(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월16일
(11) 등록번호 10-2215792
(24) 등록일자 2021년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/14 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *C07D 405/08* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 231/14 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7020225
(22) 출원일자(국제) 2016년12월16일
심사청구일자 2020년02월06일
(85) 번역문제출일자 2018년07월13일
(65) 공개번호 10-2018-0115261
(43) 공개일자 2018년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/053968
(87) 국제공개번호 WO 2017/103611
국제공개일자 2017년06월22일
(30) 우선권주장
1522245.8 2015년12월16일 영국(GB)
1613945.3 2016년08월15일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
KR101813931 B1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 20 항

(73) 특허권자
록쏘 온콜로지, 인코포레이티드
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
귀소 니콜라스
영국, 에스케이10 4티쥐, 첼셔, 앨더리 에지, 앨더리 파크, 메러사이드, 블록 33에프, 레드엑스 파마 피엘씨 씨/오
(74) 대리인
장덕순, 김영

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **키나제 억제제로서 유용한 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 티로신 키나제 억제제이다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 억제제로서 유용하다. 본 발명은 또한, 브루톤 티로신 키나제의 억제에 의해 치료가능한 병태, 예를 들면 암, 림프종, 백혈병 및 면역학적 질환을 치료하는 화합물의 용도를 고려한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 405/08 (2013.01)
C07D 413/06 (2013.01)

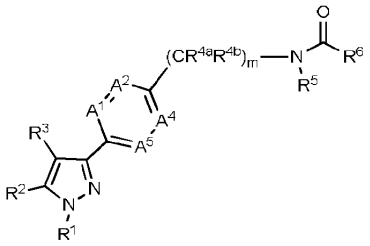
(56) 선행기술조사문헌
WO2014068527 A1
WO2014082598 A1
WO2015048662 A1
US20110144068 A1
WO2015140566 A1

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식 (II)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



(II)

식 중,

A^1, A^2, A^4 및 A^5 중 0, 1 또는 2개는 N으로부터 독립적으로 선택되고 나머지는 CR^7이고;

R^1은 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{2-8} 알킬 에테르, $-C(O)R^A$, C_{3-10} 탄소환형기, 3 내지 10 원 복소환형기, C_{3-10} 탄소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 및 3 내지 10 원 복소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 언급된 기들은 비치환되거나 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, $-NR^AR^B$, =O, $-OC(O)R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-NR^AC(O)R^B$, $-C(O)NR^AR^B$, $-NR^AS(O)_2R^B$, $-S(O)_2NR^AR^B$, 벤조일, 5 또는 6 원 헤테로사이클로아릴, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬 및 $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되거나, 또는 R^1의 단일 원자는 2회 치환되어 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^2는 NH_2이고;

R^3은 $-C(O)NH_2$이고;

R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고;

R^5는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^6은 치환된 또는 비치환된: 페닐 또는 5 또는 6 원 헤테로아릴 고리로부터 선택된 기이고, 여기서, 치환될 때, R^6은 각 경우에 할로, $-OR^I$, $-NR^IR^J$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-OR^I$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체를 함유하고;

R^7는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

m은 1이고;

R^A 및 R^B는, 각 경우에, H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 페닐, 벤질, 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^I 및 R^J는 독립적으로 각 경우에 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^H는 H 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, A^2, A^4 및 A^5는 CH이고, A^1은 CR^7이고, R^7은 H, 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, R^6은 치환된: 페닐 또는 6 원 헤테로아릴 고리로부터 선택된 기이고, 선택적으로 R^6은 메틸, 플루오로 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되는, 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 2-메톡시펜-1-일 또는 5-플루오로-2-메톡시펜-1-일인 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 H인 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알킬 에테르, $-C(O)R^A$, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10 원 헤테로사이클로알킬, 3 내지 10 원 헤테로아릴, C_{3-10} 사이클로알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-6} 알킬, 3 내지 10 원 헤테로사이클로알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, 및 3 내지 10 원 헤테로아릴로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 언급된 기들은 비치환되거나 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, =O, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^AR^B$, 5 또는 6 원 헤테로아릴, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되거나 또는 R^1의 단일 원자는 2회 치환되어 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 7

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^A는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 벤질 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 치환된 또는 비치환된: 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-헥실, tert-부틸, 트리플루오로에틸, 프로필 에테르, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 인다닐, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 옥세탄, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리딜, 옥세탄으로 치환된 C_{1-8} 알킬, 모폴린으로 치환된 C_{1-8} 알킬, 테트라졸로 치환된 C_{1-8} 알킬, 피페리딘으로 치환된 C_{1-8} 알킬, 및 사이클로헥실로 치환된 C_{1-8} 알킬로부터 선택되고,

R^1은 -OH, =O, -OMe, 메틸, CF_3, Cl, F, -OBn, 또는 $-CO_2Et$로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 9

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 치환된 또는 비치환된: 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-헥실,

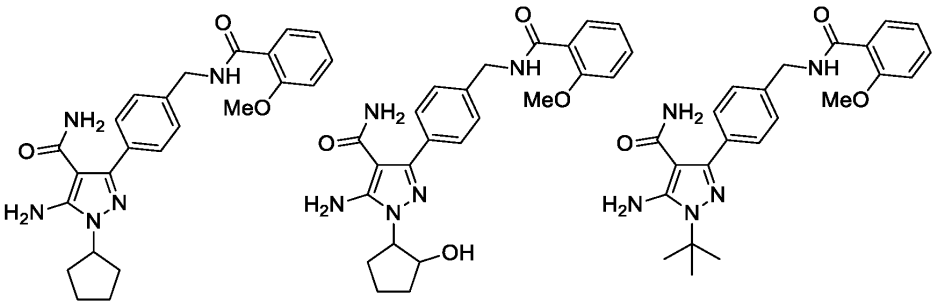
tert-부틸, 트리플루오로에틸로부터 선택되고, R^1은 -OH, =O, -OMe, 메틸, CF_3, Cl, F, -OBn, 또는 $-CO_2Et$로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되는, 화합물.

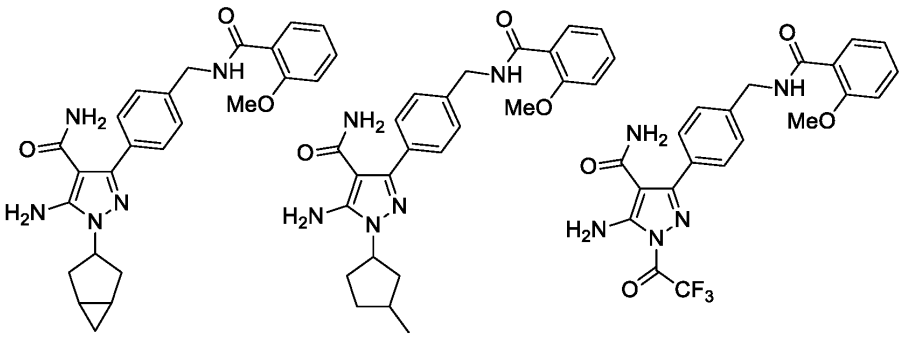
청구항 10

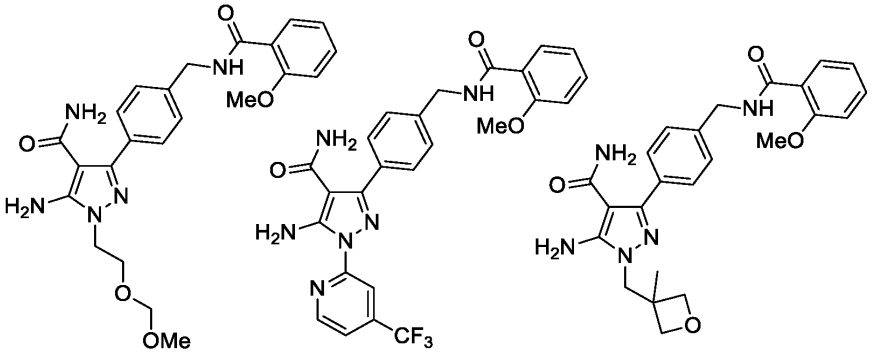
청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 치환된 또는 비치환된: 사이클로헥실, 페닐, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, (사이클로프로필)에틸, 또는 (테트라하이드로피라닐)에틸로부터 선택되는, 화합물.

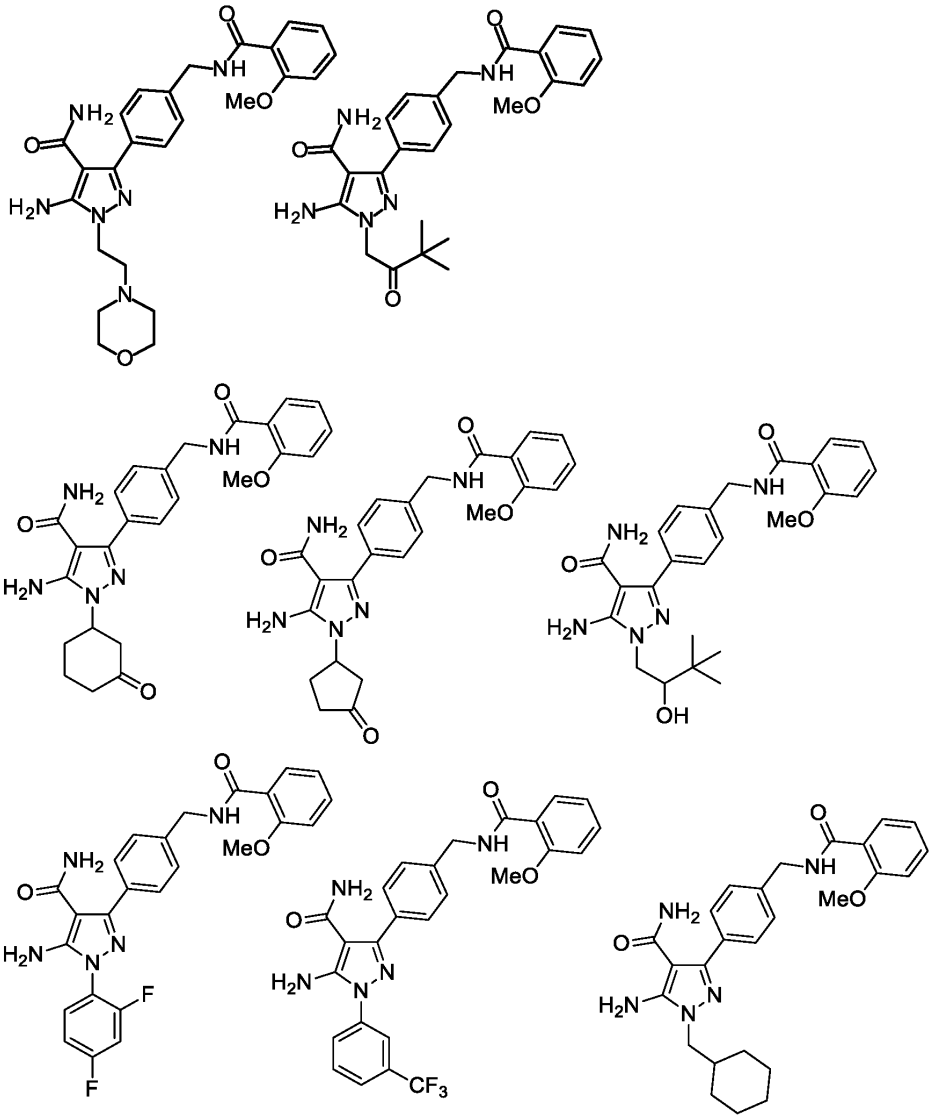
청구항 11

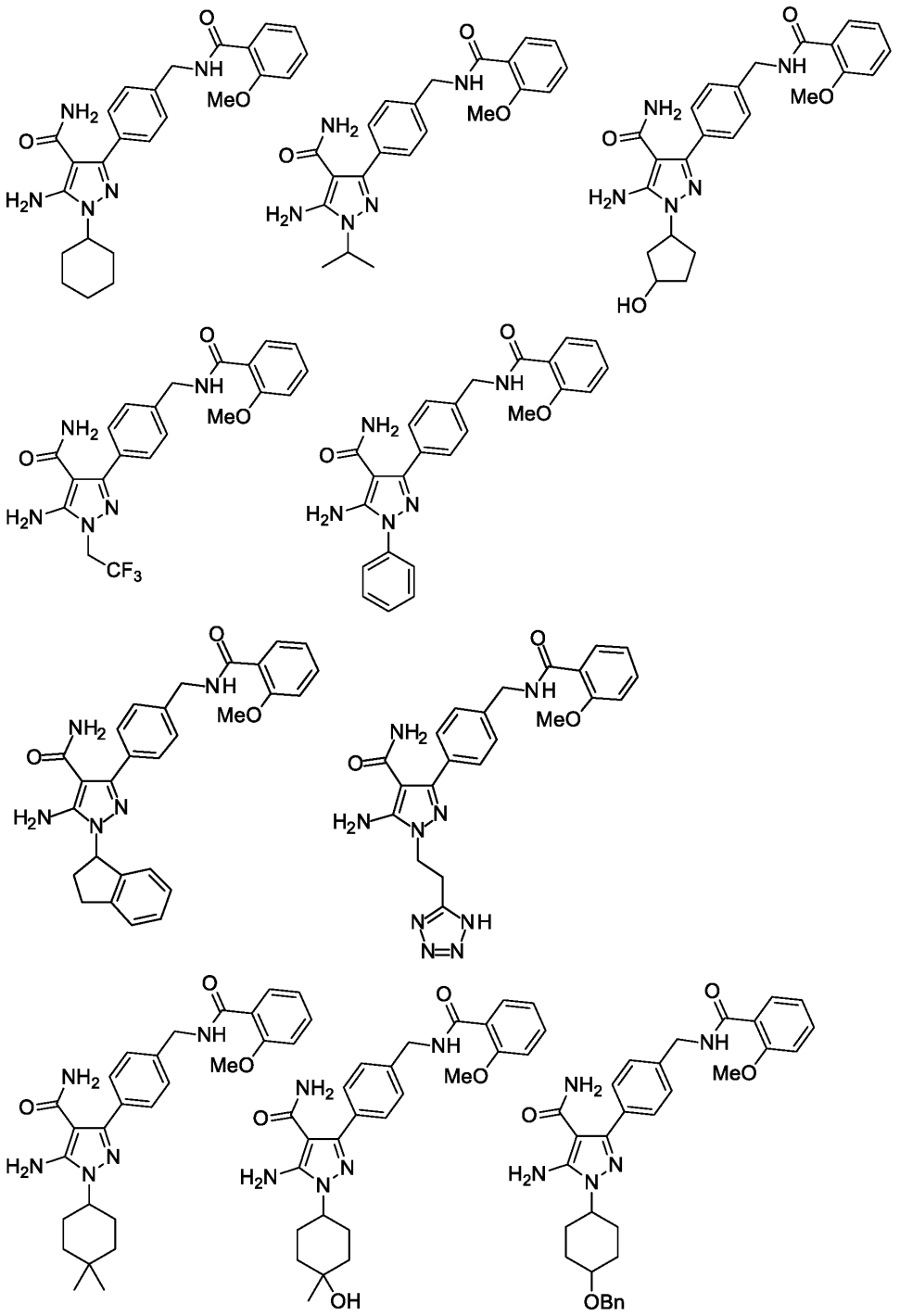
청구항 1에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

