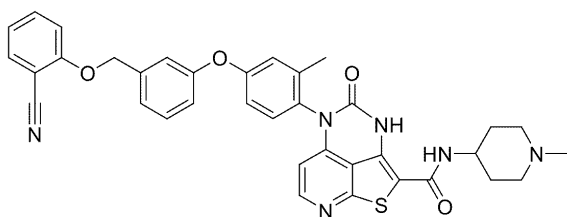
[4734]

[4735]

표제 화합물을 실시예 866, 단계 A 내지 B와 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 tert-부틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실측치, 527.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.65-6.56 (m, 1H), 5.87 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.28-4.02 (m, 1H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.12-2.78 (m,

2H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.91- 0.84 (m, 1H).

[4736] 실시예 855: 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

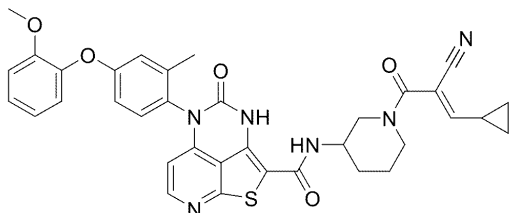


[4737]

[4738] 표제 화합물을 실시예 835, 단계 A와 유사한 조건을 이용하여, 메틸 5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 73) 및 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 메틸 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트 (중간체 76) (187 mg, 0.33 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-아민 (76 mg, 0.67 mmol)을 사용하여 제조하여, 고체 (88 mg, 41% 수율)를 얻었다. MS (ESI): $C_{36}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 644.8; m/z 실측치, 645.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57-8.26 (m, 1H), 8.19-8.08 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 5H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H).

[4739] 실시예 856: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



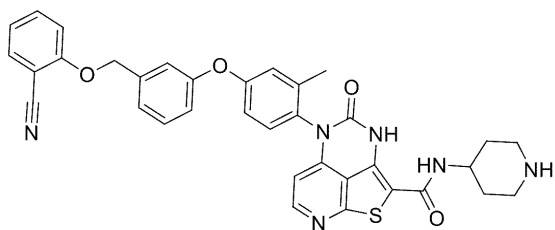
[4740]

[4741] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여,

[4742] 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 889) 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 870)를 사용하여 제조하였다.

MS (ESI): $C_{35}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 648.7; m/z 실측치, 649.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 DMSO- d_6 의 혼합물): δ 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 5.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H), 0.85-0.76 (m, 1H).

[4743] 실시예 857: 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



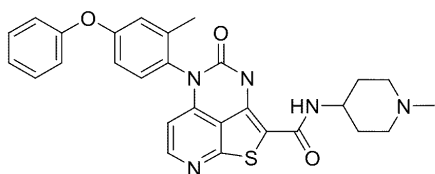
[4744]

[4745]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 대신에, 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 75)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 630.7; m/z 실측치, 631.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72-8.50 (m, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 8.21-8.13 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 4H), 7.15-7.03 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.79-1.56 (m, 2H).

[4746]

실시예 858: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



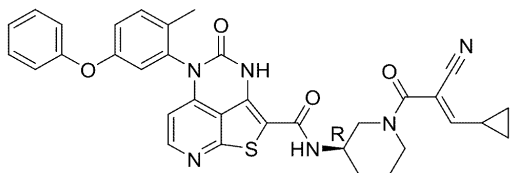
[4747]

[4748]

표제 화합물을 실시예 920과 유사한 조건을 이용하여, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30-8.23 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H).

[4749]

실시예 859: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

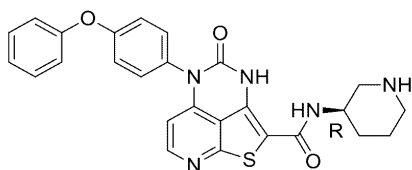


[4750]

[4751]

표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.56 - 6.44 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.06 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.77-1.54 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.85-0.77 (m, 1H).

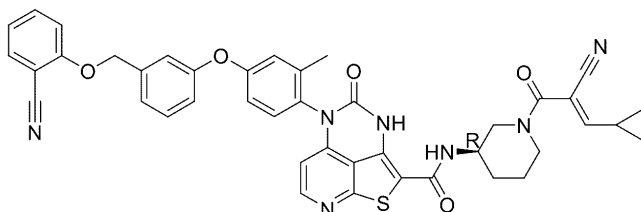
[4752] 실시예 860: (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4753]

[4754] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pt/C 및 THF를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₃N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 485.6; m/z 실측치, 486.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.04 (m, 5H), 5.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 2H).

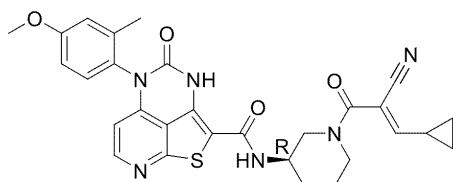
[4755] 실시예 861: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4756]

[4757] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (R)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 78)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₄₂H₃₅N₇O₅S에 대한 질량 계산치, 749.9; m/z 실측치, 750.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24-8.09 (br, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 5.88-5.73 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.71-1.35 (m, 3H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 1H), 0.88-0.75 (m, 2H).

[4758] 실시예 862: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



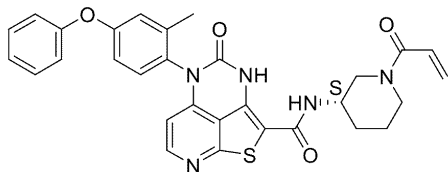
[4759]

[4760] 표제 화합물을 실시예 878, 단계 A 내지 B와 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₉H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.95-6.87

(m, 1H), 6.65-6.47 (m, 1H), 5.88-5.84 (m, 1H), 4.39-4.07 (br, 1H), 3.87-3.65 (m, 5H), 3.07-2.76 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H).

[4761]

실시예 863: (S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



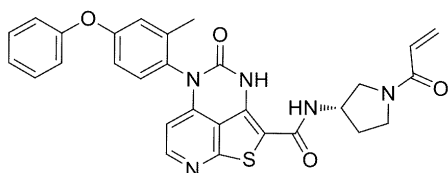
[4762]

[4763]

표제 화합물을 방법 1, 단계 I와 유사한 조건을 이용하여, N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.06-6.00 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.64-5.58 (m, 1H), 5.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34-4.17 (m, 1H), 4.05-3.71 (m, 3H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H).

[4764]

실시예 864: (S)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



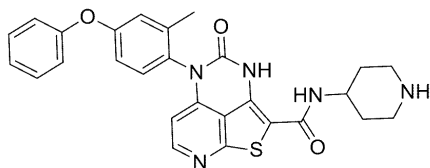
[4765]

[4766]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, tert-부틸 (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 539.6; m/z 실측치, 540.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.32-8.24 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.62-6.48 (m, 1H), 6.21-6.11 (m, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.56-3.39 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H).

[4767]

실시예 865: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



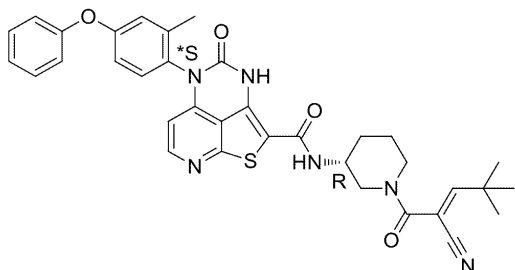
[4768]

[4769]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 8.78-8.68 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.24-7.00 (m, 6H), 6.96-6.88 (m, 1H), 5.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H).

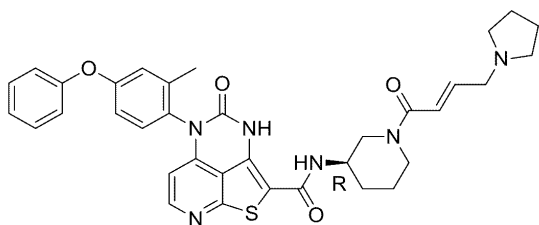
[4770] 실시예 866: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4771]

[4772] 표제 화합물을 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 및 3-하이드록시프로판산 대신에, (R)-5-(*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 98) 및 (E)-2-시아노-4,4-다이메틸-펜트-2-엔산 또는 (E)-2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-엔산 (중간체 44)을 사용하여, 실시예 75 에서와 같이 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 634.7; m/z 실측치, 635.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 4.46-3.80 (m, 3H), 3.50-2.84 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

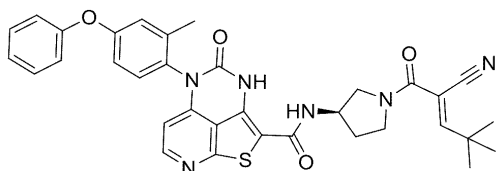
[4773] 실시예 867: (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4774]

[4775] 무수 DMF (5.0 mL) 중의 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) (500 mg, 1.00 mmol) 및 (E)-4-(피롤리딘-1-일)부트-2-엔산 (776 mg, 2.00 mmol)의 용액에, HATU (760 mg, 2.00 mmol) 및 DIPEA (390 mg, 3.00 mmol)를 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (78 mg, 12%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{36}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 636.8; m/z 실측치, 637.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38-8.29 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 2H), 6.53-6.43 (m, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 4.15-3.33 (m, 5H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.70-2.47 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 3H), 2.09-1.82 (m, 4H), 1.81-1.76 (m, 4H).

[4776] 실시예 868: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



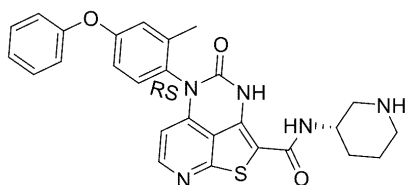
[4777]

[4778]

표제 화합물을 실시예 104와 유사한 조건을 이용하여, 3-메틸설포닐프로판산 대신에 (*E*)-2-시아노-4,4-다이메틸-펜트-2-엔산 (중간체 44)을 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 620.7; m/z 실측치, 621.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, DMSO- d_6): δ 10.31-10.21 (m, 1H), 8.41-8.31 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 1H), 3.90-3.42 (m, 4H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 9H).

[4779]

실시예 27: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



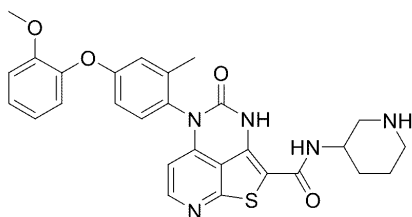
[4780]

[4781]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.2; m/z 실측치, 500.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, DMSO- d_6): δ 8.60 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 3.95-3.87 (br, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H).

[4782]

실시예 870: 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

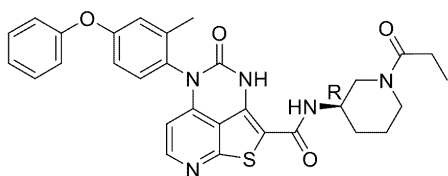


[4783]

[4784]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 67)을 사용하고, tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 황색 고체로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 Mhz, CD_3OD 와 DMSO- d_6 의 혼합물): δ 8.23-8.10 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.78-6.66 (m, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H).

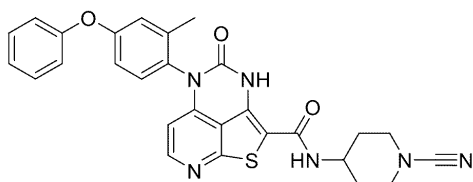
[4785] 실시예 871: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4786]

[4787] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 프로피온산을 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.7; m/z 실측치, 556.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.90 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.21-3.97 (m, 1H), 3.92-3.58 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.78-1.55 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.01-0.91 (m, 3H).

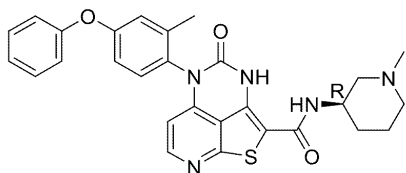
[4788] 실시예 872: N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4789]

[4790] 표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889). 대신에 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 865)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H).

[4791] 실시예 873: (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



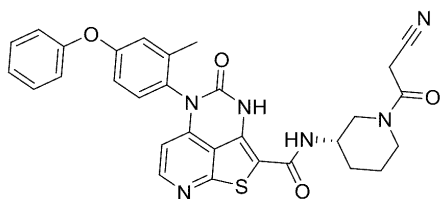
[4792]

[4793] 표제 화합물을 실시예 930과 유사한 조건을 이용하여, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.13

(s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 2H).

[4794]

실시예 28: (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드



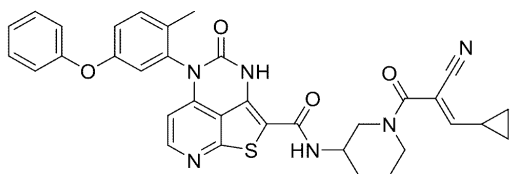
[4795]

[4796]

표제 화합물을 실시예 181과 유사한 조건을 이용하여, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 566.2; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16-9.09 (m, 1H), 8.97-8.91 (m, 1H), 7.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.97-3.59 (m, 3H), 3.14 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H).

[4797]

실시예 875: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4798]

[4799]

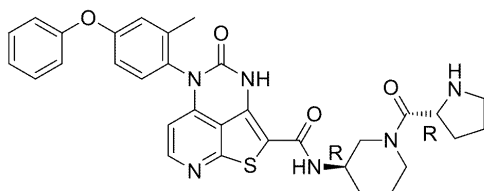
단계 A: 5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 대신에, 5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 64)을 사용하여 제조하였다.

[4800]

단계 B: 5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, 5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.3[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.04-7.97 (m, 3H), 6.58-6.46 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.25-2.99 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H).

[4801]

실시예 876: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((R)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



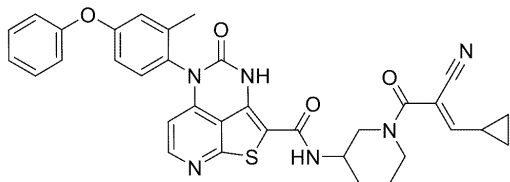
[4802]

[4803]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (*R*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 사용하여 제조하여, (*R*)-*tert*-부틸 2-((*R*)-3-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트를 얻었다. 그 다음에 이러한 생성물에 방법 1, 단계 H의 조건과 유사한 조건을 행하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.28 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 4.69-4.35 (m, 2H), 4.04-3.71 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 1H), 2.99-2.75 (m, 1H), 2.59-2.37 (m, 1H), 2.15-1.59 (m, 10H).

[4804]

실시예 877: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



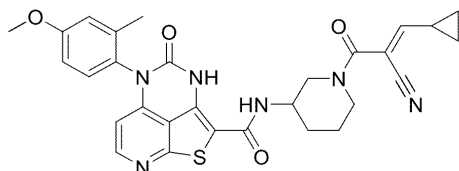
[4805]

[4806]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 및 (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.32 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 6.00 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 1H), 0.85-0.77 (m, 1H).

[4807]

실시예 878: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4808]

[4809]

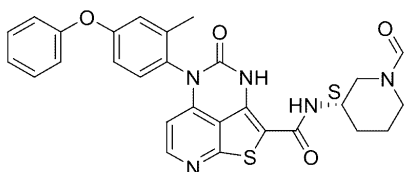
단계 A: 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 66). 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 55) 및 *tert*-부틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4810]

단계 B: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-

다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 66)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.17-1.06 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 1H), 0.84-0.72 (m, 1H).

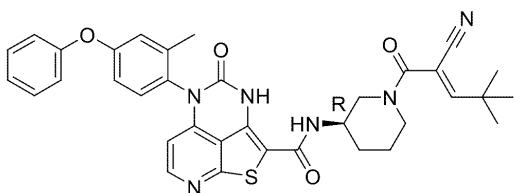
[4811] 실시예 879: (S)-N-(1-포르밀피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4812]

[4813] 표제 화합물을 실시예 897, 단계 A 내지 B를 이용하여, 단계 A에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 B에서 (E)-2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-엔산 대신에 포름산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.32-8.28 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H).

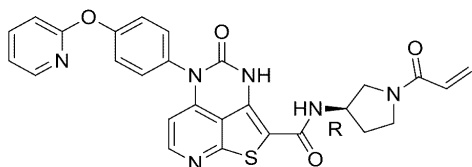
[4814] 실시예 880: (R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4815]

[4816] 표제 화합물을 실시예 921과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 865) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 634.8; m/z 실측치, 635.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 5.97-5.92 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 3H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 9H).

[4817] 실시예 881: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4818]

[4819]

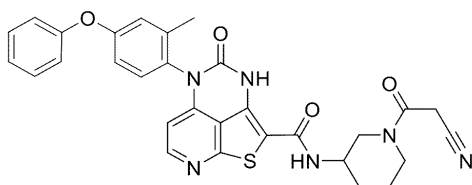
단계 A: 메틸 3-아미노-4-((4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트. N₂ 분위기 하에 다이옥산 (30 mL) 중의 4-(피리딘-2-일옥시)아닐린 3.00 g, 16.1 mmol 및 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴 (5.539 g, 20.94 mmol)의 용액에, DPEphos (1.735 g, 3.221 mmol), Pd(OAc)₂ (0.362 g, 1.61 mmol) 및 Cs₂CO₃ (10.498 g, 32.222 mmol)를 첨가하여, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후에, 메틸 2-메르캅토아세테이트 (2.565 g, 24.17 mmol)를 첨가하여, 반응물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 고체를 제거하고, 농축 건조시켰다. MeOH를 교반하면서 잔류물에 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하였다. 침전물을 EtOAc에 첨가하고, 교반하여, 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 회색 고체로서의 표제 화합물 (2.7 g, 43% 수율)을 얻었다.