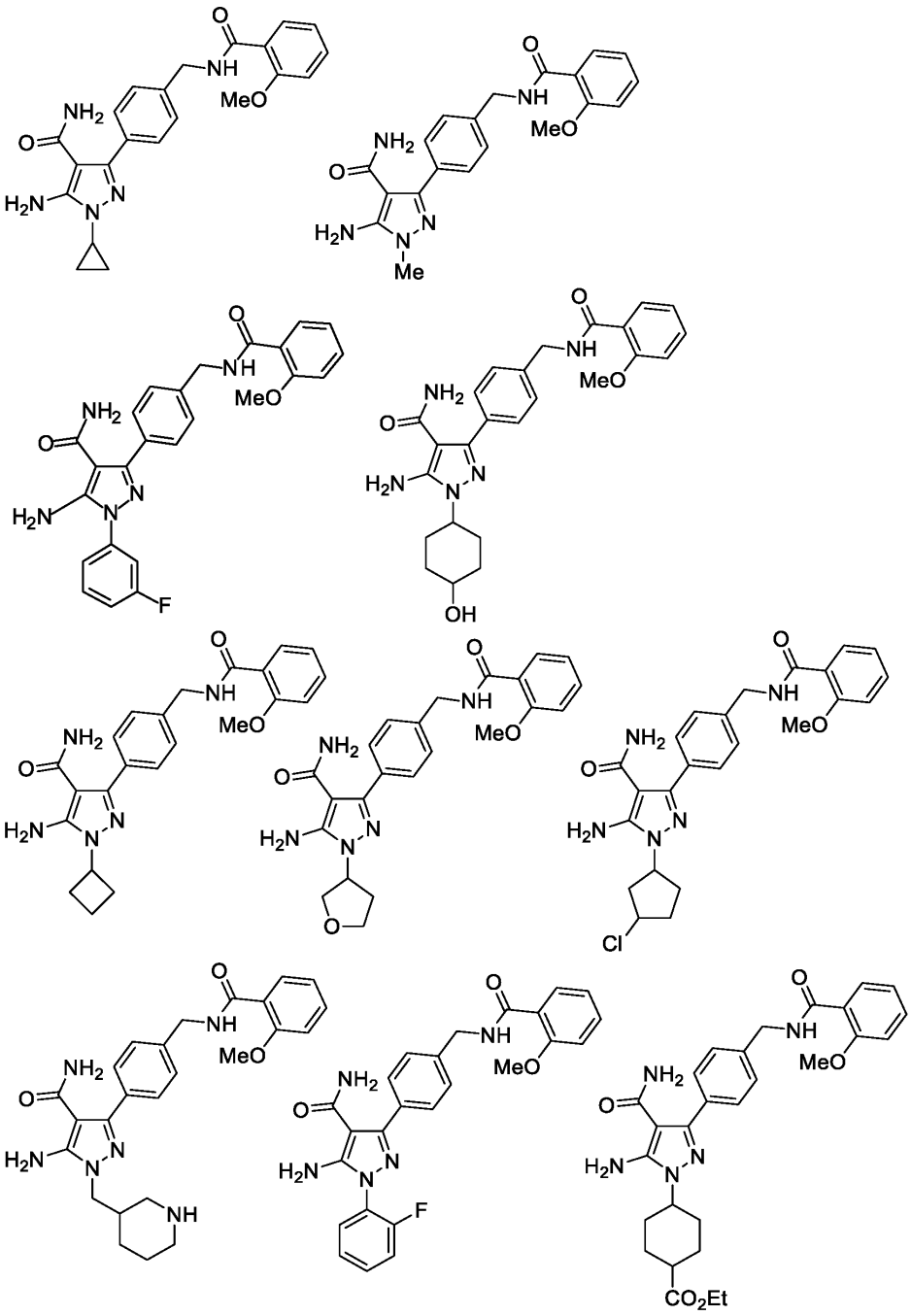


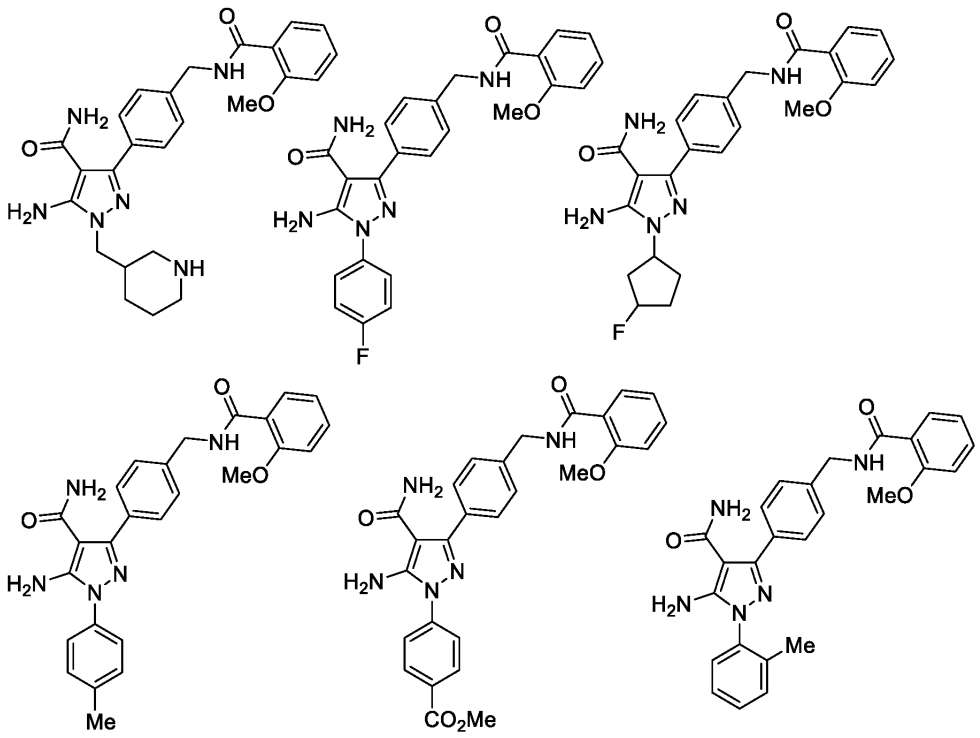


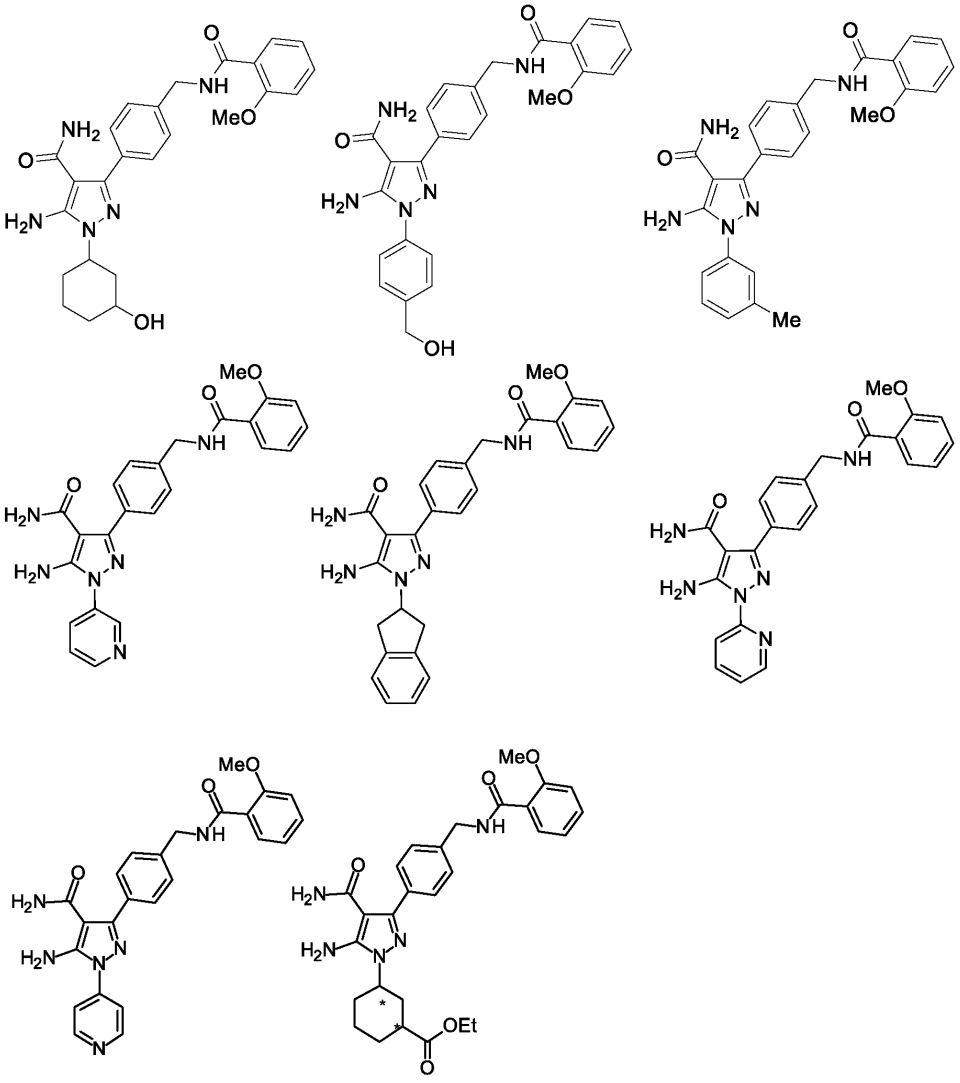


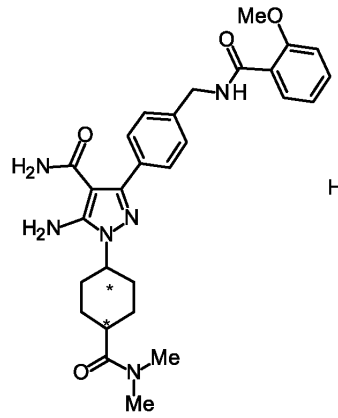


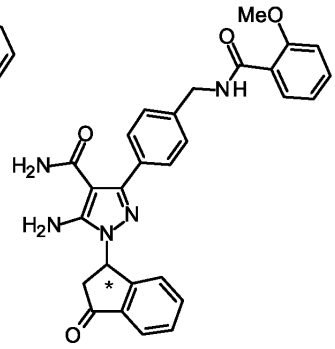


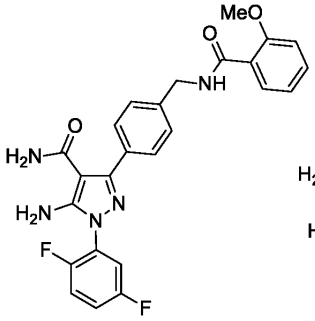


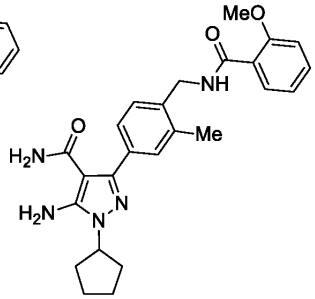


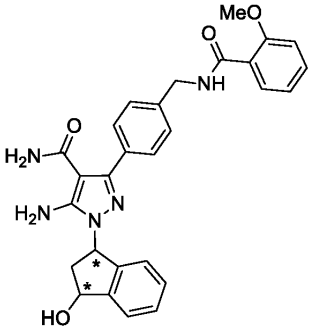


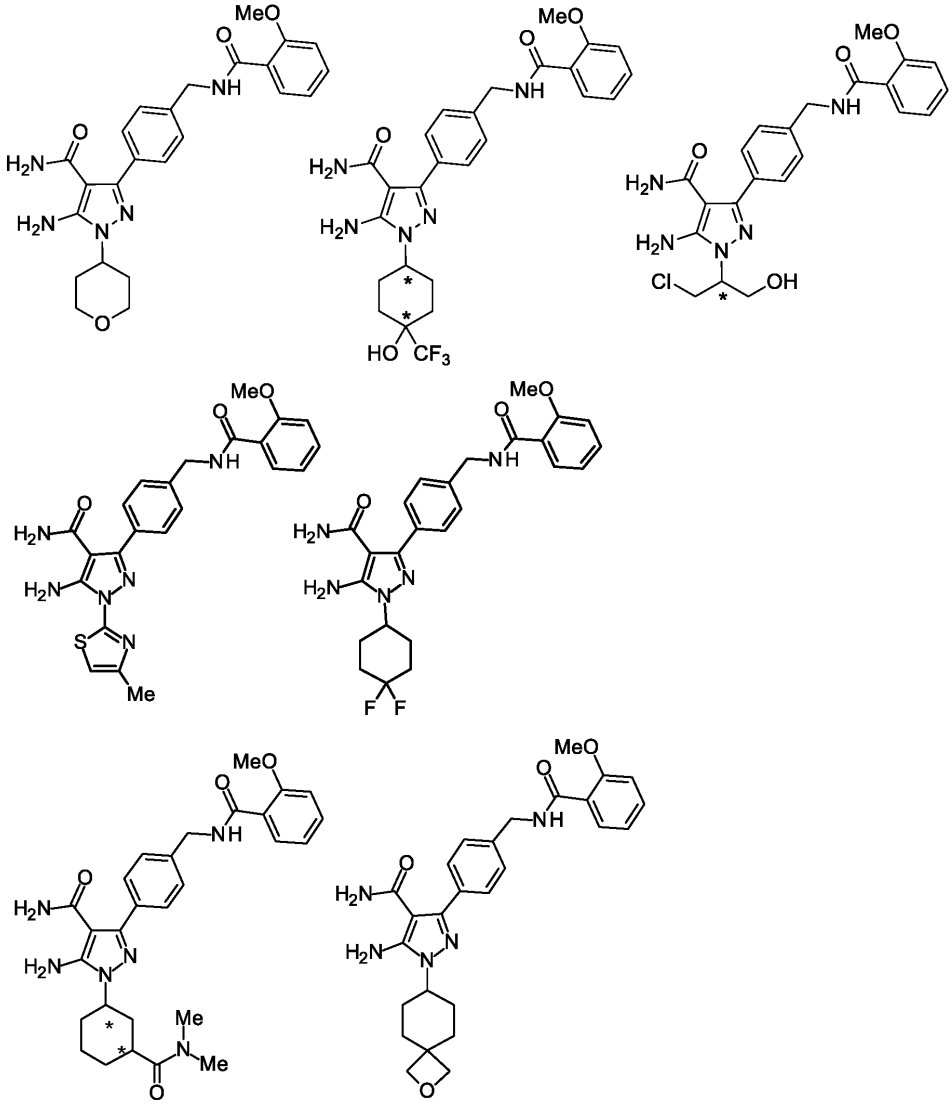


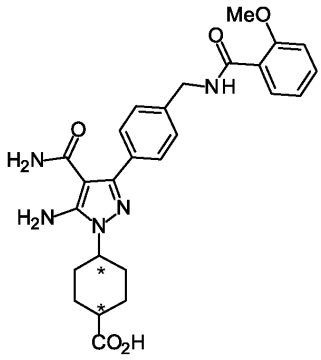


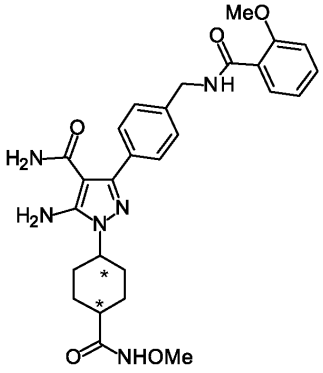


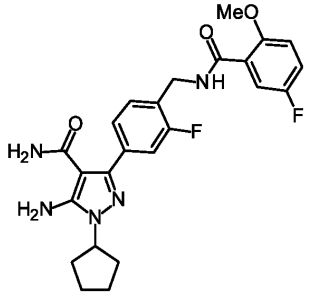


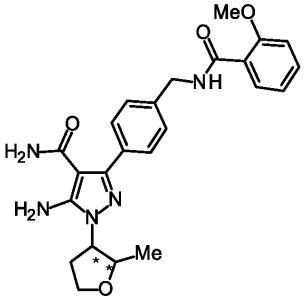


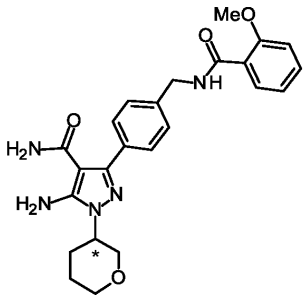


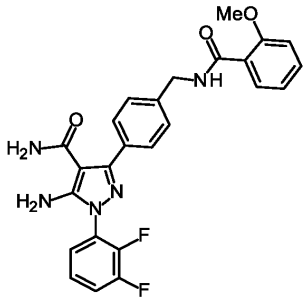


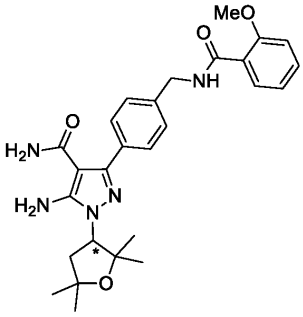


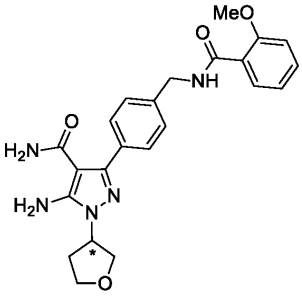


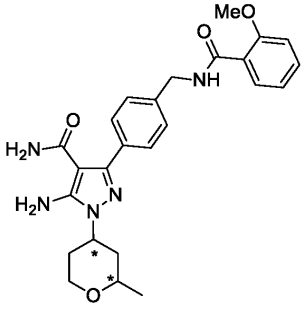


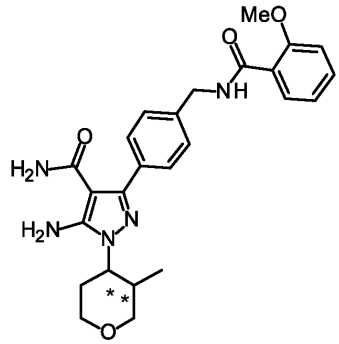


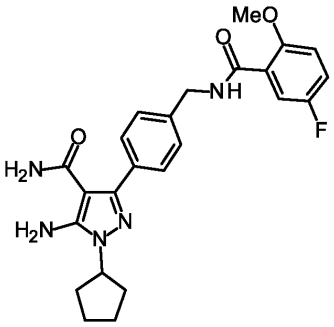


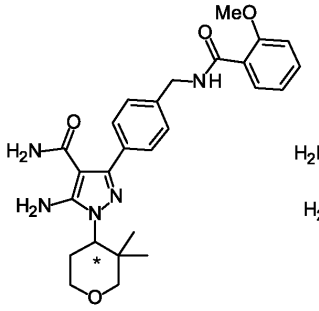


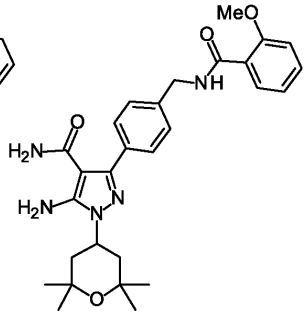


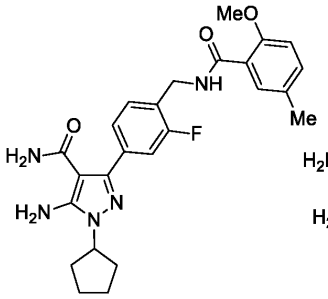


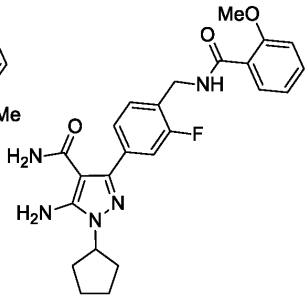


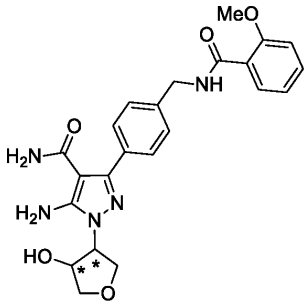


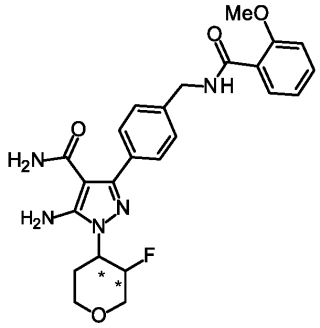


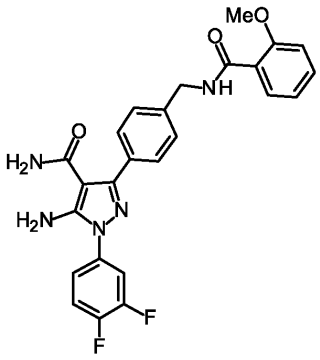


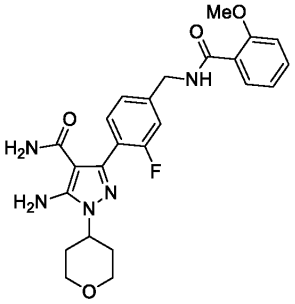


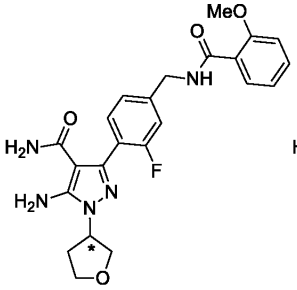


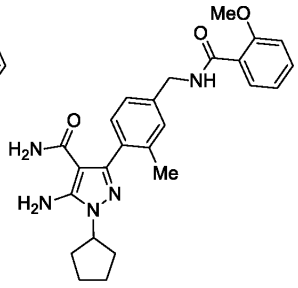


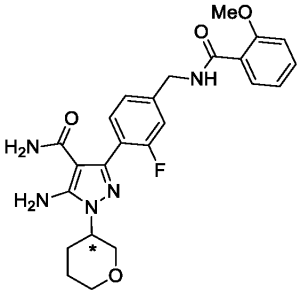


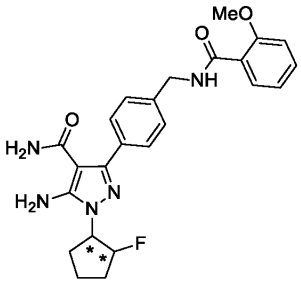


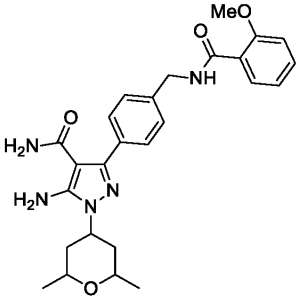


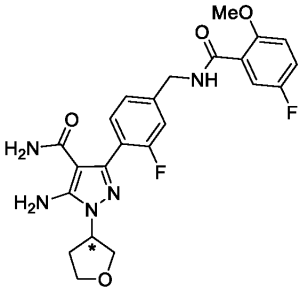


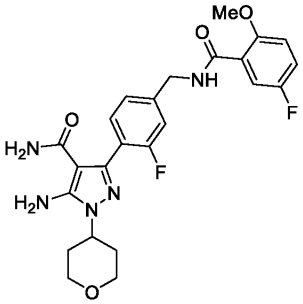


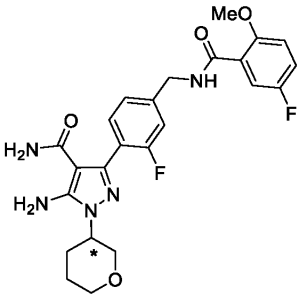


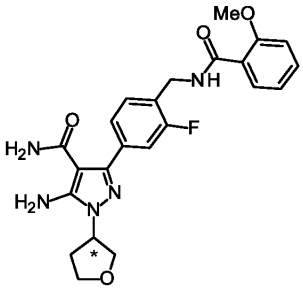


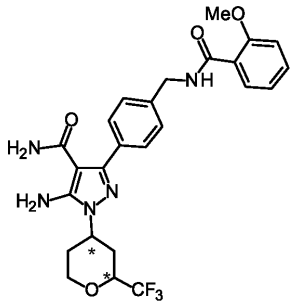


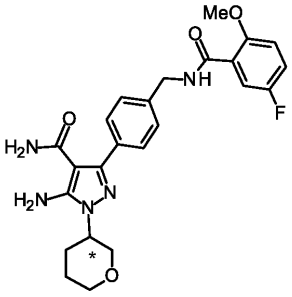


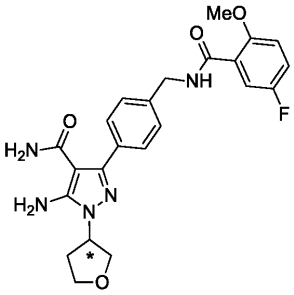


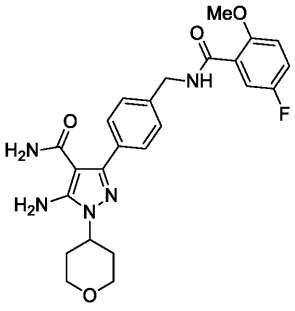


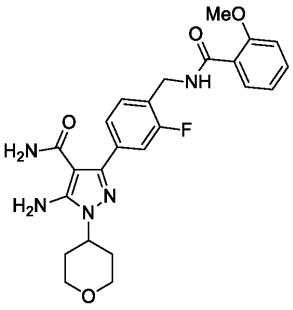


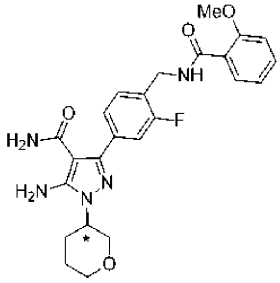


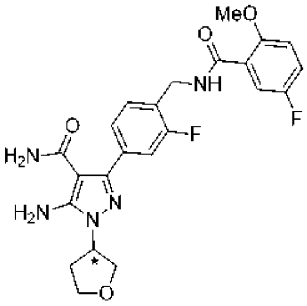


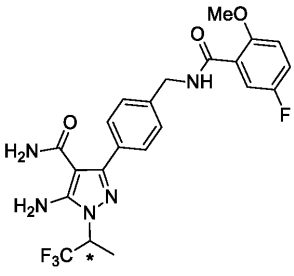


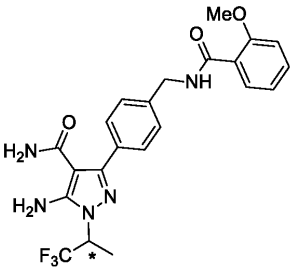


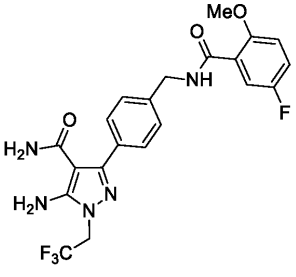


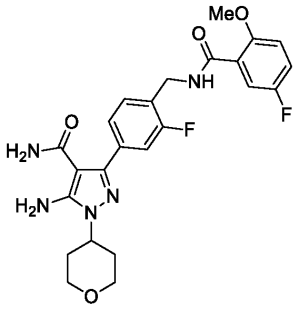
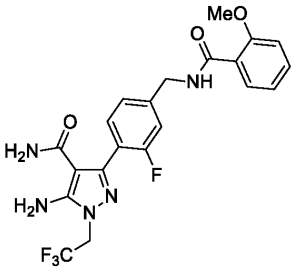
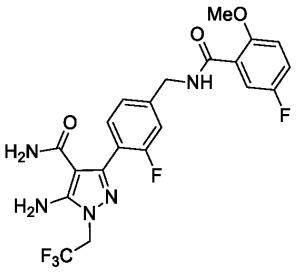
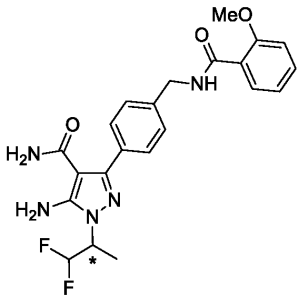
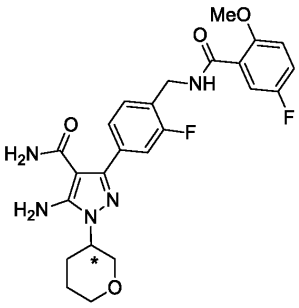
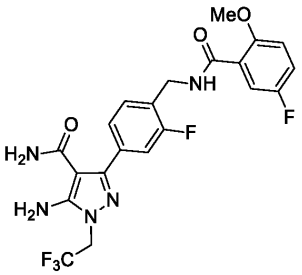
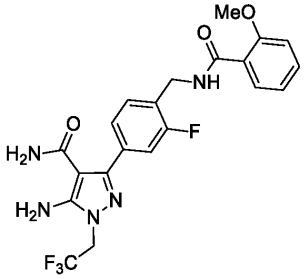
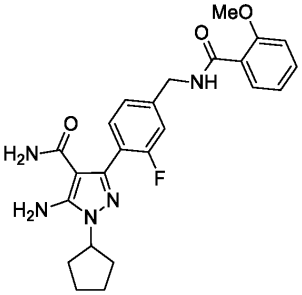
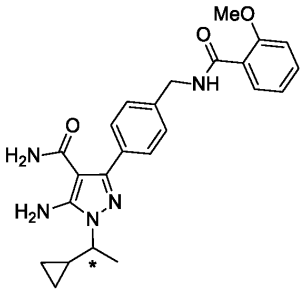
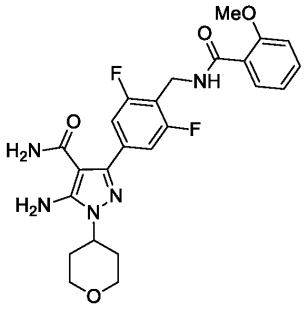
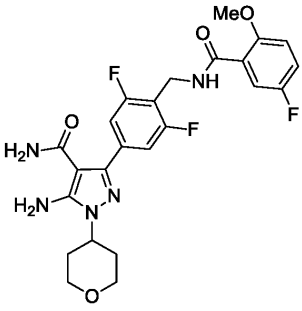
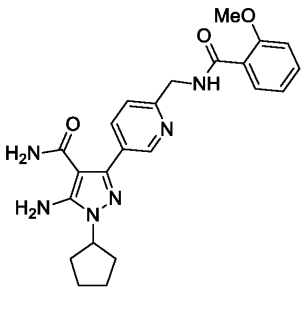


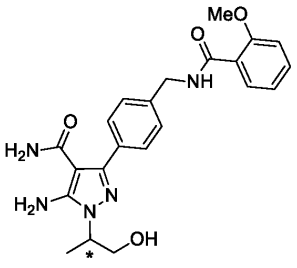
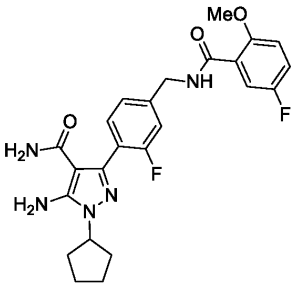
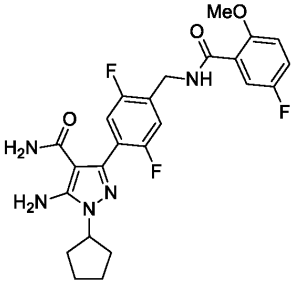
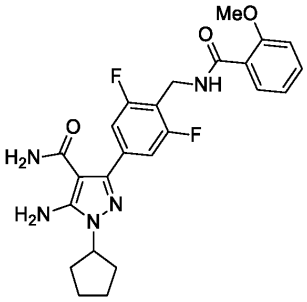
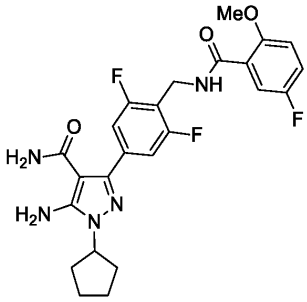
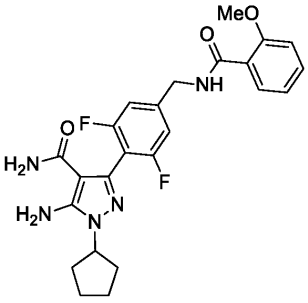
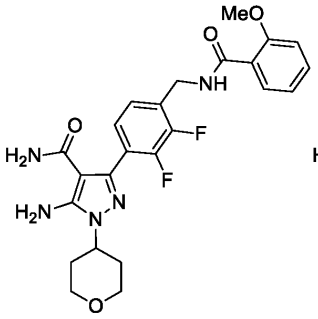
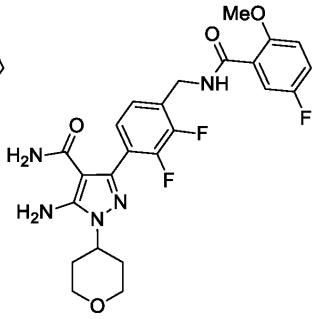
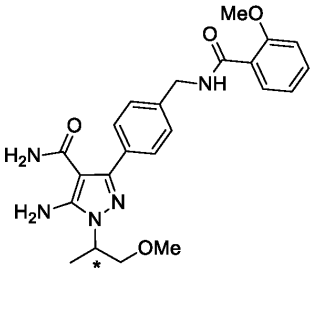
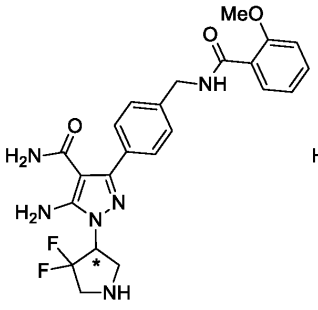
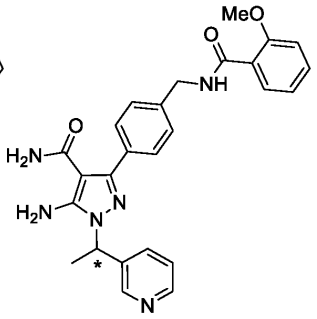
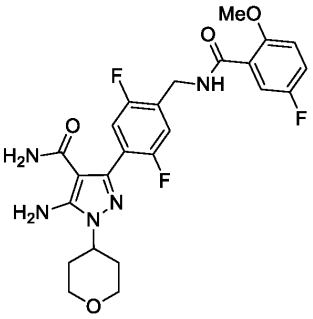


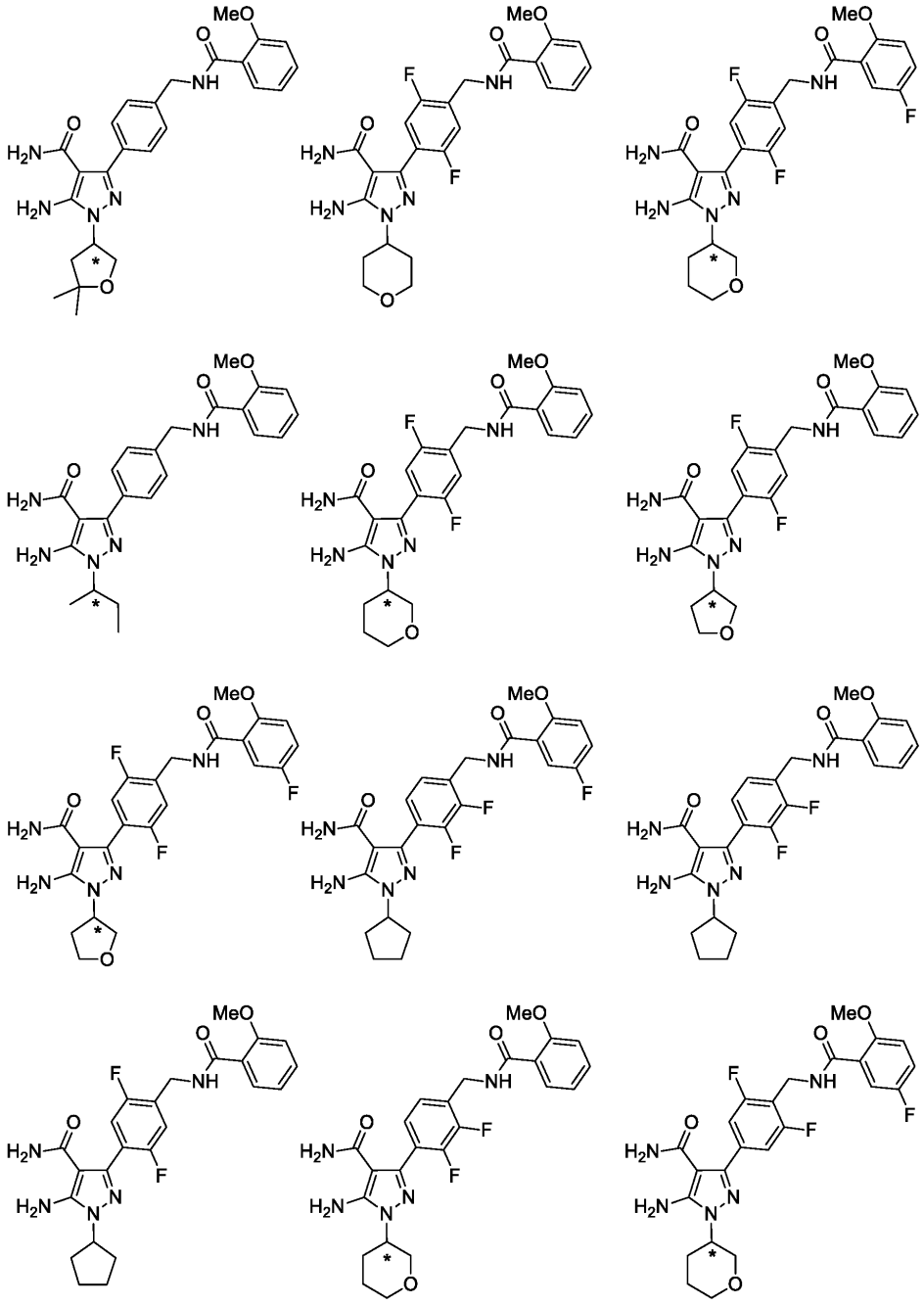


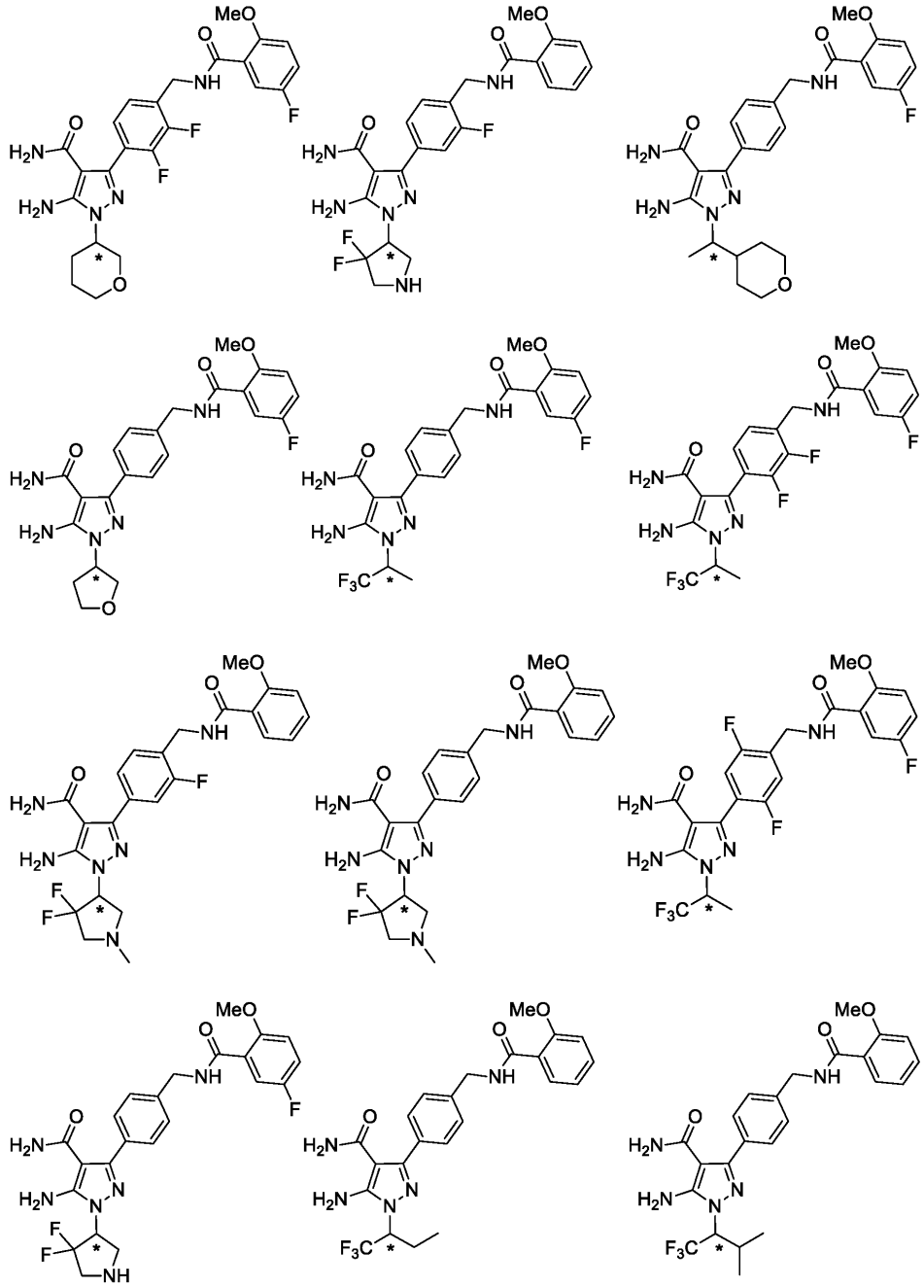


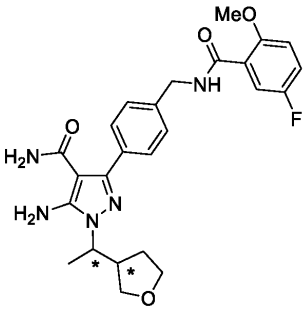
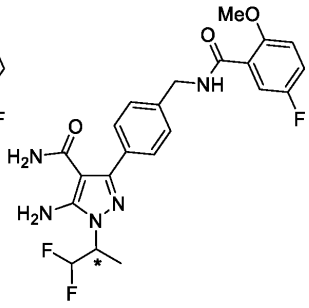
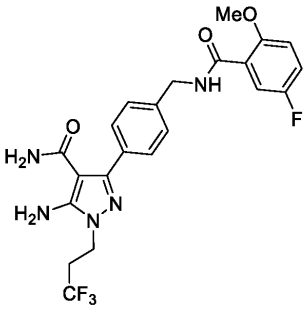
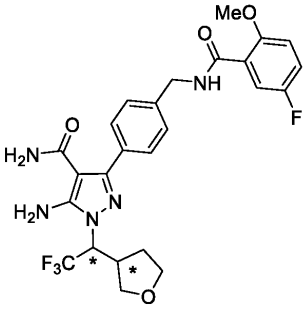
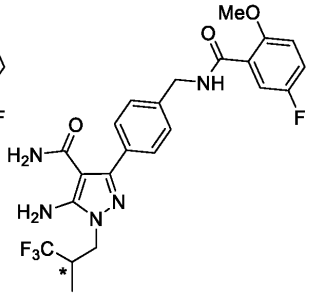
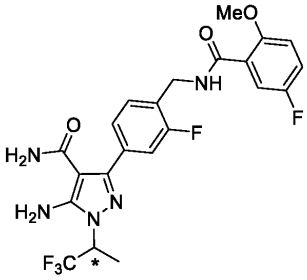
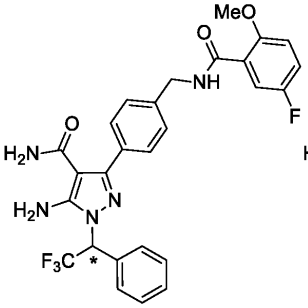
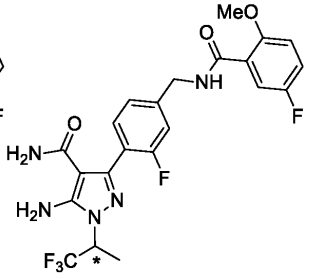
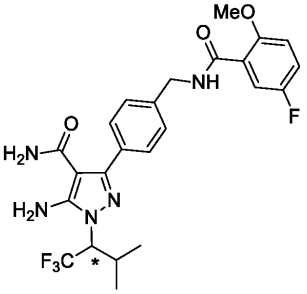
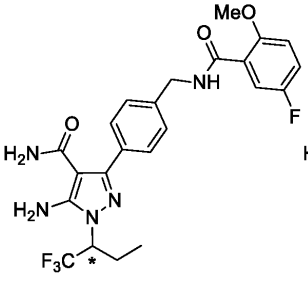
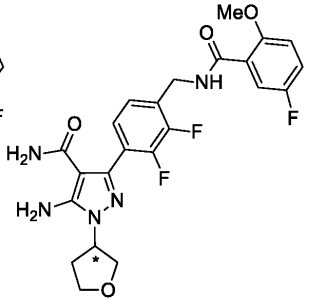
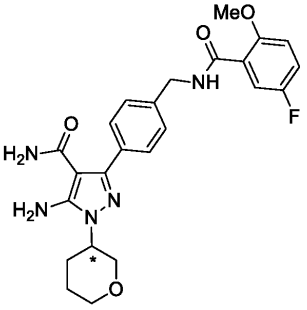


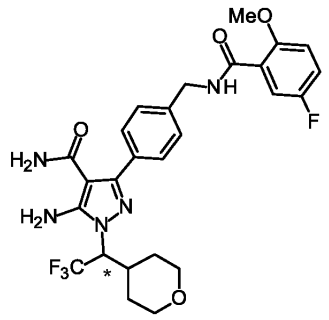













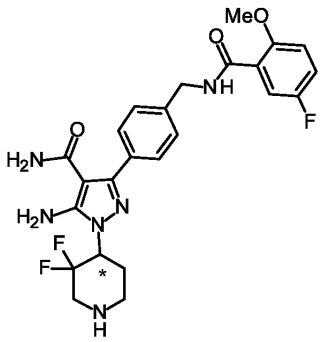













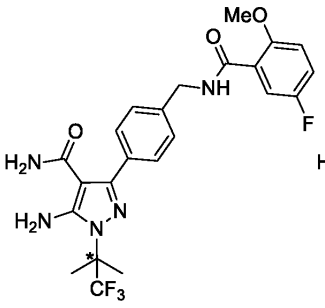


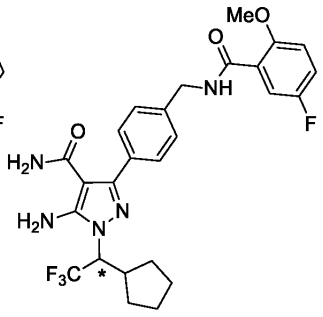


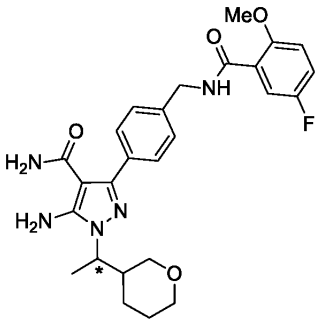













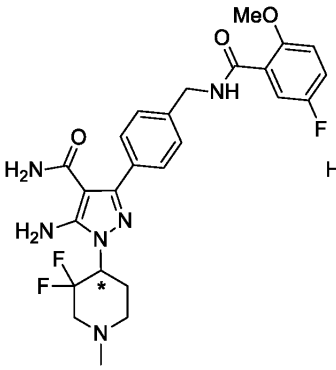


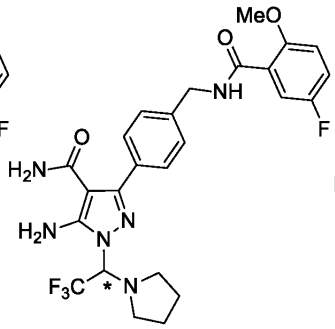


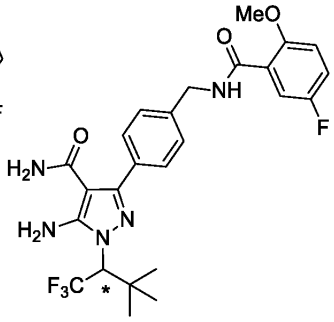


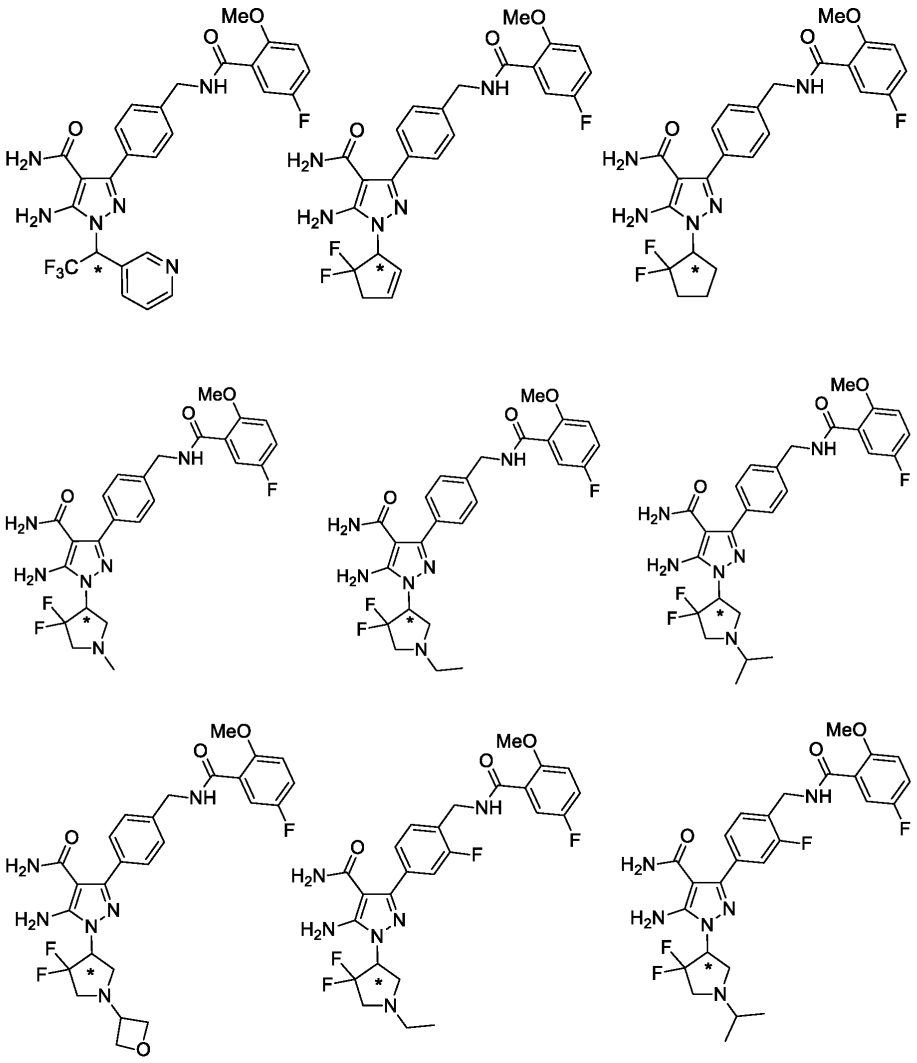


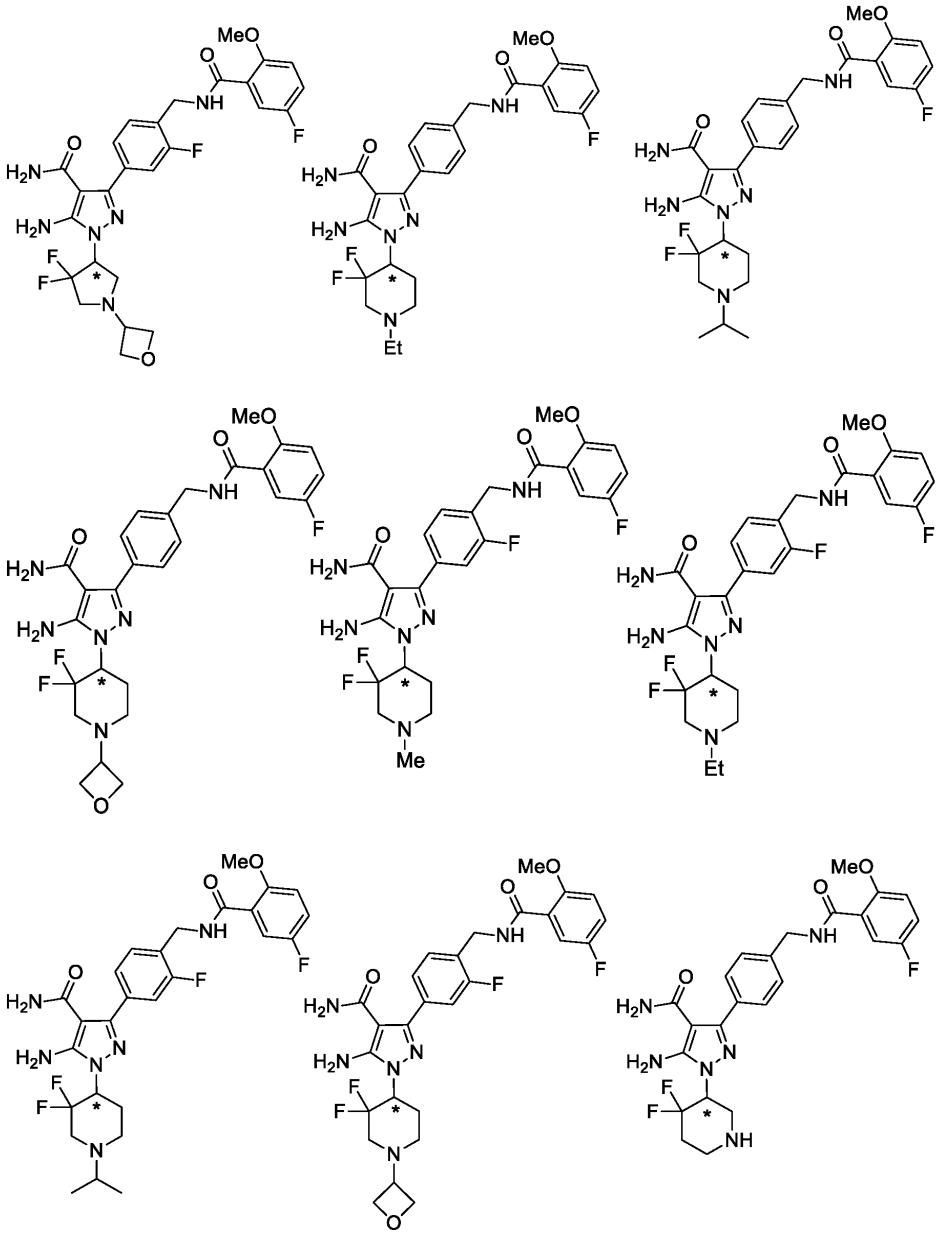


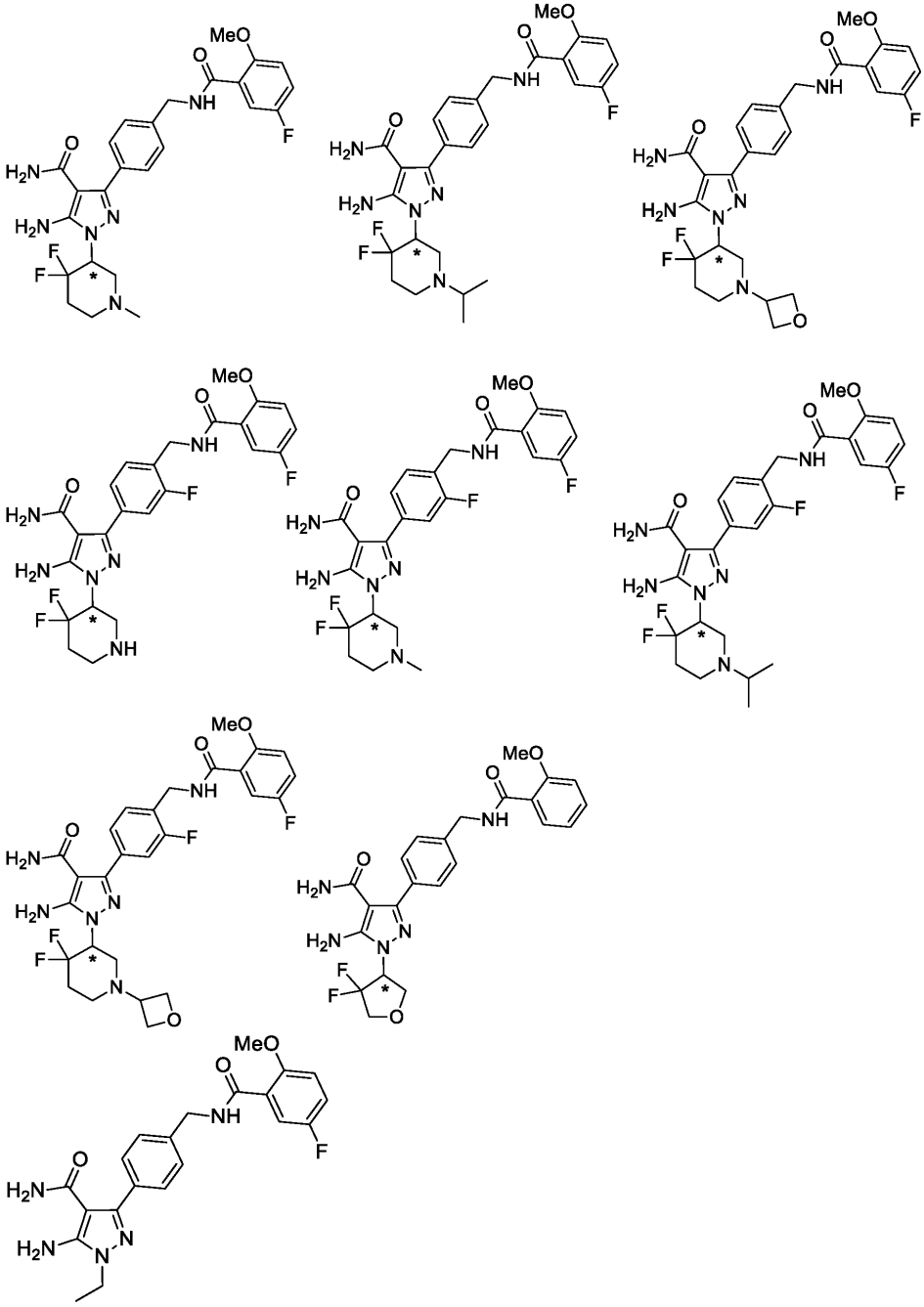


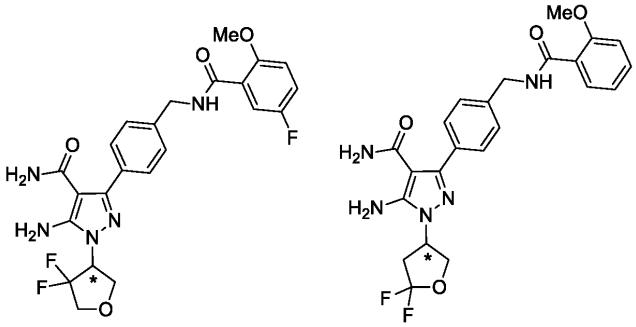


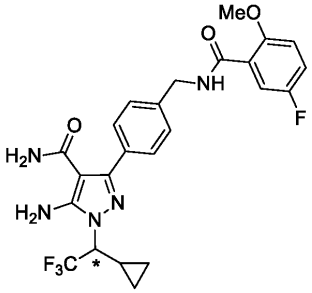


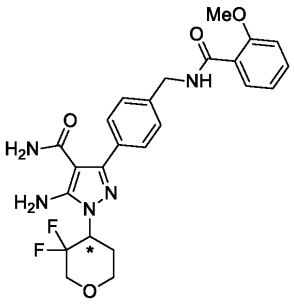


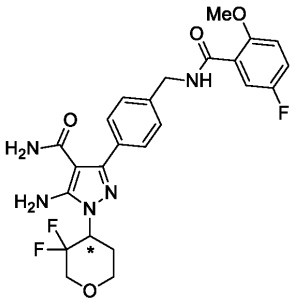


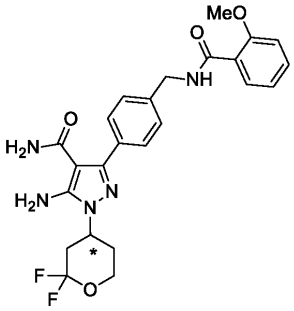


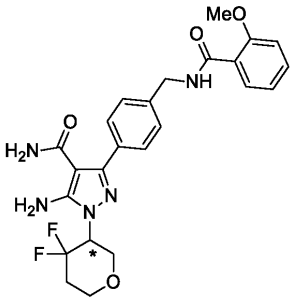


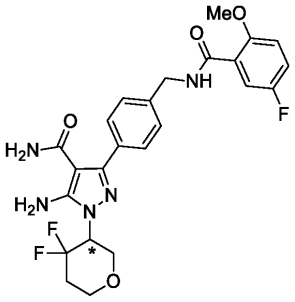


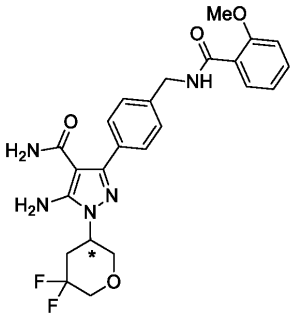


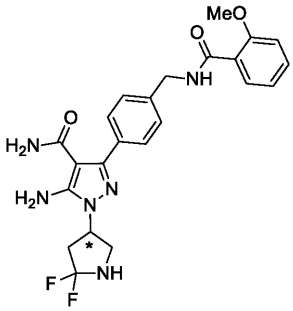
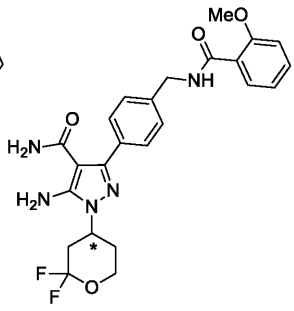
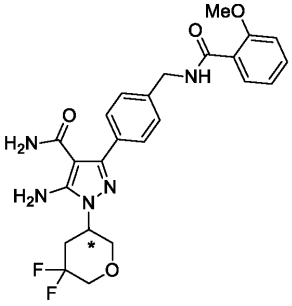
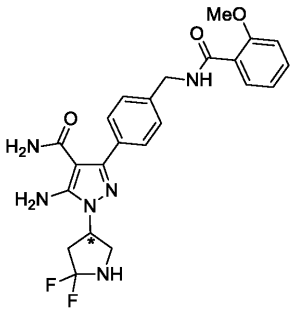
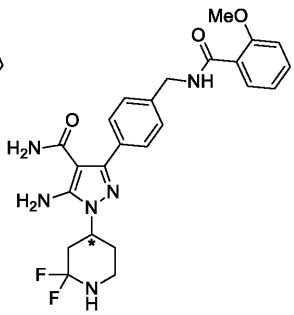
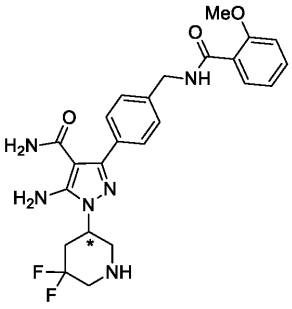
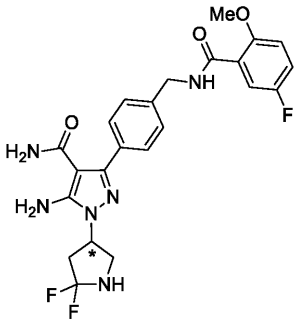
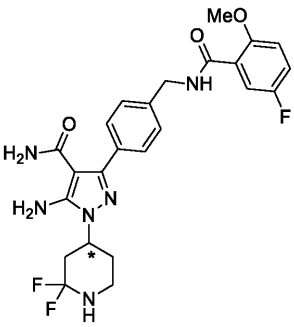
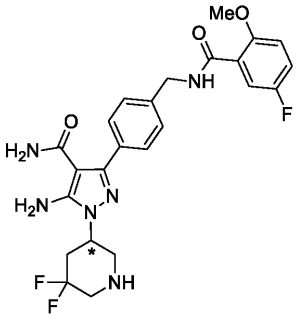


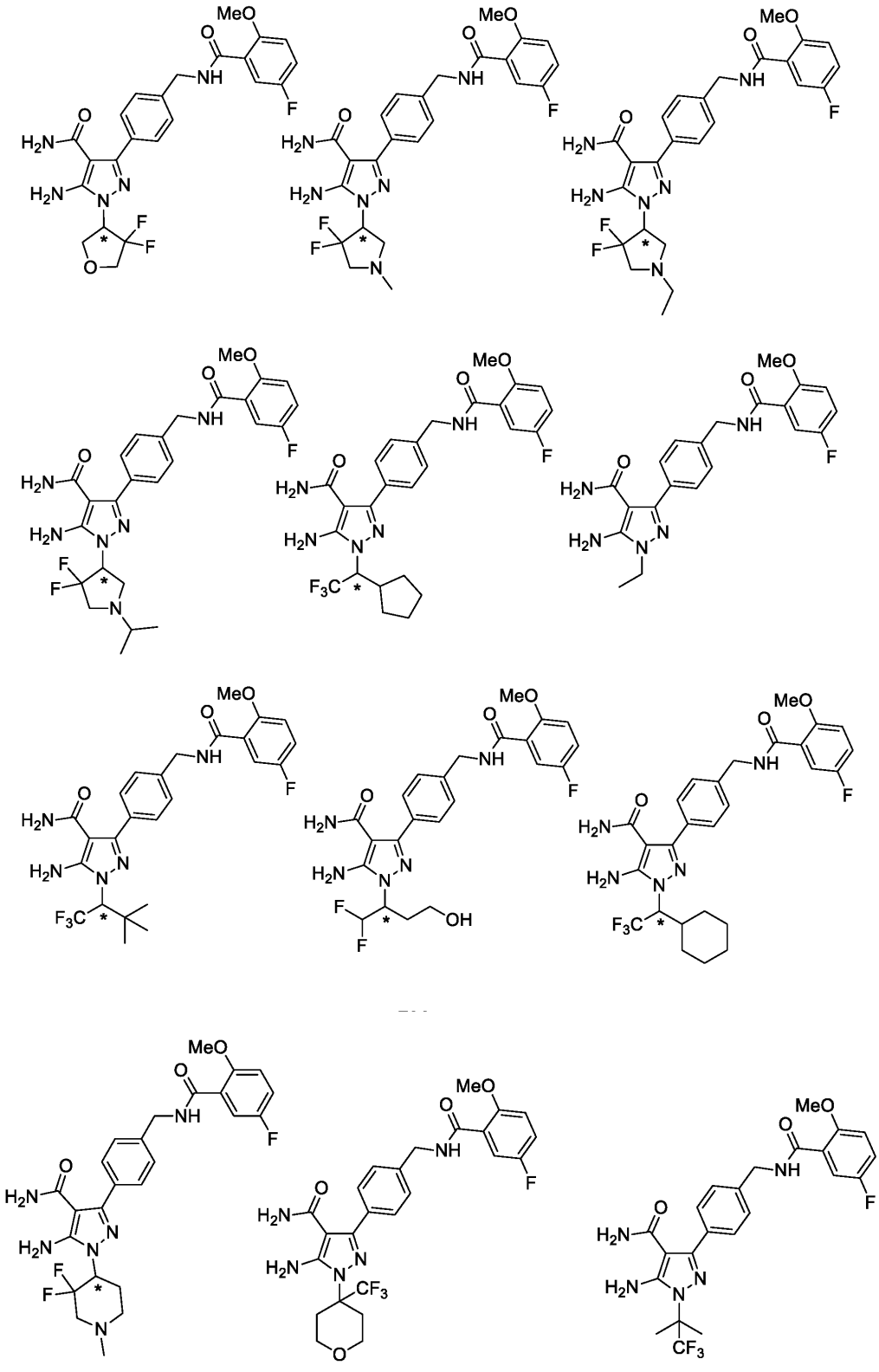






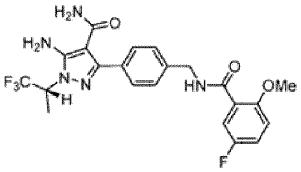




청구항 12

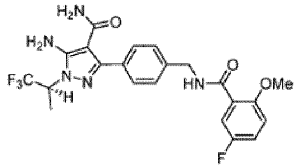
청구항 1에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

청구항 1에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

청구항 1 내지 3 및 11 내지 13 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, BTK에 의해 조절되는 병태의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물이며, 여기서 BTK에 의해 조절된 병태는 암, 림프종, 백혈병, 자가면역 질환, 염증성 장애, 헤테로이뮨 병태, 또는 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 BTK에 의해 조절된 병태는 B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병, B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암, 골전이, 관절염, 다발성 경화증, 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 쇼그렌 증후군 및 낭창으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 1 내지 3 및 11 내지 13 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 암, 림프종, 백혈병, 자가면역 질환, 염증성 장애, 헤테로이뮨 병태, 또는 섬유증의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병, B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암, 골전이, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 종격 (흉선) 큰 B-세포 림프종, 혈관내 큰 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 림프종모양 육아종증, 염증성 장 질환, 관절염, 낭창, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 안간대-간대성근경련 증후군, 강직 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량빈혈, 자가면역 간염, 만성적 소화장애증, 굿파스투어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 경피증, 원발성 담도성 간경변증, 라이터 증후군, 다카야수 동맥염, 일시적 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 사이질 방광염, 신경근긴장증, 경피증, 외음부통, 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알러지, 1형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 아토피 피부염, 천식, 충수염, 눈꺼풀염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 귀염증, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염증, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관

염, 부비강염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 사이질 폐 질환, 특발성 섬유성 폐포염 (CFA), 폐쇄 세기관지염, 기관지확장증, 지방 간 질환, 지방증, 비알코올성 지방간염 (NASH), 담즙정체성 간 질환, 원발성 담도성 간경변증 (PBC), 간경변, 알코올-유도된 간 섬유증, 담관 손상, 담도성 섬유증, 답즙정체증, 담관병증, 간 섬유증 또는 간섬유증, 알코올중독과 관련된 간 섬유증, 바이러스성 감염, C형, B형 또는 D형 간염, 자가면역 간염, 비알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 진행성 거대 섬유증, 독소 또는 자극제에 대한 노출, 신장 섬유증, 만성 신장 섬유증, 손상/섬유증과 관련된 신병증, 당뇨병과 관련된 만성 신병증, 당뇨병성 신병증, 낭창, 신장의 경피증, 사구체 신염, 국소 분절사구체 경화증, 인간 만성 신장 질환 (CKD)과 관련된 IgA 신병증신장 섬유증, 만성 진행성 신병증 (CPN), 세뇨관간질 섬유증, 요관 폐색, 만성 요독증, 만성 사이질 신염, 방사선 신병증, 사구체경화증, 진행성 사구체신증 (PGN), 내피/혈전성 미세혈관병증 손상, HIV-관련된 신병증, 또는 독소, 자극제 또는 화학치료제에 대한 노출과 관련된 섬유증, 경피증과 관련된 섬유증; 방사선 유도된 소화관 섬유증; 앞창자 염증성 장애, 바렛 식도 및 만성 위염과 관련된 섬유증, 뒷창자 염증성 장애, 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염 및 크론병과 관련된 섬유증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨 망막병증, 미숙아 망막증 및 신생혈관 녹내장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병태의 치료에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 3 및 11 내지 13 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 18

암, 림프종, 백혈병, 자가면역 질환, 염증성 장애, 헤테로이뮨 병태, 또는 섬유증의 치료에서 추가의 항-종양 제제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 사용하기 위한, 청구항 1 내지 3 및 11 내지 13 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

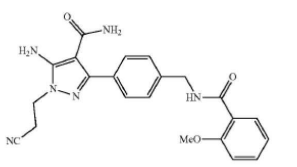
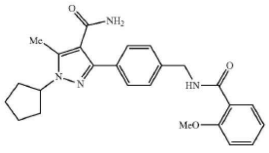
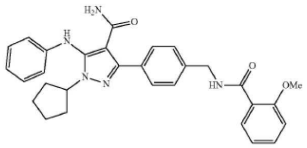
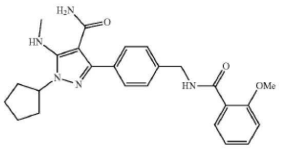
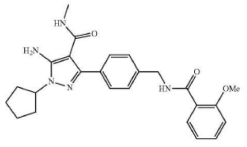
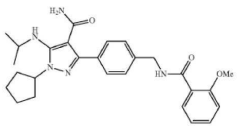
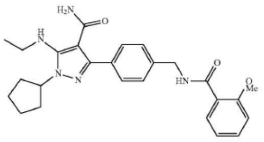
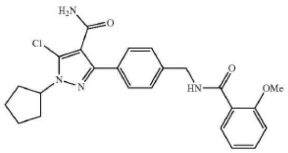
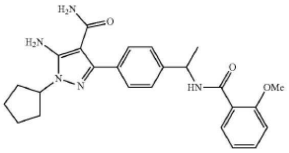
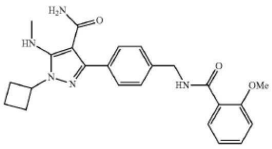
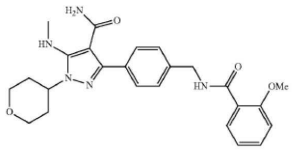
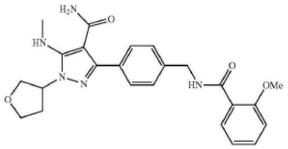
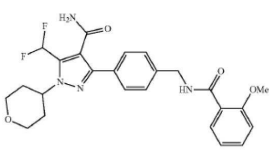
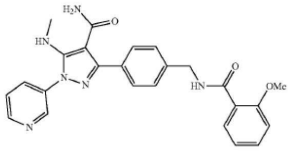
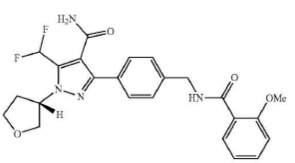
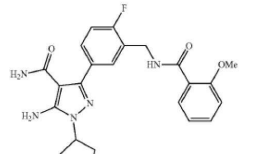
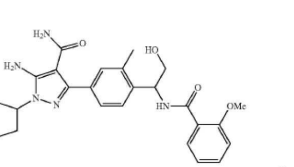
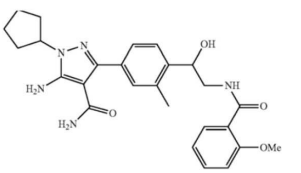
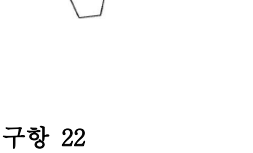
삭제

청구항 20

청구항 17에 있어서, 복합제이고, 추가의 약제학적 활성제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화합물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은, 상기 화합물을 제조하는 방법 및 상기 화합물의 용도와 함께 키나제 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 브루톤 티로신 키나제

(BTK)의 억제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 키나제는 포스페이트 공여기, 예를 들면 ATP로부터 특정 기질에 포스페이트 기의 전달을 제어하는 효소의 부류이다. 단백질 키나제는 다양한 세포 신호전달 및 공정의 조절에서 중추적 역할을 하는 키나제의 큰 서브셋이고 BTK는 1개의 그와 같은 단백질 키나제이다.

[0003] BTK는 세포질 티로신 키나제의 src-관련된 Tec 계열의 구성원이다. BTK는, B-세포의 발생, 활성화 및 생존에 요구되는, B-세포의 B-세포 수용체 (BCR) 신호전달 경로에서 핵심 역할을 한다. BTK 억제제는 따라서 BCR 신호전달, 예컨대 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL)에 의존적인 B-세포 악성종양의 치료 목적으로 개발되어 왔다 (Buggy 2012). BTK는 또한 단핵구/ 대식세포, 중성구 및 비만 세포를 포함하는 특정 골수 세포에서 발현된다. 이들 골수 세포에서, BTK는 FcγR 및 FcεR의 면역 복합체 매개된 활성화에서 명시되어 왔고, 이는 류마티스성 관절염 (RA)의 발병에 기여한다고 여겨진다 (Whang 2014). 또한, BTK는 파골 세포의 성숙에 요구되고 그래서 억제 BTK는 RA와 관련되는 골 침식을 예방할 수 있다. 양쪽 B-세포 및 골수 세포에서 BTK의 중대한 역할은 B-세포 악성종양의 치료에 대하여 뿐만 아니라 자가면역 질환의 치료에 대하여 매력적인 표적이 되는 BTK로 이어져왔다.

[0004] 이브루티닙은 CLL, 외투 세포 림프종 (MCL) 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증 (WM)의 치료를 위하여 승인되어 온 비가역적 BTK 억제제이다. 이브루티닙이 최초 개시된 이후 이브루티닙에 밀접하게 관련된 구조에 관심있는 수많은 특허 출원이 있어 왔다, 예를 들면 참조 WO 2012/158843, WO 2012/158764, WO 2011/153514, WO 2011/046964, US 2010/0254905, US 2010/0144705, US 7718662, WO, 2008/054827 및 WO 2008/121742.

[0005] 추가로 Btk 억제제는 WO 2013/010136, US 9090621, WO 2015/127310, WO 2015/095099 및 US 2014/221333에 개시된다. 키나제 억제제는 또한 US 6660744, US 2002/0156081, US 2003/0225098 및 WO 01/19829에 개시된다.

[0006] 이브루티닙은 또한 인터류킨-2 유도성 티로신 키나제 (ITK)에 비가역적으로 결합한다 (Dubovsky 2013). ITK는 항체 의존적 NK 세포 매개된 세포독성 (ADCC)에 요구되는 FcR-자극된 자연 살해 (NK) 세포 기능에서 중대한 역할을 한다. ADCC는 항-CD20 항체, 예컨대 리툭시맙이 활성화한다고 여겨지는 기전이고 이브루티닙은 *시험관내* 상기 기전을 길항시키는 것으로 나타났다 (Kohrt 2014). 리툭시맙-조합 화학요법이 B-세포 악성종양에서 현대의 관리 기준임에 따라, ITK보다 BTK에 대하여 고 선택성을 가진 BTK 억제제를 갖는 것이 바람직할 것이다.

[0007] 임상에서, 유해 사례는 심방세동, 설사, 발진, 관절통 및 출혈을 포함하여 왔다 (IMBRUVICA 포장 삽입물 2014). 공지된 BTK 억제제, 예를 들면 이브루티닙은 또한 위장 부작용을 갖는 것으로 공지되고, 이는 2차 EGFR 억제 활성의 결과로서 되는 것으로 간주된다. 따라서 위장 부작용을 감소 또는 피하기 위해 고 BTK 억제 및 저 EGFR 억제를 가진 BTK 억제제를 갖는 것이 바람직하다.

[0008] 비가역적 및 공유 가역적 BTK 억제제는 BTK 안에서 시스테인 잔기 C481을 구체적으로 표적한다. 이브루티닙으로 치료 이후, 1차 및 2차 저항의 사례는 부각되었다. BTK 예컨대 C481S, C481Y, C481R, C481F 안에서 돌연변이는 문헌에서 보고되어 왔고 명확히 약물 결합을 방해한다 (Woyach 2014; Maddocks 2015). 임상시험 밖의 임상 용도가 경시적으로 확장함에 따라 관측된 저항의 발병률이 증가할 것으로 예상되어 왔다 (Zhang 2015).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 본 발명의 목표는 상이한 결합 방식을 가진 BTK 억제제 더 구체적으로 가역적 억제제를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명은 EGFR보다 BTK 억제 및 ITK 억제에 대하여 고 선택성을 가진 BTK 억제제를 제공하는 것을 목표로 한다.

[0010] 더욱이, 신규한 암 치료를 제공하는 것이 본 발명의 특정 구현예의 목표이다. 특히, 현존하는 암 치료에 비교할 만한 활성을 갖지만 돌연변이에 대해 또한 효과적인 화합물을 제공하는 것이 본 발명의 특정 구현예의 목표이다. 본 발명의 측면 중 하나는 C481 돌연변이에 대해 효과적인 BTK 억제제 제공에 집중한다.

[0011] 선행기술 화합물 및 현존하는 요법에 비하여 감소된 세포독성을 나타내는 화합물을 제공하는 것이 본 발명의 특정 구현예의 목표이다.

[0012] 본 발명의 특정 구현예의 또 다른 목표는 편리한 약동학적 프로파일 및 투약 이후 작용의 적합한 지속기간을 갖

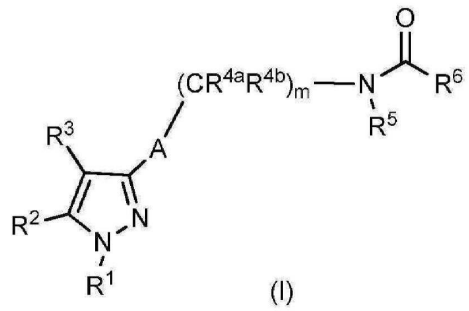
는 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 특정 구현예의 추가 목표는 흡수후 약물의 대사작용한 단편 또는 단편들이 GRAS인 (일반적으로 안전한 것으로 인정된) 화합물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 특정 구현예는 상기 목표의 일부 또는 전부를 만족시킨다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명에 따라 아래에 개시된 화합물이 제공된다. 더욱이, 본 발명은 브루톤 티로신 키나제 (BTK)를 억제할 수 있는 화합물 및 BTK의 억제에서 이들 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명에 따르면 BTK에 의해 조절된 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명은 BTK에 의해 조절된 병태의 치료에서 사용되는 화합물을 제공한다.

[0015] 본 발명의 제1 측면에서 식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



(I)

[0016]

[0017] 식 중,

[0018] A는 비치환되거나 치환된: 페닐, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 또는 피라진으로부터 선택된 고리를 나타내는데, 상기 치환된 A가 1 내지 4개의 R^7 로 치환될 때이고;

[0019] R^1은 하기: C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{2-8} 알킬 에테르, $-C(O)R^A$, $C_{3-10개의\ 탄소}$환형기, 3 내지 10 원 복소환형기, $C_{3-10개의\ 탄소}$환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 및 3 내지 10 원 복소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 언급된 기들은 비치환되거나 하기: 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, $-NR^AR^B$, $-CN$, $=O$, $-OC(O)R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-NR^AC(O)R^B$, $-C(O)NR^AR^B$, $-NR^AS(O)_2R^B$, $-S(O)_2NR^AR^B$, 벤조일, 5 또는 6 원 헤테로사이클로아릴, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬 및 $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되거나, 또는 R^1의 단일 원자는 2회 치환되어 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0020] R^2은 하기: -OH, 할로, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10 원 복소환형기, $-OR^C$로 치환된 알킬, $C_{3-10개의\ 탄소}$환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 3 내지 10 원 복소환형기로 치환된 알킬, 및 $-NR^CR^D$로부터 선택된 기를 나타내고;

[0021] R^3은 $-C(O)NR^ER^F$, $-OR^G$로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬을 나타내고;

[0022] R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 각 경우에 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-6} 알킬 로부터 선택되고;

[0023] R^5는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0024] R^6는 치환된 또는 비치환된: 페닐 또는 5 또는 6 원 헤테로아릴 고리로부터 선택된 기이고, 여기서, 치환될 때, R^6은 각 경우에 하기: 할로, $-OR^I$, $-NR^IR^J$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-OR^I$로 치환된 C_{1-6} 알킬1 내지 5개

의 치환체를 함유하고;

[0025] R^7는 하기: H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0026] m은 1 또는 2이고;

[0027] R^A 및 R^B는, 각 경우에, 하기: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 페닐, 벤질, 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0028] R^C, R^D, R^E 및 R^F는, 각 경우에, 하기: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 비치환된 C_{3-10} 탄소환형기, 비치환된 C_{3-10} 탄소환형기로 치환된 C_{1-4} 알킬, 1 또는 2개의 R^H 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{3-10} 탄소환형기로 치환된 C_{1-4} 알킬, 및 3 내지 10 원 복소환형기로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] R^G, R^I, 및 R^J는 독립적으로 각 경우에: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬 로부터 선택되고; 그리고

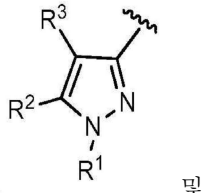
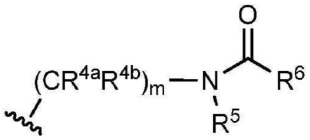
[0030] R^H는 H 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0031] 일 구현예에서 A는 비치환된 페닐, 비치환된 피리딘, 1 내지 4개의 R^7 에 의해 치환된 페닐, 또는 1 내지 4개의 R^7에 의해 치환된 피리딘이다.

[0032] 바람직하게는, A는 비치환된 페닐, 비치환된 피리딘, 비치환된 피리다진, 비치환된 피리미딘, 비치환된 피라진, 또는 1 또는 2개의 R^7로 치환된 페닐이다.

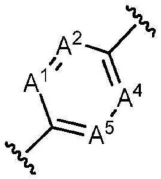
[0033] 일 구현예에서, A는 비치환된 페닐, 비치환된 피리딜 또는 1 내지 4개의 R^7 (선택적으로 1 또는 2개의 R^7) 로 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, A는 비치환된 페닐 또는 1 내지 4개의 R^7로 치환된 페닐이다.

[0034] 숙련가가 식 (I)의 구조식으로부터 주목할 것이므로, 기 "A"는 아래에 보여진 2개의 기에 의해 치화된다 (또한, 1 내지 4개의 R^7 에 의해 선택적으로 치환될 수 있다).

[0035]  및  .

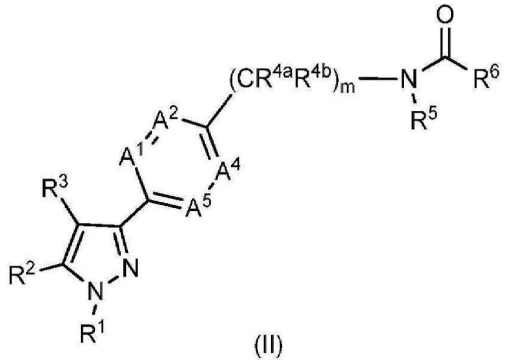
[0036] 이들 2개의 기는 A에 대해 치환된 파라일 수 있다. 환언하면, 2개의 기는 A 상에 1,4-치환될 수 있다.

[0037] 일 구현예에서, A은 하기일 수 있다:

[0038] 

[0039] 식 중, A^1, A^2, A^4 및 A^5 중 0, 1 또는 2개는 N으로부터 독립적으로 선택되고 나머지는 CR^7이다.

[0040] 따라서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

[0041] 

(II)

[0042] 식 중, A^1, A^2, A^4 및 A^5 중 0, 1 또는 2개는 N 로부터 독립적으로 선택되고 나머지는 CR^7이다.

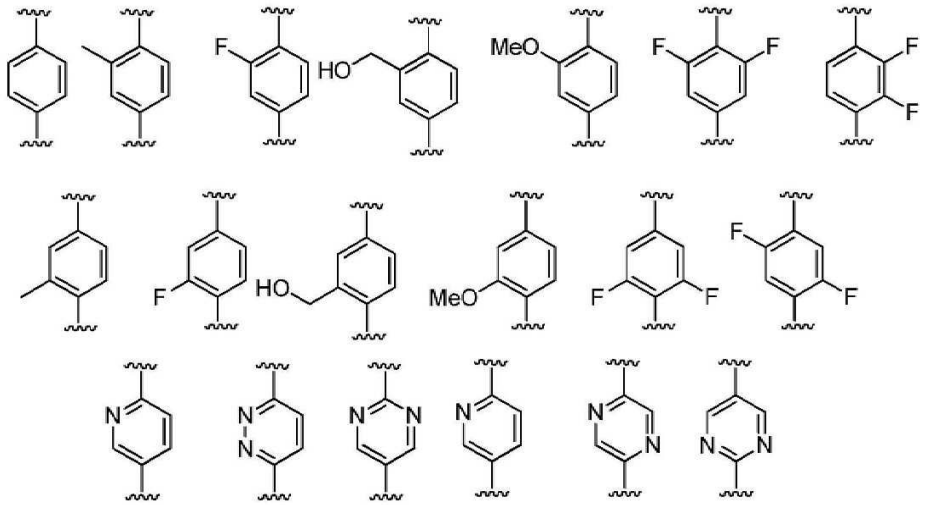
[0043] 구현예에서, A^1, A^2, A^4 및 A^5 중 0 또는 1개는 N이고, 잔존 A^1, A^2, A^4 및 A^5 중 0 또는 1개는 CR^7이고 나머지는 CH이다.

[0044] 구현예에서, A^1, A^4 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^2는 CR^7이고, 그리고 R은 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$ 으로부터 선택된다. 구현예에서, A^2, A^4 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^1는 CR^7이고, 그리고 R은 H, 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$ 으로부터 선택된다. 구현예에서, A^1, A^4 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^2는 N이다. 구현예에서, A^2, A^4 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^1는 N이다. 구현예에서, A^1 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^2 및 A^4는 N이다. 구현예에서, A^1 및 A^5는 N이고, A^2 및 A^4는 CH이다. 구현예에서, A^1 및 A^4는 CH이고, 그리고 A^2 및 A^5는 N이다. 구현예에서, A^1 및 A^2는 CH이고, 그리고 A^4 및 A^5는 N이다.

[0045] 구현예에서, A^1 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^2 및 A^4는 CR^7이고, 그리고 R은 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$으로부터 선택된다. 구현예에서, A^1 및 A^2는 CH이고, 그리고 A^4 및 A^5는 CR^7이고, 그리고 R은 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$으로부터 선택된다. 구현예에서, A^2 및 A^4는 CH이고, 그리고 A^1 및 A^5는 CR^7이고, 그리고 R^7는 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$으로부터 선택된다. 구현예에서, A^1 및 A^4는 CH이고, 그리고 A^2 및 A^5는 CR^7이고, 그리고 R^7는 플루오로, 메틸, 메톡시, 또는 $-CH_2OH$으로부터 선택된다.

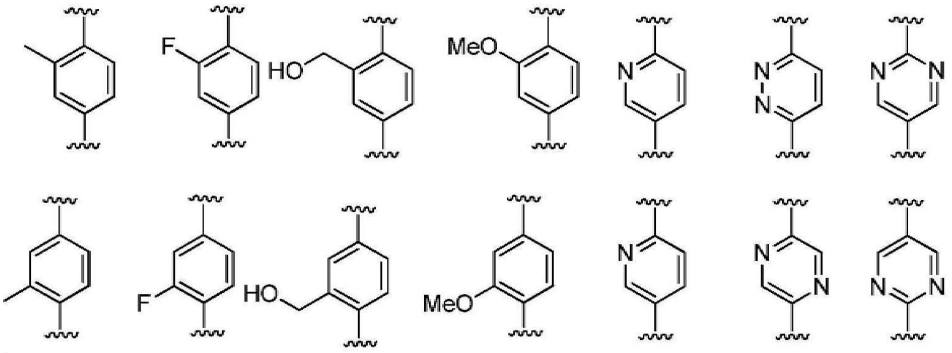
[0046] 선택적으로, R^7은 하기: H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R^7은 하기: H, 플루오로, 메틸, 메톡시, 및 $-CH_2OH$로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, R^7는 H이다.