[4820]

단계 B: (*R*)-*N*-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 E 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 E에서 메틸 3-아미노-4-(2-메틸-4-페녹시아닐리노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 대신에 메틸 3-아미노-4-((4-(피리딘-2-일옥시)페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실측치, 527.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.22 (s, 1H), 8.53-8.37 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.27-8.18 (m, 1H), 7.97-7.86 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.66-6.53 (m, 1H), 6.19-6.11 (m, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 3.92-3.38 (m, 4H), 2.26-1.93 (m, 2H).

[4821]

실시예 882: *N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



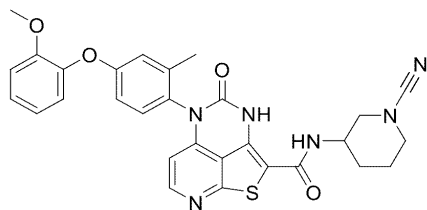
[4822]

[4823]

표제 화합물을 실시예 181과 유사한 조건을 이용하여, (*R*)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 566.6; m/z 실측치, 567.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.17 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.33-4.02 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H).

[4824]

실시예 883: *N*-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



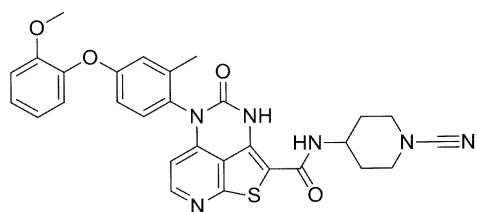
[4825]

[4826]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 870)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H).

[4827]

실시예 884: N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



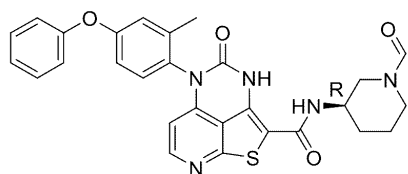
[4828]

[4829]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 917)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.12 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.81-6.72 (m, 1H), 5.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H).

[4830]

실시예 885: (R)-N-(1-포르밀피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4831]

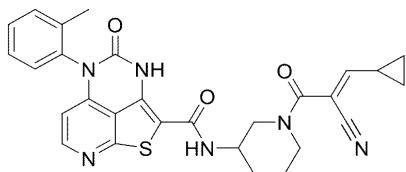
[4832]

표제 화합물을 (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 포름산으로 처리하여, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하여 제조하였다. 혼합물을 ISCO ($MeOH/H_2O$)로 정제하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 527.6; m/z 실측치, 528.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.27-8.21 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 1H), 5.94-5.88 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.72-2.60 (m,

1H), 2.02 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H).

[4833]

실시예 886: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4834]

[4835]

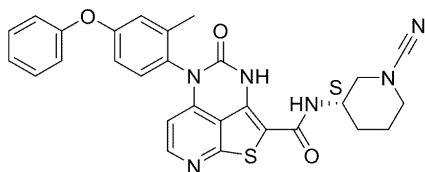
단계 A: 4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 61). 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 54) 및 *tert*-부틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[4836]

단계 B: (E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, 4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 61)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 526.6; m/z 실측치, 527.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.27 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.57-7.23 (m, 4H), 6.57-6.41 (m, 1H), 5.86 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.11-2.87 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.86-0.73 (m, 1H).

[4837]

실시예 887: (S)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



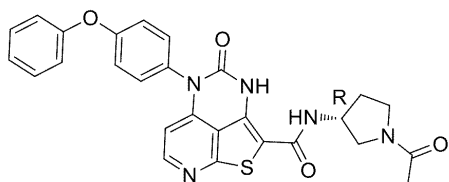
[4838]

[4839]

표제 화합물을 실시예 890과 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ 와 CD_3OD 의 혼합물): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H).

[4840]

실시예 888: (R)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



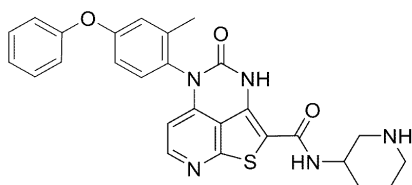
[4841]

[4842]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 대신에 (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 911)를 사용하고, 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에 염화아세틸을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.11 (s, 1H), 8.41-8.15 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 4H), 7.25-7.01 (m, 5H), 6.05 (dd, $J = 5.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.23-1.96 (m, 2H), 1.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H).

[4843]

실시예 889: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



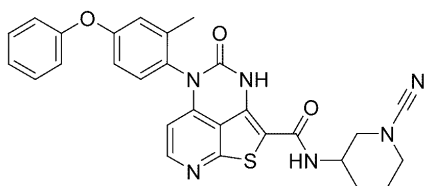
[4844]

[4845]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 tert-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 H에서 HCl 수용액 대신에 2,2,2-트라이플루오로아세트산을 사용하여 제조하여, 백색 고체로서 분리하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27-8.15 (br, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.96-5.88 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H).

[4846]

실시예 890: *N*-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



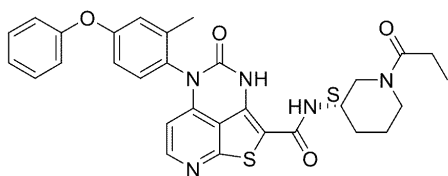
[4847]

[4848]

0°C에서 DCM 중의 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889), DIEA의 혼합물에, 브롬화시아ンを 첨가한 다음에, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM/MeOH로 용리하는 ISCO로 정제하여, 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{24}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 524.6; m/z 실측치, 525.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 DMSO- d_6 의 혼합물): δ 8.26 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.96 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H).

[4849]

실시예 891: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



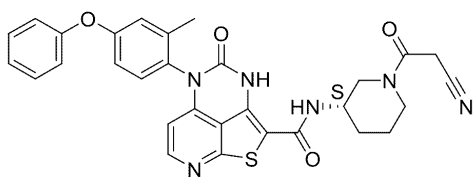
[4850]

[4851]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 및 3-하이드록시프로판산 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912) 및 프로피온산을 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.7; m/z 실측치, 556.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (br, 1H), 8.43-8.33 (m, 1H), 8.21-8.15 (br, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 4H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.82-5.76 (br, 1H), 4.36-4.04 (m, 1H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 3H).

[4852]

실시예 892: (S)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



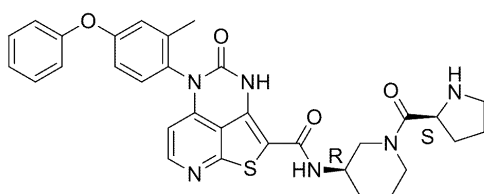
[4853]

[4854]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869) 및 3-하이드록시프로판산 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912) 및 2-시아노아세트산을 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 566.6; m/z 실측치, 567.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.78-8.69 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.66-3.41 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H).

[4855]

실시예 893: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



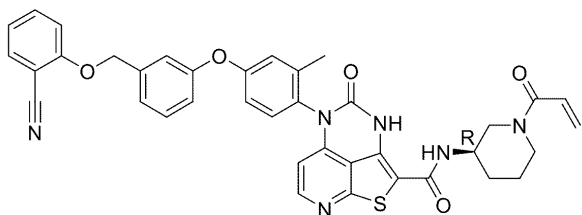
[4856]

[4857]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (S)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 사용하여 제조하여, 황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{32}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H),

6.08-6.02 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.51-4.26 (m, 1H), 4.09-3.76 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.58-1.47 (m, 11H).

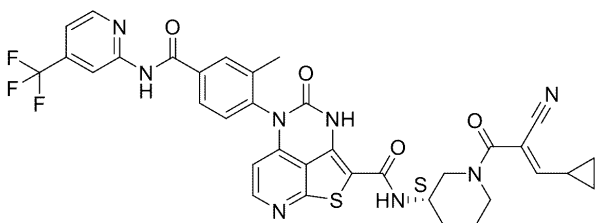
[4858] 실시예 894: (R)-N-(1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4859]

[4860] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 75) 및 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{38}H_{32}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 684.8; m/z 실측치, 685.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.30 (br, 1H), 8.49-8.13 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.82-6.67 (m, 1H), 6.10-6.01 (m, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.45-4.11 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.82-2.61 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 1H).

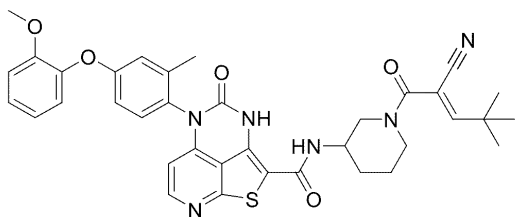
[4861] 실시예 895: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4862]

[4863] 표제 화합물을 실시예 835, 단계 A 내지 B와 유사한 조건을 이용하여, tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{29}F_3N_8O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 714.7; m/z 실측치, 715.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (s, 1H), 10.98-10.02 (br, 1H), 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25-8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.39 (m, 2H), 6.62-6.52 (m, 1H), 5.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40-3.97 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 2H), 3.17-2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.73 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.55-1.32 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 2H), 1.01-0.70 (m, 2H).

[4864] 실시예 896: (E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



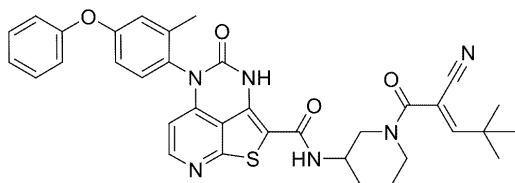
[4865]

[4866]

표제 화합물을 실시예 398, 단계 C와 유사한 조건을 이용하여, (*R*)-*tert*-부틸 3-(5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 870)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{36}H_{36}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 664.8; m/z 실측치, 665.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 5.93 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 9H).

[4867]

실시예 897: (E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



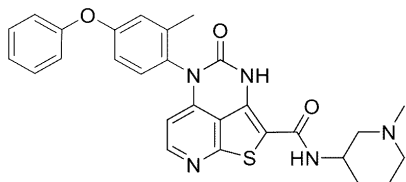
[4868]

[4869]

표제 화합물을 실시예 398, 단계 D와 유사한 조건을 이용하여, (*R*)-5-(**R*)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 300) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889)를 사용하여 제조하여, 짙은 회색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 634.8; m/z 실측치, 635.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.34 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.98 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 9H).

[4870]

실시예 898: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

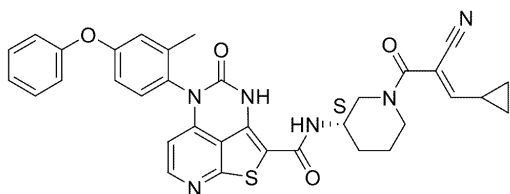


[4871]

[4872]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여, 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H).

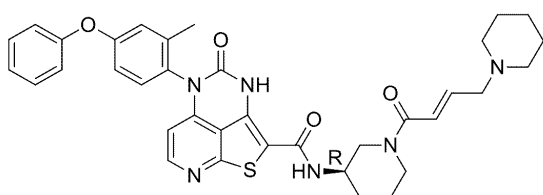
[4873] 실시예 899: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4874]

[4875] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912)를 사용하여 제조하여, 짙은 회색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 1H), 0.82-0.73 (m, 1H).

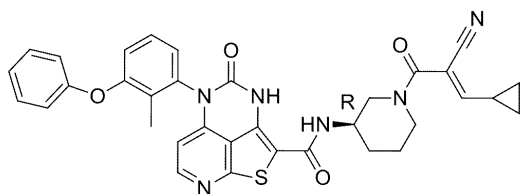
[4876] 실시예 900: (R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피페리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4877]

[4878] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, 3-하이드록시프로판산 대신에 (E)-4-(피페리딘-1-일)부트-2-엔산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{36}H_{38}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 650.8; m/z 실측치, 651.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.24 (br, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 8.25-8.09 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.97-6.77 (m, 1H), 6.75-6.61 (m, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 4.50-4.15 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.89-3.67 (m, 3H), 3.27-2.61 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.56 (m, 7H), 1.51-1.35 (m, 2H).

[4879] 실시예 901: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

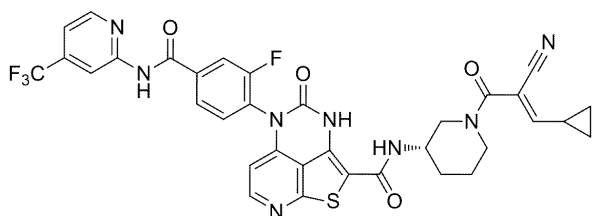


[4880]

[4881] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 869)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.19 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.4

Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 1H), 5.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.14-3.77 (m, 3H), 3.09-2.75 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.93-1.62 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 2H).

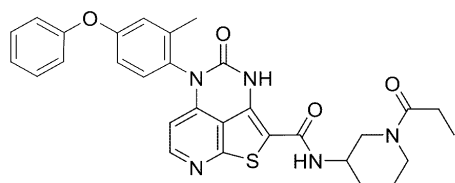
[4882] 실시예 902: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르보닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4883]

[4884] 표제 화합물을 실시예 836, 단계 A 내지 B와 유사한 조건을 이용하여, *tert*-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₄H₂₆F₄N₈O₄S에 대한 질량 계산치, 718.7; m/z 실측치, 719.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.50 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22-8.11 (m, 2H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.62-6.52 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 4.19-3.74 (m, 3H), 3.10-2.77 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.87-0.71 (m, 1H).

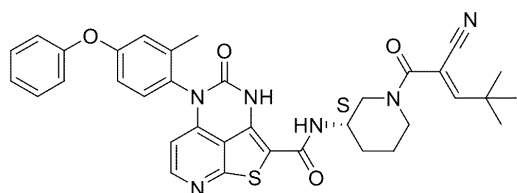
[4885] 실시예 903: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4886]

[4887] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 조건을 이용하여, (R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 869) 및 3-하이드록시프로판산 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 889) 및 프로피온산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₃₀H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 555.7; m/z 실측치, 556.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46-4.25 (m, 1H), 4.04-3.76 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[4888] 실시예 904: (S,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

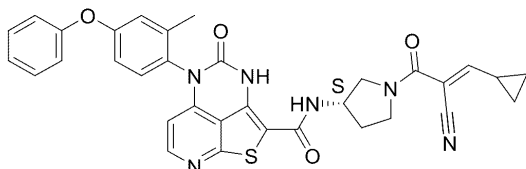


[4889]

[4890] 표제 화합물을 실시예 921과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-

다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 865) 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912)를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 634.8; m/z 실측치, 635.3[M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*₆와 CD₃OD의 혼합물): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 5.97-5.92 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 3H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 9H).

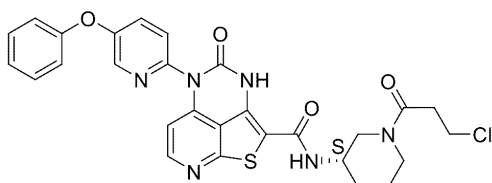
[4891] 실시예 905: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4892]

[4893] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 71)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD와 DMSO-*d*₆의 혼합물): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 5.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.85-3.77 (br, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H).

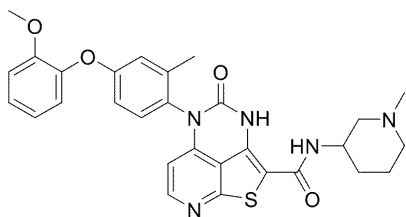
[4894] 실시예 906: (R)-N-(1-(3-클로로프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4895]

[4896] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 60) 및 (S)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-클로로프로판-1-온을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{25}ClN_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 577.1; m/z 실측치, 577.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*₆): δ 10.29-10.17 (m, 1H), 8.43-8.29 (m, 2H), 8.13-8.00 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.23-6.16 (m, 1H), 4.47-4.15 (m, 1H), 3.93-3.68 (m, 4H), 3.04-2.77 (m, 3H), 2.69-2.52 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 1H).

[4897] 실시예 907: 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



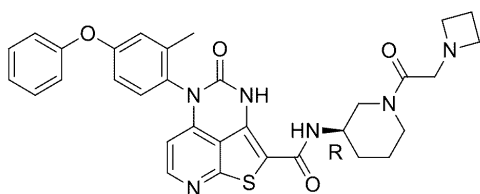
[4898]

[4899]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 67) 및 1-메틸피페리딘-3-아민을 사용하여 제조하여, 황색 고체로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD와 DMSO-*d*₆의 혼합물): δ 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13-1.97 (m, 5H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H).

[4900]

실시예 908: (*R*)-N-(1-(2-(아제티딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



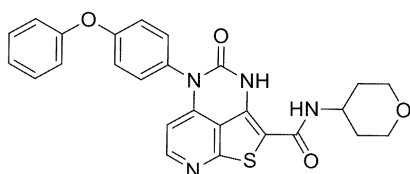
[4901]

[4902]

DCM 중의 (*R*)-N-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 396) (150 mg, 0.26 mmol)의 용액에, 트라이메틸아민을 첨가하였다. DCM 중의 아제티딘 (38 mg, 0.66 mmol)을 적가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 TLC (DCM/MeOH; 20/1)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (10 mg, 6%)을 얻었다. MS (ESI): C₃₂H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 596.7; m/z 실측치, 597.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36-8.17 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.99-5.89 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.04-3.77 (m, 5H), 3.70-3.44 (m, 2H), 3.06-2.62 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 1H).

[4903]

실시예 909: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



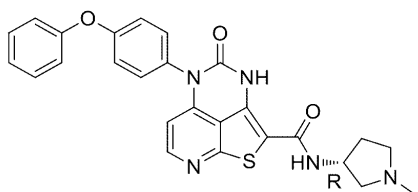
[4904]

[4905]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₄O₄S에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

8.37-8.09 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.26-7.02 (m, 5H), 6.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H).