[0047] 구현예에서, A는 하기로부터 선택될 수 있다:



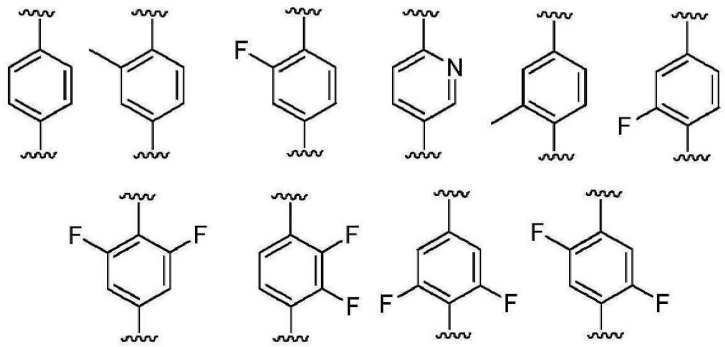
[0048]

[0049] 구현예에서, A는 하기로부터 선택될 수 있다:



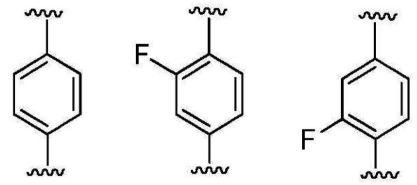
[0050]

[0051] 구현예에서, A는 하기로부터 선택될 수 있다:



[0052]

[0053] 바람직한 구현예에서, A는 하기로부터 선택된다:



[0054]

[0055] 구현예에서, R^6는 치환된 또는 비치환된: 페닐 또는 6 원 헤테로아릴 고리로부터 선택된 기이다. 바람직하게는, R^6는 치환된: 페닐 또는 6 원 헤테로아릴 고리로부터 선택된 기이고, 이는 1 또는 2 (바람직하게는 1) 메톡시

(-OMe) 기로 치환된다.

[0056] 구현예에서, R^6는 치환된 또는 비치환된: 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티오디아졸릴로부터 선택된 기이다.

[0057] 바람직하게는, R^6는 치환된: 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티오디아졸릴로부터 선택된 기이고, 식 중, R^6은 각 경우에 하기: 할로, $-OR^I$, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-OR^I$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 함유하고, 선택적으로 R^I는 하기: H, 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-CH_2-OR^H$ 및 $-CH_2CH_2-OR^H$로부터 선택된다. 바람직하게는, R^I는 H 또는 메틸이다.

[0058] 숙련가는, 본 발명의 화합물의 구조식의 도식에 기초하여 알고 있기 때문에, R^6는 카보닐 (-C(=O)-) 기를 통해 본 발명의 화합물의 나머지에 부착된다. R^6이 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 때, R^6는 (R^6을 화합물의 나머지에 연결하는) 카보닐기 및 추가의 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된다. 바람직한 구현예에서 치환체 중 1개는 -C(=O)-에 인접하여 치환된다. 환언하면, 치환체 중 1개는 카보닐 기 (-C(=O)-)에 대해 오르토 치환된다. 바람직하게는, 카보닐 기에 대해 오르토인 R^6 상에서 치환된 1, 2 또는 3개의 치환체의 치환체는 메톡시이다.

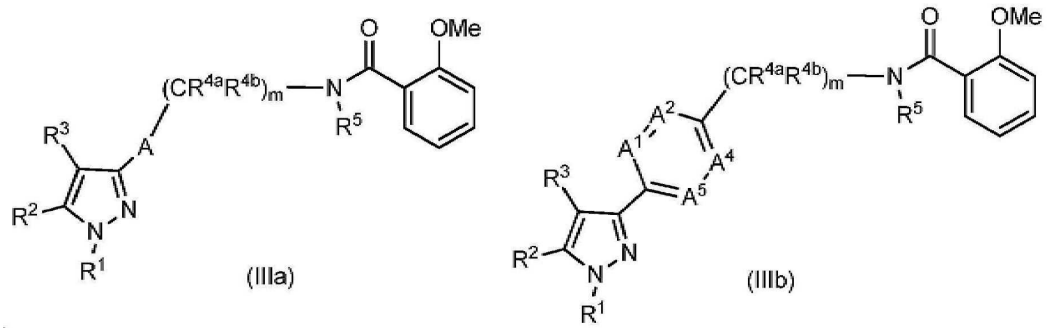
[0059] 구현예에서, R^6는 치환된 또는 비치환된: 페닐 또는 피리딜 (바람직하게는 치환됨)이다. 특히 바람직한 구현예에서 R^6는 치환된 페닐이다.

[0060] 바람직하게는, R^6은 각 경우에 하기: 플루오로, 클로로, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, -CN, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸 또는 $-OCF_3$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 함유한다. 구현예에서, R^6은 각 경우에 하기: 플루오로, 메톡시 또는 메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체를 함유한다. 바람직하게는, R^6은 1개의 메톡시 치환체 또는 플루오로 및 메톡시인 2개의 치환체를 함유한다.

[0061] R^6에 대해 특히 바람직한 치환체는 메톡시이다. 따라서, 바람직한 구현예에서 R^6는 메톡시 치환된: 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티오디아졸릴. 선택적으로, R^6는 메톡시 치환된: 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐 또는 피리미디닐로부터 선택된 기이다.

[0062] R^6에 대해 특히 바람직한 치환체는 메톡시 및 플루오로이다. 따라서, 바람직한 구현예에서 R^6는 플루오로 및 메톡시 치환된: 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티오디아졸릴로부터 선택된 기이다. 선택적으로, R^6는 플루오로 및 메톡시 치환된: 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐 또는 피리미디닐로부터 선택된 기이다.

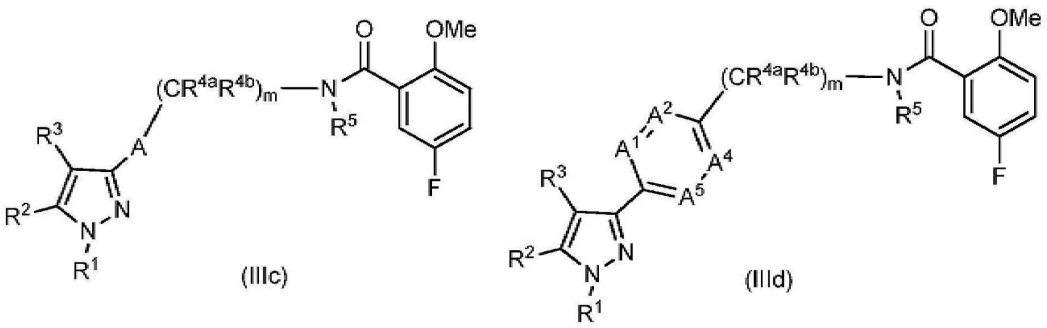
[0063] R^6은 메톡시페닐 또는 플루오로메톡시페닐일 수 있다. R^6은 메톡시페닐일 수 있다. 숙련가가 알 수 있는 바와 같이 R^6는 카보닐 (-C(=O)-) 기를 통해 본 발명의 화합물의 나머지에 부착된다. R^6이 메톡시 페닐일 때, R^6의 페닐 기는 (페닐 고리를 화합물의 나머지에 연결하는) 카보닐 기 및 메톡시 기에 의해 치환된다. 바람직한 구현예에서 R^6이 메톡시 페닐일 때, 메톡시 기는 -C(=O)-에 인접하여 치환된다. 환언하면, 메톡시 기는 카보닐 기 (-C(=O)-)에 대해 오르토 치환된다. 따라서, 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IIIa) 및 (IIIb)의 화합물이다:



[0064]

[0065] 따라서, 바람직한 구현예에서 R^6는 2-메톡시펜-1-일이다.

[0066] R^6은 플루오로메톡시페닐일 수 있다. 숙련가가 알 수 있는 바와 같이 R^6는 카보닐 (-C(=O)-) 기를 통해 본 발명의 화합물의 나머지에 부착된다. R^6이 플루오로메톡시페닐일 때, R^6의 페닐 기는 (페닐 고리를 화합물의 나머지에 연결하는) 카보닐 기, 플루오로 기 및 메톡시 기에 의해 치환된다. 바람직한 구현예에서 R^6이 플루오로메톡시페닐일 때, 메톡시 기는 -C(=O)-에 인접하여 치환되고 플루오로 기는 메톡시 기의 반대편으로 치환된다. 환언하면, 메톡시 기는 카보닐 기 (-C(=O)-)에 대해 오르토 치환되고 플루오로 기는 메톡시 기에 대해 파라 부착된다. 따라서, 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IIIc) 및 (IIId)의 화합물이다:



[0067]

[0068] 따라서, 바람직한 구현예에서 R^6는 5-플루오로-2-메톡시펜-1-일이다.

[0069] 구현예에서, R^6는 2-메톡시펜-1-일 또는 5-플루오로-2-메톡시펜-1-일이다.

[0070] R^5은 H 또는 메틸일 수 있다. 바람직하게는, R^5는 H이다.

[0071] R^{4a} 및 R^{4b}은 각 경우에 하기: H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 $-OR^H$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 선택적으로, R^{4a} 및 R^{4b}은 각 경우에 하기: H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 또는 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 선택적으로, R^{4a}는 H이고, 그리고 R^{4b}은 하기로부터 선택될 수 있다: H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 또는 $-CH_2OH$. 선택적으로, R^{4a}는 H이고, 그리고 R^{4b}는 하기로부터 선택된다: H, 메틸 또는 $-CH_2OH$. 바람직하게는, R^{4a}는 H이고, 그리고 R^{4b}는 H이다.

[0072] 구현예에서, m은 1이다.

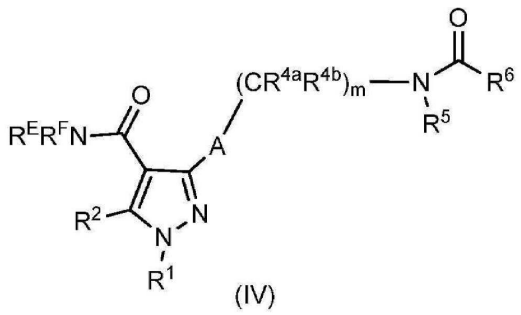
[0073] 구현예에서, m은 1 및 R^{4a} 및 R^{4b}는 H이다 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, 그리고 R^5는 H이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, 그리고 R^6는 플루오로메톡시페닐 또는 메톡시페닐이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, 그리고 A는 비치환된 페닐 또는 1개의 R^7에 의해 치환된 페닐이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, 그리고 A는 비치환된 페닐 또는 1개의 R^7에 의해 치환된 페닐이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, R^6는 플루오로메톡시페닐 또는 메톡시페닐이

고, 그리고 A는 비치환된 페닐 또는 1개의 R^7에 의해 치환된 페닐이다. R^7은 하기로부터 선택될 수 있다: 플루오로, 메틸, 메톡시, 및 $-CH_2OH$.

[0074] 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이다 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, 그리고 R^5는 H이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, 그리고 R^6는 메톡시페닐이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, 그리고 A는 비치환된 페닐 또는 1개의 R^7에 의해 치환된 페닐이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, 그리고 A는 비치환된 페닐 또는 1개의 R^7에 의해 치환된 페닐이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, R^6는 메톡시페닐, 및 A는 비치환된 페닐 또는 1개의 R^7에 의해 치환된 페닐이다. R^7은 하기로부터 선택될 수 있다: 플루오로, 메틸, 메톡시, 및 $-CH_2OH$.

[0075] 구현예에서, R^3은 $-C(O)NR^ER^F$를 나타낸다. 바람직하게는, R^3은 $-C(O)NHMe$ 또는 $-C(O)NH_2$를 나타낸다.

[0076] 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

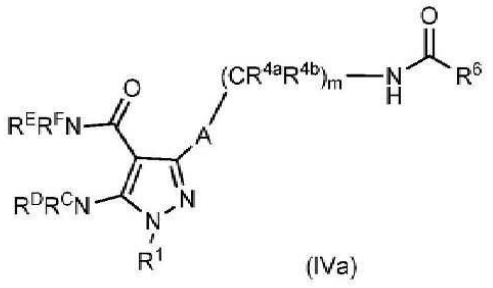


(IV)

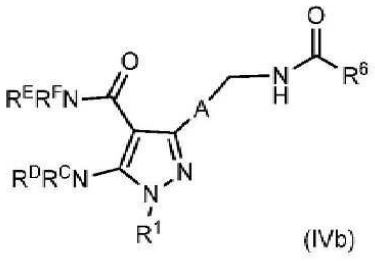
[0077]

[0078] 구현예에서, R^2은 하기로부터 선택된 기를 나타낸다: 할로, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 및 $-NR^CR^D$. 바람직하게는, R^2은 Cl, CHF_2, CF_3, NH_2, NHPh, NHMe, NHEt, 및 $NH^{i-}Pr$를 나타낸다.

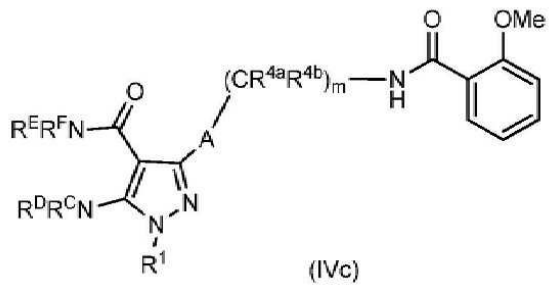
[0079] 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IVa), (IVb), (IVc) 또는 (IVd)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



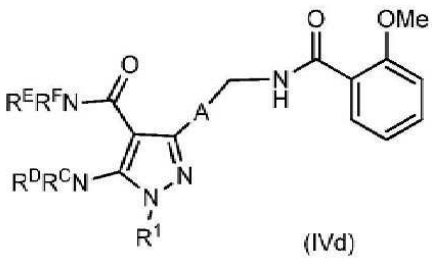
(IVa)



(IVb)



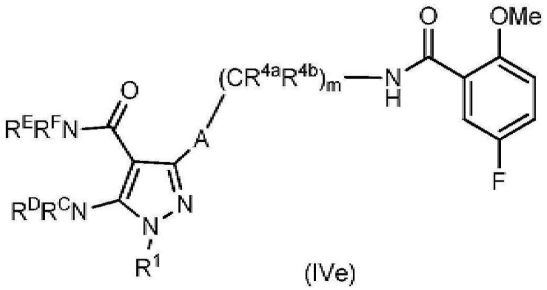
(IVc)



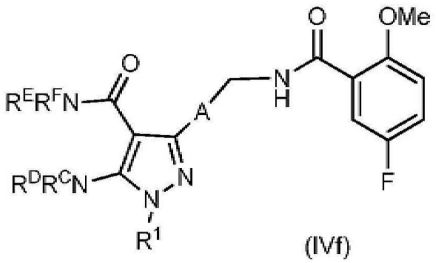
(IVd)

[0080]

[0081] 구현예에서 추가로 또는 대안적으로, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IVe) 또는 (IVf)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



(IVe)



(IVf)

[0082]

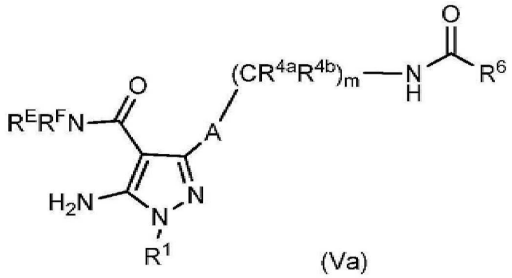
[0083] 일 구현예에서 R^C 및 R^D는, 각 경우에, 하기로부터 독립적으로 선택된다: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 비치환된 C_{3-10}개의 탄소환형기 (선택적으로 C_{3-6} 탄소환형기 또는 페닐), 3 내지 10 원 복소환형기 (선택적으로 3 내지 6 원 복소환형기). 바람직하게는, R^C 및 R^D는 하기로부터 독립적으로 선택된다: H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 및 sec-부틸. 예를 들면, R^C는 H이고, 그리고 R^D는 하기로부터 선택된다: H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 및 sec-부틸.

[0084] 일 구현예에서 R^C 및 R^D는, 각 경우에, 하기로부터 독립적으로 선택된다: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 비치환된 C_{3-10}개의 탄소환형기 (선택적으로 C_{3-6} 탄소환형기), 3 내지 10 원 복소환형기 (선택적으로 3 내지 6 원 복소환형기). 바람직하게는, R^C 및 R^D는 하기로부터 독립적으로 선택된다: H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 및 sec-부틸. 특히 바람직한 구현예에서 R^C 및 R^D는 H이다.

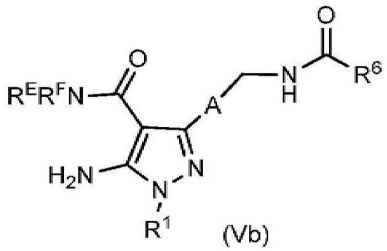
[0085] 구현예에서, R^E 및 R^F는, 각 경우에, 하기로부터 독립적으로 선택된다: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 비치환된 C_{3-10}개의 탄소환형기 (선택적으로 C_{3-6} 탄소환형기), 3 내지 10 원 복소환형기 (선택적으로 3 내지 6 원 복소환형기). 구현예에서, R^E 및 R^F는, 각 경우에, 하기로부터 독립적으로 선택된다: H, C_{1-4} 알킬, (바람직하게는 R^E 및 R^F는, 각 경우에, H, 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택됨). 구현예에서, R^E 및 R^F는 H이다

[0086] 구현예에서, R^C, R^D, R^E 및 R^F는 H이다.

[0087] 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (Va) 및 (Vb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



(Va)



(Vb)

[0088]

[0089] R^2은 하기로부터 선택된 기를 나타내다: -OH, 할로, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10 원 복소환형기, C_{1-8} -OR^C로 치환된 알킬, C_{3-10}개의 탄소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 3 내지 10 원 복소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 및 -NR^CR^D.

[0090] 구현예에서, R^2은 하기: 할로, C_{1-8} 알킬 또는 -NR^CR^D로부터 선택된 기를 나타내고, 식 중, R^C 및 R^D는, 각 경우에, 하기: H 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0091] 구현예에서, R^2은 하기: 플루오로, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 모폴리닐, $-CH_2OH$, 및 $-NR^CR^D$로부터 선택된 기를 나타내고, 식 중, R^C 및 R^D는, 각 경우에, H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 및 sec-부틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0092] 바람직하게는, R^2는 NH_2 또는 Me이다.

[0093] 구현예에서, R^3은 $-C(O)NR^ER^F$, $-OR^G$로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬을 나타내고, 선택적으로 식 중, R^E 및 R^F는, 각 경우에, 하기로부터 독립적으로 선택된다: H 또는 C_{1-4} 알킬 (바람직하게는 R^E 및 R^F는, 각 경우에, H, 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 R^G는 하기: H 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택됨).

[0094] 구현예에서, R^E 및 R^F 중 하나는 H이고, 그리고 다른 것은 하기로부터 선택된다:

[0095] 구현예에서, R^3은 $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CHF_2$를 나타낸다.

[0096] 바람직하게는, R^3은 $-C(O)NH_2$를 나타낸다.

[0097] 구현예에서, R^2는 NH_2 또는 Me이고, 그리고 R^3는 $-C(O)NH_2$이다. 특히 바람직한 구현예에서 R^2는 NH_2이고 R^3은 $-C(O)NH_2$이다.

[0098] 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, 그리고 R^2는 NH_2이고, 그리고 R^3은 $-C(O)NH_2$이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, 그리고 R^2는 NH_2이고, 그리고 R^3는 $-C(O)NH_2$이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, R^6는 플루오로메톡시페닐 또는 메톡시페닐이고, R^2는 NH_2이고 그리고 R^3은 $-C(O)NH_2$이다. 구현예에서, m은 1이고, R^{4a} 및 R^{4b}는 H이고, R^5는 H이고, R^6는 메톡시페닐이고, R^2는 NH_2이고 그리고 R^3은 $-C(O)NH_2$이다.

[0099] R^1은 하기: C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 알킬 에테르, $-C(O)R^A$, C_{3-10}개의 탄소환형기, 3 내지 10 원 복소환형기, C_{3-10}개의 탄소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 및 3 내지 10 원 복소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 언급된 기들은 비치환되거나 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, -CN, =O, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^AR^B$, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고;

[0100] 식 중, R^A 및 R^B는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 벤질 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬 로부터 독립적으로 선택된다.

[0101] R^1은 하기: C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{2-8} 알킬 에테르, $-C(O)R^A$, C_{3-10}개의 탄소환형기, 3 내지 10 원 복소환형기, C_{3-10}개의 탄소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬, 및 3 내지 10 원 복소환형기로 치환된 C_{1-8} 알킬로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 언급된 기들은 비치환되거나 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, -CN, =O, $-C(O)OR^A$, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고;

[0102] 식 중, R^A는 하기: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 벤질 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0103] R^1은 하기: C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알킬 에테르, $-C(O)R^A$, C_{3-10} 사이클로알킬 (바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬), C_{6-10} 아릴 (바람직하게는 페닐 또는 인다닐), 3 내지 10 원 헤테로사이클로알킬 (선택적으로 3 내지 6 원), 3 내지 10 원 헤테로아릴 (선택적으로 3 내지 6 원, 예를 들면 5 또는 6 원), C_{3-10} 사이클로알킬 (바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬)로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 (바람직하게는 페닐)로 치환된 C_{1-6} 알킬, 3 내지 10 원 헤테로사이클로알킬 (선택적으로 3 내지 6 원)로 치환된 C_{1-6} 알킬, 및 3 내지 10 원 헤테로아릴 (선택적으로 3 내지 6 원, 예를 들면 5 또는 6 원)로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 각각의 상기 언급된 기들은 비치환되거나 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, -CN, =O, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^AR^B$, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고,

[0104] 식 중, R^A는 하기: H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 벤질 또는 $-OR^H$로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0105] 구현예에서, R^1는 하기로부터 선택된다: 치환된 또는 비치환된: 메틸, 에틸, 이소-프로필, 프로필, 헥실, tert-헥실, tert-부틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리플루오로부틸, 디플루오로프로필, 클로로프로필, 프로필 에테르, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 인다닐, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 옥세탄, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 옥세탄으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 모폴린으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 테트라졸로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 피페리딘으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 사이클로헥실로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 사이클로펜틸로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 테트라하이드로피라닐로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 파이로리디닐로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 피리딜로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 페닐로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 테트로하이드로푸란으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 및 사이클로프로필로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸).

[0106] 구현예에서, R^1는 하기로부터 선택된다: 치환된 또는 비치환된: 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-헥실, tert-부틸, 트리플루오로, 에틸, 프로필 에테르, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 인다닐, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 옥세탄, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리딜, 옥세탄으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 모폴린으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 테트라졸로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 피페리딘으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 및 사이클로헥실로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸).

[0107] 바람직하게는 R^1는 하기: 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, -CN, =O, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^AR^B$, 5 또는 6 원 헤테로아릴, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시로부터 1 내지 5개의 치환체 (선택적으로 1 내지 4)로 치환되거나 또는 R^1의 단일 원자는 2회 치환되어 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0108] 구현예에서, R^1는 하기: -OH, =O, -OMe, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, CF_3, Cl, F, -OBn, $-CO_2H$, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHMe, $-C(O)NMe_2$, -C(O)NHOMe, 피리디닐, 파이로리디닐, 옥세타닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 테트라하이드로푸라닐로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 또는 R^1의 단일 원자는 2회 치환되어 옥시란 또는 옥세탄을 형성한다.

[0109] 선택적으로 R^1는 하기: 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알킬 에테르, $-OR^A$, -CN, =O, $-C(O)OR^A$,

$-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-OR^A$로 치환된 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체 (선택적으로 1 내지 3)로 치환된다. 구현예에서, R^1는 하기: -OH, =O, -OMe, -CN, 메틸, CF_3, Cl, F, -OBn, 또는 $-CO_2Et$로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

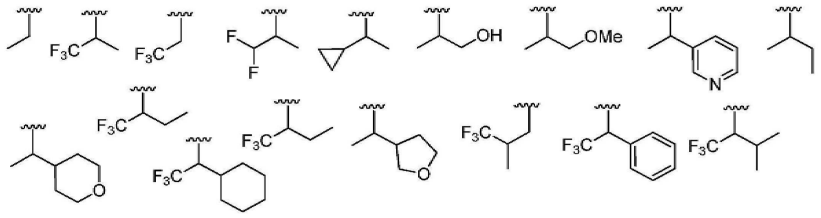
[0110] 구현예에서, R^1는 치환된 또는 비치환된: 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-헥실, tert-부틸, 트리플루오로에틸, 프로필 에테르, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 인다닐, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 옥세탄, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리딜, 옥세탄으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 모폴린으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 테트라졸로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 피페리딘으로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸), 및 사이클로헥실로 치환된 C_{1-8} 알킬 (바람직하게는 메틸 또는 에틸)로부터 선택되고,

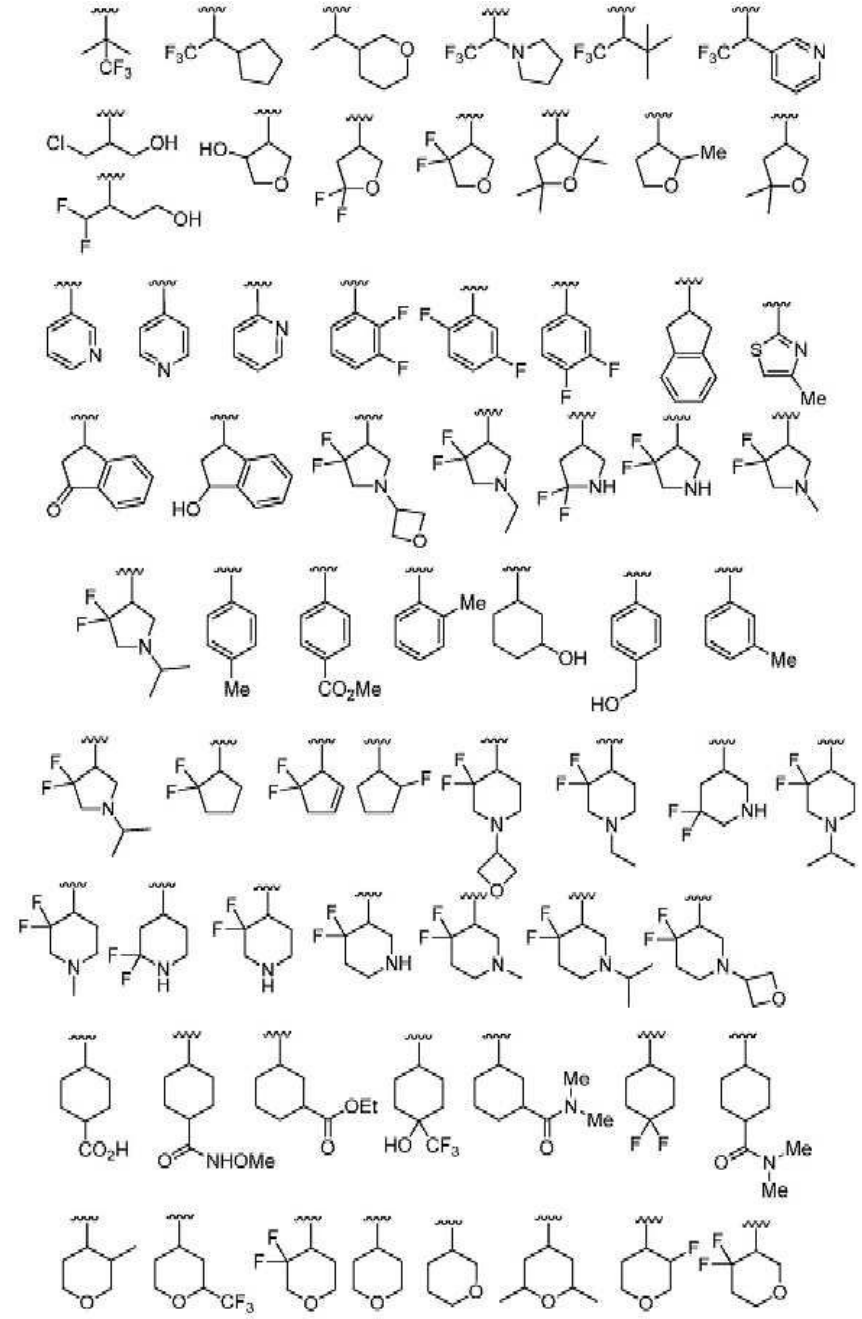
[0111] 식 중, R^1는 하기: -OH, =O, -OMe, -CN, 메틸, CF_3, Cl, F, -OBn, 또는 $-CO_2Et$로부터 선택된1 내지 5개의 치환체로 치환된다.

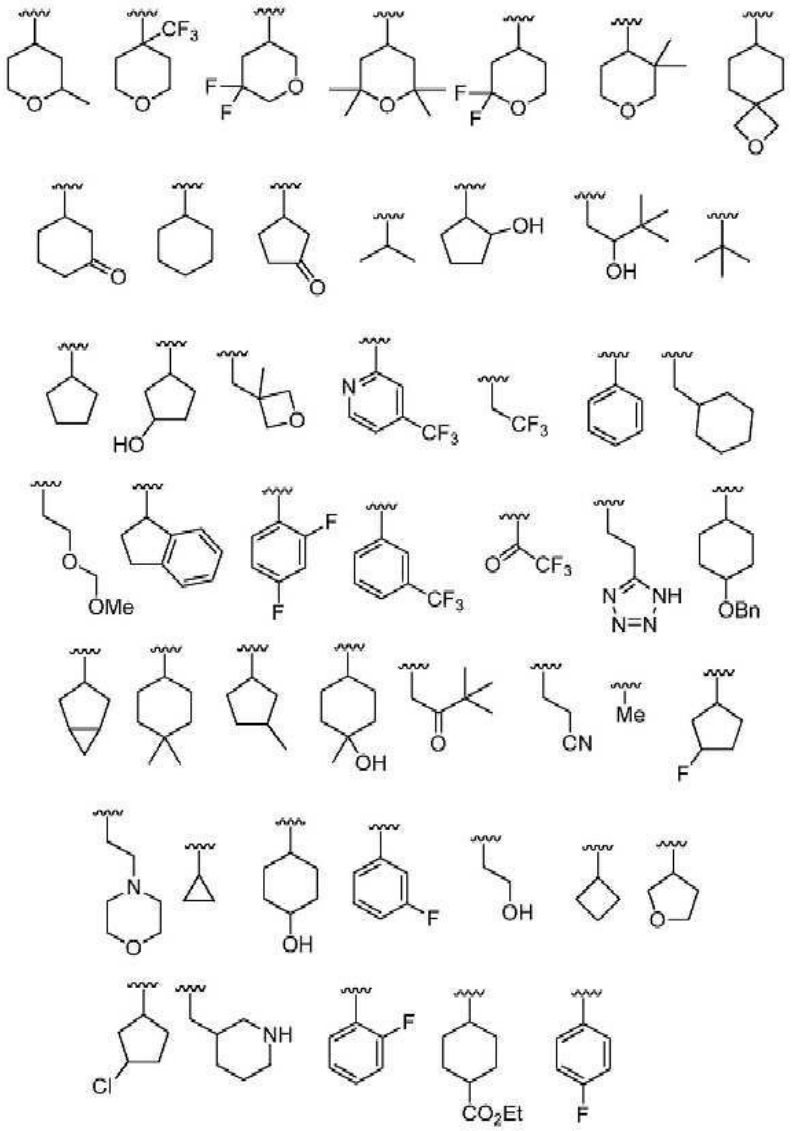
[0112] 구현예에서, R^1는 치환된 또는 비치환된: 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-헥실, tert-부틸, 트리플루오로에틸으로부터 선택되고,

[0113] 식 중, R^1는 하기: -OH, =O, -OMe, -CN, 메틸, CF_3, Cl, F, -OBn, 또는 $-CO_2Et$로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다.