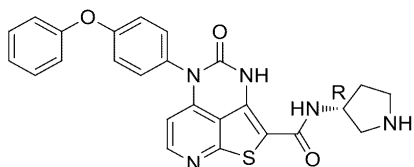
[4906] 실시예 910: *(R)*-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4907]

[4908] Ar 하에 교반 막대를 포함하는 오븐 건조된 마이크로파 바이알에, *(R)*-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 911) (117 mg, 0.249 mmol), 시아노수소화붕소나트륨 (34 mg, 0.54 mmol) 및 MeOH (3 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 빙욕에서 0°C로 냉각시킨 다음에, HCHO 수용액 (0.0174 mL, 471.45 mmol)을 격막 캡을 통해 시린지로 첨가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온시켜, 추가로 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (32.5 mg, 27.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 485.6; m/z 실측치, 486.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 - 8.23 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.02 (m, 5H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H).

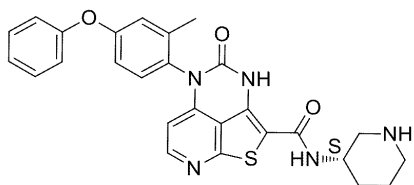
[4909] 실시예 911: *(R)*-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-*N*-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4910]

[4911] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 4-플루오로니트로벤젠을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/ H_2O 및 NH_4Cl 대신에 Pt/C 및 THF를 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *(R)*-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{21}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 471.5; m/z 실측치, 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 5H), 5.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H).

[4912] 실시예 912: *(S)*-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

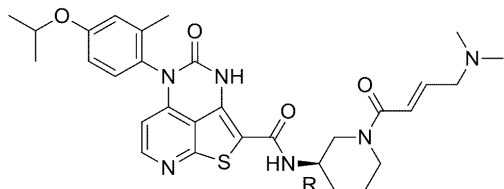


[4913]

[4914] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 *(S)*-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를

사용하고, 단계 H에서 HCl 수용액 대신에 2,2,2-트라이플루오로아세트산을 사용하여 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 500.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.59 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 2H).

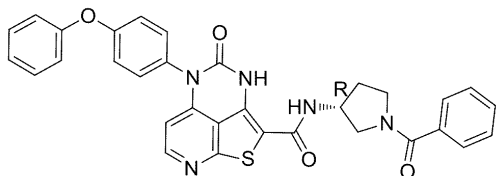
[4915] 실시예 913: (R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-엔노일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4916]

[4917] 표제 화합물을 무수 DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 70) (200 mg, 0.43 mmol) 및 (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔산 (208 mg, 0.644 mmol)을 사용하여, HATU (245 mg, 0.644 mmol) 및 DIPEA (112 mg, 0.859 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하여 제조하였다. 반응물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (171 mg, 69.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{36}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 576.7; m/z 실측치, 577.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.75-6.62 (m, 1H), 6.06-6.00 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.54-4.26 (m, 1H), 4.22-3.87 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 6H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 6H).

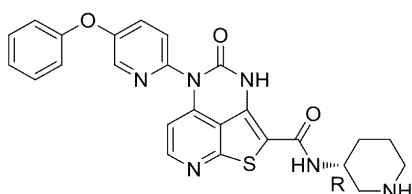
[4918] 실시예 914: (R)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4919]

[4920] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, 프로프-2-엔노일 클로라이드 대신에, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 911) 및 염화벤조일을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{32}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 575.6; m/z 실측치, 576.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.19 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 9H), 7.29-7.00 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.57-4.34 (m, 1H), 3.88-3.63 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 2H).

[4921] 실시예 915: (R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

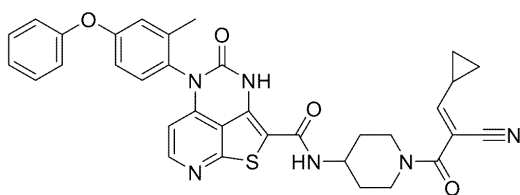


[4922]

[4923] 단계 A: *(R)-tert*-부틸 3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 포함하는 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크로와 바이알에, 5-페녹시피리딘-2-아민 (137 mg, 0.736 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (191.9 mg, 0.726 mmol), Pd(OAc)₂ (3.3 mg, 0.0147 mmol), DPEPhos (12.6 mg, 0.0234 mmol) 및 Cs₂CO₃ (349 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (1.45 mL)을 첨가하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 *(R)-tert*-부틸 3-(2-메르캅토아세트아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (1.5 mL, 0.49 M, 0.74 mmol)로 처리하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (477 mg, 2.94 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하여, 염수 중의 0.5 M 시트르산 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 약 5 mL DCM에 용해시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (120.7 mg, 28.35% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₀N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 586.67; m/z 실측치, 587.3 [M+H]⁺.

[4924] 단계 B: *(R)-4*-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 다이옥산 (1 mL) 중의 *(R)-tert*-부틸 3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (120.7 mg, 0.206 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 2.60 mL, 10.3 mmol)로 한 번에 처리하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 농축 건조시키고, C18 HPLC (30 × 100 mm 페노메넥스 키네틱스 (Phenomenex Kinetex) 컬럼, 5 μm; 이동상 A: H₂O (0.1%TFA); B: 아세트오니트릴 (0.1% TFA), 그라디언트: A 중의 B 10% 내지 90%)로 정제하여 (19.1 mg의 다이-HCl 염), 황색-베이지색 분말 (19.7 mg, 13.4% 수율)로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₂N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ 8.39 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.56 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 6.28 (d, J=6.06 Hz, 1H), 4.19-4.33 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.36 (br d, J=12.63 Hz, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 1.67-1.91 (m, 2H).

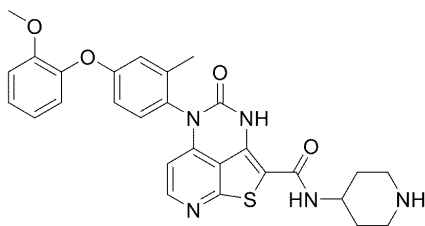
[4925] 실시예 916: *(E)-N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4926]

[4927] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 865)를 사용하여 제조하여, 담황색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₀N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD와 DMSO-d₆의 혼합물): δ 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 5.96 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H).

[4928] 실시예 917: 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



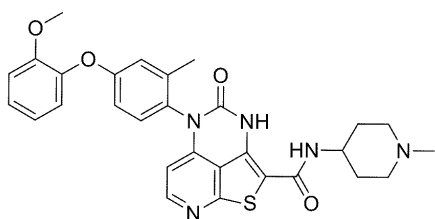
[4929]

[4930]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 67) 및 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 담황색 고체로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 529.6; m/z 실측치, 530.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 와 $DMSO-d_6$ 의 혼합물): δ 8.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.21-7.04 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.76- 6.70 (m, 1H), 5.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 5H), 1.74-1.61 (m, 2H).

[4931]

실시예 918: 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



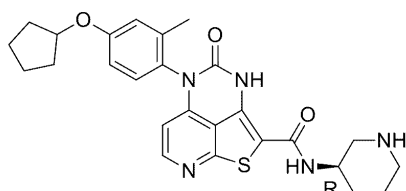
[4932]

[4933]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 67) 및 1-메틸피페리딘-4-아민을 사용하여 황색 고체로서 제조하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 543.6; m/z 실측치, 544.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H).

[4934]

실시예 919: (*R*)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4935]

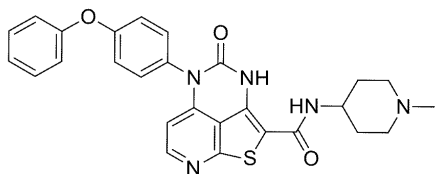
[4936]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{29}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 491.6; m/z 실측치, 492.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.33-8.26 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.64-6.47 (m, 1H), 5.99-5.93 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.94-1.77 (m, 9H), 1.68-1.58 (m, 3H).

[4937]

실시예 920: *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



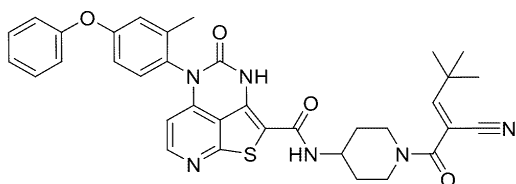
[4938]

[4939]

표제 화합물을 DCM (10 mL) 중의 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58, 160 mg, 0.40 mmol)으로 처리하고, 염화옥살릴 (100 mg, 0.80 mmol) 및 1 방울의 DMF를 첨가한 다음에, 40°C에서 2시간 동안 교반하여 제조하였다. 진공 하에 농축 건조시킨 후에, 잔류물을 DCM (10 mL)에 용해시키고, DCM (5 mL) 중의 1-메틸피페리딘-4-아민 (90 mg, 0.80 mmol)의 용액을 첨가하여, 실온에서 5분간 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 용리제로서 MeOH/물을 사용하여 ISCO로 정제하여, 황색 고체 (129 mg, 67% 수율)로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실험치, 500.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.24-8.20 (m, 3H), 7.50-7.31 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 5H), 5.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H).

[4940]

실시예 921: (E)-*N*-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



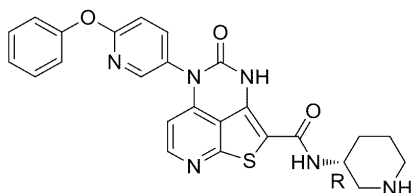
[4941]

[4942]

등근 바닥 플라스크에, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 865) (100 mg, 0.18 mmol), (E)-2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-엔산 (중간체 44) (57 mg, 0.37 mmol), DIEA (40 mg, 0.27 mmol), HATU (91 mg, 0.24 mmol) 및 DMF (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 ISCO (MeOH/H₂O)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (20 mg, 18% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{35}H_{34}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 634.8; m/z 실험치, 635.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD와 DMSO- d_6 의 혼합물): δ 8.29 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.98 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 9H).

[4943]

실시예 922: (*R*)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4944]

[4945]

단계 A: (*R*)-*tert*-부틸 3-(4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)-1-카르복스아미드.

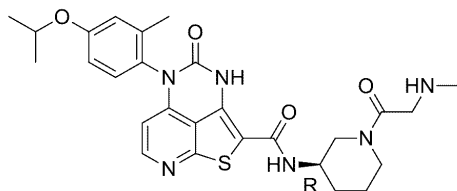
나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 포함하는 2 내지 5 mL 바이오티지 마이크 로와 바이알에, 6-페녹시피리딘-3-아민 (182.5 mg, 0.9800 mmol), 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (256.8 mg, 0.7260 mmol), Pd(OAc)₂ (4.7 mg, 0.021 mmol), DPEPhos (15.6 mg, 0.0290 mmol) 및 Cs₂CO₃ (446 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 다이옥산 (1.95 mL)을 첨가하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하 여, 150℃에서 아르곤 하에 30분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 (R)-tert-부틸 3-(2-메르캅토아세트아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (2.0 mL, 0.49 M, 0.98 mmol)로 처리하여, 배 기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (628 mg, 3.87 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고/아르곤 (4x)으로 플러싱하여, 150 ℃에서 15분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하여, 염수 중의 0.5 M 시트르산 (2 × 8 mL) 및 2 M K₂CO₃ (1 × 5 mL)로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물 을 약 5 mL DCM에 용해시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (328.5 mg, 57.66% 수율) 을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₃₀N₆O₅S에 대한 질량 계산치, 586.67; m/z 실측치, 587.1 [M+H]⁺.

[4946]

단계 B: (R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아 자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 실온에서 다이옥산 (2.7 mL) 중의 (R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(6-페녹시피 리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실 레이트 (323.5 mg, 0.551 mmol)의 용액을 HCl (다이옥산 중의 3.97 M, 6.90 mL, 27.4 mmol)로 한 번에 처리하 여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 농축 건조시키고, C18 HPLC (30 × 100 mm 페노메넥 스 키네틱스 컬럼, 5 μm; 이동상 A: H₂O (0.1%TFA); B: 아세트오니트릴 (0.1% TFA), 그라디언트: A 중의 B 10% 내지 90%)로 정제하여 (24.7 mg의 다이-HCl 염), 담황색 분말 (16.1 mg, 4.09% 수율)로서의 표제 화합물을 얻 었다. MS (ESI): C₂₅H₂₂N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 486.6; m/z 실측치, 487.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, MeOH) δ 8.38 (d, J=5.56 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.29 (d, J=5.56 Hz, 1H), 4.19-4.34 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.36 (br d, J=13.14 Hz, 1H), 2.94 (q, J=11.12 Hz, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 1.67-1.92 (m, 2H).

[4947]

실시예 923: (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다 이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



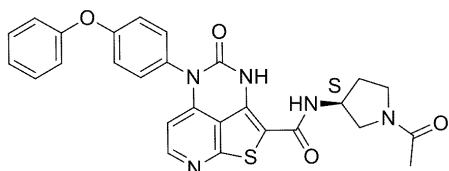
[4948]

[4949]

무수 DMF (5 mL) 중의 (R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H- 1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 70) (200 mg, 0.43 mmol) 및 2-((tert-부톡시 카르보닐)(메틸)아미노)아세트산 (305 mg, 0.644 mmol)의 용액에, HATU (245 mg, 0.644 mmol) 및 DIPEA (112 mg, 0.859 mmol)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제 하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (107 mg, 46.4% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₇H₃₂N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 536.6; m/z 실측치, 537.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.15-8.08 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 5.86-5.78 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.26-3.92 (m, 2H), 3.91-3.61 (m, 3H), 3.59-3.33 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.11-2.07 (m, 3H), 2.01-1.76 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 6H).

[4950]

실시예 924: (S)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라 이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



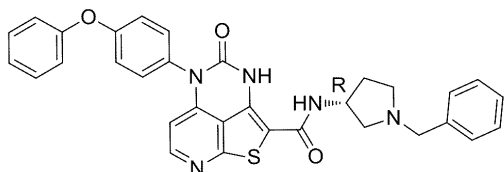
[4951]

[4952]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, 프로프-2-에노일 클로라이드 대신에, (S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 934) 및 염화아세틸을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{23}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.09 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 4H), 7.24-7.00 (m, 5H), 6.12-5.96 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.91 (d, J = 5.1 Hz, 3H).

[4953]

실시예 925: (R)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



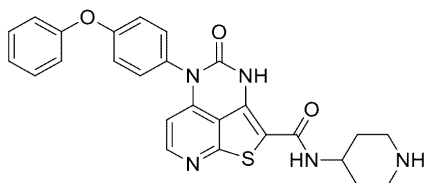
[4954]

[4955]

(R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 911) (150 mg, 0.318 mmol)를 DCM (30 mL)에 용해시킨 후에, $NaBH(AcO)_3$ (101 mg, 0.477 mmol) 및 벤즈알데히드 (51 mg, 0.477 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액으로 세정하여, 농축시키고, 물 (0.5% HCOOH)/MeOH 로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (115 mg, 64% 수율)로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 561.6; m/z 실측치, 561.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.4-7.402 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.26-7.06 (m, 6H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.83- 2.77 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.55-2.49 m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H).

[4956]

실시예 926: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4957]

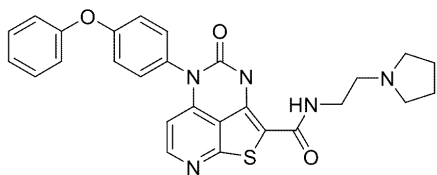
[4958]

DCM (20 mL) 중의 tert-부틸 4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 627, 3.70 g, 6.32 mmol)의 용액에, TFA (106 mL)를 적가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (2.90 g, 94.5% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 485.6; m/z 실측치, 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55-7.28 (m, 4H), 7.19-7.08 (m, 5H), 5.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H).

[4959]

실시예 927: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자

자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



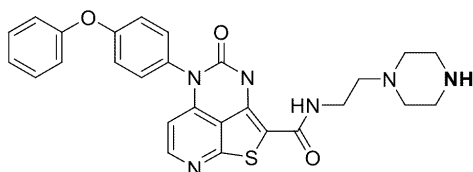
[4960]

[4961]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{25}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 499.6; m/z 실측치, 499.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.20-7.08 (m, 5H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.74-1.68 (m, 4H).

[4962]

실시예 928: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페라진-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



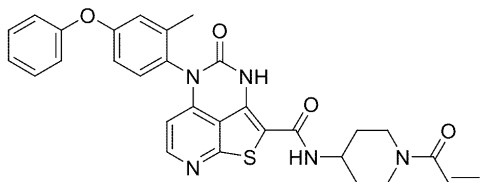
[4963]

[4964]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 514.6; m/z 실측치, 514.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.82 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21-7.04 (m, 5H), 5.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 4H).

[4965]

실시예 929: N-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

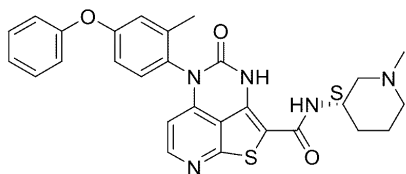


[4966]

[4967]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 865)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{27}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 553.6; m/z 실측치, 554.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22-8.16 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.22-6.15 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 5.86-5.82 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H).

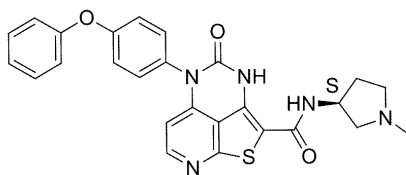
[4968] 실시예 930: (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4969]

[4970] MeOH 중의 (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912) (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에, 37% HCHO 수용액 (50 mg, 0.50 mmol)을 첨가한 후에, 나트륨 트리아자세록시보로하이드라이드 (42 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5.0시간 동안 교반하여 농축시키고, 물 (0.5% HCOOH)/MeOH로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (42 mg, 81.71% 수율)로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 514.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H).

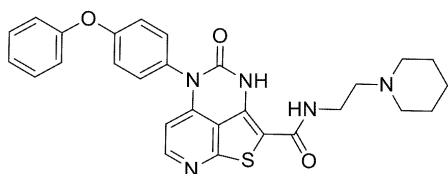
[4971] 실시예 931: (S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4972]

[4973] MeOH 중의 (S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 934) (150 mg, 0.32 mmol)의 용액에, 37% HCHO 수용액 (78mg, 0.95 mmol)을 첨가한 후에, 수소화붕소나트륨 (36 mg, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 농축시키고, 물 (0.5% HCOOH)/MeOH로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체 (147 mg, 95% 수율)로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{26}H_{23}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 485.6; m/z 실측치, 486.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.20-7.09 (m, 5H), 6.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H).

[4974] 실시예 932: 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

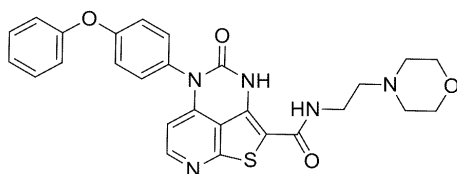


[4975]

[4976] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 2-(피페리딘-1-일)에탄-1-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 513.6; m/z 실측치, 513.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.28

(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.21-7.07 (m, 5H), 6.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 4H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 2H).

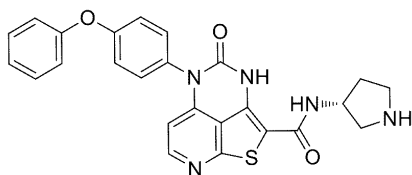
[4977] 실시예 933: N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4978]

[4979] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 2-모르폴리노에탄-1-아민을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₅N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 515.6; m/z 실측치, 515.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.21-7.07 (m, 5H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 4H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 4H).

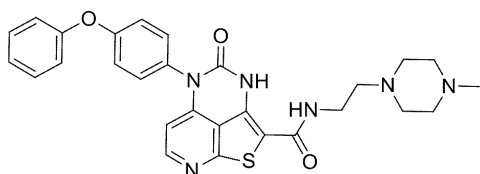
[4980] 실시예 934: (S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[4981]

[4982] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 tert-부틸 (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₁N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 471.5; m/z 실측치, 472.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50-7.27 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 5H), 5.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H).

[4983] 실시예 935: N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.

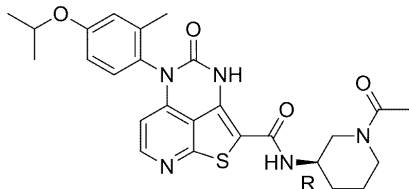


[4984]

[4985] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 58) 및 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민을 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₈N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 528.6; m/z 실측치, 528.8

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.29-7.03 (m, 5H), 6.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.38-3.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.45-2.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.40-2.30 (br, 4H), 2.16 (s, 3H).

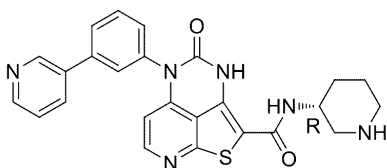
[4986] 실시예 936: (*R*)-*N*-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4987]

[4988] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, *N*-((3*R*,5*R*)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로프-2-에놀일 클로라이드 및 DCM 대신에, (*R*)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 70), 염화아세틸 및 DMF를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₉N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 507.6; *m/z* 실험치, 508.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31-8.25 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.53-4.25 (m, 1H), 4.10-3.76 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 6H).

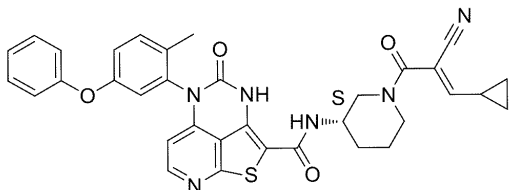
[4989] 실시예 937: (*R*)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[4990]

[4991] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3-(피리딘-3-일)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₅H₂₂N₆O₂S에 대한 질량 계산치, 470.5; *m/z* 실험치, 471.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.90-8.83 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.21-8.11 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 2H).

[4992] 실시예 938: (*S*,*E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



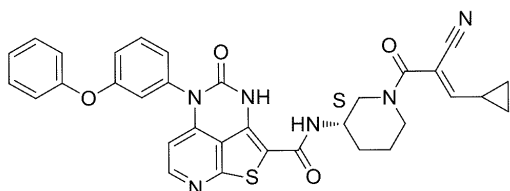
[4993]

[4994] 표제 화합물을 실시예 877과 유사한 조건을 이용하여, 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 889) 대신에, (*S*)-5-(2-메틸-

4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.56-6.44 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25-3.91 (m, 3H), 3.25-2.94 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 1H), 0.91-0.76 (m, 1H).

[4995]

실시예 939: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



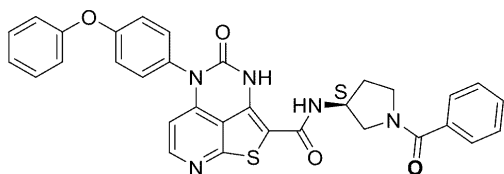
[4996]

[4997]

표제 화합물을 실시예 851에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI): $C_{33}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 604.7; m/z 실측치, 605.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-3.92 (m, 3H), 3.25-2.92 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 1H), 0.90-0.79 (m, 1H).

[4998]

실시예 940: (S)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



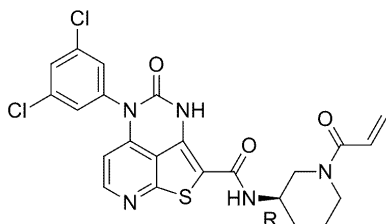
[4999]

[5000]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, (S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 934) 및 염화벤조일을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{32}H_{25}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 575.6; m/z 실측치, 576.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42-8.20 (m, 2H), 7.60-7.34 (m, 9H), 7.25-7.03 (m, 5H), 6.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56-4.34 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.25-1.87 (m, 2H).

[5001]

실시예 941: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



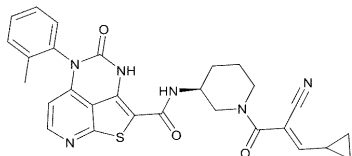
[5002]

[5003]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 3,5-다이클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 백색 고체

로서의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 516.4; m/z 실측치, 515.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.31 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.86-6.74 (m, 1H), 6.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.74-4.44 (m, 1H), 4.27-3.95 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.43 (brs, 1H).

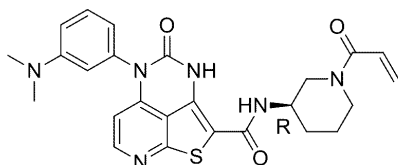
[5004] 실시예 942: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5005]

[5006] 표제 화합물을 실시예 886, 단계 A 내지 B와 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 *tert*-부틸-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신에, *tert*-부틸-3-(S)-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 526.2; m/z 실측치, 527.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.14 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.63-6.50 (m, 1H), 5.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17-3.99 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.07-2.73 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.87-0.78 (m, 1H).

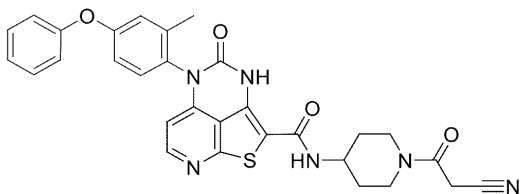
[5007] 실시예 943: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5008]

[5009] 표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (R)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 943) 및 아크릴산을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 490.6; m/z 실측치, 491 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.13 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 3H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.50-4.21 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.17-2.96 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.82-2.61 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 2H), 1.45 (brs, 1H).

[5010] 실시예 944: N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

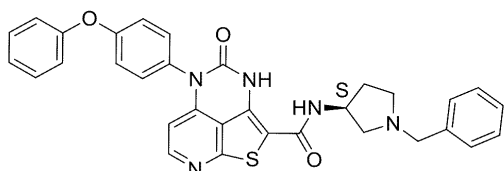


[5011]

[5012] 표제 화합물을 실시예 181과 유사한 조건을 이용하여, (R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 860) 대신에, 5-(2-메틸-4-페녹

시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 865)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{26}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 566.6; m/z 실측치, 567.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H).

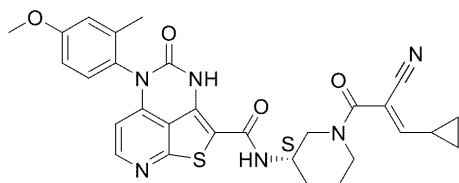
[5013] 실시예 945: (S)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5014]

[5015] (S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 934)를 DCM (30 mL)에 용해시킨 후에, $NaBH(AcO)_3$ 및 벤즈알데히드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액으로 세정하여, 농축시키고, 물(0.5% HCOOH)/MeOH로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 생성물을 얻었다. MS (ESI): $C_{32}H_{27}N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 561.7; m/z 실측치, 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 6H), 6.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47-4.26 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 1H).

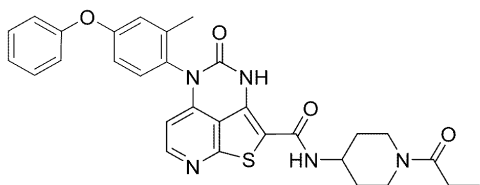
[5016] 실시예 946: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5017]

[5018] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 G 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 G에서 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 27) 및 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에, 5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실산 (중간체 55) 및 tert-부틸 (3S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 실온에서 프로프-2-에노일 클로라이드, 트라이에틸아민 및 DCM 대신에, (E)-2-시아노-3-사이클로프로필프로프-2-엔산 (중간체 17), DIEA, HATU 및 DMF를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{29}H_{28}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.16-8.04 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 1H), 6.68-6.46 (m, 1H), 5.88-5.84 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 5H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.03-0.90 (br, 1H), 0.88-0.78 (br, 1H).

[5019] 실시예 947: 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5020]

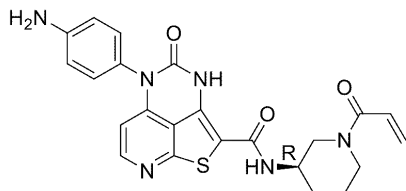
[5021]

표제 화합물을 실시예 921과 유사한 조건을 이용하여, 하이드록시프로판산 대신에 프로프-2-인산을 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{30}H_{29}N_5O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 555.7; m/z 실측치, 556.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 1개의 프로톤 신호 누락.

[5022]

실시예 948: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[5023]

[5024]

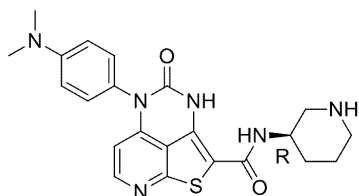
단계 A: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-니트로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-니트로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{20}N_6O_5S$ 에 대한 질량 계산치, 492.51; m/z 실측치, 493.1 $[M+H]^+$.

[5025]

단계 B: (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드. 25 mL 둥근 바닥 플라스크에서 MeOH (10 mL) 중의 (R)-N-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-5-(4-니트로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (200 mg, 0.406 mmol)의 용액에, 포화 NH_4Cl 용액 (10 mL) 및 Zn 분말 (0.500 g, 7.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (제미니(Gemini)-C18, 150 $\times$ 21.2 mm, 5 μ m, 이동상 A: H_2O (0.1%TFA (aq.)), V/V; B: 아세토니트릴, A 중의 B 20% 내지 25%)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (39.5 mg, 21.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}N_6O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 462.5; m/z 실측치, 463.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 4H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.50-4.20 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.79 (brs, 1H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.44 (brs, 1H).

[5026]

실시예 949: (R)-5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



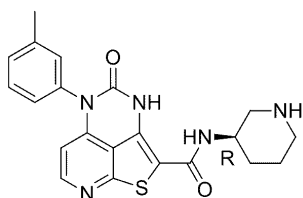
[5027]

[5028]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 및 Cs_2CO_3 대신에 4-니트로아닐린 및 K_3PO_4 를 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 436.5; m/z 실측치, 437.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.98 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H).

[5029]

실시예 950: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(*m*-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



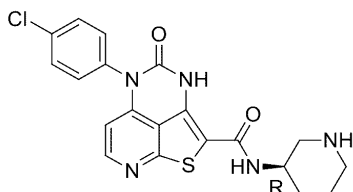
[5030]

[5031]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 *m*-톨루이딘을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 407.5; m/z 실측치, 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H).

[5032]

실시예 951: (R)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5033]

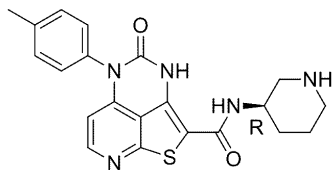
[5034]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-클로로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 트라이에틸아민 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 및 DIPEA를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 질량 계산치, 427.9; m/z 실측치, 428.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 2H).

[5035]

실시예 952: (R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(*p*-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

틸렌-2-카르복스아미드.



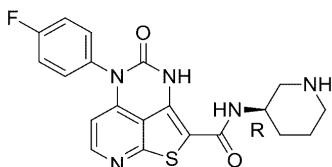
[5036]

[5037]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 *p*-톨루이딘을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{21}H_{21}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 407.5; m/z 실측치, 407.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.85-5.82 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H).

[5038]

실시예 953: (*R*)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



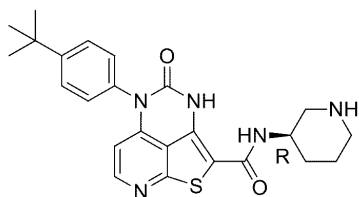
[5039]

[5040]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-플루오로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}FN_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 411.5; m/z 실측치, 411.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 4H), 5.91-5.88 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 2H).

[5041]

실시예 954: (*R*)-5-(4-(*tert*-부틸)페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



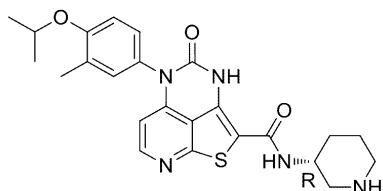
[5042]

[5043]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-(*tert*-부틸)아닐린을 사용하고, 단계 G에서 *tert*-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 449.6; m/z 실측치, 450.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.21 (s, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.99 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.94-2.76 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[5044]

실시예 955: (*R*)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5045]

[5046]

단계 A: *(R)-tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. 교반 막대를 포함하는 마이크로파 바이알에, 2-클로로-4-요오도니코티노니트릴 (1441 mg, 5.449 mmol), 4-아이소프로폭시-3-메틸아닐린 (907 mg, 5.49 mmol), DPEPhos (144 mg, 0.268 mmol), Pd(OAc)₂ (58.0 mg, 0.258 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1775 mg, 5.448 mmol)를 첨가하였다. 바이알에 시린지를 통해 다이옥산 (10 mL)을 첨가하여, 혼합물을 진공 하에 1분간 탈가스한 다음에, 질소로 통기시켰다. 반응물을 마이크로웨이브에서 30분간 150℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 시린지를 통해 *(R)-tert*-부틸 3-(2-메르캅토아세트아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 22) (다이옥산 중의 0.49 M, 10 mL, 4.9 mmol)로 처리하고, 배기시켜, 질소로 플러싱하여, 150℃에서 20분간 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 공기 하에서 한 번에 고체 CDI (2230 mg, 13.75 mmol)로 처리하고, 다시 밀봉하여, 배기하고, 질소로 플러싱하여, 150℃에서 20분간 교반하였다. CDI 반응이 진행되지 않으므로, 중간체를 정제하였다. 그 다음에 반응물을 EtOAc (100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 mL)으로 희석하여, 분리하였다. 수층을 다시 EtOAc (100 mL)로 추출하여, 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 농축 건조시켜, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (558 mg, 19.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₃₇N₅O₄S에 대한 질량 계산치, 539.70; m/z 실측치, 540.2 [M+H]⁺.

[5047]

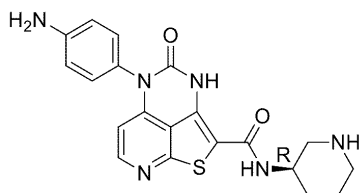
단계 B: *(R)-tert*-부틸 3-(5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트. *(R)-tert*-부틸 3-(3-아미노-4-((4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아미노)티에노[2,3-*b*]피리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (558 mg, 1.03 mmol)를 25 mL 마이크로파 용기 (바이오티지)에 첨가하여, Cs₂CO₃ (589 mg, 1.81 mmol) 및 CDI (360 mg, 2.22 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 다이옥산 (10 mL)에 현탁시키고, 캡핑하여, 20분간 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 처리하고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서의 표제 화합물 (478.1 mg, 81.74% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₃₅N₅O₅S에 대한 질량 계산치, 565.69; m/z 실측치, 566.1 [M+H]⁺.

[5048]

단계 C: *(R)-5*-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 다이옥산 (4 mL) 중의 *(R)-tert*-부틸 3-(5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (478.1 mg, 0.8450 mmol)의 용액을 다이옥산 중의 4 M HCl (10 mL, 40 mmol)로 처리하였다. 실온에서 30분 후에, 고무상 침전물이 바이알의 바닥에 침강되었다. 다이옥산을 부어 버리고, 침전물을 20 mL 포화 중탄산나트륨 수용액으로 처리하여, DCM (2 × 50 mL)으로 추출하고, 무수 MgSO₄로 건조시켜, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 모아진 분획을 농축 건조시키고, DCM (2 mL)에 용해시키고, 10 mL 헥산으로 침전시켜, 백색 침전물을 얻었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 황백색 고체를 얻었다. 1개의 분획 (63 mg)을 역상 산성 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (38.4 mg, 9.76% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₂₄H₂₇N₅O₃S에 대한 질량 계산치, 465.6; m/z 실측치, 466.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 - 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (s, 3H), 5.90 - 5.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.25 - 3.37 (m, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H).