[0114] R^1은 하기로부터 선택될 수 있다:

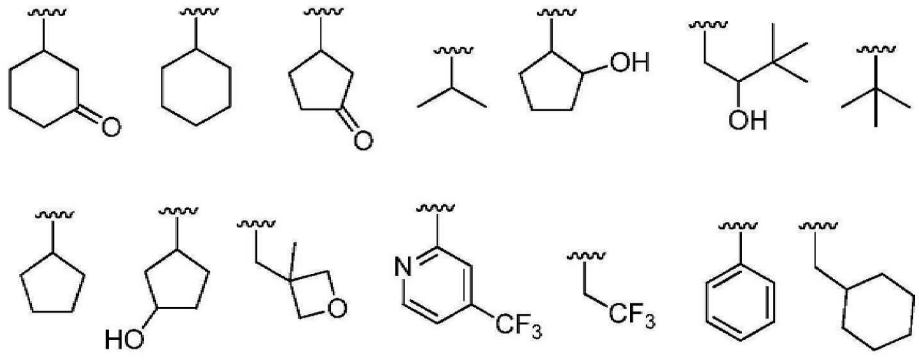
[0115] 

[0116] 

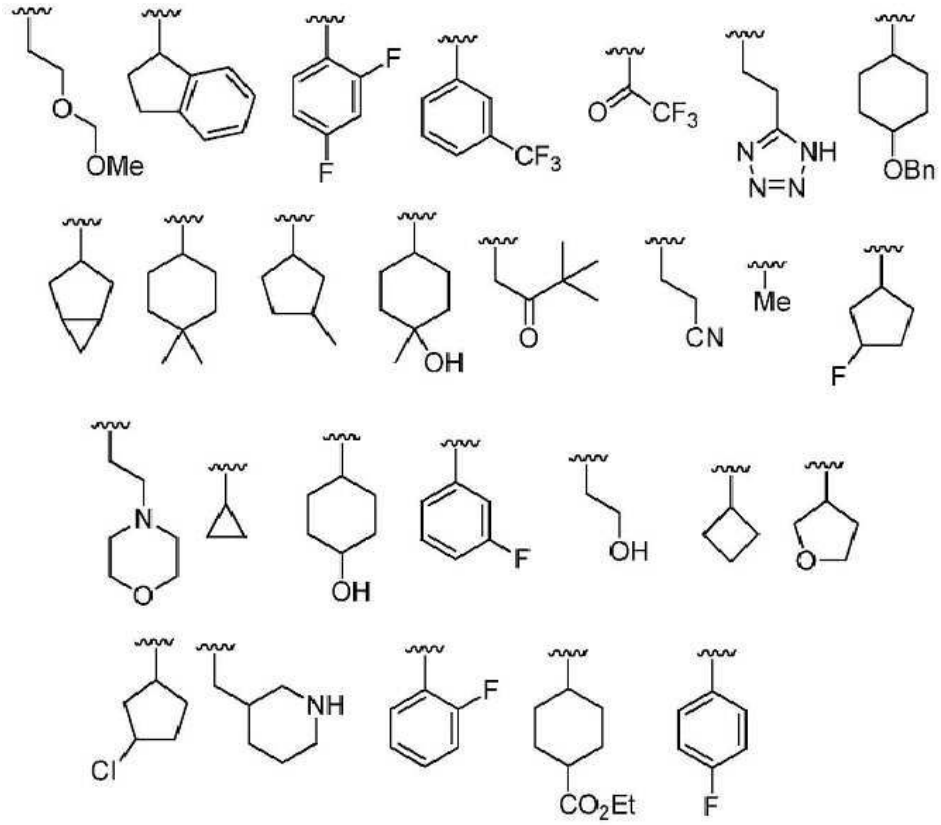


[0117]

[0118] R^1은 하기로부터 선택될 수 있다:



[0119]

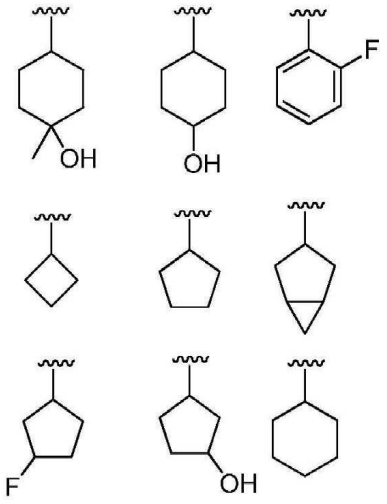


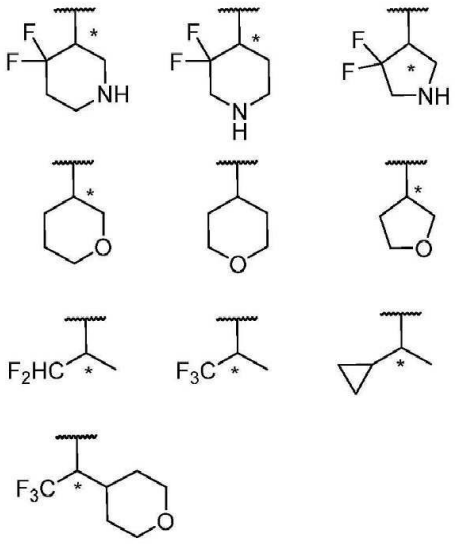
[0120]

[0121] 구현예에서, R^1는 치환된 또는 비치환된: C_{3-10}개의 탄소환형기 으로부터 선택되고, 여기서 치환될 때, R^1는 하기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다: 할로, C_{1-4} 알킬, 또는 $-OR^A$, 식 중, R^A는 H 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

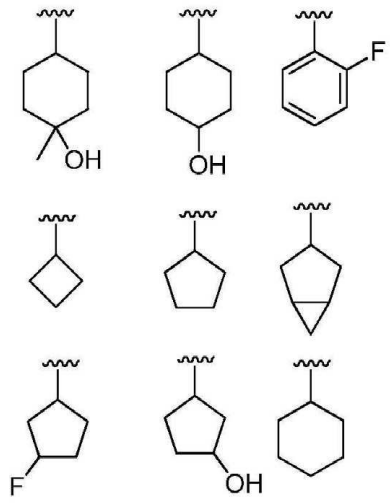
[0122] 구현예에서, R^1는 으로부터 선택되고 치환된 또는 비치환된: C_{3-6} 사이클로알킬 또는 페닐, 여기서 치환될 때, R^1는 하기: 할로, C_{1-4} 알킬, 또는 $-OR^A$로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 식 중, R^A는 H 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0123] 바람직한 구현예에서 R^1는 치환된 또는 비치환된: 사이클로헥실, 페닐, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 피페리디닐, 파이로리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, (사이클로프로필)에틸, 또는 (테트라하이드로피란일)에틸로부터 선택된다. 따라서, R^1은 하기로부터 선택될 수 있다:

[0124] 

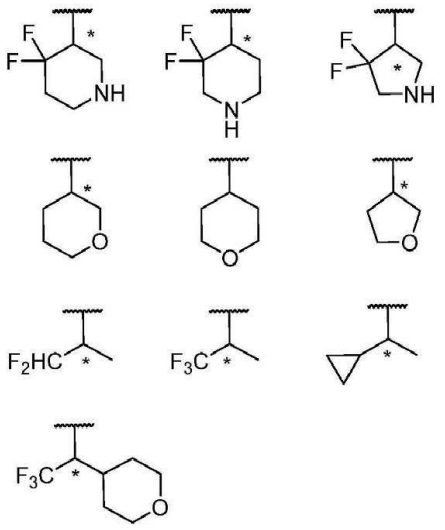
[0125] 

[0126] 바람직한 구현예에서 R^1는 치환된 또는 비치환된: 사이클로헥실, 페닐, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 바이사이클로[3.1.0]헥실 으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^1은 하기로부터 선택될 수 있다:

[0127] 

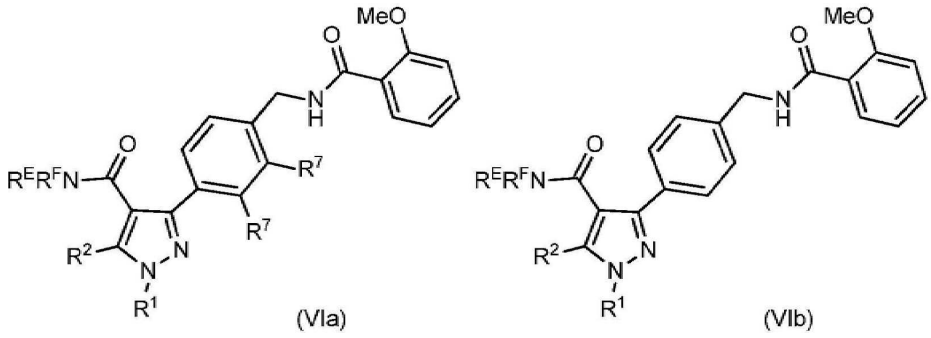
[0128] 바람직한 구현예에서 R^1는 치환된 또는 비치환된: 피페리디닐, 파이로리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디플루오로이소프로필, 트리플루오로이소프로필, (사이클로프로필)에틸, 또는 (테트라하이드로피란

일)에틸 으로부터 선택된다. 따라서, R^1은 하기로부터 선택될 수 있다:



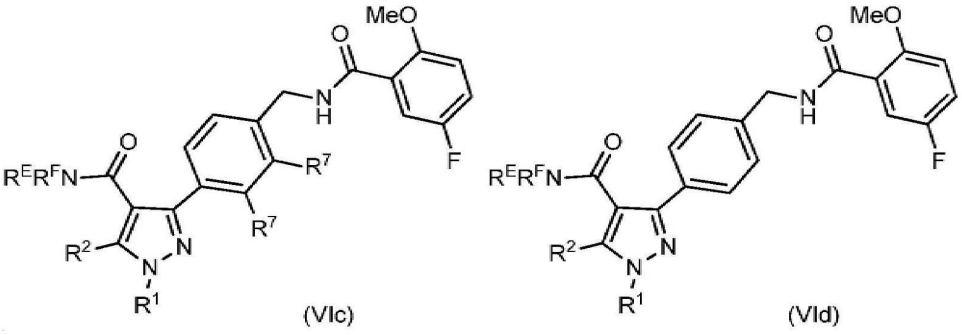
[0129]

[0130] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIa) 및 (VIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



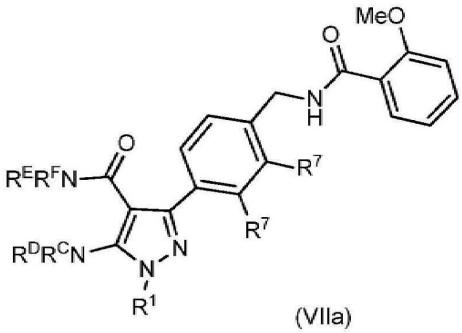
[0131]

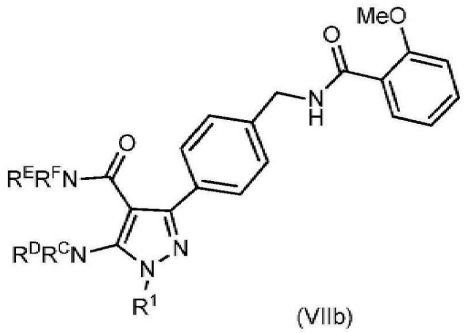
[0132] 대안적으로, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIc) 및 (VId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



[0133]

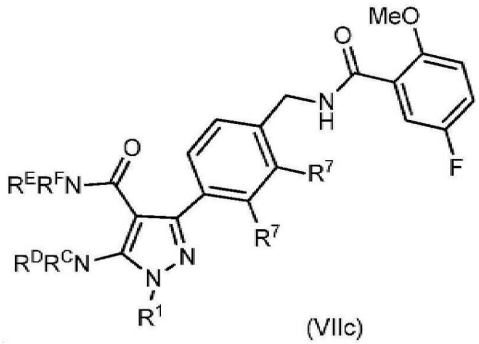
[0134] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIIa) 및 (VIIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

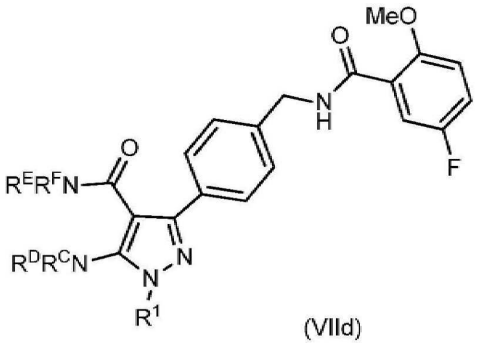




[0135]

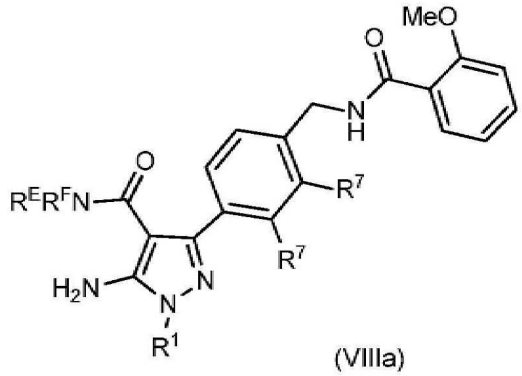
[0136] 대안적으로, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIIc) 및 (VIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

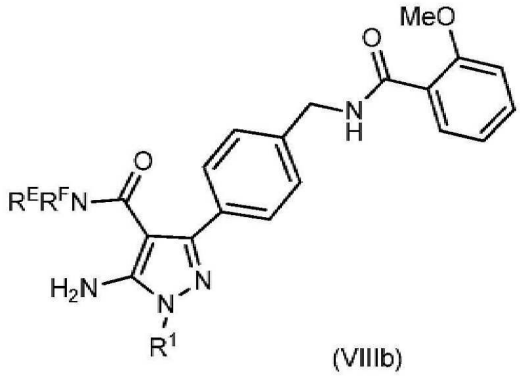




[0137]

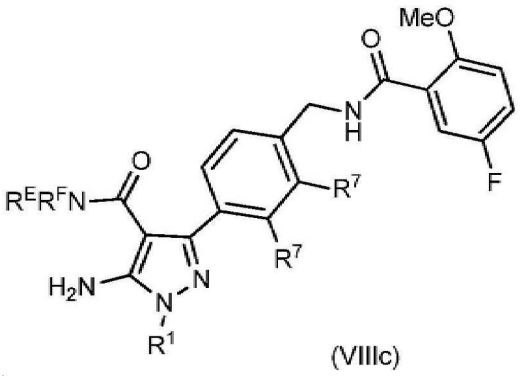
[0138] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIIIa) 및 (VIIIb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다

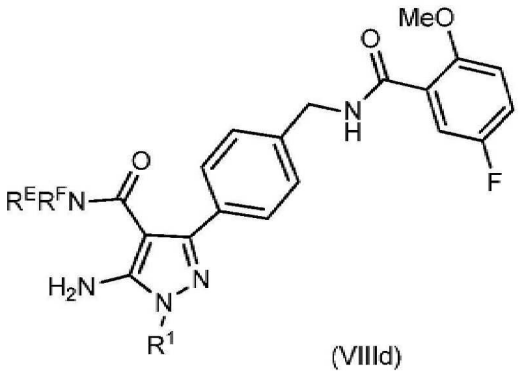




[0139]

[0140] 대안적으로, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (VIIIc) 및 (VIIId)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다

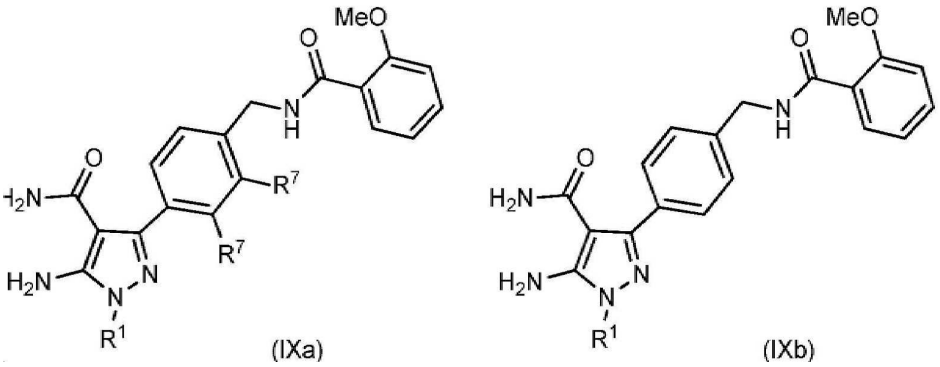




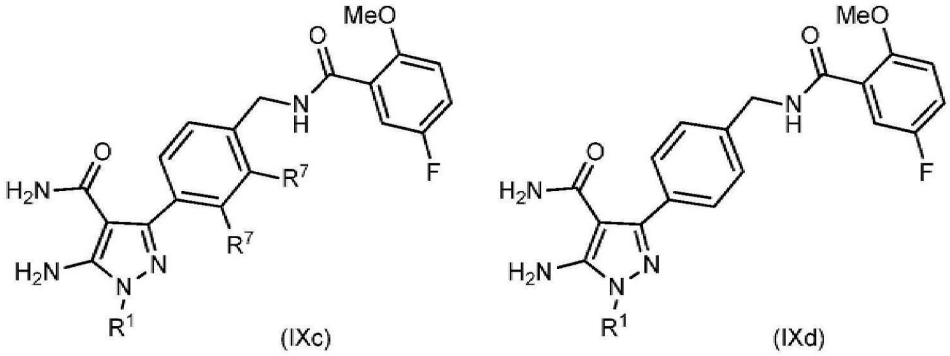
[0141]

[0142] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IXa) 및 (IXb)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일

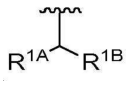
수 있다

[0143] 

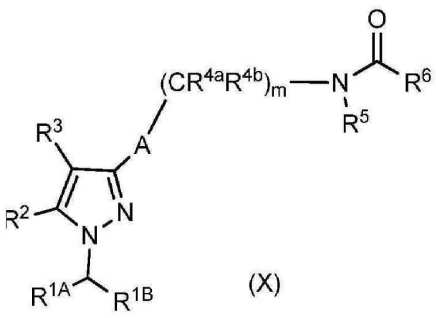
[0144] 대안적으로, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (IXc) 및 (IXd)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다

[0145] 

[0146] 식 (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (VIc), (VIIc), (VIIIc), 및 (IXc)의 화합물에 대해 R^7은 본 발명서의 다른 곳에 정의된 바와 같을 수 있고, 바람직하게는 R^7은 하기: H, 플루오로, 메틸, 메톡시, 및 $-CH_2OH$로부터 선택될 수 있다.

[0147] 본 발명의 특정한 바람직한 구현예에서 R^1은 

이다. 따라서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (X)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

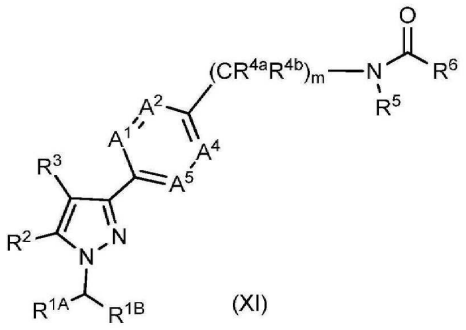
[0148] 

[0149] 식 중, R^{1A}는 C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 할로알킬으로부터 선택되고 및 R^{1B}는 으로부터 선택되고 비치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, OH로 치환된 C_{1-4} 알킬, OMe로 치환된 C_{1-4} 알킬, 5 또는 6 원 헤테로아릴, 3 내지 6 원 헤테로사이클로알킬 고리, 페닐, 또는 C_{3-10}개의 탄소환형기 (예컨대 3 내지 10 원 사이클로알킬 고리); 단, R^{1A}는 C_{1-2} 알킬일 때, R^{1B}는 비치환된 C_{1-4} 알킬이 아니다.

[0150] 바람직하게는, R^{1A}는 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되고, 및 R^{1B}는 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 디플루오르메틸, 트리플루오르에틸, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OMe$, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실 으로부터 선택되고; 단, R^{1A}가 메틸이 아닐 때, R^{1B}는 메틸, 에틸, 또는 프로필이 아니다. 구현예에서, R^{1A}는 트리플루오로메틸이다.

[0151] 바람직하게는, R^{1A}는 메틸 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되고, 및 R^{1B}는 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 디플루오르메틸, 트리플루오르에틸, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실 으로부터 선택되고; 단, R^{1A}가 메틸이 아닐 때, R^{1B}는 메틸, 에틸, 또는 프로필이 아니다. 구현예에서, R^{1A}는 트리플루오로메틸이다.

[0152] 식 (I)에 따른 화합물은 식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

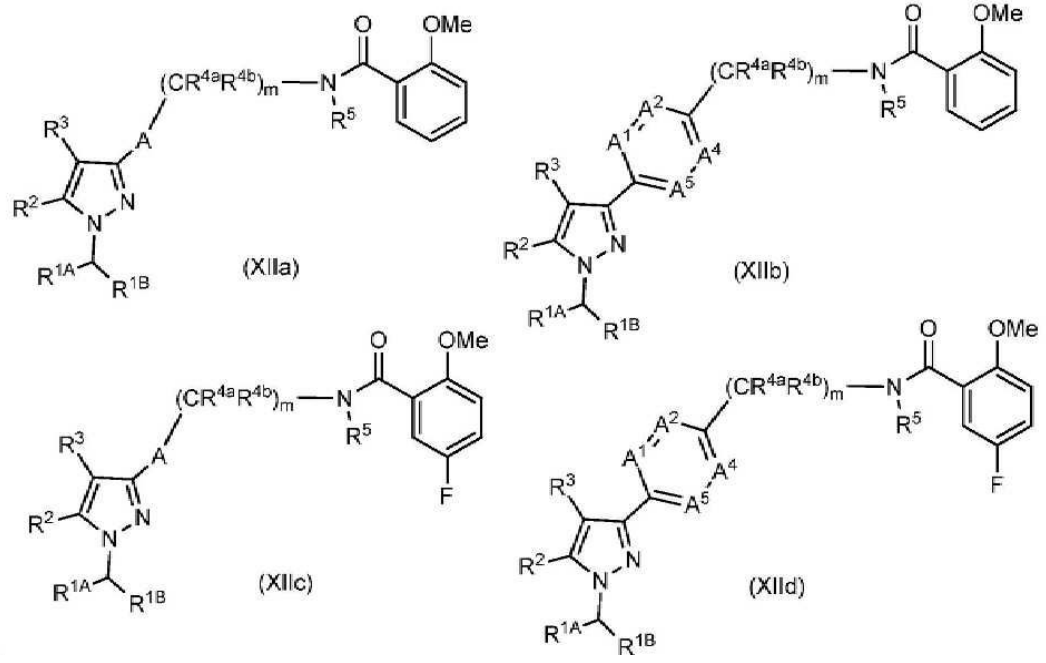


(XI)

[0153]

[0154] 식 중, A^1, A^2, A^4 및 A^5 중 0, 1 또는 2개는 N으로부터 독립적으로 선택되고 나머지는 CR^7이다.

[0155] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (XIIa), (XIIb), (XIIc) 및 (XIId)의 화합물이다:

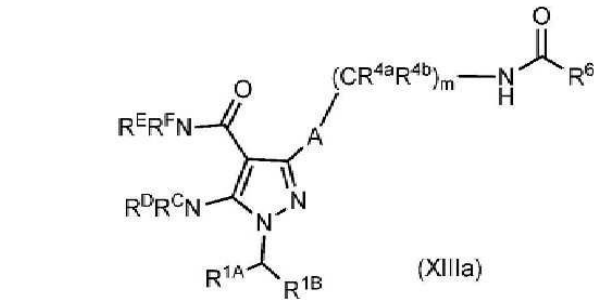


(XIIa) (XIIb) (XIIc) (XIId)

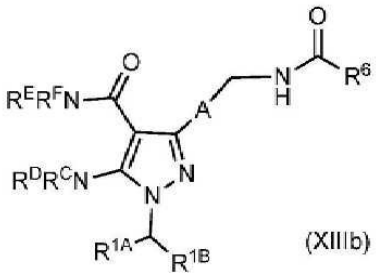
[0156]

[0157] 구현예에서, 식 (I)에 따른 화합물은 식 (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIIId), (XIIIe) 또는 (XIIIf)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

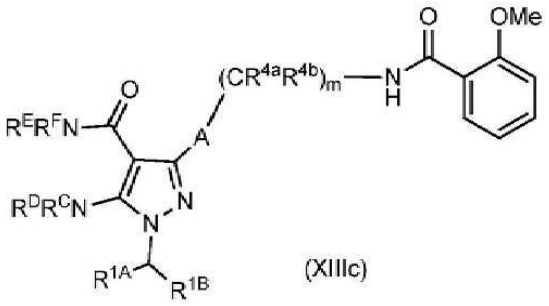
[0158]



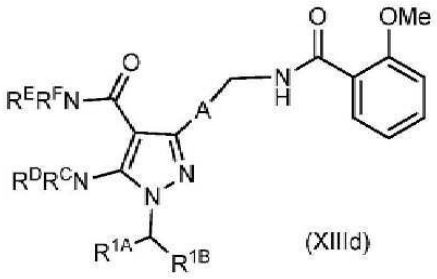
(XIIIa)



(XIIIb)

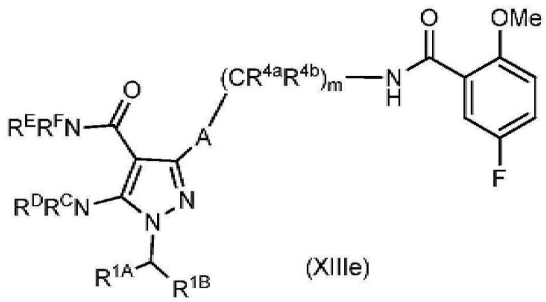


(XIIIc)

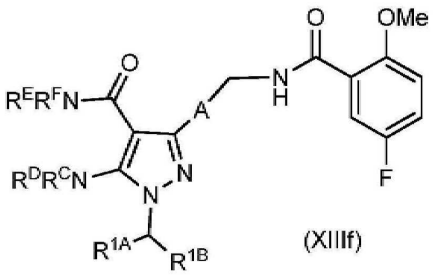


(XIIId)

[0159]



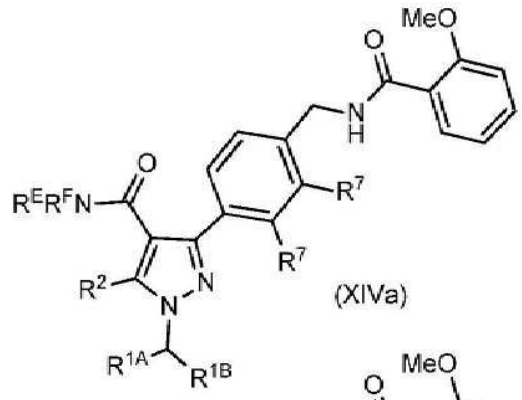
(XIIIe)



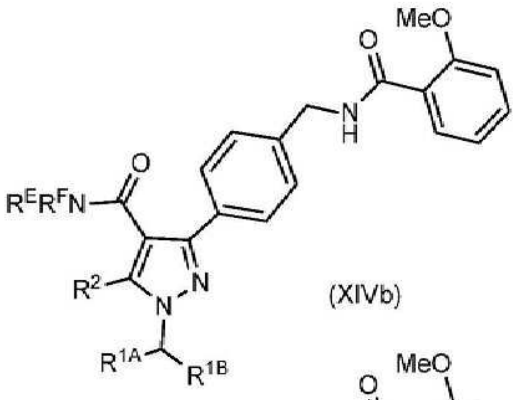
(XIIIf)

[0160] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (XIVa), (XIVb), (XIVc) 및 (XIVd)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

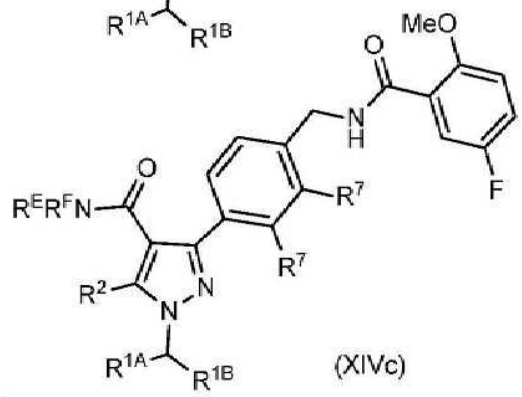
[0161]



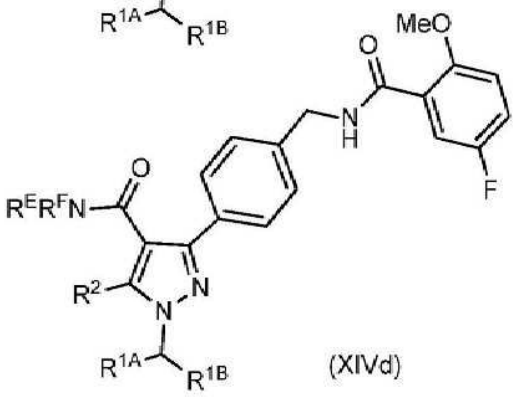
(XIVa)



(XIVb)

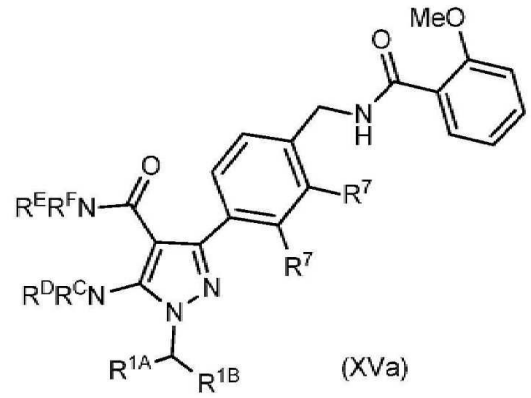


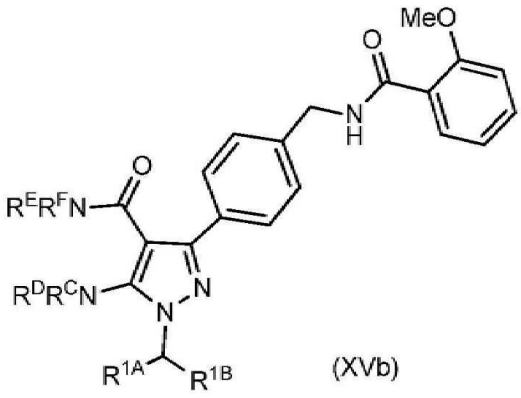
(XIVc)

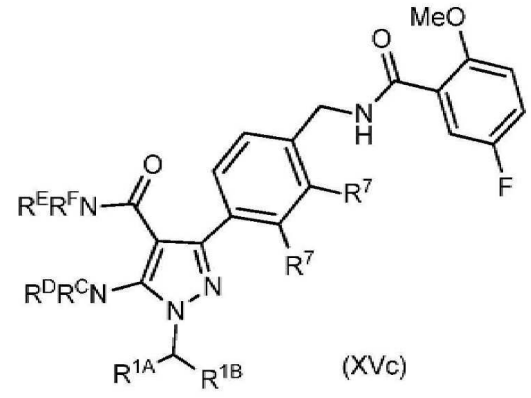


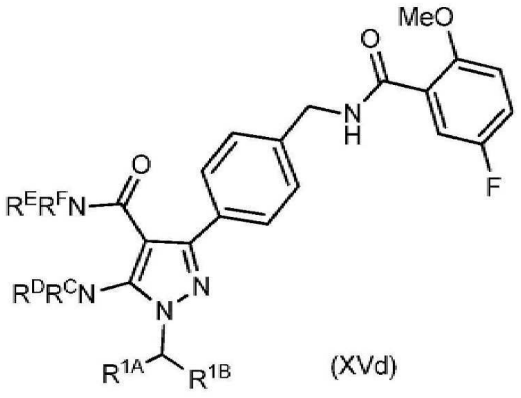
(XIVd)

[0162] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (XVa), (XVb), (XVc) 및 (XVd)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

[0163] 

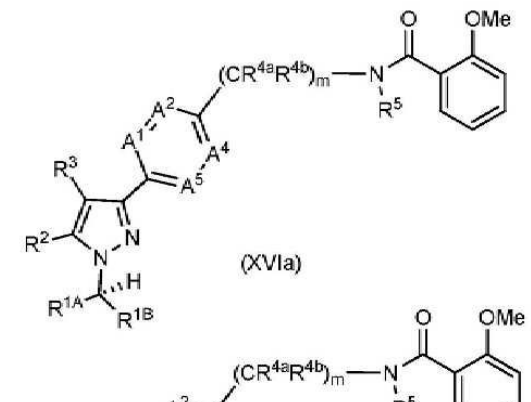


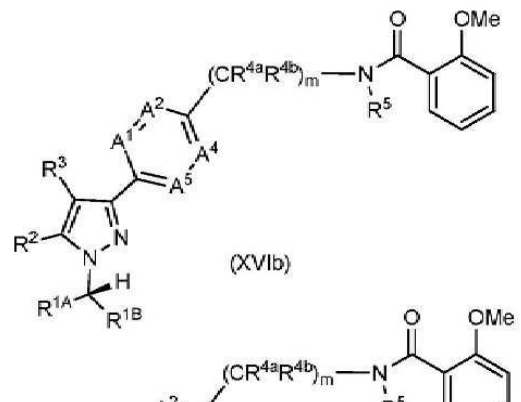
[0164] 

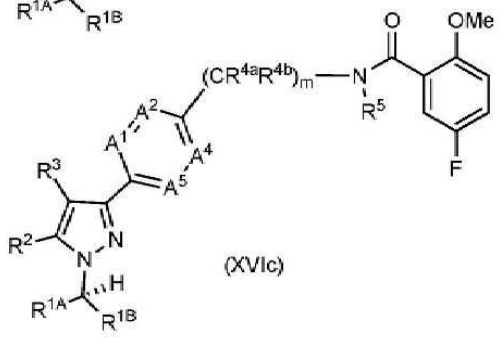


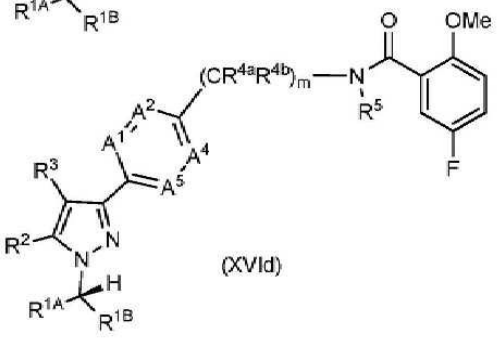
[0165] 식 (XVa), (XVb), (XVc) 및 (XVd)의 화합물에서 R^C 및 R^D은 H일 수 있다. 식 (XVa), (XVb), (XVc) 및 (XVd)의 화합물에서 R^E 및 R^F은 H일 수 있다. 식 (XVa), (XVb), (XVc) 및 (XVd)의 화합물에서 R^C 및 R^D은 H일 수 있고, 그리고 R^E 및 R^F은 H일 수 있다.

[0166] 일 구현예에서 식 (I)에 따른 화합물은 식 (XVa), (XVb), (XVc) 및 (XVd)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

[0167] 





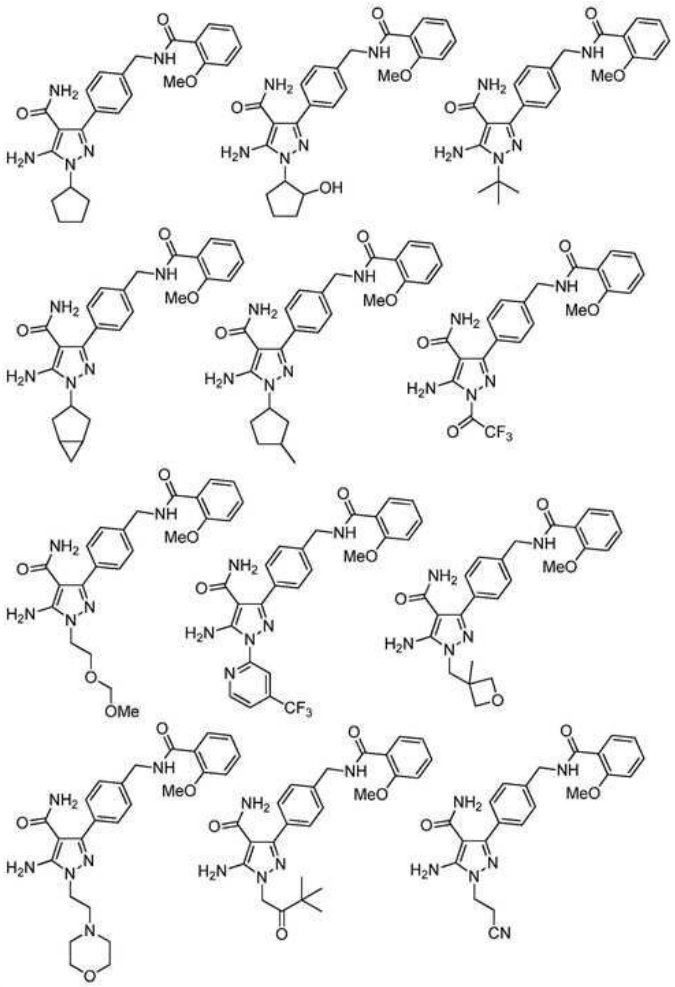


[0168] 식 (XVIa), (XVIb), (XVIc) 및 (XVId)의 화합물의 구현예에서 A^1, A^2, A^4 및 A^5는 CH이거나, 또는 A^1, A^4 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^2는 CH이거나, 또는 A^2, A^4 및 A^5는 CH이고, 그리고 A^1는 CF이다.