[5049]

실시예 956: *(R)-5*-(4-아미노페닐)-4-옥소-*N*-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5050]

[5051]

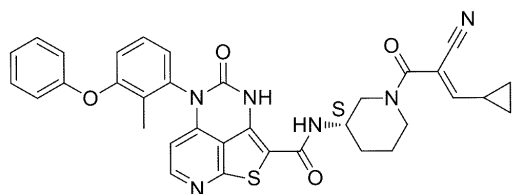
단계 A: (R)-5-(4-니트로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 C 내지 H와 유사한 방법으로, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-니트로아닐린을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 438.46; m/z 실측치, 439.1 $[M+H]^+$.

[5052]

단계 B: (R)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. MeOH (10 mL) 중의 (R)-5-(4-니트로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.228 mmol)의 용액에, 10% Pd/C (30 mg)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. Pd/C를 여과하여, 여과액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC (제미니-C18, 150×21.2 mm, 5 μ m, 이동상 A: H_2O (0.1%TFA (aq.)), V/V; B: 아세토니트릴, A 중의 B 20% 내지 25%)로 정제하여, 황색 고체로서의 표제 화합물 (11.1 mg, 12.0% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{20}H_{20}N_6O_2S$ 에 대한 질량 계산치, 408.5; m/z 실측치, 409.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.20 (brs, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 1.92 (brs, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H).

[5053]

실시예 957: (S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



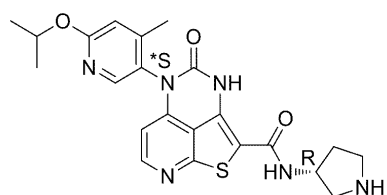
[5054]

[5055]

표제 화합물을 실시예 75와 유사한 방법을 이용하여, (EZ)-2-클로로-3-사이클로프로필-프로프-2-엔산 (중간체 39) 및 (S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 912)를 사용하여 제조하여, 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): $C_{34}H_{30}N_6O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 618.7; m/z 실측치, 619.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.22 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.63-6.57 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.18-3.80 (m, 3H), 3.14-2.73 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.67 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.02-0.83 (m, 2H).

[5056]

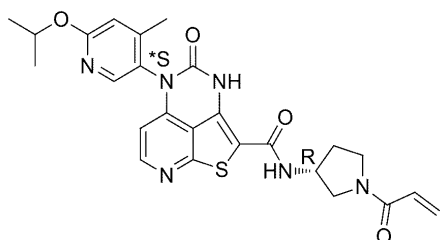
실시예 958: (R)-5-(*)S-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5057]

[5058] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H (*S 회전장애 이성질체를 얻기 위해 단계 F 후에 키랄 분할 방법 A를 포함함)와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 2-플루오로-4-메틸-5-니트로피리딘 및 2-프로판올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 H에서 HCl 대신에 TFA를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₂H₂₄N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 452.5; m/z 실측치, 453.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 6H), 3.26 (ddd, J = 11.4, 8.6, 6.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 1.36 (dd, J = 14.5, 6.1 Hz, 6H).

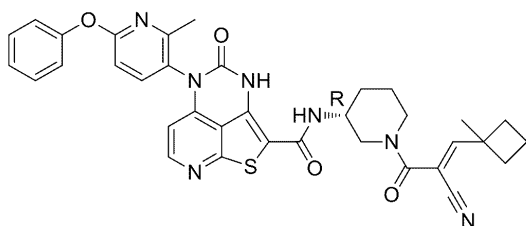
[5059] 실시예 959: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5060]

[5061] 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 I와 유사한 방법으로, N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드, 프로프-2-에노일 클로라이드 및 트라이에틸아민 대신에, (R)-5-(S)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 958), 아크릴산 무수물 및 DIPEA를 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₅H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 506.6; m/z 실측치, 507.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 Mhz, CDCl₃): δ 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.49 - 6.31 (m, 2H), 6.04 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 16.2, 9.1, 3.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 1.99 (m, 5H), 1.45 - 1.28 (m, 6H).

[5062] 실시예 960: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(1-메틸사이클로부틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5063]

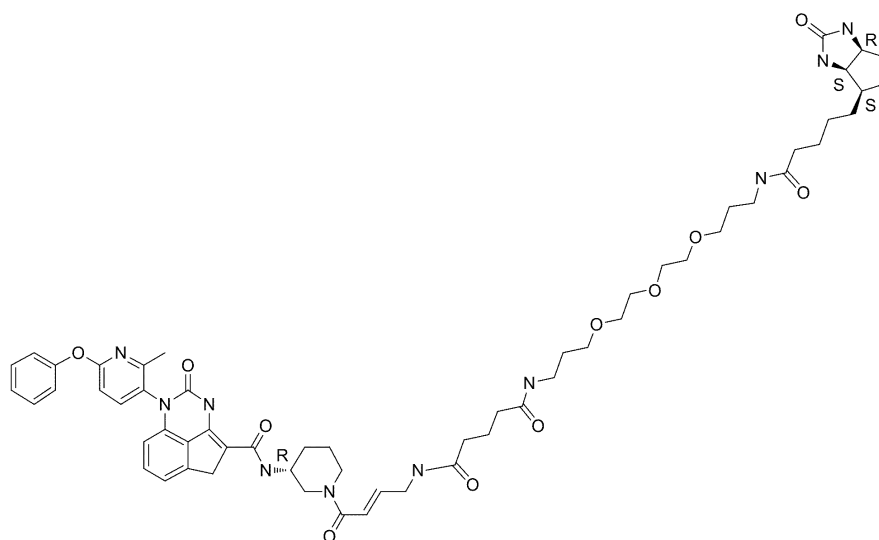
[5064] 단계 A: (R)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 H에 기재된 유사한 조건을 이용하여, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 대신에 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₆H₂₄N₆O₃S에 대한 질량 계산치, 500.57; m/z 실측치, 501.1 [M+H]⁺.

[5065] 단계 B: (R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(1-메틸사이클로부틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-

일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드. 둥근 바닥 플라스크에, (R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 77, 200 mg, 0.352 mmol), 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드 (106 mg, 1.06 mmol), 피페리딘 (0.3 mL), AcOH (0.1 mL), 4A 분자체 (500 mg) 및 다이옥산 (5 mL)을 첨가하여, 1시간 동안 환류 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 여과액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (165 mg, 72.1% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₄H₃₁N₇O₅S에 대한 질량 계산치, 649.72; m/z 실측치, 650.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.24-8.07 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 4.88-4.52 (m, 2H), 4.45-4.01 (m, 3H), 3.97-3.79 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 1H), 2.96-2.61 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.74-1.48 (m, 5H).

[5066]

실시예 961: N¹-((E)-4-((R)-3-(1-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로사이클로헥타[de]퀴나졸린-4-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N⁵-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소옥타하이드로사이클로헥타[d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드.



[5067]

[5068]

단계 A: 5,21-다이옥소-25-((3aR,4R,6aS)-2-옥소옥타하이드로사이클로헥타[d]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-산. 표제 화합물을 실시예 237, 단계 A 내지 E에 기재된 유사한 조건을 이용하여 제조하였다.

[5069]

단계 B: (R,E)-tert-부틸 (4-(3-(5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트. 표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A 내지 I와 유사한 방법으로, 단계 A에서 메틸 (2R,4S)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 대신에 6-클로로-2-메틸-3-니트로피리딘을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-6-페녹시피리딘-3-아민 (중간체 49)을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 단계 I에서 프로프-2-에노일 클로라이드 및 DCM 대신에 (E)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-엔산, DMF 및 HATU를 사용하여 제조하였다.

[5070]

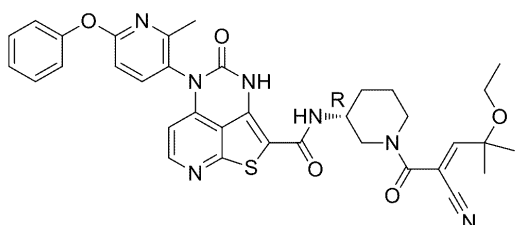
단계 C: N¹-((E)-4-((R)-3-(1-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로사이클로헥타[de]퀴나졸린-4-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N⁵-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소옥타하이드로사이클로헥타[d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드. 메탄올 중의 4.0 M HCl (20 mL) 중의 (R,E)-tert-부틸 (4-(3-(5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)카르바메이트 (900 mg, 1.32 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜, de-Boc 생성물을 얻었다.

DMF (10 mL) 중의 5,21-다이옥소-25-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-옥소옥타하이드로사이클로펜타[*d*]이미다졸-4-일)-10,13,16-트라이옥사-6,20-다이아자펜타코산-1-산 (738 mg, 1.32 mmol), 트라이에틸아민 (266 mg, 2.63 mmol) 및 HATU (600 mg, 1.58 mmol)의 용액을 실온에서 15분간 교반하여, 활성화 에스테르 용액을 얻었다. de-Boc 생성물을 DMF (10 mL) 및 트라이에틸아민 (266 mg, 2.63 mmol)에 용해시키고, 활성화 에스테르 용액을 이것에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였더니, TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (1.1 g, 99% 수율)을 얻었다.

MS (ESI): C₅₅H₇₁D₅N₁₁O₁₁S₂에 대한 질량 계산치, 1126.35; *m/z* 실측치, 1126.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.40-8.32 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.76-6.64 (m, 1H), 6.59-6.50 (m, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 3H), 3.67 - 3.43 (m, 12H), 3.28 - 3.12 (m, 6H), 3.05-2.83 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 5H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 10H), 1.48-1.35 (m, 2H).

[5071]

실시예 962: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



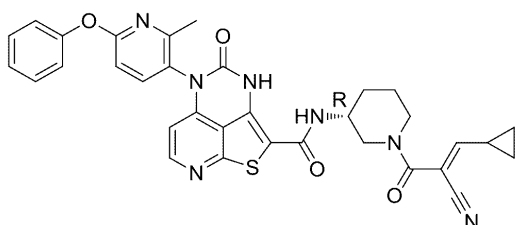
[5072]

[5073]

다이옥산 (15 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 77) (500 mg, 0.881 mmol), 2-에톡시-2-메틸프로판알 (205 mg, 1.76 mmol) 및 아세트산 (100 μL)의 용액에, 피페리딘 (300 μL)을 첨가하여, 1시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응물을 농축 건조시키고, 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물 (86 mg, 14% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₅H₃₅N₇O₅S에 대한 질량 계산치, 665.76; *m/z* 실측치, 666.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36-8.26 (m, 1H), 7.85-7.74(m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.93-6.83(m, 2H), 6.15-6.06 (m, 1H), 4.52-3.81(mz, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.28-2.74 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.27-1.12 (m, 3H).

[5074]

실시예 963: (*R,E*)-*N*-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5075]

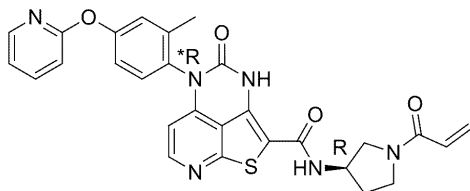
[5076]

다이옥산 (8 mL) 중의 (*R*)-*N*-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (중간체 77) (500 mg, 0.881 mmol), 사이클로프로판카르브알데히드 (617 mg, 8.81 mmol), 아세트산 (0.1 mL), 피페리딘 (0.3 mL) 및 4A 분자체 (500 mg)의 용액을 N₂로 퍼징한 다음에, 105℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여, 액체를 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂)로 정제하여, 회색 고체로서의 표제 화합물 (190 mg, 34.8% 수율)을 얻었다. MS (ESI): C₃₃H₂₉N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 619.69; *m/z* 실측치, 620.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

9.51 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.79-6.62 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 4.09-3.29 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 3H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.02-0.84 (m, 2H).

[5077]

실시예 29: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)*R*-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



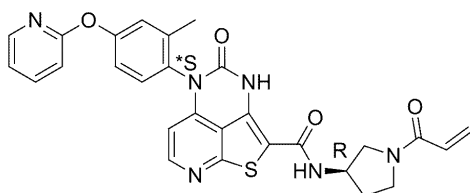
[5078]

[5079]

(*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 781)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 80% CO₂, 20% MeOH)로 분할하여, *R 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (d, $J = 24.1$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (tt, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.26 - 6.92 (m, 5H), 6.51 - 6.33 (m, 2H), 6.10 (dd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H), 5.83 - 5.59 (m, 1H), 5.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 14.9, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 - 3.51 (m, 4H), 2.45 - 1.72 (m, 5H).

[5080]

실시예 30: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)*S*-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



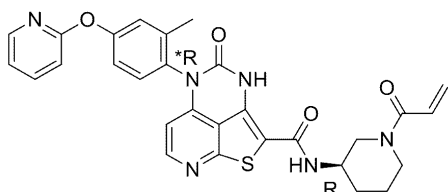
[5081]

[5082]

(*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 781)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 80% CO₂, 20% MeOH)로 분할하여, *S 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₄N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 540.6; m/z 실측치, 541.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.52 (d, $J = 24.8$ Hz, 1H), 8.45 - 8.32 (m, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 1H), 7.22 - 6.94 (m, 4H), 6.54 - 6.34 (m, 2H), 6.17 - 6.00 (m, 1H), 5.81 - 5.65 (m, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 1H), 4.02 - 3.51 (m, 4H), 2.44 - 1.99 (m, 5H), 1.83 - 1.48 (m, 1H).

[5083]

실시예 31: (*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)*R*-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



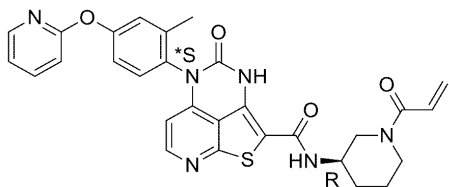
[5084]

[5085]

(*R*)-*N*-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3*H*-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 778)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H, 5 μ m, 250

× 30 mm, 이동상: 45% CO₂, 55% MeOH)로 분할하여, *R 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.47 (s, 1H), 8.51 – 8.02 (m, 2H), 7.93 – 7.68 (m, 1H), 7.26 – 6.93 (m, 4H), 6.71 – 6.16 (m, 2H), 6.20 – 5.45 (m, 3H), 4.23 – 3.29 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 1.55 (m, 5H).

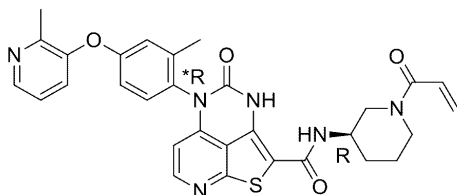
[5086] 실시예 32: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5087]

[5088] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 778)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H, 5 μm, 250 × 30 mm, 이동상: 45% CO₂, 55% MeOH)로 분할하여, *S 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₉H₂₆N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 554.6; m/z 실측치, 555.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (s, 1H), 8.41 – 8.18 (m, 2H), 7.86 – 7.67 (m, 1H), 7.26 – 6.81 (m, 5H), 6.71 – 5.45 (m, 4H), 4.28 – 3.23 (m, 5H), 2.35 – 1.46 (m, 8H).

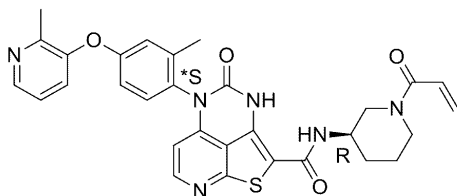
[5089] 실시예 33: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5090]

[5091] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드 (실시예 773)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H, 5 μm, 250 × 30 mm, 이동상: 45% CO₂, 55% MeOH)로 분할하여, *R 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 568.7; m/z 실측치, 569.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (s, 1H), 8.46 – 8.25 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.05 – 6.81 (m, 2H), 6.76 – 6.21 (m, 3H), 6.03 – 5.97 (m, 1H), 5.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.26 – 3.21 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.16 – 1.64 (m, 7H).

[5092] 실시예 34: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



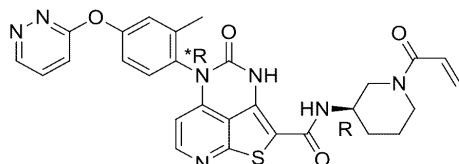
[5093]

[5094] (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-

1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 773)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OD-H, 5 μ m, 250 $\times$ 30 mm, 이동상: 45% CO₂, 55% MeOH)로 분할하여, *S 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₃₀H₂₈N₆O₄S에 대한 질량 계산치, 568.7; m/z 실측치, 569.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (s, 1H), 8.53 - 8.26 (m, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.86 (m, 2H), 6.72 - 6.23 (m, 3H), 6.09 - 5.69 (m, 2H), 4.27 - 3.24 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.22 - 1.62 (m, 7H).

[5095]

실시예 35: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



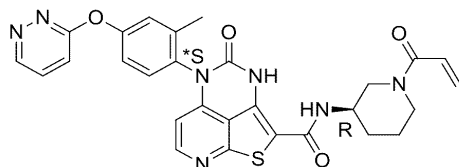
[5096]

[5097]

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 784)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)로 분할하여, *R 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (s, 1H), 9.09 - 8.92 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 6.76 - 5.49 (m, 3H), 4.26 - 3.22 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 5H).

[5098]

실시예 36: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



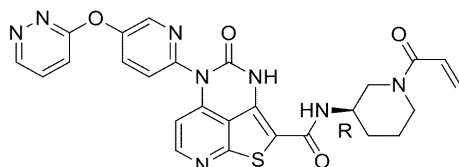
[5099]

[5100]

(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드 (실시예 784)를 키랄 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, 이동상: 75% CO₂, 25% MeOH)로 분할하여, *S 회전장애 이성질체를 얻은 후에, 실시예 1의 방법 1, 단계 I에 의해, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): C₂₈H₂₅N₇O₄S에 대한 질량 계산치, 555.6; m/z 실측치, 556.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (s, 1H), 9.09 - 8.92 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 6.76 - 5.49 (m, 3H), 4.26 - 3.22 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 5H).

[5101]

실시예 972: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드.



[5102]

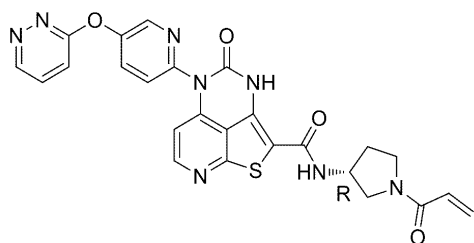
[5103]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루

엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 6-아미노피리딘-3-올을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 (R)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}N_8O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 542.6; m/z 실측치, 543.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.02-8.94 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 6.88-6.68 (m, 1H), 6.36-6.26 (m, 1H), 6.23-6.11 (m, 1H), 5.74-5.63 (m, 1H), 4.57-4.27 (m, 1H), 4.24-3.85 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H).

[5104]

실시예 973: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



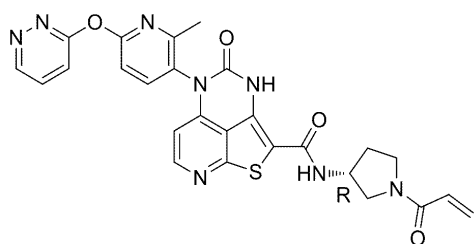
[5105]

[5106]

표제 화합물을 실시예 1의 방법 1, 단계 A, C 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 6-아미노피리딘-3-올을 사용하고, 단계 B를 사용하지 않고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 5-(피리다진-3-일옥시)피리딘-2-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{20}N_8O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 528.5; m/z 실측치, 529.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.31 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42-8.30 (m, 2H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 6.66-6.47 (m, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.57-4.38 (m, 1H), 3.93-3.48 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.26-1.90 (m, 2H).

[5107]

실시예 974: (R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트라이아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.

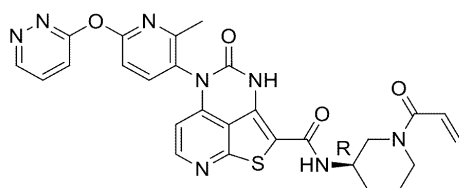


[5108]

[5109]

표제 화합물을 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 5-아미노피리딘-2-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-아민을 사용하고, 단계 G에서 tert-부틸 (3R,5R)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 1) 대신에 1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{22}N_8O_4S$ 에 대한 질량 계산치, 542.6; m/z 실측치, 543.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11-9.03 (m, 1H), 8.39-8.33 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.33-6.22 (m, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.06-3.73 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 2.37-2.10 (m, 5H).

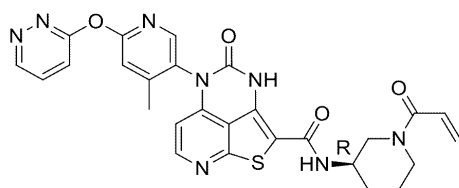
[5110] 실시예 975: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5111]

[5112] 표제 화합물을 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 5-아미노피리딘-2-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-아민을 사용하고, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (*R*)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₄N₈O₄S에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 9.11-9.04 (m, 1H), 8.42-8.34 (m, 1H), 8.27-8.18 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.28-6.14 (m, 2H), 5.80-5.67 (m, 1H), 4.63-4.26 (m, 1H), 4.22-3.89 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 3H), 2.14-2.01(m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H).

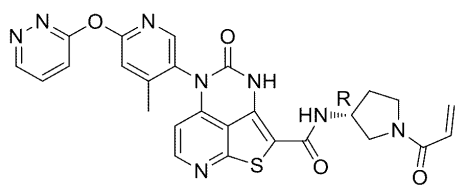
[5113] 실시예 976: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5114]

[5115] 표제 화합물을 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 5-아미노-4-메틸피리딘-2-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C, DIPEA 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-아민을 사용하고, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 대신에 (*R*)-1-(3-아미노피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (중간체 15)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₇H₂₄N₈O₄S에 대한 질량 계산치, 556.6; m/z 실측치, 557.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, CD₃OD): δ 8.95-8.81 (m, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.70-6.51 (m, 1H), 6.11-5.92 (m, 2H), 5.62-5.46 (m, 1H), 4.43-4.05 (m, 1H), 4.05-3.69 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.84-2.61 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.76-1.31 (m, 3H).

[5116] 실시예 977: (R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드.



[5117]

[5118] 표제 화합물을 방법 1, 단계 A 내지 G와 유사한 방법으로, 단계 A에서 5-플루오로-2-니트로톨루엔 및 페놀 대신에 3,6-다이클로로피리다진 및 5-아미노-4-메틸피리딘-2-올을 사용하고, 단계 B에서 Fe, EtOH/H₂O 및 NH₄Cl 대신에 Pd/C 및 MeOH를 사용하고, 단계 C에서 2-메틸-4-페녹시아닐린 대신에 4-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘

-3-아민을 사용하고, *tert*-부틸 (3*R*,5*R*)-3-아미노-5-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 대신에 1-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 (중간체 5)을 사용하여 제조하였다. MS (ESI): C₂₆H₂₂N₈O₄S에 대한 질량 계산치, 542.6; *m/z* 실험치, 543.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.53-6.31 (m, 1H), 6.16-6.00 (m, 2H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.90-3.26 (m, 4H), 2.24-2.04 (m, 4H), 2.02-1.84 (m, 1H).

[5119] BTK 키나제 란타스크린 (lanthascreen) 결합 분석: BTK 키나제 결합 분석은 형광 표지된 트레이서와 경쟁함으로써, 비인산화 BTK 키나제 도메인 (UP-BTK)에 대한 화합물 결합을 모니터링한다. 비인산화 BTK 단백질 (389 내지 659aa)의 키나제 도메인으로 이루어진 UP-BTK는 바르코바이러스/곤충 세포 발현계에서 생산되었다. 384-웰 플레이트에, 2 ng의 GST로 표지된 인간 BTK (389 내지 659aa)를 화합물, 50 nM의 트레이서 236 및 2 nM 항-GST 항체와 함께, 최적화 란타스크린™ 분석을 이용하여 60분간 인큐베이션하였다. 60분 후에, 플레이트를 인피니트 (Infinite) F500 (테칸(Tecan))에서 340 nM 및 615/665 nM에서 판독하였다. ID 비즈니스 솔루션즈 (Business Solutions) (길드포드(Guildford)), 마이크로소프트 엑셀 애드인 (Microsoft Excel add-in)으로부터의 Xlfit™ 버전 5.3을 사용하여, 데이터를 분석하였다. pIC₅₀은 몰로 나타낸 IC₅₀의 음의 로그를 말한다.

[5120] [표 2]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC ₅₀
1	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.7
2	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	8.2
3	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.9
4	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.7
5	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	8.1
6	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.9
7	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.9
8	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.8
9	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	8.1
10	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	8.1
11	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.9
12	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.7
13	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.8
14	N-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.4
15	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.6
16	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.3
17	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.7
18	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	8.2
19	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.2
20	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.4
21	(<i>R</i>)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.7
22	(<i>R</i>)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(벤조푸란-7-일옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.4
23	(<i>R</i>)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3 <i>H</i> -1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카복스아미드;	7.5

[5121]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
24	(R)-5-(4-(3-(2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
25	(S,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
26	(R)-N-(1-(2-클로로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
27	(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
28	N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
29	(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-에톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
30	(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
31	N-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
32	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
33	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
34	N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
35	(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
36	N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
37	N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
38	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
39	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
40	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
41	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-13C-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
42	(R)-N-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
43	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
44	(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
45	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1

[5122]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
46	(R)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
47	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
48	(R)-N-(1-(2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
49	(R)-N-(1-(2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
50	N-(3S,4S)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
51	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
52	(R)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
54	N-(3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
55	(R)-N-(1-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
56	(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
57	(R)-5-(4-(2-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
58	N-(3S,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
59	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
60	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로필피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
61	(S)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
62	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
63	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
64	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2,6-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
65	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
66	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
67	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
68	(S)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
69	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7

[5123]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
70	(R)-5-(4-(벤조푸란-7-일 옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
71	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
72	(R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
73	(R)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
74	(R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
75	(R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
76	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
77	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
78	(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
79	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
80	(R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
81	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
82	(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
83	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
84	(R)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
85	(R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일 5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복실레이트;	7.6
86	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
87	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
88	(S)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
89	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
90	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
91	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
92	N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8

[5124]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
93	(R)-N-(1-아이스프로필피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
94	N-(3S,4R)-4-플루오로-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
95	(R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
96	(R)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
97	N-(1-시아노아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
98	(R)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
99	(R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
100	(R,E)-N-(1-부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
101	(R)-N-(1-아이스프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
102	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
103	N-(1,6-다이메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
104	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
105	(R,E)-N-(1-부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
106	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
107	(R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
108	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
109	N-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
110	(R)-N-(1-(3C-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
111	N-((R)-1-((R)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
112	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-모르폴리노펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
113	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
114	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
115	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4

[5125]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
116	(R,Z)-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
117	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
118	(R)-N-(1-아이스프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
119	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-에틸-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
120	N-((R)-1-((S)-2-아미노-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
121	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
122	N-((R)-1-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
123	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
124	(R)-N-(1-(2-하이드록시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
125	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
126	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
127	(R)-5-(4S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
128	(R)-5-(3-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
129	N-(4-메틸-1,4-옥사제판-6-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
130	(R)-N-(1-(3-(다이메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
131	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
132	N-((3S,4R)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
133	(R)-5-(2-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
134	(R,Z)-N-(1-(2-시아노-4-(다이메틸아미노)-4-메틸헥트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
135	(R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
136	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1(옥세탄-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
137	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
138	N-((3R,5R)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0

[5126]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
139	N-((3S,4S)-4-하이드록시-1-(3-메톡시프로파노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
140	(R)-N-(1-(2-시아노-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
141	(R)-N-(1-에틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
142	N-((R)-1-((S)-2,3-다이메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
143	N-((R)-1-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
144	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(트라이플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
145	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-1-메틸피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
146	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
147	(R)-5-(S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
148	(R)-5-(2-메틸-4-(o-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
149	(R)-N-(1-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
150	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(피페리딘-1-일)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
151	(R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
152	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-(사이클로프로필아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
153	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6S)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
154	N-((3S,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
155	N-((3R)-1-(3-메톡시부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
156	N-((R)-1-((S)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
157	(R)-5-(4-(2-에톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
158	N-((3R)-1-(3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
159	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
160	N-((3R,5R)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6

[5127]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
161	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
162	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
163	(R)-N-(1-(3-아미노프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
164	N-(3R,5S)-5-플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
165	N-(1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
166	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
167	N-((3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
168	N-((3R,5R)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
169	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
170	(R)-5-(4-(2-에틸페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
171	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(퀴누클리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
172	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(3-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
173	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((6R)-6-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
174	(R)-N-(5,5-다이플루오로피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
175	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
176	13C-(R,Z)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
177	13C-(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
178	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
179	N-(3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
180	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
181	(R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
182	(R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7

[5128]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
183	(R)-5-(4S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
184	(R)-5-(4S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
185	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
186	N-(3S,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
187	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
188	(R)-N-(1-(3-메톡시-2,2-다이메틸프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
189	N-(1-시아노아제판-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
190	N-(R)-1-(R)-2,3-다이메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
191	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(R)-1-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
192	N-(4-하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
193	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-에톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
194	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
195	(R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
196	(R,E)-N-(1-(3-(1-아미노사이클로프로필)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
197	N-(3R,5S)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
198	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(R)-1-(R)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
199	(R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
200	N-(3S,4R)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
201	(R)-5-(4-(2-사이클로프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
202	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
203	N-(1,2-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
204	(R)-N-(1-메타크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9

[5129]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
205	N-(1-(사이클로프로판카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
206	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제판-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
207	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-테트라하이드로푸란-3-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
208	N-((3S,4R)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
209	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
210	(R)-5-(2-메틸-4-(m-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
211	N-((3S,4R)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
212	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-에틸아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
213	(R)-N-(1-(사이클로프로필피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
214	(R)-5-(4-(3-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
215	(R)-5-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메톡시프로판노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
216	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
217	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
218	N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
219	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
220	(R)-5-(4-(2-하이드록시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
221	(R,E)-N-(1-(3-에톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
222	(R)-5-(2-플루오로-6-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
223	(R)-5-(4-(2-아이스프로필페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
224	N-((3R,5R)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
225	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
226	(R)-5-(4-(3-(메톡시메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
227	(R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메톡시)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5

[5130]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
228	(R,Z)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-플루오로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
229	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
230	N-(1-사이클로프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
231	(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-메톡시아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
233	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
234	(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-4-(2-메톡시에틸)아미노)-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
235	(R)-5-(2,6-다이플루오로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
236	N-((3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
237	N1-((E)-4-(3-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔-1-일)-N5-(15-옥소-19-((3aS,4R,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트라이옥사-14-아자노나테실)글루타르아미드;	6.9
238	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸-4-(메틸아미노)펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
239	(R,E)-5-(5-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
240	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
241	N-((3S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
242	(R)-5-(2-메틸-4-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
243	N-((3S,4S)-4-하이드록시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
244	N-((3S,4S)-4-메톡시-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
245	N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
246	N-(1(3-메톡시프로파노일)아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
247	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
248	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5

[5131]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
249	(S)-5-(4S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
250	(R)-5-(4S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
251	N-(1-에틸아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
252	N-(아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
253	(R)-5-(4R)-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
254	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
255	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
256	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
257	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
258	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
259	N-((3R,5R)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
260	(R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
261	(R)-N-(1-(2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
262	N-(1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
263	(R)-N-(1-(2-플루오로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
264	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(펜타플루오로티오)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
265	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
266	N-((3R,5S)-5-하이드록시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
267	(S)-5-(4R)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
268	N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
269	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
270	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
271	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(p-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
272	(R)-N-(5,5-다이플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3

[5132]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
273	N-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
274	(R,E)-N-(1-(4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
275	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
276	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
277	(R,Z)-N-(1-(2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
278	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
279	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
280	(R)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
281	(R)-5-(2,3-다이메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
282	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
283	(R)-5-(4-(2-아이소프로폭시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
284	(R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
285	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
286	(R)-5-(4-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
287	(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
288	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
289	(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
290	(R)-5-(2-메틸-4-(p-톨릴옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
291	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
292	(R,E)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
293	(R)-5-(2-메틸-4(피리딘-3-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
294	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
295	(R)-5-(4-(4-플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
296	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1

[5133]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
297	(R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
298	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
299	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
300	(R)-5-(4-페놀-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
301	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
302	(R)-5-(4-(2,4-다이플루오로페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
303	(R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
304	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2,4-다이메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
305	(R)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
306	(R)-5-(2-메틸-4-피리딘-2-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
307	(R)-5-(4-페놀-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
308	(S)-5-(5-플루오로-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
309	(R)-5-(2-옥소아제판-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
310	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-2-일메틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
311	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
312	N-(3R,5S)-5-메톡시-1-메틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
313	(R,EZ)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-(트라이플루오로메틸)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
314	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
315	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
317	(R)-5-(2,6-다이메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
318	(R)-N-(1-(3-하이드록시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(4-페놀-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
320	(R)-N-(1-에틸피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이스프로필페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
321	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
322	(R)-5-(4-사이클로프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7

[5134]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
323	(S)-5-(<i>*R</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
324	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
325	(R)-5-(<i>*R</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
326	(R)-5-(4-2-카르바모일페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
328	(R)-6-메틸-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
329	(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(<i>*R</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
330	(R)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
331	(R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.5
332	(R)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.5
333	(R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.5
334	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.5
336	(R)-5-(3-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
337	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-페닐-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
338	(R)-N-메틸-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
339	(S)-5-(<i>*R</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
340	(R)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.3
341	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.2
342	(R)-5-(4-메톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.2
343	(R)-5-(<i>*R</i>)-(2-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.3
344	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.0
345	(R)-5-(<i>*R</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
346	(R)-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
347	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
348	(R)-4-옥소-5-페닐-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5

[5135]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
349	(R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
350	(R)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
351	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리다진-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
352	(R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
353	(R)-5-(4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	5.8
354	(R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-4-일옥시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
356	(R)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
357	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-아이소프로필-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	5.1
358	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	5.2
359	(R)-5-(2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
360	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3,4-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	6.7
361	(R)-5-아이소프로필-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	<5
362	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	5.4
363	(R)-N-(1-(3-메톡시-3-메틸부타노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	6.9
364	(R,Z)-N-(1-(3-아세트아미도아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	6.8
365	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.3
366	(R)-N-(1-(2-클로로아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.1
367	(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	6.2
368	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.6
369	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.8
370	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(트라이플루오로메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.0
371	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.0
372	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.6
373	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복사미드;	7.3

[5136]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
374	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설포닐)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
375	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
376	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
377	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
378	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
379	(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
380	(R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-(트라이듀테리오메틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
381	(R)-5-(2-메틸-4-(2,3,4,5,6-펜타듀테리오페녹시)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
382	(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
383	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설포나미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
384	(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
385	(R,E)-N-(1-(2-시아노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
386	N-(R)-1-((S)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
387	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(R)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
388	(R,Z)-N-(1-(2-플루오로-4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
389	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
390	(R)-2-(((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)메틸)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;	6.9
391	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
392	(R)-N-(1-(2-아미노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
393	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(2-(피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
394	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-모르폴리노아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
395	(R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0