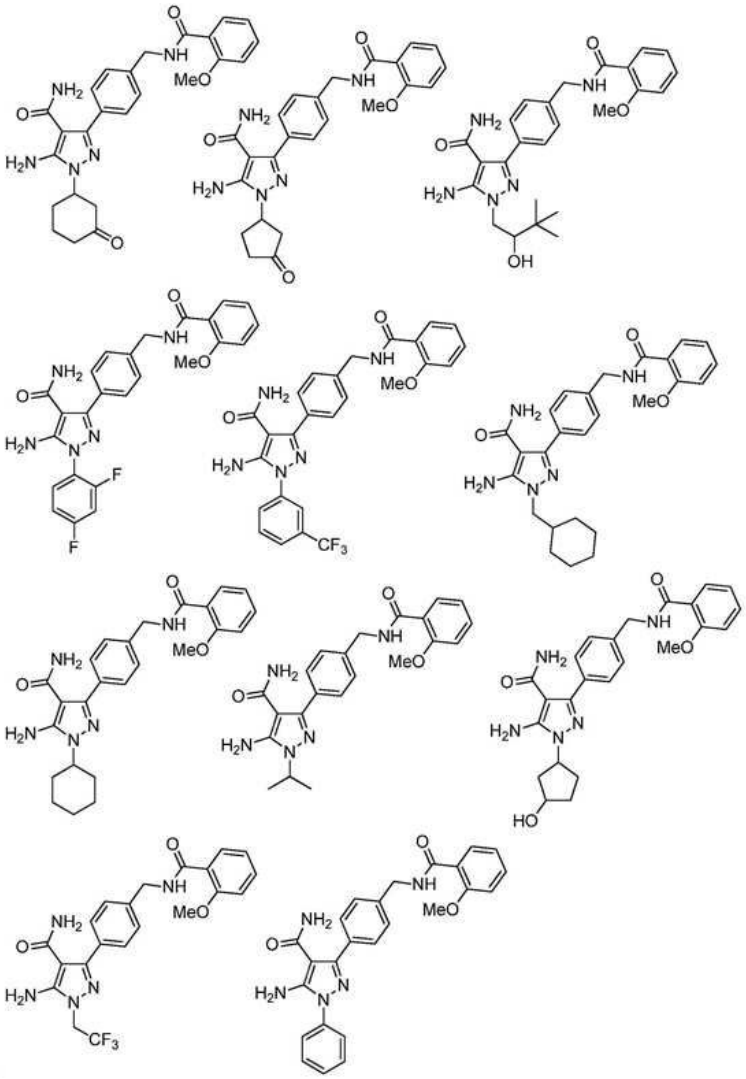
[0169] 식 (XVIa), (XVIb), (XVIc) 및 (XVId)의 화합물의 구현예에서 R^2은 $-NR^CR^D$를 나타내고, R^3은 $-C(O)NR^ER^F$를 나타낸다. 선택적으로, R^C 및 R^D는 H이고, 그리고 R^E 및 R^F는 H이다

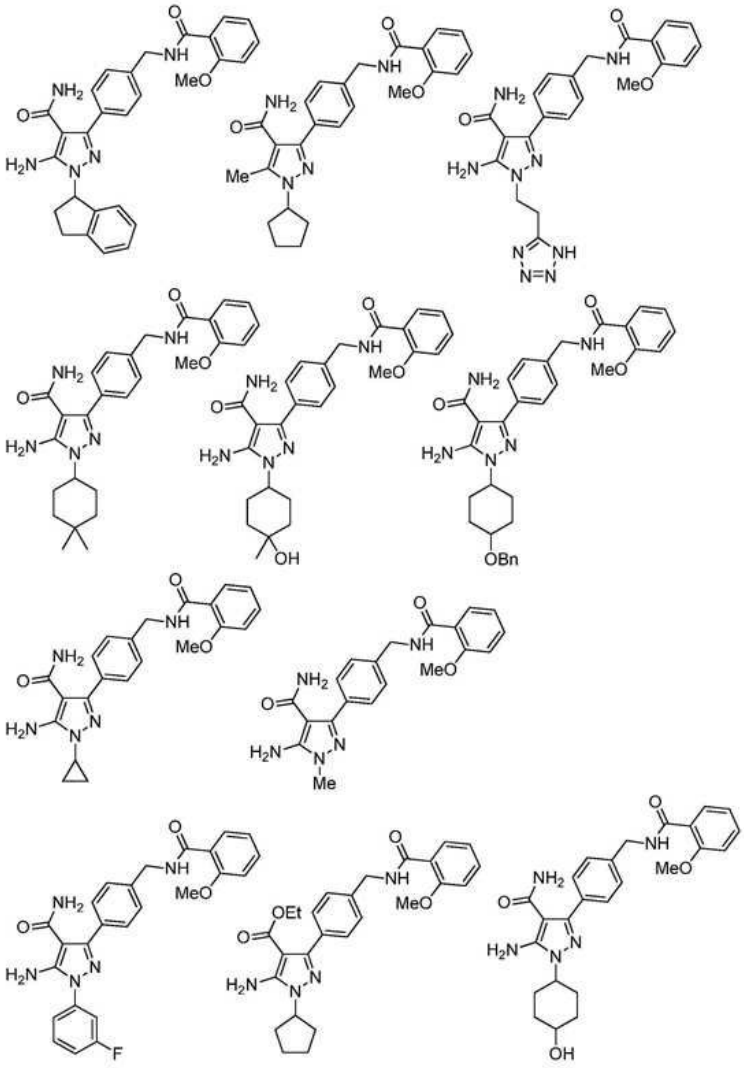
[0170] 식 (X) (즉 식 중, R^1는 $-CHR^{1A}R^{1B}$임)로 표시되는 화합물의 속은 활성 속이다.

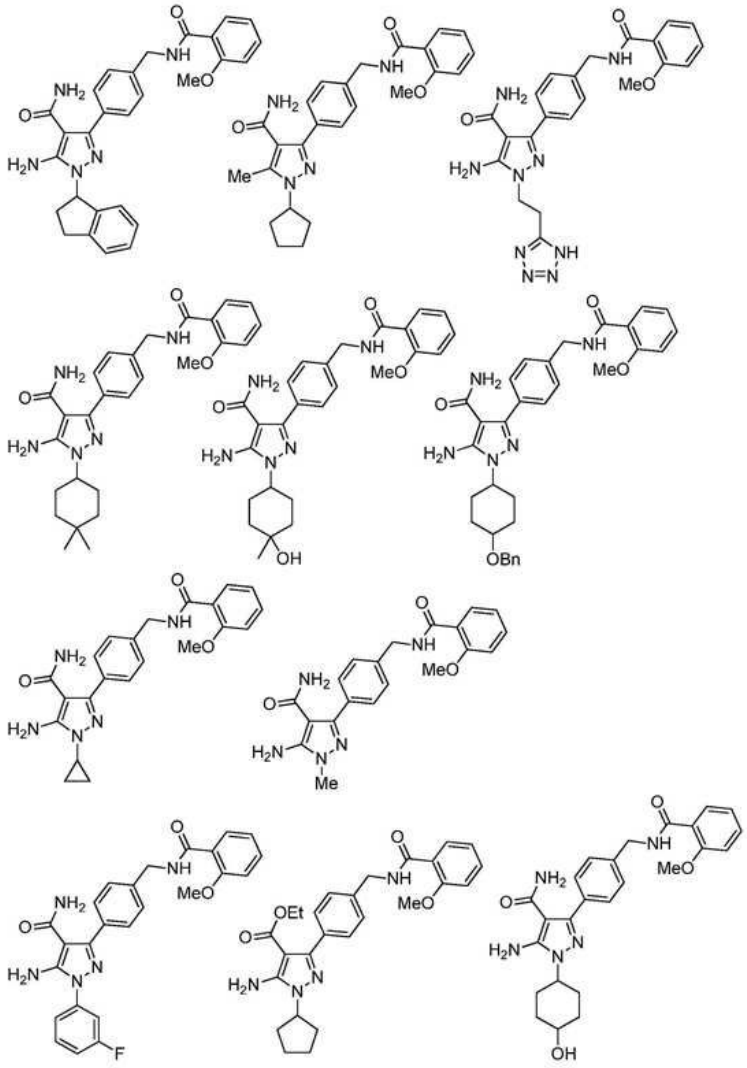
[0171] 본 발명의 바람직한 화합물은 하기를 포함한다:

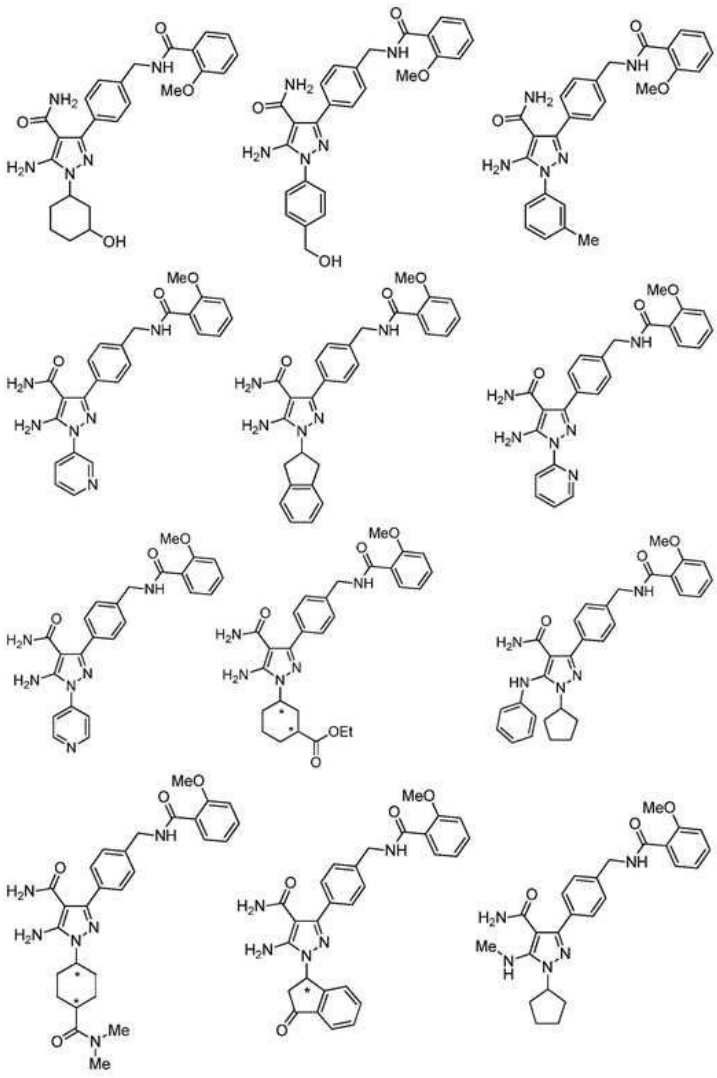


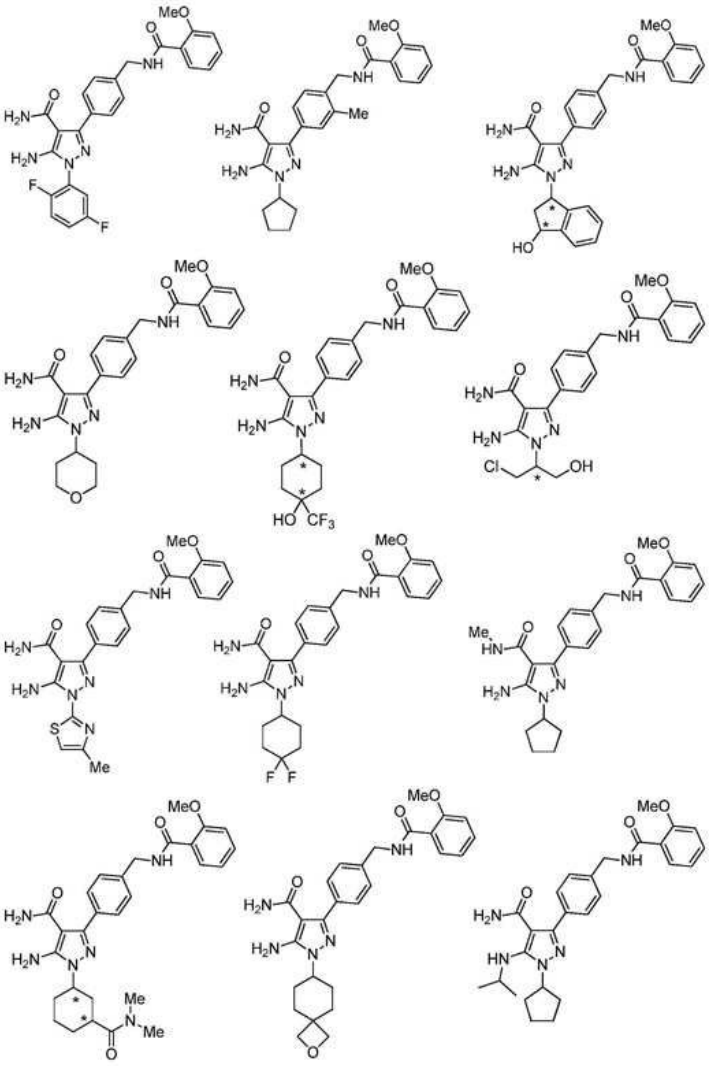
[0172]

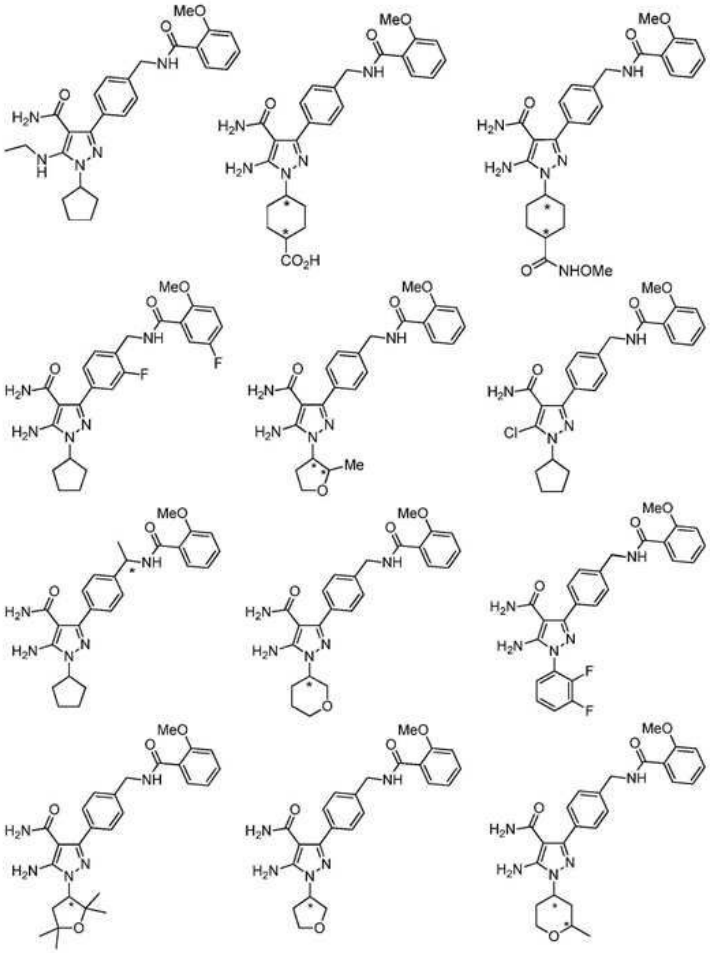
[0173] 

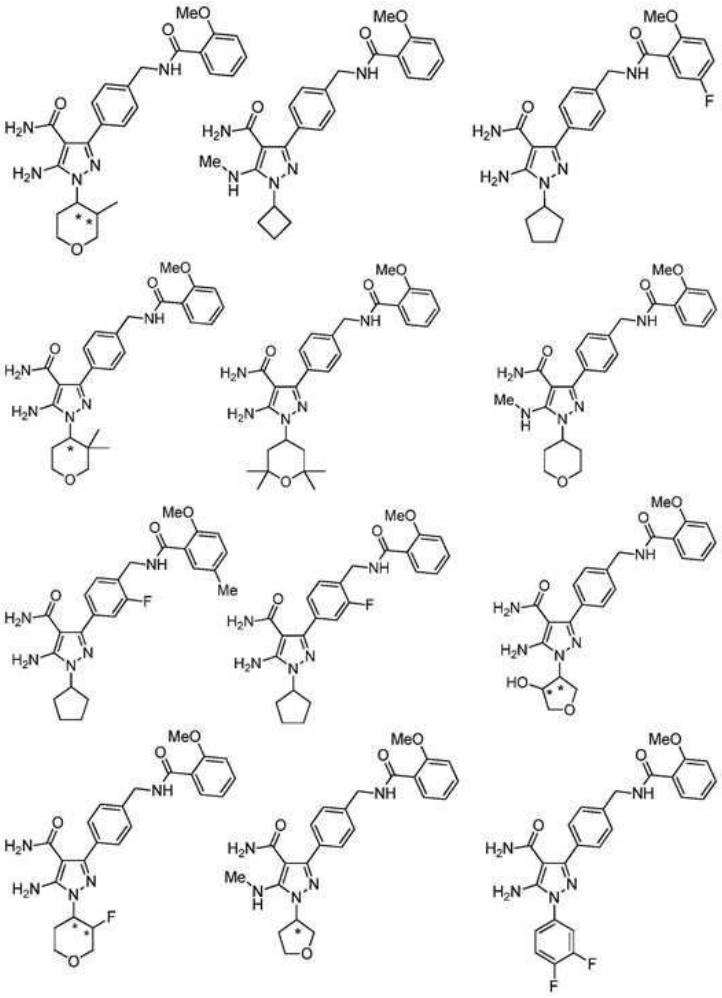
[0174] 

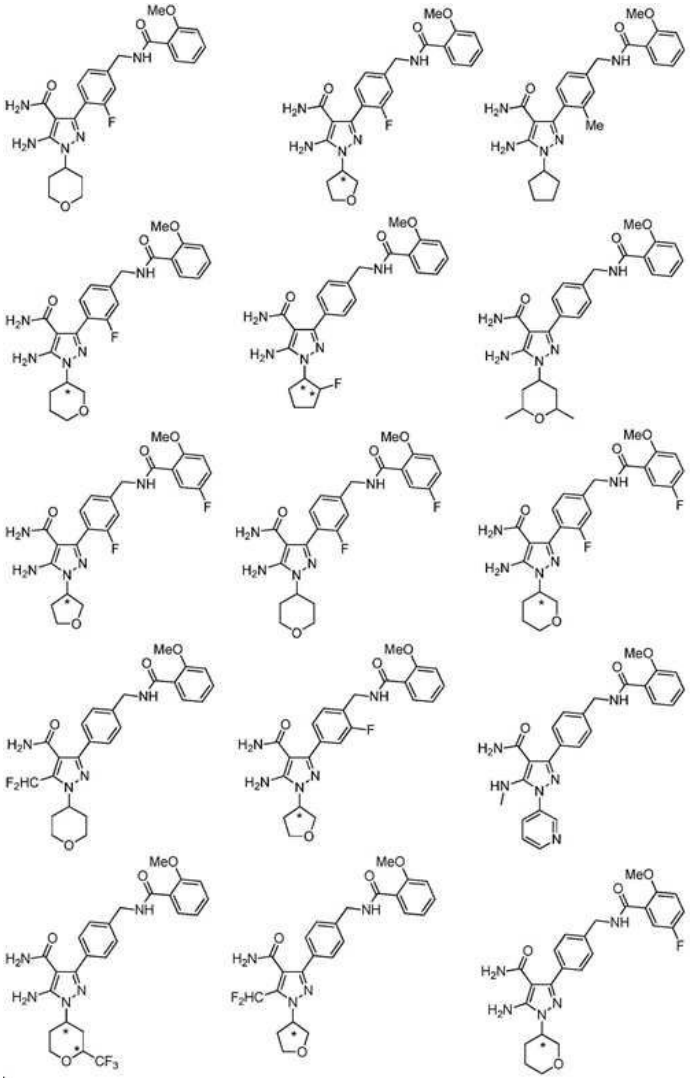
[0175] 

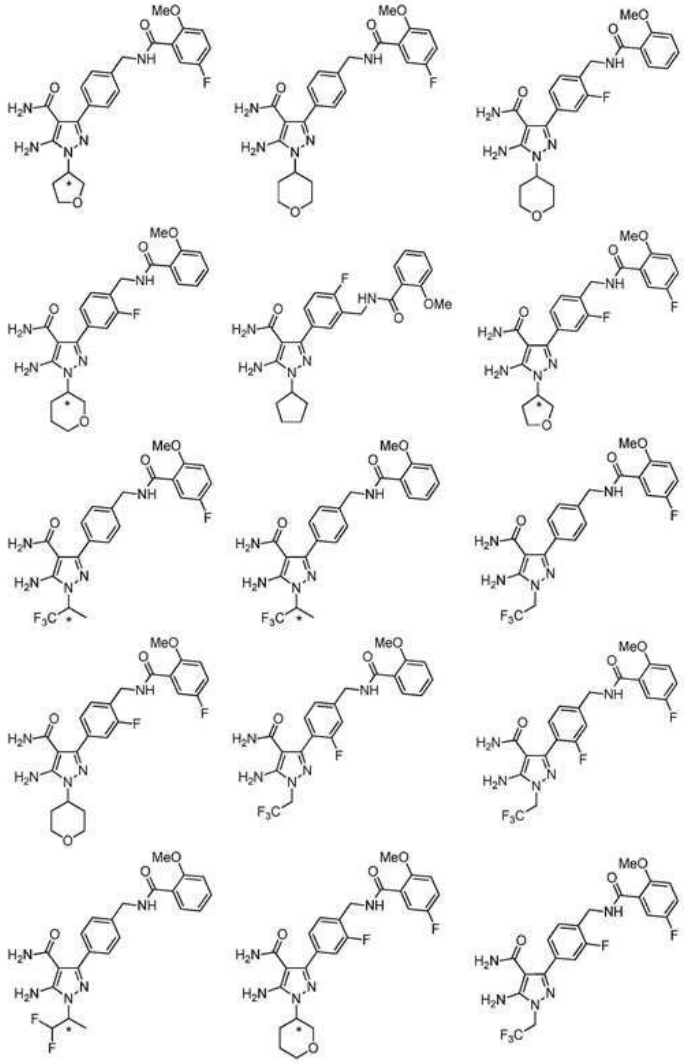
[0176] 

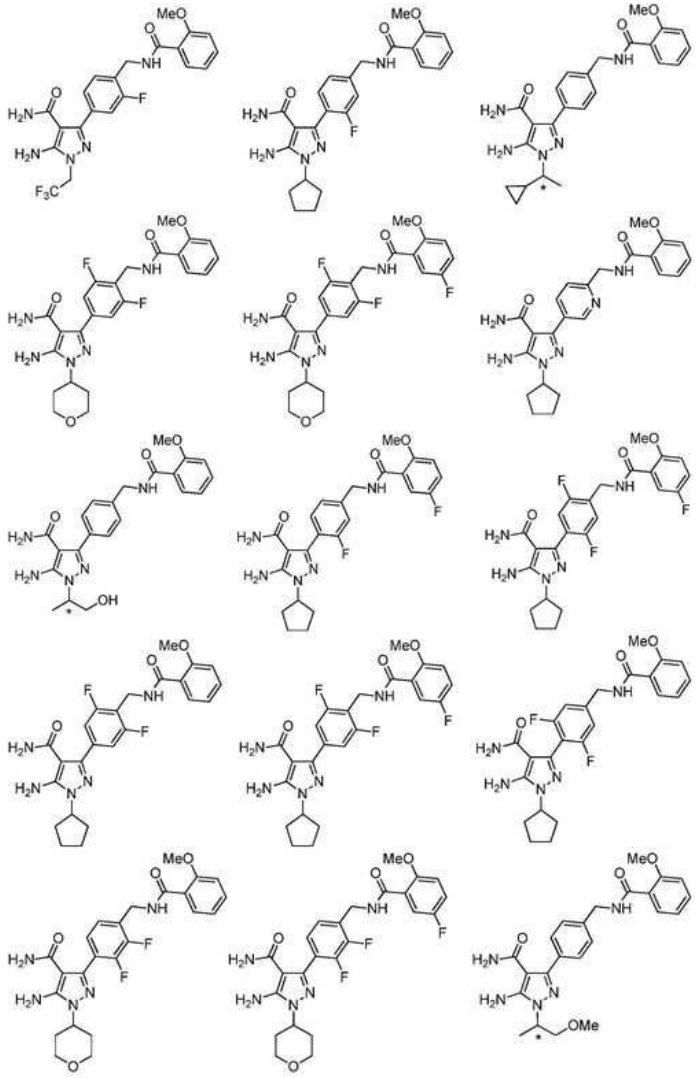
[0177] 

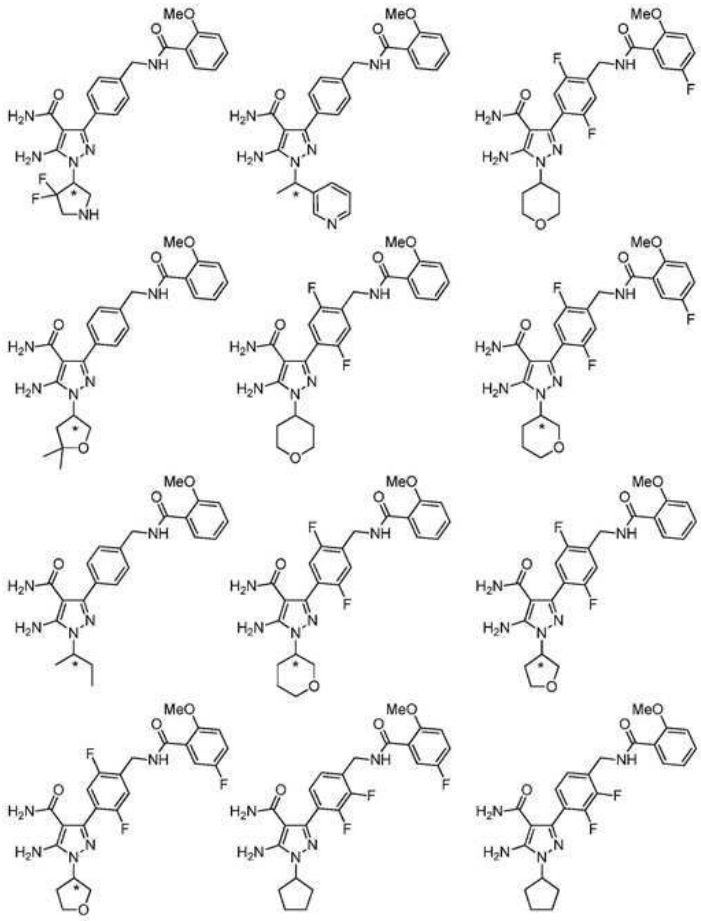
[0178] 

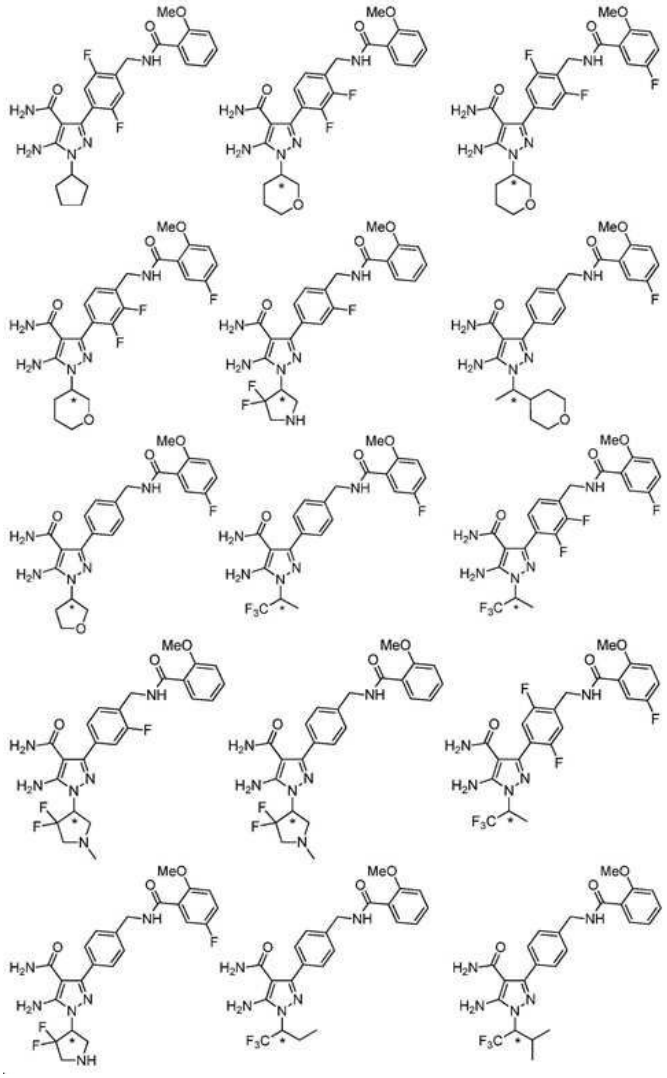
[0179] 

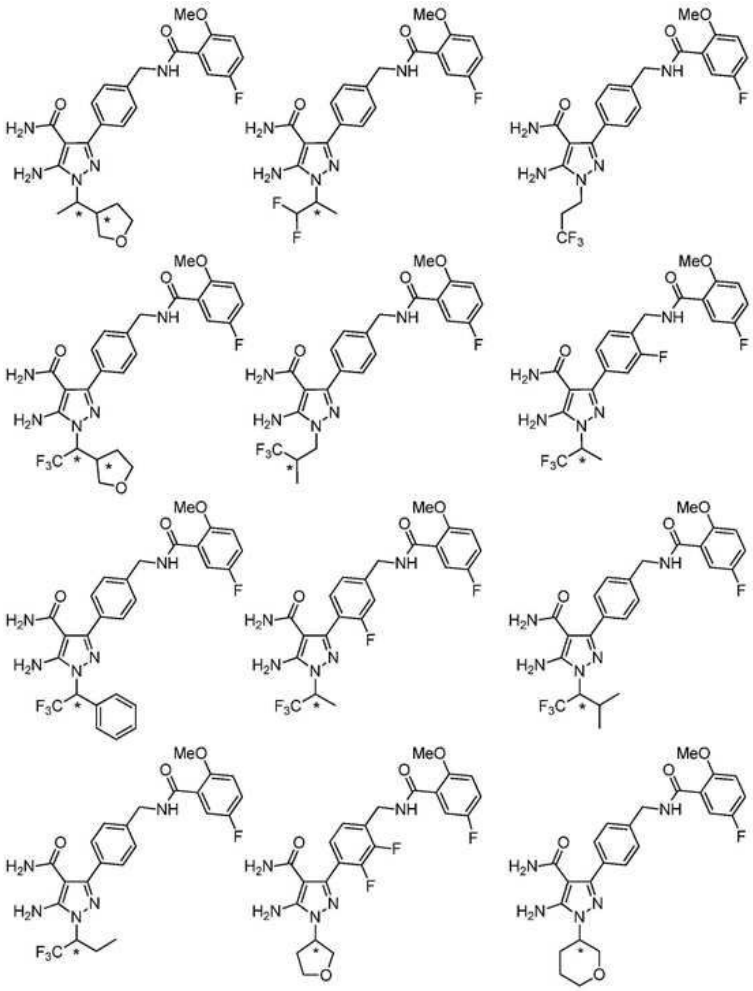
[0180] 

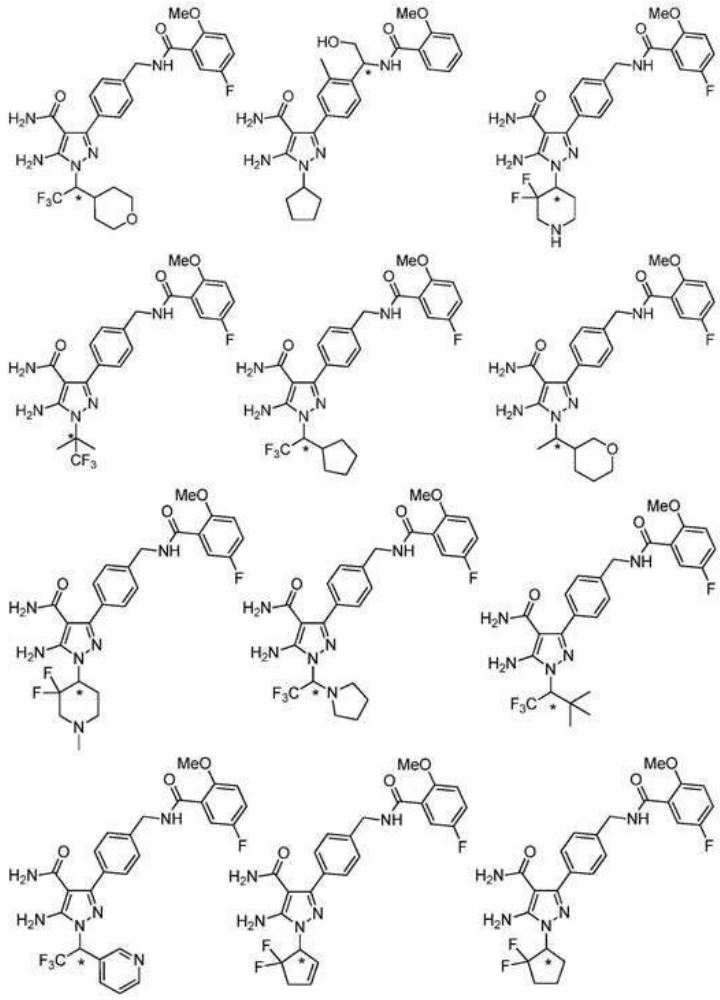
[0181] 

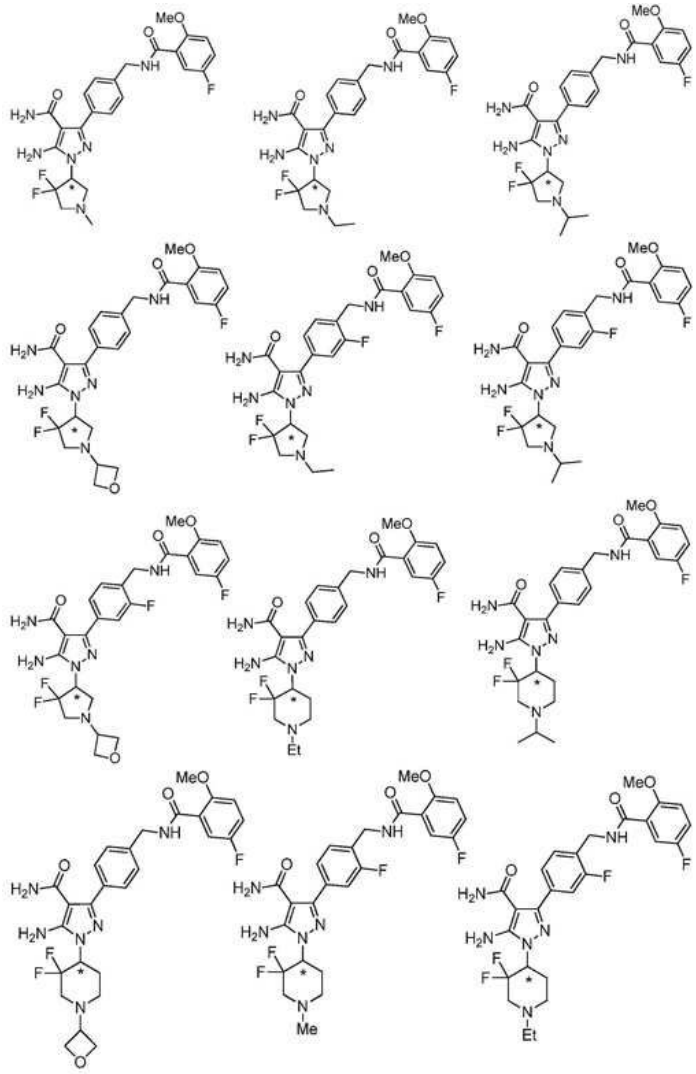
[0182] 

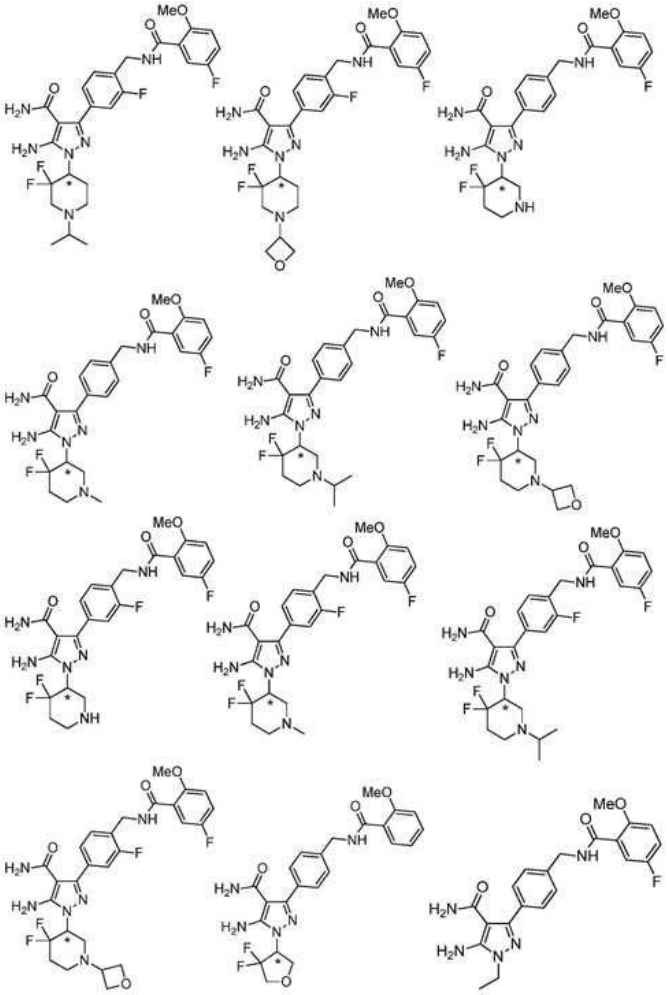
[0183] 