[5137]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
396	(R)-N-(1-(2-클로로아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
397	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
398	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
399	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
400	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
401	(R,E)-N-(1-(3-사이클로프로필-2-메틸아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
402	(R,EZ)-N-(1-(2-클로로-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
403	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-모르폴리노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
404	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
405	(R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.5
406	(R)-5-(4-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.2
407	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
408	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
409	(R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.0
410	(R)-5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.0
411	(R)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
412	(R)-4-옥소-5-(4-페녹시벤질)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
413	(R)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
414	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
415	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.2
416	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
417	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9

[5138]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
418	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
419	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
420	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
421	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
422	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
423	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
424	(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
425	(R)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
426	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
427	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(벤조[b]티오오펜-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
428	(R)-5-(벤조[b]티오오펜-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
429	(R)-5-(나프탈렌-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
430	(R)-5-(4-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
431	(R)-5-(1-벤질-1H-피라졸-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
432	5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4S)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
433	5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4S)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
434	5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4R)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
435	5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((4R)-2-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
436	N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
437	N-(4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
438	(R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
439	(R)-N-(1-(2-클로로-3-메틸부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
440	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
441	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9

[5139]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
442	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-([*] R)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
443	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
444	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
445	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
446	(R)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
447	(R)-5-(4-아이소프로필-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
450	(R, [*] E)-N-(1-(2-시아노-4-메톡시-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-([*] S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
452	N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
453	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)메틸-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
454	(R)-N-(1-(1H-이미다졸-1-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
455	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
456	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
457	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
458	4-옥소-N-(2-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
459	(R)-5-(4-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
460	(R)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.3
461	(R)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.0
462	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(테트라하이드로푸란-2-일)메틸-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
463	N-(3S,4S)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
464	N-(3S,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
465	(R)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
466	(R)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
467	N-(3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-([*] S)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0

[5140]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
468	N-((3R,5S)-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
469	(*)S-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
470	(*)S-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
471	(*)R-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
472	(*)R-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(5-옥소피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
473	(R,*)E-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
474	(R,*)E-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
475	(R,*)Z-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
476	(R,*)Z-N-(1-(부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
477	(R,*)Z-N-(1-(2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
478	(R,*)E-N-(1-(2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
479	(R,*)Z-N-(1-(2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
480	(R,*)E-N-(1-(2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)R-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
481	N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
482	N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
483	N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.4
484	N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
485	N-(4-시아노-1,4-옥사제판-6-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
486	N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
487	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4-메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
488	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2

[5141]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
489	N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
490	N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
491	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
492	(R,E)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
493	(R)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
494	(R)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(3-(메틸설포닐)프로파노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
495	(R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
496	N-(1-아크릴로일아제티딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
497	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
498	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
499	N-(3R,5R)-1-아크릴로일-5-플루오로피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
500	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
501	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
502	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
503	(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
504	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
505	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
506	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
507	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
508	N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
509	(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
510	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
511	(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8

[5142]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
512	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
513	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
514	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
515	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
516	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-벤질페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
517	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
518	(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
519	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
520	(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
521	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
522	(R,E)-N-(1-(4-아미노부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
523	N-(3S,4S)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
524	5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
525	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
526	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
527	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
528	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
529	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이스프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
530	(R)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
531	(R)-5-(1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
532	(R,E)-5-(4-페닐-2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(메틸설폰아미도)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
533	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-프로필페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
534	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8

[5143]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
535	(R)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-트라이듀테리오메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
536	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
537	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
538	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
539	(R)-N-(1-에틸설포닐)피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
540	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
541	(R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
542	(R)-N-(1-아이스프로필피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
543	N-(3S,4S)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
544	(S)-1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드;	7.0
545	(R)-1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피롤리딘-3-카르복스아미드;	6.9
546	(R)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
547	N-((R)-1-((S)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
548	N-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
549	(R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-플루오로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
550	(R,Z)-N-(1-(4-아미노-2-클로로부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
551	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
552	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
553	(R)-5-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
554	(R)-5-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
555	5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
556	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
557	N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3

[5144]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
558	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
559	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
560	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
561	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(사이클로펜틸옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
562	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
563	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-(트라이플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
564	N-((R)-1-((R)-3-하이드록시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
565	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
566	(R)-5-(3-아세틸페닐)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
567	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
568	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
569	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-사이클로프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
570	(R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
571	N-((R)-1-((R)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
572	(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(다이메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
573	(R,E)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
574	N-((S)-1-아크릴로일-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
575	(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
576	(R)-N-(1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
577	(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
578	4-옥소-N-(6-옥소피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
579	N-((3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
580	(R)-5-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9

[5145]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
581	(R)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
582	(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
583	(R)-5-(3-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
584	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
585	(R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
586	N-((3R,5R)-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
587	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
588	N-((3S,4S)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
589	N-((3R,5R)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
590	(R,E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
591	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
592	(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
593	(R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
594	N-(1-시아노피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
595	(R)-5-(3-메틸-5-페녹시피리딘-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
596	(E)-N-(1-(4-하이드록시부트-2-에노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
597	N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
598	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-아미노-4-((3-사이클로부톡시페닐)아미노)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;	6.5
599	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
600	2-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;	6.5
601	(R)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
602	(R)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
603	(R)-5-(3-사이클로부틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
604	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3

[5146]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
605	(R)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
606	2-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)아미노)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;	6.2
607	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
608	5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
609	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-사이클로부톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
610	(R)-4-옥소-5-(4-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
611	(3R,5R)-tert-부틸 3-하이드록시-5-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	6.2
612	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(옥세탄-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
613	(R)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
614	N-(3S,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-5-(4-아이스프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
615	N-(트랜스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
616	(R)-5-(3-(사이클로헥실옥시)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
617	트랜스-tert-부틸 3-하이드록시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	6.0
618	(R)-4-옥소-5-(5-페닐피리딘-3-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
619	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
620	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
621	(R)-5-(3-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
622	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-2-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
623	(R)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
624	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4R)-2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
625	(3S,4S)-tert-부틸 3-플루오로-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트;	5.9
626	(R)-5-(4-사이클로부톡시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
627	tert-부틸 4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	5.9
628	(R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	5.8

[5147]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
629	(R)-5-(3-사이클로헥실페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
630	(R)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
631	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
632	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(옥세탄-3-일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
633	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
634	(R)-5-(2-사이클로부틸피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
635	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
636	(R)-5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
637	(R)-5-(3-아이소프로폭시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
638	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
639	(3S,4S)-tert-부틸 3-메톡시-4-(4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피롤리딘-1-카르복실레이트;	5.7
640	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
641	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
642	(R)-5-(4-하이드록시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.3
643	(R)-5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
644	(R)-5-(5-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
645	(R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
646	(R)-5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
647	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
648	(R)- tert-부틸 3-(5-(3-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	<5
649	(R)-tert-부틸 3-(5-(3-아세틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	<5
650	(R)-5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
651	(R)-tert-부틸 3-(5-(4-(tert-부틸설포닐)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	<5
652	(R)-tert-부틸 3-(5-(4-(tert-부톡시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	<5

[5148]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
653	(R)-tert-부틸 3-(5-(2,2-다이플루오로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)피페리딘-1-카르복실레이트;	<5
654	(R)-tert-부틸 3-(5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)피페리딘-1-카르복실레이트;	<5
655	N-((3R,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
656	(R)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
657	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-메틸-5-페녹시피라진-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
658	N-((3R,4R)-4-하이드록시피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
659	N-(시스-3-하이드록시피페리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
661	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.3
662	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
663	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
664	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(S)-(4-메틸-2-페녹시피리딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
665	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
666	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
667	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
668	N-(시스-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
669	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
670	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
671	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
672	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
673	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
674	N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-하이드록시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
675	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
676	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6

[5149]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
677	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
678	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
679	N-((3R,5S)-1-아크릴로일-5-메톡시피페리딘-3-일)-5-(2',3'-다이하이드로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
680	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
681	N-((R)-1-((E)-3-((S)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
682	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(S)-6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
683	N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-아세틸피롤리딘-2-일)-2-시아노아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
684	5-(S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((E)-4-(4aR,7aS)-테트라하이드로-2H-[1,4]다이옥시노[2,3-c]피롤-6(3H)-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
685	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
686	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
687	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
688	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
689	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-아이스부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
690	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
691	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(R)-4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
692	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-사이클로펜틸피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
693	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
694	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
695	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
696	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(2-아이스프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
697	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-아이스프로필피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
698	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5

[5150]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
699	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시페라진-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
700	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*R)-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
701	(R)-5-(2,3'-바이피리딘-4-일)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
702	(R)-5-(*S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
703	(R,E)-5-(3-클로로-4-페녹시페닐)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
704	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
705	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(3-아이소프로필페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
706	(R)-5-(2',3'-다이하이드로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
707	N-((1RS,2RS)-2-아미노사이클로헥실)-5-(*S)-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
708	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
709	(R)-5-(2,2'-바이피리딘-4-일)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
710	(R)-5-(2',3'-다이하이드로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
711	(R)-5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
713	(R)-5-(*S)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
714	(R)-N-(1-메틸글리실)피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
715	(R)-5-(*S)-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
716	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*S)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
717	(R)-5-(*S)-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
718	N-((3S,4R)-1-아크릴로일-4-하이드록시피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페닐피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
719	(R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
720	(R)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
721	(R)-5-(3-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
722	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*R)-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
723	(R)-4-옥소-5-(6-페닐피리미딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1

[5151]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
724	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)R-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
725	(R)-5-(4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
726	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(6-사이클로부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
727	(R)-5-(2-아이스프로필피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
728	(R)-5-(*)R-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
729	(R)-5-(5-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
730	(R)-5-(4-(2-아이스프로폭시에톡시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
731	(R)-5-(2-사이클로헥실피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
732	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(6-아이스프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
733	(R)-5-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
734	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
735	(R)-5-(2-메틸-6-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
736	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)R-(6-사이클로부톡시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
737	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(3-메틸-2-페닐피리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
738	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
739	(R)-tert-부틸 3-(4-옥소-5-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	<6
740	(R)-4-옥소-5-(6-페닐피리다진-4-일)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
741	(R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
742	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
743	(R)-tert-부틸 3-(5-(2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트;	5.8
744	(R)-5-(6-사이클로부톡시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.7
745	N-((3*S,4*R)-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(*)S-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
746	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(*)S-(4-메틸-2-페녹시피리미딘-5-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1

[5152]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
747	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
748	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
749	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리미딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
750	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
751	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
752	N-((*)3R,*)4S)-4-아크릴아미도테트라하이드로푸란-3-일)-5-(*)S-(4-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
753	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
754	(R)-5-(4-아이소부틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
755	(R)-4-옥소-5-(5-페닐피리다진-3-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
756	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)R-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
757	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)R-(6-아이소프로폭시-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
759	(R)-5-(*)S-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
760	(R)-5-(*)R-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
761	(R)-5-(*)S-(6-사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
762	(R)-5-(*)R-(6-사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
764	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
765	(R)-5-(*)S-(6-아이소부틸-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
766	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
767	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)R-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
768	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)S-(6-사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.2
769	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(*)R-(6-사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
770	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
771	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4

[5153]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
772	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
773	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
774	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
775	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
776	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.1
777	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(5-(2-플루오로페녹시)피리딘-2-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.3
778	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
779	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((6-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
780	N1-(15-옥소-19-((3aR,4R,6aS)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트리아옥사-14-아자노나데일)-N5-((E)-4-옥소-4-(3-(4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미도)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-일)글루타르아미드;	6.3
781	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
782	(R,EZ)-N-(1-(2-시아노-3-(3-메틸옥세탄-3-일)아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드);	7.7
783	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((6-메틸피리딘-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
784	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
785	N-((R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(((S)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
786	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((5-메틸피리딘-2-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
787	N-((R)-1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(((R)-테트라하이드로푸란-3-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
788	1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	6.7
789	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드);	8.1
790	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
791	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
792	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드);	6.4
793	(R)-5-(4-((S)-2-메틸-6-페녹시피리딘-3-일)-4-옥소-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드);	6.8

[5154]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
794	(R)-5-(<i>S</i>)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
795	(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
796	2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-4(5H)-온;	6.3
797	(R)-5-(<i>S</i>)-(6-(사이클로헥실옥시)-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
798	(R)-5-(<i>S</i>)-(6-아이소부톡시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
799	(R)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
800	(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
801	(E)-1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	6.2
802	1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	6.1
803	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
804	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(<i>R</i>)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
805	N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-4-카르복스아미드;	6.0
806	(R)-5-(<i>R</i>)-(6-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
807	(R)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
808	(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
809	(R)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
810	(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
811	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
812	(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리다진-3-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
813	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(<i>S</i>)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
814	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(<i>R</i>)-(2-메틸-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
815	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(<i>R</i>)-(6-아이소부틸-2-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6

[5155]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
816	(E)-1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	6.0
817	1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	6.0
818	N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)-1-프로피오닐피페리딘-3-카르복스아미드;	5.9
819	1-(2-시아노아세틸)-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;	5.9
820	1-아크릴로일-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;	5.9
821	1-에틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	5.8
822	1-시아노-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-4-카르복스아미드;	5.8
823	1-메틸-N-(5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-일)피페리딘-3-카르복스아미드;	5.5
834	(R)-5-(*)N-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(비닐설폰)피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
835	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	8.0
836	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
837	(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
838	(R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
839	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.9
840	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.8
841	(R)-N-(1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
842	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2,3'-다이플루오로-4-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.7
843	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
844	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
845	(R,E)-5-(*)N-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
846	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6

[5156]

실시예 번호	화합물명	BTK ₁ 결합 pIC ₅₀
847	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
848	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((R)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
849	N-((R)-1-((R)-아제티딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
850	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.6
851	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
852	(R)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
853	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-((R)-1-((S)-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
854	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
855	5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
856	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
857	5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
858	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
859	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
860	(R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.4
861	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
862	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
863	(S)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
864	(S)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
865	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
866	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸헥트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
867	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피롤리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3

[5157]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
868	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
869	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
870	5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
871	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.3
872	N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
873	(R)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
874	(R)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
875	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.2
876	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-(R)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
877	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
878	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
879	(S)-N-(1-포르밀피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
880	(R,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸펜트-2-에노일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
881	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.1
882	N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
883	N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
884	N-(1-시아노피페리딘-4-일)-5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
885	(R)-N-(1-포르밀피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
886	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(o-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
887	(S)-N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
888	(R)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
889	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0

[5158]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
890	N-(1-시아노피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
891	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
892	(S)-N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
893	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-((R)-1-((S)-피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
894	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-(3-((2-시아노페녹시)메틸)페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
895	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-((4-트라이플루오로메틸)페리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.0
896	(E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.9
897	(E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
898	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
899	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
900	(R,E)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-(4-(피페리딘-1-일)부트-2-에노일)피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
901	(R,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
902	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-플루오로-4-((4-트라이플루오로메틸)페리딘-2-일)카르바모일)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
903	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.8
904	(S,E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드)-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
905	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
906	(R)-N-(1-(3-클로로프로파노일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
907	5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피페리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
908	(R)-N-(1-(2-(아제티딘-1-일)아세틸)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
909	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7
910	(R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.7

[5159]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
911	(R)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.6
912	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
913	(R,E)-N-(1-(4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일)피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
914	(R)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
915	(R)-4-옥소-5-(5-페녹시피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.5
916	(E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피롤리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
917	5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
918	5-(4-(2-메톡시페녹시)-2-메틸페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-4-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
919	(R)-5-(4-(사이클로헥실옥시)-2-메틸페닐)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
920	N-(1-메틸피롤리딘-4-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.4
921	(E)-N-(1-(2-시아노-4,4-다이메틸헵트-2-에노일)피롤리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
922	(R)-4-옥소-5-(6-페녹시피리딘-3-일)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
923	(R)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-N-(1-(2-(메틸아미노)아세틸)피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
924	(S)-N-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
925	(R)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.3
926	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
927	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
928	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피페라진-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.2
929	N-(1-아크릴로일피롤리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
930	(S)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
931	(S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
932	4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
933	N-(2-모르폴리노에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1

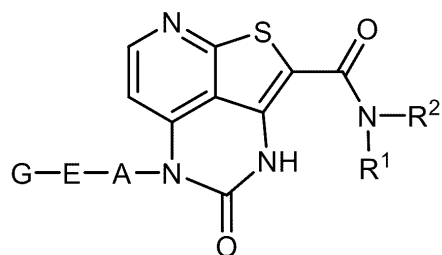
[5160]

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
934	(S)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.1
935	N-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)에틸)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
936	(R)-N-(1-아세틸피페리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
937	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(3-(피리딘-3-일)페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
938	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-5-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
939	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(3-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	6.0
940	(S)-N-(1-벤조일피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.9
941	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.8
942	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-4-옥소-5-(6-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
943	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
944	N-(1-(2-시아노아세틸)피페리딘-4-일)-5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
945	(S)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-4-옥소-5-(4-페녹시페닐)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.5
946	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
947	5-(2-메틸-4-페녹시페닐)-4-옥소-N-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.4
948	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.2
949	(R)-5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.2
950	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(m-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
951	(R)-5-(4-클로로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
952	(R)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-5-(p-톨릴)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
953	(R)-5-(4-플루오로페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.1
954	(R)-5-(4-(tert-부틸)페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.0
955	(R)-5-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
956	(R)-5-(4-아미노페닐)-4-옥소-N-(피페리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5