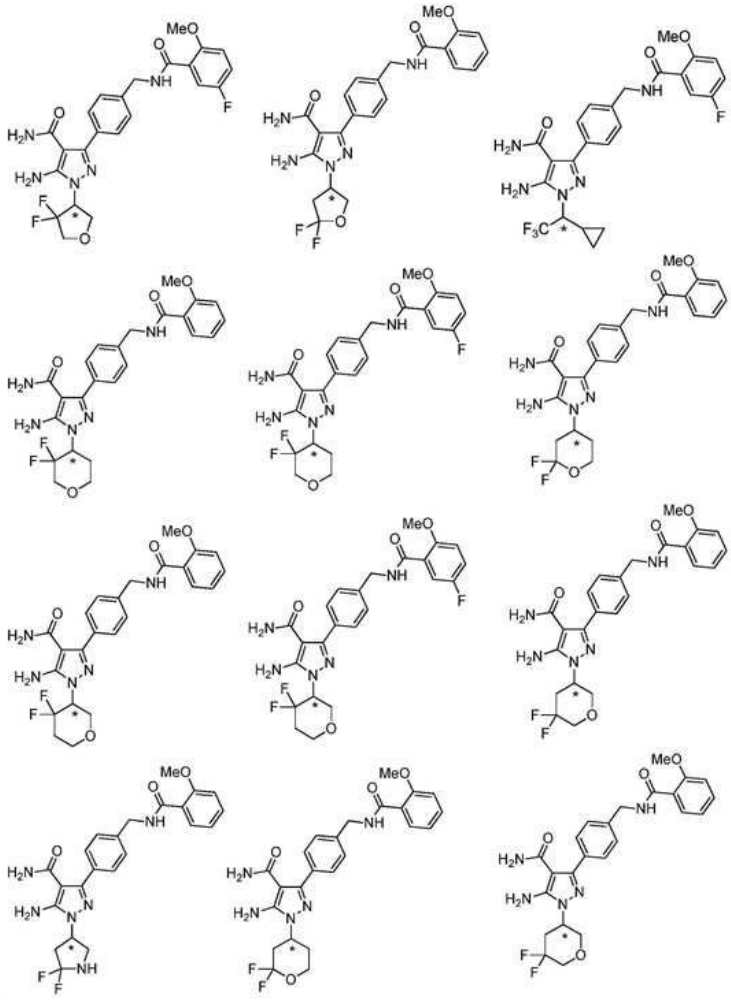
[0184] 

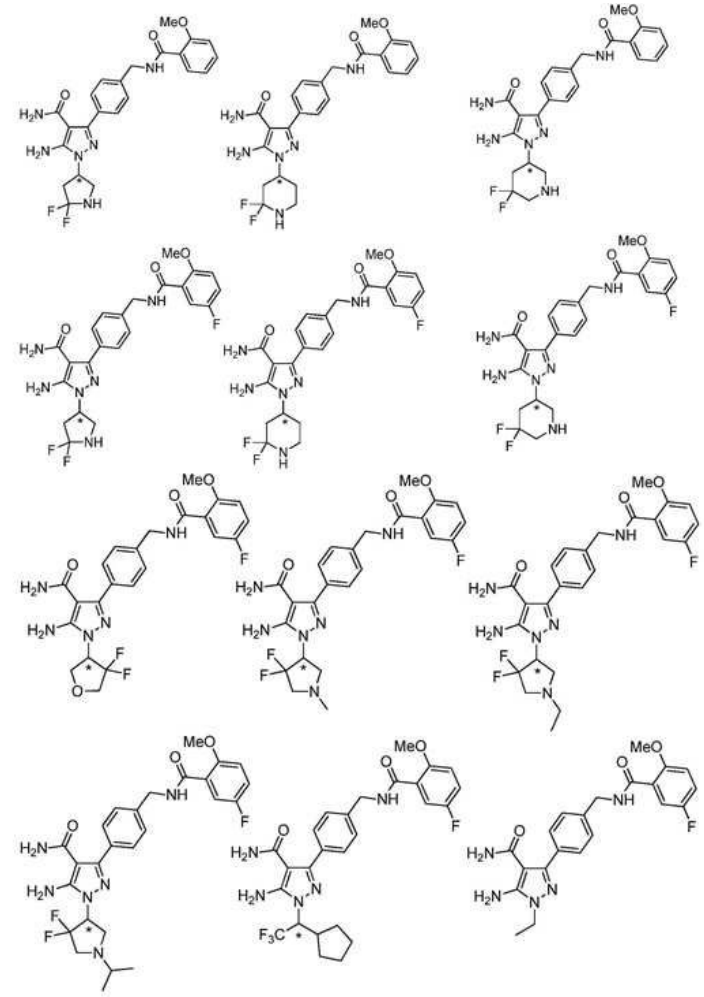
[0185] 

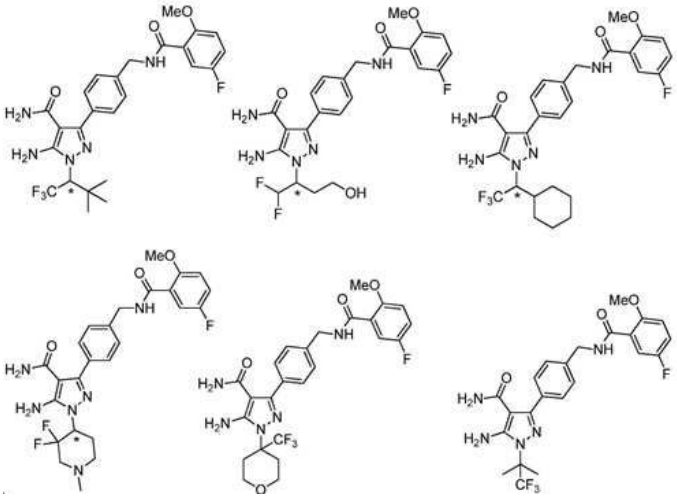
[0186] 

[0187] 

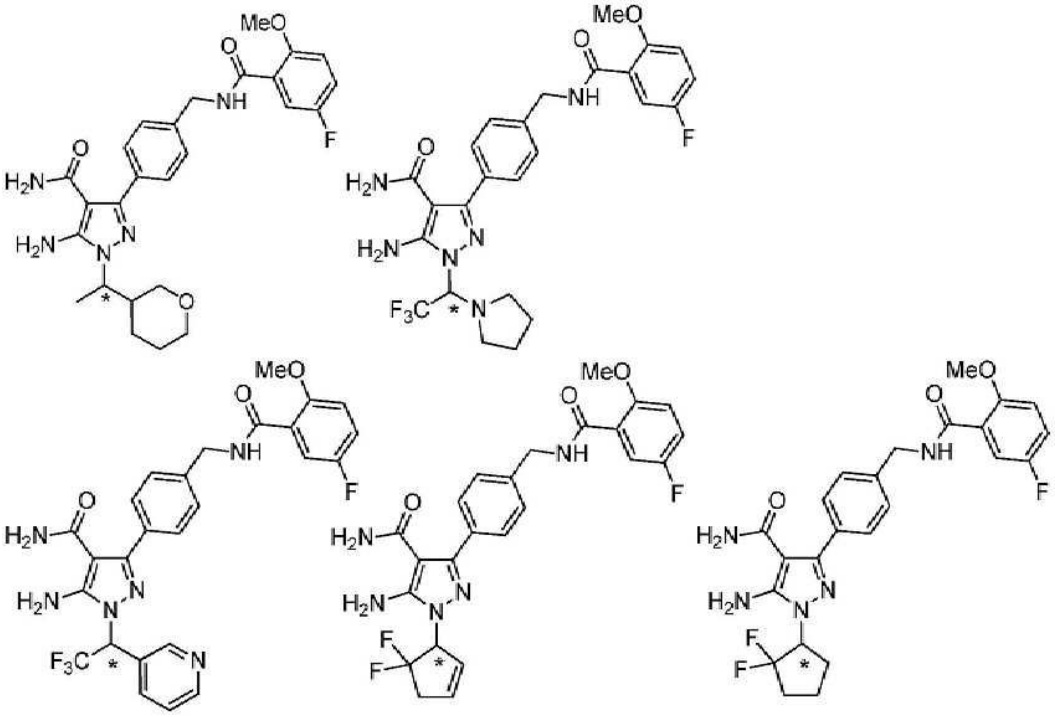
[0188] 

[0189] 

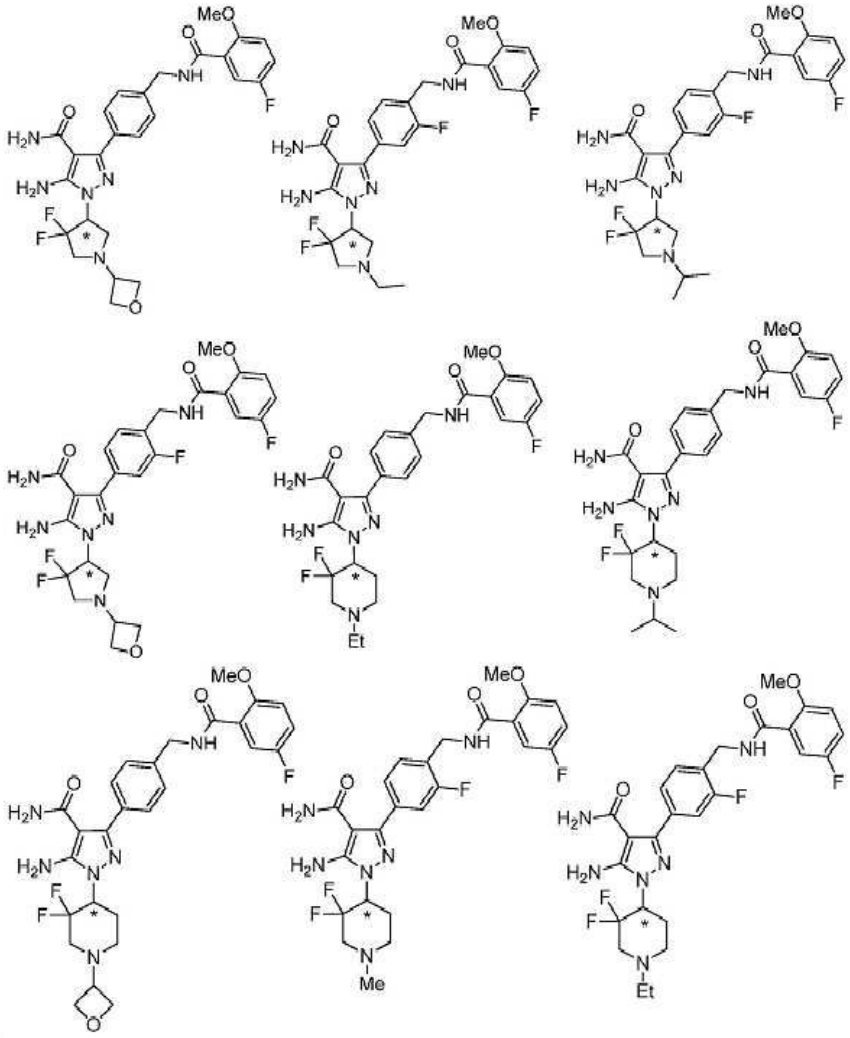
[0190] 

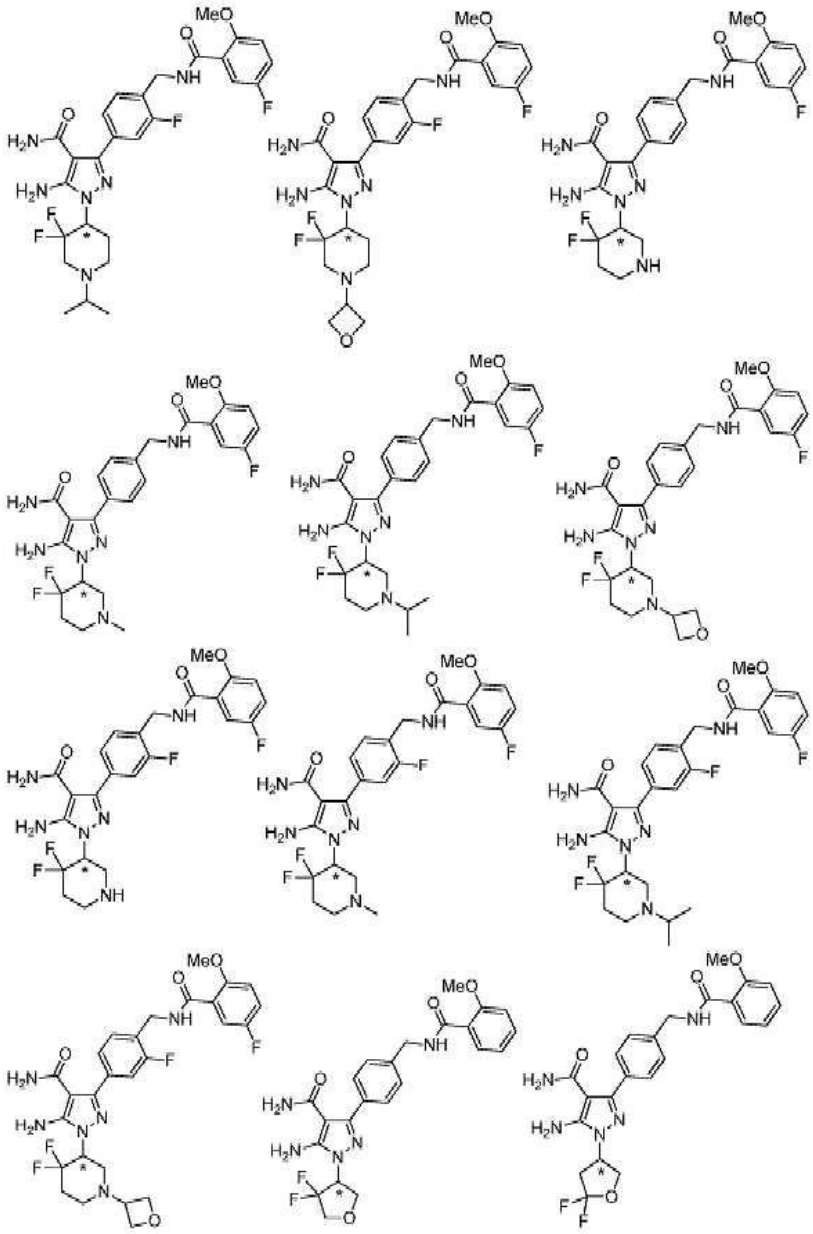
[0191] 

[0192] 식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물일 수 있다:

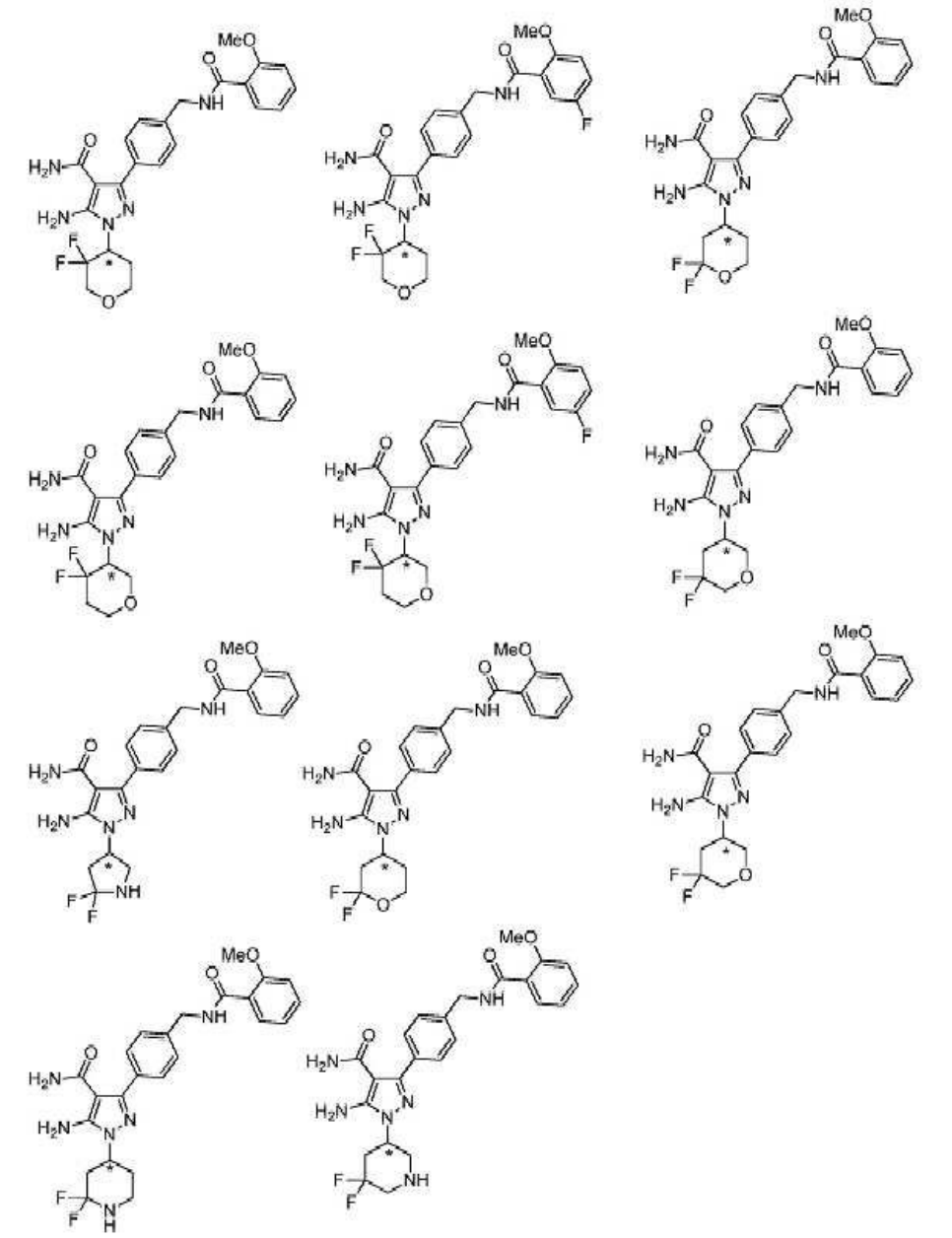
[0193] 

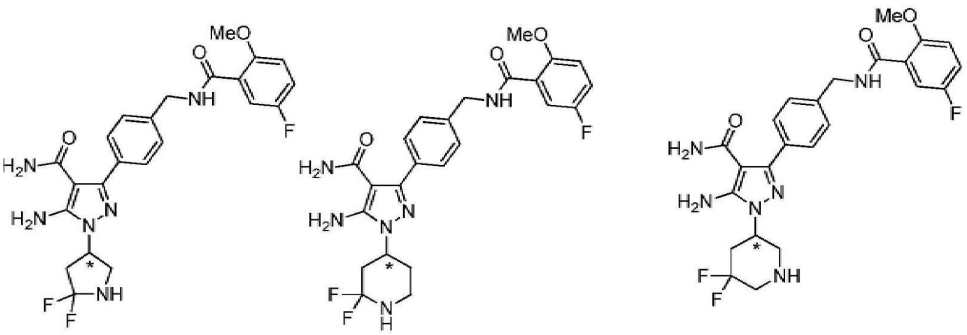
[0194] 식 (I)의 화합물은 또한, 하기로부터 선택될 수 있다:

[0195] 



[0196]

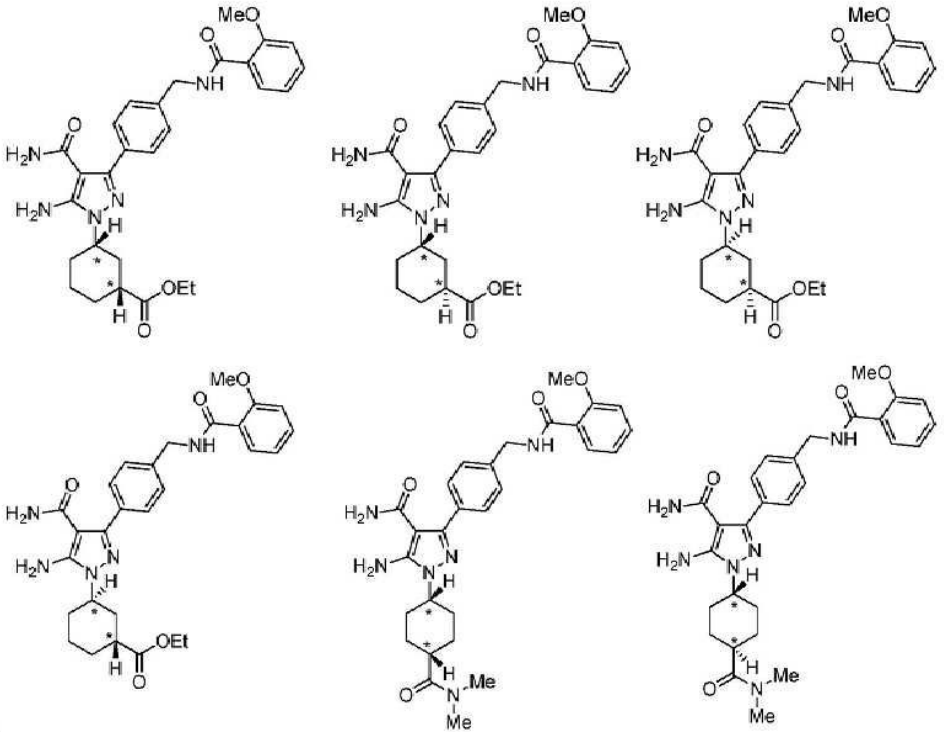
[0197] 

[0198] 

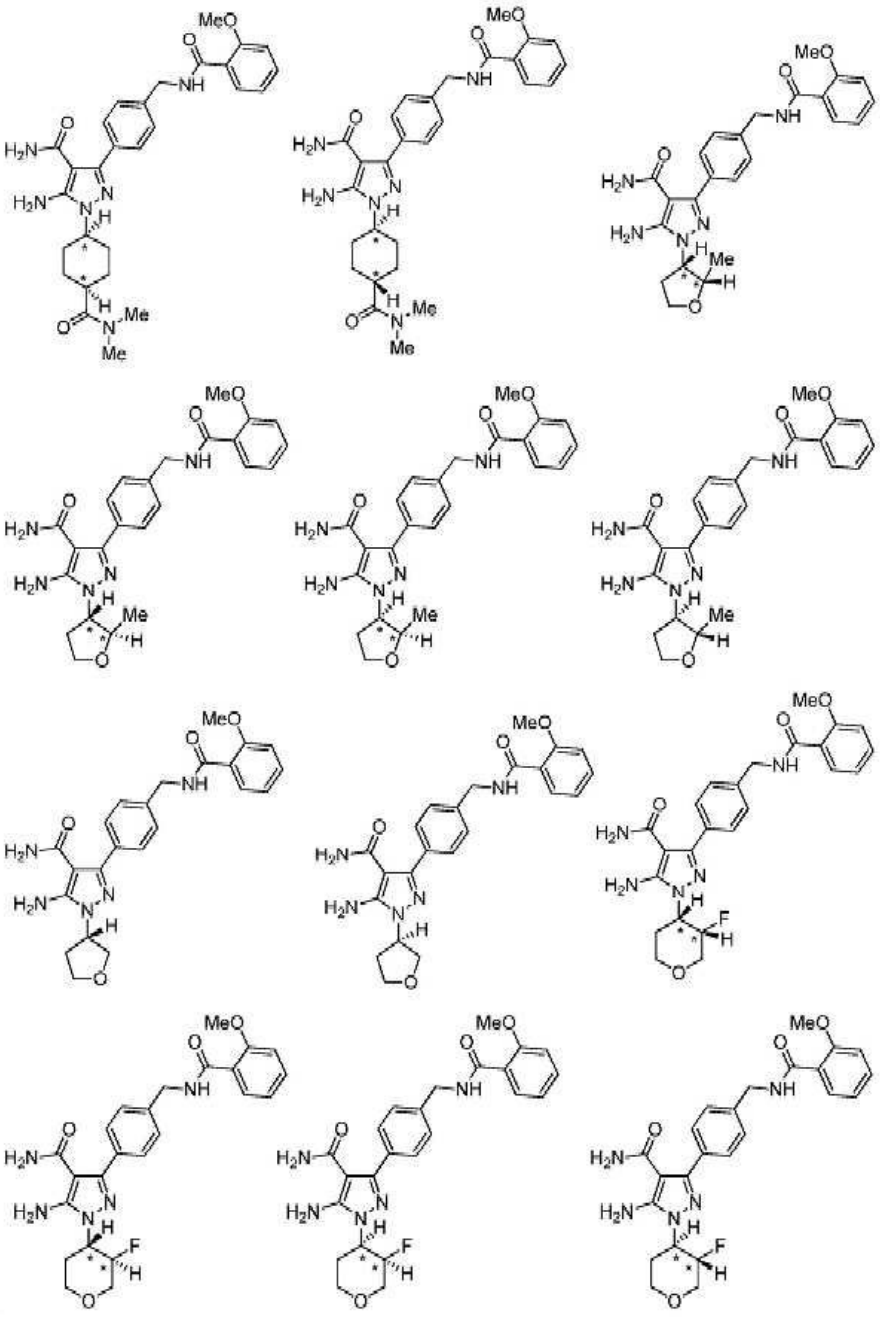
[0199] 상기 화합물의 일부는 1개 이상의 키랄 중심, 예를 들면 1 또는 2개의 키랄 중심을 갖는다. 상기 화합물의 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 본 발명에 의해 고려된다. 특정 키랄 중심은 * 기호로 상기 화합물 상에서 나타낸다. 화합물은 *로 나타낸 것들 외에 키랄 중심을 가질 수 있다. 일 구현예에서 본 발명의 화합물은 입체중심에서 (*R*)-배치구성을 갖는다. 대안적인 구현예에서 본 발명의 화합물은 입체중심에서 (*S*)-배치구성를 갖는다. 화합물이 2개의 입체중심을 갖는 경우, 입체중심은 (*R*),(*R*) 배치구성, (*S*),(*R*) 배치구성, (*R*),(*S*) 배치구

성 또는 (*S*),(*S*) 배치구성을 가질 수 있다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 라세미 혼합물을 고려한다.

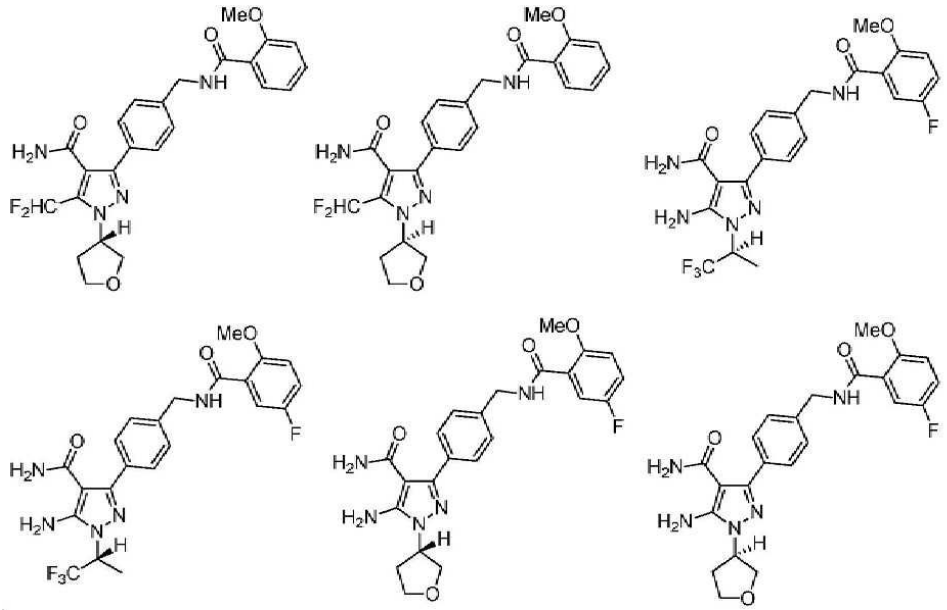
[0200] 식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된 화합물일 수 있다:



[0201]



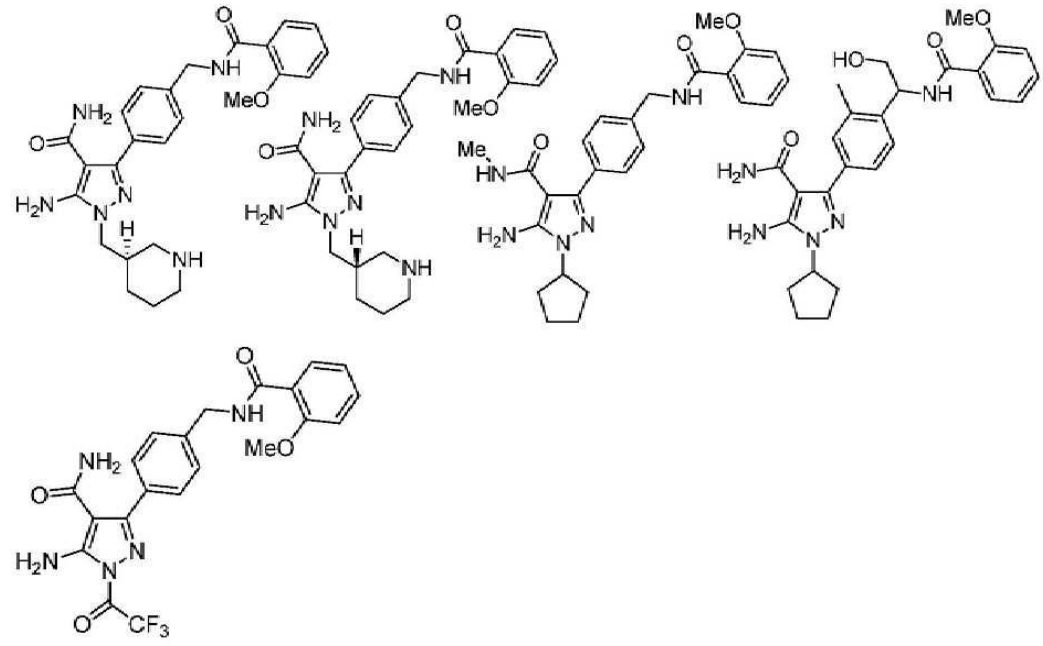
[0202]



[0203]

[0204] 실시예들에 기재된 임의의 화합물은 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 이는, 식 (I)의 범위 하의 화합물 및 또 다른 측면에서 식 (I)의 화합물의 합성에서의 임의의 및 모든 신규한 중간체를 포함한다.

[0205] 덜 바람직한 식 (I)의 화합물은 아래에 주어진다. 특정 구현예에서 아래에 보여진 화합물은 본 발명의 일부를 형성하지 않는다.



[0206]

[0207] 본 발명의 또 다른 측면에서 약제로서 사용되는, 본 명세서에서 개시된 임의의 식의 화합물이 제공된다.

[0208] 또 다른 측면에서 본 명세서의 임의의 식의 화합물은 브루톤 티로신 키나제(BTK)에 의해 조절된 병태의 치료에서 사용된다. 일반적으로 BTK에 의해 조절되는 병태는 본 발명의 화합물을 사용하여 BTK의 억제에 의해 치료되는 병태이다. 본 명세서에서 개시된 임의의 식의 화합물은 브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 억제에 의해 치료가능한 병태의 치료에서 사용될 수 있다.

[0209] BTK 억제는 B-세포의 부적절한 활성화와 관련된 많은 상이한 인간 질환을 치료하기 위한 신규한 접근법이고, 상기 질환은 B-세포 증식성 장애, B-세포 악성종양, 면역학적 질환 예를 들면, 자가면역, 이종면역 병태, 및 염증성 장애, 또는 섬유증을 포함한다. 특히, BTK 억제는 B-세포B-세포의 부적절한 활성화와 관련된 많은 상이한 인간 질환을 치료하기 위한 신규한 접근법이고, 상기 질환은 B-세포 악성종양, 면역학적 질환 예를 들면, 자가면

역 및 염증성 장애를 포함한다.

[0210] 구현예에서, BTK의 억제로 치료가능한 병태는 하기로부터 선택될 수 있다: 암, 림프종, 백혈병, 자가면역 질환, 염증성 장애, 혜테로이뮨 병태, 또는 섬유증. BTK의 억제로 치료가능한 특정 병태는 하기로부터 선택될 수 있다: B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암, 골전이, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종/, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 종격 (흉선) 큰 B-세포 림프종, 혈관내 큰 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 림프종모양 육아종증, 염증성 장 질환, 관절염, 낭창, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 안간대-간대성근경련 증후군, 강직 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량빈혈, 자가면역 간염, 만성적 소화장애증, 굿파스투어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 경피증, 원발성 담도성 간경변증, 라이터 증후군, 다카야수 동맥염, 일시적 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 사이질 방광염, 신경근긴장증, 경피증, 외음부통, 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알러지, 1형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 아토피 피부염, 천식, 충수염, 눈꺼풀염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 귀염증, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염증, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비강염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 사이질 폐 질환, 특발성 섬유성 폐포염 (CFA), 폐쇄 세기관지염, 기관지 확장증, 지방 간 질환, 지방증 (예를 들면, 비알코올성 지방간염 (NASH), 담즙정체성 간 질환 (예를 들면, 원발성 담도성 간경변증 (PBC), 간경변, 알코올-유도된 간 섬유증, 담관 손상, 담도성 섬유증, 담즙정체증 또는 담관병증. 일부 구현예에서, 간 섬유증 또는 간섬유증은, 비제한적으로, 알코올중독과 관련된 간 섬유증, 바이러스성 감염, 예를 들면, 간염 (예를 들면, C형, B형 또는 D형 간염), 자가면역 간염, 비알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 진행성 거대 섬유증, 독소 또는 자극제 (예를 들면, 알코올, 약제학적 약물 및 환경 독소)에 대한 노출, 신장 섬유증 (예를 들면, 만성 신장 섬유증), 손상/섬유증과 관련된 신병증 (예를 들면, 당뇨병과 관련된 만성 신병증 (예를 들면, 당뇨병성 신병증)), 낭창, 신장의 경피증, 사구체 신염, 국소 분절사구체 경화증, 인간 만성 신장 질환 (CKD)와 관련된 IgA 신병증신장 섬유증, 만성 진행성 신병증 (CPN), 세뇨관간질 섬유증, 요관 폐색, 만성 요독증, 만성 사이질 신염, 방사선 신병증, 사구체경화증, 진행성 사구체신증 (PGN), 내피/혈전성 미세혈관병증 손상, HIV-관련된 신병증, 또는 독소, 자극제, 또는 화학치료제에 대한 노출과 관련된 섬유증, 경피증과 관련된 섬유증; 방사선 유도된 소화관 섬유증; 앞창자 염증성 장애 예컨대 바렛 식도 및 만성 위염과 관련된 섬유증, 및/또는 뒷창자 염증성 장애, 예컨대 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염 및 크론병과 관련된 섬유증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨 망막병증, 미숙아 망막증 및 신생혈관 녹내장을 포함한다.

[0211] B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암, 골전이, 만성 림프구성 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종/, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 종격 (흉선) 큰 B-세포 림프종, 혈관내 큰 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 및 림프종모양 육아종증은 BTK 억제에 의해 치료가능한 암, 림프종 및 백혈병의 예이다.