실시예 번호	화합물명	BTK_1 결합 pIC50
957	(S,E)-N-(1-(2-시아노-3-사이클로프로필아크릴로일)피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-3-페녹시페닐)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<5
958	(R)-5-(4-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-N-(피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	<6
959	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(4-아이소프로폭시-4-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	7.5
974	(R)-N-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.6
975	(R)-N-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(피리다진-3-일옥시)피리딘-3-일)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-1-티아-3,5,8-트리아자아세나프틸렌-2-카르복스아미드;	5.0

측면

측면 1. 화학식 I'의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 동위원소 변형체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



I'

[5165]

[5166]

상기 식에서,

[5167]

R¹은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

[5168]

R²는 -C₀₋₆알크-피페리디닐; -C₀₋₆알크-피롤리디닐; -C₀₋₆알크-옥사제파닐; -C₀₋₆알크-아제티디닐; -C₀₋₆알크-아지리디닐; -C₀₋₆알크-아제파닐; -C₀₋₆알크-퀴누클리디닐; -C₀₋₆알크-이미다졸리디닐; -C₀₋₆알크-피페라지닐; -C₀₋₆알크모르폴리닐; -C₀₋₆알크-테트라하이드로피라닐; 또는 -C₀₋₆알크-테트라하이드로푸라닐이며, 여기서 R²는 -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); 옥소; 할로젠; -CN; -OH; -NR^{6,7}; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆알크-OH; -OC₁₋₆알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -C₁₋₆할로알킬; -C₁₋₆알카릴; -SO₂-C₁₋₆알킬; -SO₂-C₂₋₆알케닐; -C(O)H; -C(O)-C₁₋₆알킬; -C(O)-C₃₋₆사이클로알킬; -C(O)-C₁₋₆할로알킬; -C(O)-C₂₋₆알키닐; -C(O)-C₆₋₁₀아릴; -C(O)-헤테로아릴; -C(O)-C₁₋₆알크-CN; -C(O)-C₁₋₆알크-OH; -C(O)-C₁₋₆알크-SO₂-C₁₋₆알킬; -C(O)-O-C₁₋₆알킬; -C(O)-C₁₋₆알크-NR^{6,7}; -C(O)-C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬 (여기서, -C₁₋₆알크-는 -OH, -OC₁₋₆알킬 또는 -NR^{6,7}으로 임의로 치환됨); 및 -C(O)-C₀₋₆알크-헤테로사이클로알킬 (여기서, -알크-는 옥소로 임의로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 -C₁₋₆알킬로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[5169]

여기서, R³는 H; -CN; 할로젠; -C₁₋₆할로알킬; 또는 -C₁₋₆알킬이며;

[5170]

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H; 할로젠; -C₁₋₆알킬; -OC₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 -C₀₋₆알크-C₃₋₆사이클로알킬; -C(O)C₁₋₆알킬 또는 -C₁₋₆알킬로 임의로 치환된 -C₀₋₆알크-헤테로사이클로알킬; -C₁₋₆알크-OH; -C₀₋₆알크-NR^{6,7}; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -C₁₋₆알크-NH-C₀₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -C₁₋₆알크-NHSO₂-C₁₋₆알킬; -C₁₋₆알크-SO₂-C₁₋₆알킬; -NHC(O)-C₁₋₆알킬; 또는 -링크-PEG-비오틴이고;

[5171]

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H; -C₁₋₆알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -C(O)H 또는 -CN이며;

[5172]

R⁸은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

[5173]

A는 결합, 피리딜; 페닐; 나프탈레닐; 피리미디닐; 피라지닐; 피리다지닐; 할로젠으로 임의로 치환된 벤조[d][1,3]다이옥솔릴; 벤조티오펜; 또는 피라졸릴이며; 여기서, A는 -C₁₋₆알킬; 할로젠; -SF₅; -OC₁₋₆알킬; -C(O)-C₁₋₆알킬; 및 -C₁₋₆할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[5174]

E는 -O-; 결합; -C(O)-NH-; -CH₂-; 또는 -CH₂-O-이며;

[5175]

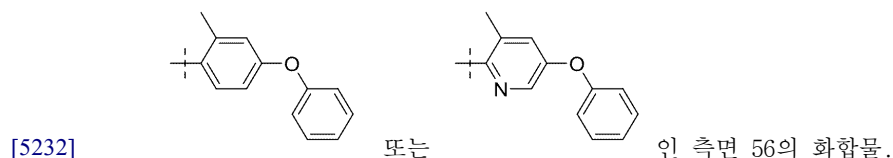
G는 H; -C₃₋₆사이클로알킬; -페닐; -티오펜; -C₁₋₆알킬; -피리미디닐; -피리딜; -피리다지닐; -벤조푸라닐; -C₁₋₆할로알킬; -산소 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬; -페닐-CH₂-O-페닐; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; -NR^{6,7}; -SO₂-C₁₋₆알킬; 또는 -OH이고; 여기서, 페닐; 티오펜; 피리미디닐; 피리딜; 피리다지닐; 또는 벤조푸라닐은 할로젠; -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -CN; -OH; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬;

$-C(O)-NR^6R^7$; 및 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

- [5176] 측면 2. R^1 이 H인 측면 1의 화합물.
- [5177] 측면 3. R^2 가 $-C_{0-6}$ 알크-피페리디닐, $-C_{0-6}$ 알크-피롤리디닐, $-C_{0-1}$ 알크-피페리디닐, $-C_{0-1}$ 알크-피롤리디닐, $-C_0$ 알크-피페리디닐 또는 $-C_0$ 알크-피롤리디닐인 측면 1 또는 측면 2의 화합물.
- [5178] 측면 4. R^2 가 $-C_{0-6}$ 알크-아제티디닐; $-C_{0-6}$ 알크-아제파닐; $-C_{0-6}$ 알크-퀴누클리디닐; $-C_{0-6}$ 알크-이미다졸리디닐; 또는 $-C_{0-6}$ 알크피페라지닐인 측면 1 또는 측면 2의 화합물.
- [5179] 측면 5. R^2 가 $-C_{0-6}$ 알크-옥사제파닐 또는 $-C_{0-6}$ 알크모르폴리닐인 측면 1 또는 측면 2의 화합물.
- [5180] 측면 6. R^2 가 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로피라닐 또는 $-C_{0-6}$ 알크-테트라하이드로푸라닐인 측면 1 또는 측면 2의 화합물.
- [5181] 측면 7. R^2 가 비치환되는 상술한 측면 중 어느 하나의 화합물.
- [5182] 측면 8. R^2 가 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며, 바람직하게는 R^2 는 1개의 치환기로 치환되는 상술한 측면 중 어느 하나의 화합물.
- [5183] 측면 9. R^2 가 옥소로 치환되는 측면 8의 화합물.
- [5184] 측면 10. R^2 가 할로젠; $-CN$; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알크-OH; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-NR^6R^7$; 또는 $-C_{1-6}$ 알카릴로 치환되는 측면 8 또는 측면 9의 화합물.
- [5185] 측면 11. R^2 가 $-C(O)H$; $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C(O)-$ 알킬닐; $-C(O)-C_{6-10}$ 아릴; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-CN; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-OH; $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- NR^6R^7 ; 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬로 치환되고, 여기서 $-C_{1-6}$ 알크-는 $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬 또는 $-NR^6R^7$ 으로 임의로 치환되는 측면 8 내지 측면 10 중 어느 하나의 화합물.
- [5186] 측면 12. R^2 가 $-C(O)-$ 헤테로아릴 또는 $-C(O)-C_{0-6}$ 알크-헤테로사이클로알킬로 치환되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환되는 측면 8 내지 측면 11 중 어느 하나의 화합물.
- [5187] 측면 13. R^2 가 $-SO_2$ 알킬; $-C(O)-C_{1-6}$ 알크- SO_2-C_{1-6} 알킬; 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ 알케닐로 치환되는 측면 8 내지 측면 12 중 어느 하나의 화합물.
- [5188] 측면 14. R^2 가 $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되는 측면 8 내지 측면 13 중 어느 하나의 화합물.
- [5189] 측면 15. R^8 이 H인 측면 14의 화합물.
- [5190] 측면 16. R^2 가 $-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ 로 치환되는 측면 8 내지 측면 15 중 어느 하나의 화합물.
- [5191] 측면 17. R^3 가 H인 측면 14 내지 측면 16 중 어느 하나의 화합물.
- [5192] 측면 18. R^3 가 $-CN$ 인 측면 14 내지 측면 16 중 어느 하나의 화합물.
- [5193] 측면 19. R^3 가 F 또는 Cl인 측면 14 내지 측면 16 중 어느 하나의 화합물.

- [5194] 측면 20. R^3 가 C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬인 측면 14 내지 측면 16 중 어느 하나의 화합물.
- [5195] 측면 21. R^4 및 R^5 중 하나가 H인 측면 14 내지 측면 20 중 어느 하나의 화합물.
- [5196] 측면 22. R^4 가 H이고, R^5 가 H인 측면 14 내지 측면 20 중 어느 하나의 화합물.
- [5197] 측면 23. R^4 및 R^5 중 하나가 할로겐; $-C_{1-6}$ 알킬; $-OC_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크- C_{3-6} 사이클로알킬; 또는 $-C_{1-6}$ 알크-OH인 측면 14 내지 측면 21 중 어느 하나의 화합물.
- [5198] 측면 24. R^4 및 R^5 중 하나가 $-C_{0-6}$ 알크-NR⁶R⁷, $-C_{1-6}$ 알크-NR⁶R⁷ 또는 $-C_{1-6}$ 알크-NH- C_{0-6} 알크-O- C_{1-6} 알킬인 측면 14 내지 측면 21 중 어느 하나의 화합물.
- [5199] 측면 25. R^4 및 R^5 중 하나가 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 $-C_{0-6}$ 알크-헥테로사이클로알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알크-헥테로사이클로알킬인 측면 14 내지 측면 21 중 어느 하나의 화합물.
- [5200] 측면 26. R^4 및 R^5 중 하나가 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 알킬인 측면 14 내지 측면 20 중 어느 하나의 화합물.
- [5201] 측면 27. R^4 및 R^5 중 하나가 $-C_{1-6}$ 알크-NHSO₂- C_{1-6} 알킬 또는 $-C_{1-6}$ 알크-SO₂- C_{1-6} 알킬인 측면 14 내지 측면 20 중 어느 하나의 화합물.
- [5202] 측면 28. A가 결합, 나프탈레닐 또는 벤조[d][1,3]다이옥솔릴인 상술한 측면 중 어느 하나의 화합물.
- [5203] 측면 29. A가 페닐인 측면 1 내지 측면 27 중 어느 하나의 화합물.
- [5204] 측면 30. A가 피리딜인 측면 1 내지 측면 27 중 어느 하나의 화합물.
- [5205] 측면 31. A가 피리미디닐인 측면 1 내지 측면 27 중 어느 하나의 화합물.
- [5206] 측면 32. A가 피라지닐인 측면 1 내지 측면 27 중 어느 하나의 화합물.
- [5207] 측면 33. A가 피리다지닐인 측면 1 내지 측면 27 중 어느 하나의 화합물.
- [5208] 측면 34. A가 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 측면 29 내지 측면 33 중 어느 하나의 화합물.
- [5209] 측면 35. A가 $-C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는 $-CH_3$ 로 치환되는 측면 34의 화합물.
- [5210] 측면 36. E가 O인 상술한 측면 중 어느 하나의 화합물.
- [5211] 측면 37. E가 결합인 측면 1 내지 측면 35 중 어느 하나의 화합물.
- [5212] 측면 38. E가 $-C(O)-NH-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH_2O-$ 인 측면 1 내지 측면 35 중 어느 하나의 화합물.
- [5213] 측면 39. G가 H인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5214] 측면 40. G가 $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{1-6}$ 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알크-O- C_{1-6} 알킬; 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5215] 측면 41. G가 $-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5216] 측면 42. G가 $-NR^6R^7$ 또는 $-OH$ 인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5217] 측면 43. G가 -산소 헥테로원자를 함유하는 헥테로사이클로알킬인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5218] 측면 44. G가 $-SO_2C_{1-6}$ 알킬인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5219] 측면 45. G가 -페닐인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5220] 측면 46. G가 -피리딜인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.

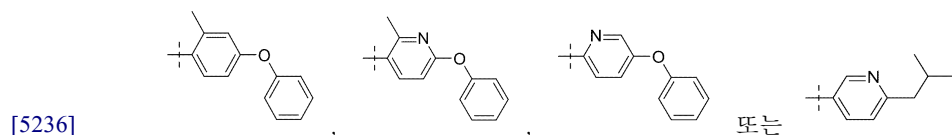
- [5221] 측면 47. G가 -피리미디닐 또는 피리다지닐인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5222] 측면 48. G가 -벤조푸라닐 또는 -티오펜닐인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5223] 측면 49. G가 -페닐-CH₂-O-페닐인 측면 1 내지 측면 38 중 어느 하나의 화합물.
- [5224] 측면 50. G가 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 측면 45 내지 측면 49 중 어느 하나의 화합물.
- [5225] 측면 51. G가 할로겐으로 치환되는 측면 50의 화합물.
- [5226] 측면 52. G가 -C₁₋₆알킬; -C₁₋₆할로알킬; -OC₁₋₆할로알킬; -C₃₋₆사이클로알킬; -OC₁₋₆알킬; -C₁₋₆알크-O-C₁₋₆알킬; 또는 -C(O)-C₁₋₆알킬로 치환되는 측면 50 또는 측면 51의 화합물.
- [5227] 측면 53. G가 -CN으로 치환되는 측면 50 내지 측면 52 중 어느 하나의 화합물.
- [5228] 측면 54. G가 -OH로 치환되는 측면 50 내지 측면 53 중 어느 하나의 화합물.
- [5229] 측면 55. G가 -C(O)-NR⁶R⁷으로 치환되는 측면 50 내지 측면 54 중 어느 하나의 화합물.
- [5230] 측면 56. A-E-G가 -페닐-O-페닐 또는 -피리딜-O-페닐인 측면 1 내지 측면 27 중 어느 하나의 화합물.
- [5231] 측면 57. A-E-G가



- [5233] 측면 58. R¹이 H이고; R²가 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 C₀알크-피페리디닐이며, 여기서 치환기 중 하나가 -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵) (여기서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 H임)이고; A가 -CH₃로 치환된 페닐 또는 피리딜이며; E가 O이고; G가 페닐인 측면 1의 화합물.

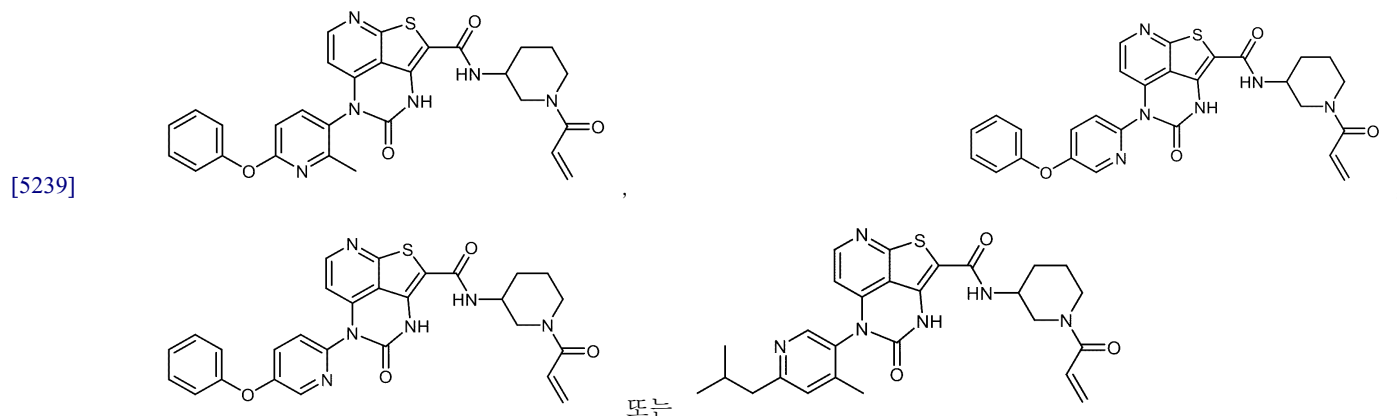
- [5234] 측면 59. R²가 -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵)인 1개의 치환기로 치환되는 측면 58의 화합물.

- [5235] 측면 60. A-E-G가



- [5237] 인 측면 58 또는 측면 59의 화합물.

- [5238] 측면 61. 화학식 I의 화합물이



- [5240] 인 측면 58, 측면 59 또는 측면 60 중 어느 하나의 화합물.
- [5241] 측면 62. 약제학적으로 허용가능한 염인 상술한 측면 중 어느 하나의 화합물.
- [5242] 측면 63. 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.
- [5243] 측면 64. 브루톤 티로신 키나제를 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는것을 포함하는, 상기 키나제를 억제시키는 방법.
- [5244] 측면 65. 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법.
- [5245] 측면 66. 상기 암이 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 마크로글로불린혈증 또는 다발성 골수종인 측면 65의 방법.
- [5246] 측면 67. 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 전신성 홍반성 루푸스를 치료하는 방법.
- [5247] 측면 68. 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 천포창 질환 또는 유사천포창 질환을 치료하는 방법.
- [5248] 측면 69. 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 류머티스성 관절염을 치료하는 방법.
- [5249] 측면 70. 측면 1 내지 측면 61 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.
- [5250] 측면 71. 표 1에 열거된 화합물.