[0212] B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암 및 골전이는 BTK 억제에 의해 치료가능한 암, 림프종 및 백혈병의 예이다.

[0213] 관절염, 다발성 경화증, 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 낭창, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 안간대-간대성근경련 증후군, 강직 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량빈혈, 자가면역 간염, 만성적 소화장애증, 굿파스투어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 경피증, 원발성 담도성 간경변증, 라이터 증후군, 다카야수 동맥염, 일시

적 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경 이상증, 자궁내막증, 사이질 방광염, 신경근긴장증, 경피증, 및 외음부통, 천식, 충수염, 눈꺼풀염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 귀염증, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염증, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비강염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알러지, 1형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 및 아토피 피부염은 BTK 억제에 의해 치료가능한 면역학적 질환의 예이다.

[0214] 관절염, 천식, 충수염, 눈꺼풀염, 세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 귀염증, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염증, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비강염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 및 외음염은 BTK 억제에 의해 치료가능한 염증성 장애의 예이다.

[0215] 낭창 및 쇼그렌 증후군, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브스병, 쇼그렌 증후군, 길랑-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 안간대-간대성근경련 증후군, 강직 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량빈혈, 자가면역 간염, 만성적 소화장애증, 굿파스투어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 경피증, 원발성 담도성 간경변증, 라이터 증후군, 다카야수 동맥염, 일시적 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 사이질 방광염, 신경근긴장증, 경피증, 및 외음부통는 eBTK 억제에 의해 치료가능한 자가면역 질환의 예이다.

[0216] 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알러지, 1형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 및 아토피 피부염은 BTK 억제에 의해 치료가능한 이종면역 병태 의 예이다.

[0217] 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 사이질 폐 질환, 특발성 섬유성 폐포염 (CFA), 폐쇄 세기관지염, 기관지 확장증, 지방 간 질환, 지방증 (예를 들면, 비알코올성 지방간염 (NASH), 담즙정체성 간 질환 (예를 들면, 원발성 담도성 간경변증 (PBC), 간경변, 알코올-유도된 간 섬유증, 담관 손상, 담도성 섬유증, 답즙정체증 또는 담관병증. 일부 구현예에서, 간 섬유증 또는 간섬유증은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알코올중독과 관련된 간 섬유증, 바이러스성 감염, 예를 들면, 간염 (예를 들면, C형, B형 또는 D형 간염), 자가면역 간염, 비알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 진행성 거대 섬유증, 독소 또는 자극제 (예를 들면 알코올, 약제학적 약물 및 환경 독소)에 대한 노출, 신장 섬유증 (예를 들면 만성 신장 섬유증), 손상/섬유증과 관련된 신병증 (예를 들면, 당뇨병과 관련된 만성 신병증 (예를 들면 당뇨병성 신병증)), 낭창, 신장의 경피증, 사구체 신염, 국소 분절사구체 경화증, 인간 만성 신장 질환 (CKD)와 관련된 IgA 신병증신장 섬유증, 만성 진행성 신병증 (CPN), 세뇨관간질 섬유증, 요관 폐색, 만성 요독증, 만성 사이질 신염, 방사선 신병증, 사구체경화증, 진행성 사구체신증 (PGN), 내피/혈전성 미세혈관병증 손상, HIV-관련된 신병증, 또는 독소, 자극제, 화학치료제에의 노출과 관련된 섬유증, 경피증과 관련된 섬유증; 방사선 유도된 소화관 섬유증; 앞창자 염증성 장애 예컨대 바렛 식도 및 만성 위염과 관련된 섬유증, 및/또는 뒷창자 염증성 장애, 예컨대 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염 및 크론병과 관련된 섬유증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨 망막병증, 미숙아 망막증 및 신생혈관 녹내장는 BTK 억제에 의해 치료가능한 섬유증의 예이다.

[0218] 관절염, 다발성 경화증, 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병 및 낭창는 BTK 억제에 의해 치료가능한 면역학적 질환의 예이다. 관절염은 BTK 억제에 의해 치료가능한 염증성 장애의 예이다. 낭창 및 쇼그렌 증후군은 BTK 억제에 의해 치료가능한 자가면역 질환의 예이다.

[0219] BTK 억제에 의해 치료가능한 것으로 상기 개시된 병태 중 임의의 것은 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법으로 치료될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물의 사용을 통해 제조된 약제에 의해 치료될 수 있다.

[0220] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다: 암, 림프종, 백혈병, 면역학적 질환, 자가면역 질환 및 염증성 장애. 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된 특정 병태의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다: B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지

킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암, 골전이, 관절염, 다발성 경화증 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 쇼그렌 증후군 및 낭창. 화합물은 또한 신장 이식과 관련된 장애 의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0221] 일 구현예에서 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된 특정 병태의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다: B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 낭창 및 관절염.

[0222] 본 발명의 측면에서 브루톤 티로신 키나제에 의해 조절된 병태의 치료 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 치료량의 본 발명의 화합물을, 그것이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0223] 치료 방법은 브루톤 티로신 키나제의 억제에 의해 치료가능한 병태를 치료하는 방법일 수 있다.

[0224] 본 발명은 또한, 암, 림프종, 백혈병, 면역학적 질환 자가면역 질환 및 염증성 장애로부터 선택된 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 치료량의 본 발명의 화합물을, 그것이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한, -세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 골암, 골전이, 관절염, 다발성 경화증 골다공증, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 쇼그렌 증후군 및 낭창로부터 선태된 특정 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 치료량의 본 명세서에서 개시된 임의의 식의 화합물, 그것이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본 방법은 또한, 신장 이식과 관련된 장애를 치료할 수 있다.

[0225] 일 구현예에서 본 방법은 B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 관절염 및 낭창으로부터 선택된 특정 병태를 치료하기 위한 것일 수 있다.

[0226] 본 발명의 또 다른 측면에서 약제학적 조성물이 제공되되, 상기 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0227] 일 구현예에서 약제학적 조성물은 추가의 약제학적으로 활성제를 포함하는 복합제일 수 있다. 추가의 약제학적으로 활성제는 아래에 기재된 항종양 제제일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0228] 본원에서 사용된 용어들의 정의는 아래에 주어진다. 본 명세서에서 정의되지 않는 임의의 용어는, 숙련가가 용어를 이해하는 정상적인 의미를 갖는다.

[0229] 용어 "할로"은 주기율표 17족의 할로겐 중 하나를 지칭한다. 특히 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 용어는 불소 또는 염소를 지칭한다.

[0230] 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬를 지칭한다. 예를 들면, 용어들 "C_{1-8} 알킬" 또는 "C_{1-6} 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬, 예를 들면 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸 및 *n*-헥실을 지칭한다. 알킬렌 기는 마찬가지로 선형 또는 분지형일 수 있고 분자의 나머지에 대한 부착의 2개의 위치를 가질 수 있다. 더욱이, 알킬렌 기는, 예를 들면, 본 단락에서 열거된 알킬기들 중 1개에 상응할 수 있다. 알킬 및 알킬렌 기는 비치환되거나 1개 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 가능한 치환체는 아래에 기재되어 있다. 알킬 기에 대한 치환체는 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드, OH, =O, 또는 C_{1-6} 알콕시일 수 있다.

[0231] 용어 "알콕시"은 산소를 통해 분자에 부착된 알킬기를 지칭한다. 이는, 알킬부가 선형 또는 분지형일 수 있는 모이어티를 포함한다. 예를 들면, 용어 "C_{1-6} 알콕시"는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는, 산소를 통해 분자에 부착된 알킬기, 예를 들면 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸 및 *n*-헥실을 지칭한다. 따라서, 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *이*소-프로폭시, *n*-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, *n*-펜톡시 및 *n*-헥스옥시일 수 있다. 알콕시기의 알킬부는 비치환되거나 1개 이상의

치환체에 의해 치환될 수 있다. 가능한 치환체는 아래에 기재되어 있다. 알킬기에 대한 치환체는 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드, OH, C_{1-6} 알콕시일 수 있다.

[0232] 용어 "알킬 에테르"는 단일 산소 원자에 의해 차단되어 에테르를 제공하는 선형 또는 분지형 알킬 사슬을 지칭한다. 예를 들면, 용어들 "C_{2-6} 알킬 에테르" 또는 "C_{2-4} 알킬 에테르"은 사슬 내의 단일 산소 원자와 함께 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 또는 2, 3, 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬, 예를 들면 $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$ 또는 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$을 지칭한다.

[0233] 용어 "할로알킬"은 각 경우에, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 독립적으로 선택된 적어도 1종의 할로겐으로 치환된 탄화수소 사슬을 지칭한다. 할로겐 원자는 탄화수소 사슬 상의 임의의 위치에서 존재할 수 있다. 예를 들면, "C_{1-6} 할로알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 적어도 1종의 할로겐 원자로 치환된 탄화수소 사슬, 예를 들면 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸 예를 들면 1-클로로메틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸 예를 들면 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸 예를 들면 1-플루오로메틸 및 2-플루오로에틸, 트리플루오로에틸 예를 들면 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭한다.

[0234] 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합를 함유하는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 예를 들면, 용어 "C_{2-6} 알케닐"은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 이중 결합(들)은 *E* 또는 *Z* 이성질체 로서 존재할 수 있다. 이중 결합은 탄화수소 사슬의 임의의 가능한 위치에 있을 수 있다. 예를 들면, "C_{2-6} 알케닐"은 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐 및 헥사디에닐일 수 있다.

[0235] 용어 "알키닐"은 를 함유하는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 지칭한다 적어도 1개의 삼중 결합. 예를 들면, 용어 "C_{2-6} 알키닐"은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 삼중 결합은 탄화수소 사슬의 임의의 가능한 위치에 있을 수 있다. 예를 들면, "C_{2-6} 알키닐"은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐일 수 있다.

[0236] 용어 "헤테로알킬"은 사슬 내의 임의의 탄소 사이에 또는 사슬의 단부에 배치된 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 예를 들면, 용어 "C_{1-6} 헤테로알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자 및 사슬 내의 임의의 탄소 사이에 또는 사슬의 단부에 배치된 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 를 함유하는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 예를 들면, 탄화수소 사슬은 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. C_{1-6} 헤테로알킬은 탄소 또는 헤테로원자를 통해 상기 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 예를 들면, "C_{1-6} 헤테로알킬"은 C_{1-6} *N*-알킬, C_{1-6} *N,N*-알킬, 또는 C_{1-6} *O*-알킬일 수 있다.

[0237] 용어 "탄소환형"은 고리계를 함유하는 포화 또는 불포화된 탄소를 지칭한다. "탄소환형" 시스템은 단환형 또는 융합된 다환형 고리계일 수 있고, 그 예는 이환형 또는 삼환형이다. "탄소환형" 모이어티은 단환형 시스템에서 3 내지 14개의 탄소 원자, 예를 들면, 3 내지 8개의 탄소 원자 및 다환형 시스템에서 7 내지 14개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. "탄소환형"은 사이클로알킬 모이어티, 사이클로알케닐 모이어티, 아릴 고리계 및 융합 고리계 (방향족 부분 포함)를 포괄한다.

[0238] 용어 "복소환형"은 N, O 또는 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 를 함유하는 포화 또는 불포화된 고리계를 지칭한다. "복소환형" 시스템은 1, 2, 3 또는 4, 예를 들면 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. "복소환형" 시스템은 단환형 또는 융합된 다환형 고리계일 수 있고, 그 예는 이환형 또는 삼환형이다. "복소환형" 모이어티은 단환형 시스템에서 3 내지 14개의 탄소 원자, 예를 들면, 3 내지 8개의 탄소 원자 및 다환형 시스템에서 7 내지 14개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. "복소환형"은 헤테로사이클로알킬 모이어티, 헤테로사이클로알케닐 모이어티 및 헤테로방향족 모이어티를 포괄한다. 예를 들면, 복소환형기는 may be: 옥시란, 아지리딘, 아제티딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 석신이미드, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피페라진, 및 테트라하이드로피란일 수 있다.

[0239] 용어 "사이클로알킬"은 지칭한다 포화된 탄화수소 고리계. "사이클로알킬" 기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개

의 탄소 원자를 함유하는 "C_{3-10} 사이클로알킬"로서 지칭될 수 있다. 고리계는 단일 고리 또는 이환형 또는 삼환형 고리계일 수 있다. 예를 들면, "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸일 수 있다.

[0240] 용어 "사이클로알케닐"은 방향족이 아닌 불포화된 탄화수소 고리계를 지칭한다. "사이클로알케닐" 기는 "C_{3-10} 사이클로알케닐"로서 지칭될 수 있다. "C_{3-10} 사이클로알케닐"는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 함유하는 고리계이다. 고리는 1개 초과의 이중 결합를 함유할 수 있고, 단, 상기 고리계는 방향족이 아니다. 고리계는 단일 고리 또는 이환형 또는 삼환형 고리계일 수 있다. 예를 들면, "사이클로알케닐"은 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디엔, 사이클로옥테닐 및 사이클로아타디에닐일 수 있다.

[0241] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택된 고리 내의 적어도 1개의 헤테로원자 를 갖는 포화된 탄화수소 고리계를 지칭한다. "헤테로사이클로알킬" 기는 "C_{3-10} 헤테로사이클로알킬"로서 지칭될 수 있다. "C_{3-10} 헤테로사이클로알킬"는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 원자를 함유하는 고리계이고, 상기 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이다. 예를 들면 1, 2 또는 3, 선택적으로 1 또는 2 개의 헤테로원자가 있을 수 있다. "헤테로사이클로알킬" 기는 또한, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 원자를 함유하는 고리계인 "3 내지 10 원 헤테로사이클로알킬"로 지칭될 수 있다, 상기 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이다. 고리계는 단일 고리 또는 이환형 또는 삼환형 고리계일 수 있다. 상기 고리계가 이환형인 경우, 상기 고리 중 1개는, 예를 들면 인단에서와 같이 방향족 고리일 수 있다. "헤테로사이클로알킬"은 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 상기 분자의 나머지에 결합될 수 있다. "헤테로사이클로알킬"은 분자의 나머지에 대한 1개 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 결합을 가질 수 있다: 이들 결합은 고리에서 원자의 임의의 것을 통해서일 수 있다. 예를 들면, "헤테로사이클로알킬"은 옥시란, 아지리딘, 아제티딘, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 석신이미드, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피페라진, 테트라하이드로피란, 및 인단일 수 있다.

[0242] 용어 "헤테로사이클로알케닐"은, N, O 및 S로부터 선택된 고리 내에 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는, 방향족이 아닌 불포화된 탄화수소 고리계를 지칭한다. "헤테로사이클로알케닐" 기는 "C_{3-10} 헤테로사이클로알케닐"로서 지칭될 수 있다. "C_{3-10} 헤테로사이클로알케닐"는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 원자를 함유하느 고리계이고, 상기 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이다. 예를 들면 1, 2 또는 3, 선택적으로 1 또는 2개의 헤테로원자가 있을 수 있다. "헤테로사이클로알케닐" 기는 또한, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 원자를 함유하는 고리계인 "3 내지 10 원 헤테로사이클로알케닐" 로서 지칭될 수 있고, 상기 원자 중 적어도 1개는 헤테로원자이다. 고리계는 단일 고리 또는 이환형 또는 삼환형 고리계일 수 있다. 상기 고리계가 이환형인 경우, 상기 고리 중 1개는, 예를 들면 인돌린 및 디하이드로벤조푸란에서와 같이 방향족 고리일 수 있다. "헤테로사이클로알케닐"은 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 상기 분자의 나머지에 결합될 수 있다. "헤테로사이클로알케닐"은 분자의 나머지에 대해 1개 이상, 예를 들면 1 또는 2개의 결합을 가질 수 있다: 이들 결합은 고리에서 원자의 임의의 것을 통해서일 수 있다. 예를 들면, "C_{3-8} 헤테로사이클로알케닐"은 테트라하이드로피리딘, 디하이드로피란, 디하이드로푸란, 피롤린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜 및 인돌린일 수 있다.

[0243] 용어 "방향족"은, 치환체에 적용될 때, 전체적으로, 접합된 ð 시스템에 기여하는 모든 원자가 동일 평면 내에 있는 고리 또는 고리계 내의 접합된 ð 시스템에서 4n + 2 전자를 갖는 단일 고리 또는 다환형 고리계를 의미한다.

[0244] 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소 고리계를 지칭한다. 고리계는, 접합된 ð 시스템에 기여하는 모든 원자가 동일 평면 내에 있는 고리 내의 접합된 ð 시스템에서 4n +2 전자를 갖는다. 고리계는 단일 고리 또는 이환형 또는 삼환형 고리계일 수 있다. 예를 들면, "아릴"은 페닐 및 나프틸일 수 있다. 아릴 시스템 자체는 다른 기로 치환될 수 있다.

[0245] 용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S로부터 선택된, 단일 고리 또는 융합 고리계 내의 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 방향족 탄화수소 고리계를 지칭한다. 고리 또는 고리계는, 접합된 ð 시스템에 기여하는 모든 원자가 동일 평면 내에 있는 접합된 ð 시스템에서 4n +2 전자를 갖는다. 고리계는 단일 고리 또는 이환형 또는 삼환형 고리계일 수 있다. 예를 들면, "헤테로아릴"은 이미다졸, 티엔-, 푸란, 티안트렌, 파이롤, 벤즈이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리딘, 피리미딘 및 인돌일 수 있다.

[0246] 용어 "알크아릴"은, C_{1-4} 알킬 기가 분자의 나머지에 대한 부착을 제공하는 C_{1-4} 알킬에 결합된, 상기에서 정의된 아릴기를 지칭한다.

[0247] 용어 "알크헤테로아릴"은, 알킬기가 분자의 나머지에 대한 부착을 제공하는 C_{1-4} 알킬에 결합된 상기에서 정의된 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0248] 본 명세서의 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I에 대한 언급을 포함한다. 할로겐은 Cl일 수 있다. 할로겐은 F일 수 있다.

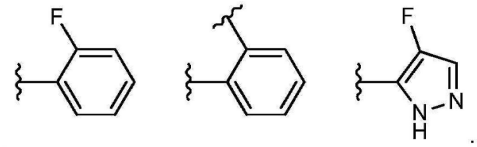
[0249] "$\sim$"로 종료된 결합은, 결합이 구조에서 도시되지 않은 또 다른 원자에 연결됨을 나타낸다. 환형 구조 내에서 종료되고 고리 구조의 원자에서 종료되지 않는 결합은, 결합이 원자가에 의해 허용되는 고리 구조에서 원자의 임의의 것에 연결될 수 있음을 나타낸다.

[0250] 모이어티가 치환되는 경우, 화학적으로 가능하고 원자 원자가 요건과 일치하는 모이어티 상의 임의의 지점에서 치환될 수 있다. 모이어티은 1개 이상의 치환체, 예를 들면 1, 2, 3 또는 4개의 치환체에 의해 치환될 수 있고; 선택적으로 기 상에 1 또는 2개의 치환체가 있다. 2개 이상의 치환체가 있는 경우, 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다. 치환체(들)은 하기로부터 선택될 수 있다: OH, NHR^9, 아미디노, 구아니디노, 하이드록시구아니디노, 포름아미디노, 이소티오우레이도, 우레이도, 머캅토, C(O)H, 아실, 아실옥시, 카복시, 설포, 설파모일, 카바모일, 시아노, 아조, 니트로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 알크아릴. 치환될 기가 알킬 기인 경우 치환체는 =O일 수 있다. 모이어티가 2개 이상의 치환체로 치환되고 상기 치환체 중 2개가 인접한 경우, 인접한 치환체는, 치환체가 치환되는 모이어티의 원자와 함께 C_{4-8} 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 C_{4-8} 고리는 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화된 탄화수소 고리 또는 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화된 탄화수소 고리 이다.

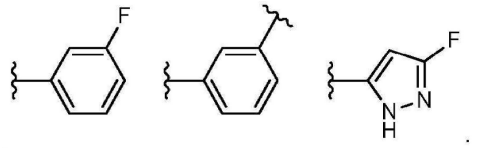
[0251] 그렇게 하는 것이 화학적으로 가능하면, 환형 치환체는 기 상에서 치환되어 스피로-사이클을 형성할 수 있다.

[0252] 치환체는 화학적으로 가능한 위치에서 단지 존재하고, 당해 기술의 숙련가는, 화학적으로 가능하고 그렇지 않은 부적절한 노력없이 (실험적으로 또는 이론적으로) 결정할 수 있다.

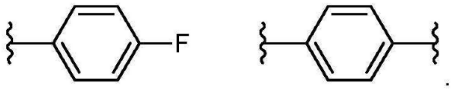
[0253] 오르토, 메타 및 파라 치환은 당해 분야에서 용어를 잘 이해한다. 의심의 여지 없이, "오르토" 치환은, 인접한 탄소가 단순한 기, 예를 들면 아래의 예에서 플루오로 기, 또는 "$\sim$" 로 종려된 결합에 의해 나타낸 바와 같이 분자의 다른 부분과 같은 치환체를 갖는 치환 패턴이다.

[0254] 

[0255] "메타" 치환은 2개의 치환체가 1개의 탄소가 서로 제거된 탄소 상에 있는 치환 패턴이고, 즉, 치환된 탄소 사이에 단일 탄소 원자를 갖는다. 환언하면 또 다른 치환체를 갖는 원자로부터 제2 원자 상에 치환체가 있다. 예를 들면 아래의 메타 치환된다.

[0256] 

[0257] "파라" 치환은, 2개의 치환체가 2개의 탄소가 서로 제거된 탄소 상에 있는 치환 패턴이고, 즉 치환된 탄소 사이에 2개의 탄소 원자를 갖는다. 환언하면 또 다른 치환체를 갖는 원자로부터 제3 원자 상에 치환체가 있다. 예를 들면 아래의 기 파라 치환된다.

[0258] 

[0259] "아실"이란, 하이드록실 기의 제거에 의해 예를 들면 유기산으로부터 유래된 유기 라디칼을 의미하고, 그 예는 식 R-C(O)- (식 중, R은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 페닐, 벤질 또는 펜에틸 기로부터 선택될 수 있고, 예를 들면 R은 H 또는 C_{1-3} 알킬임)를 갖는 라디칼이다. 일 구현예에서 아실은 알킬-카보닐. 아실 기의 예는, 비제한적으로, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴. 특정한 아실 기는 아세틸을 포함한다.

[0260] 구현예에서, 본 발명의 화합물의 단일 거울상이성질체가 있는 경우, 본 발명의 화합물은 적어도 약 90% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 95% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 98% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 99% 거울상이성질체 과잉 (ee), 또는 100% 거울상이성질체 과잉 (ee)의 거울상이성질체 순도를 가질 수 있다. 구현예에서, 본 발명의 화합물의 거울상이성질체의 혼합물이 있는 경우, 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물 또는 거울상이성질체의 임의의 다른 혼합물일 수 있고, 예를 들면 본 발명의 화합물은 적어도 약 50% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 60% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 70% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 80% 거울상이성질체 과잉 (ee), 적어도 약 90% 거울상이성질체 과잉 (ee), 또는 적어도 약 95% 거울상이성질체 과잉 (ee) 의 거울상이성질체 순도를 가질 수 있다.

[0261] 설명 전체에 걸쳐 화합물의 개시내용은 또한 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 입체이성질체를 포괄한다. 화합물이 입체중심을 갖는 경우, (*R*) 및 (*S*) 입체이성질체 둘 모두는 본 발명에 의해 고려되고, 동등하게 입체이성질체의 혼합물 또는 라세미 혼합물은 본원에 의해 완료된다. 본 발명의 화합물이 2개 이상의 입체중심을 갖는 경우, (R) 및 (S) 입체이성질체의 임의의 조합이 고려된다. (R) 및 (S) 입체이성질체의 조합은 부분입체이성질체 혼합물 또는 단일 부분입체이성질체를 초래할 수 있다. 본 발명의 화합물은 단일 입체이성질체로서 존재할 수 있거나 입체이성질체의 혼합물, 예를 들면 라세미 혼합물 및 다른 거울상이성질체 혼합물, 및 부분입체이성질체성 혼합물일 수 있다. 상기 혼합물이 거울상이성질체의 혼합물인 경우, 거울상이성질체 과잉은 상기 개시된 임의의 것들일 수 있다. 본 화합물이 단일 입체이성질체인 경우 화합물은 불순물로서 다른 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 여전히 함유할 수 있다. 따라서 단일 입체이성질체가 필연적으로 100%의 거울상이성질체 과잉 (e.e.) 또는 부분입체이성질체 과잉 (d.e.)를 갖는 것은 아니지만, 약 적어도 85%의 e.e. 또는 d.e.를 가질 수 있다.

[0262] 본 발명은 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 고려한다. 이들은 화합물의 산 부가 및 염기성 염을 포함할 수 있다. 이들은 화합물의 산 첨가 및 염기성 염일 수 있다. 또한, 본 발명은 화합물의 용매화물을 고려한다. 이들은 수화물 또는 다른 용매화된 형태의 화합물일 수 있다.

[0263] 적합한 산 부가 염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예는 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/염화물, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 1,5-나프탈렌디설포네이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/디하이드로젼 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 포함한다.

[0264] 적합한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형던된다. 그 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다. 산 및 염기의 헤미염이 또한 형성될 수 있고, 그 예는 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이다. 적합한 염에 대해 검토를 위해, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). 참고.

[0265] 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 3개의 방법 중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다:

[0266] 식 (I)의 화합물을 요망된 산 또는 염기과 반응시킴;

[0267] 산- 또는 염기 -불안정성 보호 기를 식 (I)의 화합물의 적합한 전구체로부터 제거하거나 또는 요망된 산 또는 염기를 사용하여 적합한 환형 전구체, 예를 들면, 락톤 또는 락탐을 개환시킴; 또는

[0268] 적절한 산 또는 염기과의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 칼럼으로 식 (I)의 화합물의 하나의 염을 또 다른 염으로 전환시킴.

[0269] 모든 3개의 반응는 전형적으로 용액에서 수행된다. 수득한 염은 침전되고 여과로 수집되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 수득한 염 중 이온화의 정도는 완전히 이온화된 것에서 거의 비-이온화된 것으로 변할 수 있다.

[0270] 본 발명의 화합물은 불용매화된 및 용매화된 형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'는 본 발명의 화합물 및 화학양론적 양의 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들면, 에탄올를 분자 복합체를 기재하도록 본 명세서에서 사용된다. 용어 '수화물'은 용매가 물일 때, 이용된다.

[0271] 복합체 예컨대 포접화합물, 약물-호스트 봉입체 복합체가 본 발명의 범위 내에 포함되고, 상기 언급된 용매화물과는 대조적으로, 약물 및 호스트는 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재한다. 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재하는 2종 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 약물의 복합체가 또한 포함된다. 수득한 복합체는 이온화되거나, 부분적으로 이온화되거나, 또는 비- 이온화될 수 있다. 그와 같은 복합체의 검토를 위해, J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288(Haleblian, August 1975) 참고.

[0272] 이하에서 임의의 식의 화합물에 대한 모든 언급은 그것의 염, 용매화물 및 복합체 및 그것의 염의 용매화물 및 복합체에 대한 언급을 포함한다.

[0273] 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 수많은 식의 화합물을 포함하는데, 상기 화합물은 그것의 모든 다형체 및 결정 습관, 아래에서 정의된 그것의 전구약물 및 이성질체 (광학, 기하학적 및 호변이성질체성 이성질체 포함) 및 본 발명의 동위원소로-표지된 화합물을 포함한다.

[0274] 정제 전에, 본 발명의 화합물은 사용된 합성 절차에 따라 거울상이성질체의 혼합물 로서 존재할 수 있다. 거울상이성질체는 당해 분야에서 공지된 종래의 기술에 의해 분리될 수 있다. 따라서 본 발명는 개별 거울상이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함한다.

[0275] 식 (I)의 화합물의 제조 과정의 단계 중 일부에 대해, 상기 보호 기를 반응시키고 결과적으로 절단하기를 바라지 않는 잠재적인 반응성 작용기를 보호할 필요가 있을 수 있다. 그와 같은 경우에, 임의의 양립가능한 보호 라디칼이 사용될 수 있다. 특히 보호 및 탈보호의 방법 예컨대 T T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley- lnterscience Publication, 1981) 또는 P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994)에 의해 기재된 것들이 사용될 수 있다. 모든 상기 반응 및 이전의 방법에서 사용된 신규한 개시 물질의 제조는 종래 것이며, 그것의 성능 또는 제조에 대한 적절한 시약 및 반응 조건 뿐만 아니라 요망된 생성물의 단리 절차는 문헌 예문 및 실시예 및 제조와 관련하여 당해 분야의 숙련가 에게 공지될 것이다.

[0276] 또한, 본 발명의 화합물뿐만 아니라 이의 제조를 위한 중간체는 다양한 공지된 방법, 예컨대 예를 들면 결정화 또는 크로마토그래피에 따라 정제될 수 있다.

[0277] 위에서 정의된 암, 림프종, 백혈병 또는 면역학적 질환의 치료에 사용되는 치료 방법 또는 화합물은 유일한 요법으로서 적용될 수 있거나 추가의 활성제를 갖는 병용 요법일 수 있다.

[0278] 암, 림프종 또는 백혈병의 치료에 사용되는 치료 방법 또는 화합물은 본 발명의 화합물 외에, 종래의 수술 또는 방사선요법 또는 화학요법을 수반할 수 있다. 그와 같은 화학요법은 항종양 제제의 다음과 같은 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0279] (i) 항증식성/항신생물성 약물 및 이들의 조합, 예컨대 알킬화제 (예를 들면 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파마이드, 질소 머스타드, 벤다무스틴, 멜팔란, 클로르암부실, 부설판, 테모졸라마이드 및 니트로소우레아); 항대사물질 (예를 들면 젬시타빈 및 항엽산제 예컨대 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 시토신 아라비노시드, 및 하이드록시우레아); 항생제 (예를 들면 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 세포분열저지성 제제 (예를 들면 빈카 알카로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예컨대 탁솔 및 탁소테르 및 폴로키나제 억제제); 프로테아솜 억제제, 예를 들면 카르필조밉 및 보르테조밉; 인터페론 요법; 및 토포이소머라제 억제제 (예를 들면 에피포도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 미톡산트론 및 캄프토테신);

[0280] (ii) 세포증식억제제 예컨대 항에스트로겐 (예를 들면 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시

펜 및 아오독시펜), 안티안드로겐 (예를 들면 바이칼루타마이드, 플루타미드, 닐루타마이드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제 (예를 들면 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로제스토젠 (예를 들면 메게스트롤 아세테이트), 방향화효소 억제제 (예를 들면 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄으로서) 및 5α환원효소의 억제제 예컨대 피나스테라이드;

[0281] (iii) 항-침습 제제, 예를 들면 다사티닙 및 보수티닙 (SKI-606), 및 메탈로프로테이나제 억제제, 우로키나제 플라스미노겐 활성제 수용체 기능의 억제제 또는 헤파라나제에 대한 항체;

[0282] (iv) 성장 인자 기능의 억제제: 예를 들면 그와 같은 억제제는 하기를 포함한다: 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체, 예를 들면 항-erbB2 항체 트라스투주맙 [Herceptin™], 항-EGFR 항체 파니투무맙, 항-erbB1 항체 세툭시맙, 티로신 키나제 억제제, 예를 들면 표피 성장 인자 계열의 억제제 (예를 들면 EGFR 계열 티로신 키나제 억제제 예컨대 게피티닙, 에를로티닙 및 6-아크릴아미도-*N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033), erbB2 티로신 키나제 억제제 예컨대 라파티닙); 간세포 성장 인자 계열의 억제제; 인슐린 성장 인자 계열의 억제제; 세포 세포자멸사의 단백질 조절자의 모듈레이터 (예를 들면 Bcl-2 억제제); 혈소판-유래된 성장 인자 계열의 억제제 예컨대 이마티닙 및/또는 닐로티닙 (AMN107); 세린/트레오닌 키나제의 억제제 (예를 들면 Ras/Raf 신호전달 억제제 예컨대 파르네실 전달효소 억제제, 예를 들면 소라페닙 , 티피파르닙 및 로나파르닙), MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호전달의 억제제, c-키트 억제제, abl 키나제 억제제, PI3 키나제 억제제, Plt3 키나제 억제제, CSF-1R 키나제 억제제, IGF 수용체, 키나제 억제제; 오로라 키나제 억제제 및 사이클린 의존적 키나제 억제제 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 억제제;

[0283] (v) 항혈관형성제 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들, [예를 들면 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙 (Avastin™); 탈리도마이드; 레날리도마이드; 및 예를 들면, VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제 예컨대 반데타닙, 바탈라닙, 수니티닙, 악시티닙 및 파조파닙;

[0284] (vi) 유전자 요법 접근법 (이는 예를 들면 비정상적인 유전자 예컨대 비정상적인 p53 또는 비정상적인 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하기 위한 접근법을 포함함);

[0285] (vii) 하기를 포함하는 면역요법 접근법: 예를 들면 항체 요법 예컨대 알렘투주맙, 리툭시맙, 이브리투모맙 티욱세탄 (Zevalin®) 및 오파투무맙; 인터페론 예컨대 인터페론 α; 인터류킨 예컨대 IL-2 (알데스류킨); 인터류킨 억제제 예를 들면 IRAK4 억제제; 예방적 및 치료 백신 예컨대 HPV 백신, 예를 들면 가다실, 세바릭스, 온코파아지 및 시푸류셀-T (Provenge)을 포함하는 암 백신; 및 톨-유사 수용체 조절물질 예를 들면 TLR-7 또는 TLR-9 효능제; 및

[0286] (viii) 세포독성 약물 예를 들면 플루다라빈 (플루다라), 클라드리빈, 펜토스타틴 (Nipent™);

[0287] (ix) 스테로이드 예컨대 하기를 포함하는 코르티코스테로이드: 글루코코르티코이드 및 염류코르티코이드, 예를 들면 아클로메타손, 아클로메타손 디프로피오네이트, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 인산나트륨, 베타메타손 발레레이트, 부데소니드, 클로베타손, 클로베타손 부티레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티손 아세테이트, 코르티바졸, 데옥시코르톤, 데소나이드, 데속시메타손, 덱사메타손, 덱사메타손 인산나트륨, 덱사메타손 이소니코티네이트, 디플루오로코르톨론, 플루클로롤론, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오로코르티손, 플루오로코르톨론, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루오로메톨론, 플루프레드니덴, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루안드레놀론, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 할시노나이드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 아이코메타손, 아이코메타손 엔부테이트, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 파라메타손, 모메타손 푸로에이트 일수화물, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 틱소코르톨, 틱소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올 및 그것의 각각의 약제학적으로 허용가능한 유도체. 스테로이드의 조합이 사용될 수 있고, 그 예는 본 단락에서 언급된 2 이상의 조합 스테로이드이고;

[0288] (x) 표적화된 요법, 예를 들면 PI3Kd 억제제, 예를 들면 이델랄리십 및 페리포신.

[0289] 면역학적 질환의 치료에 사용되는 치료 방법 또는 화합물은, 본 발명의 화합물 외에, 추가의 활성제를 수반할 수 있다. 추가의 활성제는 식 (I)의 화합물 및 추가의 활성제에 의해 치료될 병태를 치료하기 위해 사용된 1종

이상의 활성제 일 수 있다. 추가의 활성제는 다음과 같은 활성제 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0290] (i) 스테로이드 예컨대 하기를 포함하는 코르티코스테로이드: 글루코코르티코이드 및 염류코르티코이드, 예를 들면 아클로메타손, 아클로메타손 디프로피오네이트, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 인산나트륨, 베타메타손 발레레이트, 부데소니드, 클로베타손, 클로베타손 부티레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티손 아세테이트, 코르티바졸, 데옥시코르톤, 데소나이드, 데속시메타손, 덱사메타손, 덱사메타손 인산나트륨, 덱사메타손 이소니코티네이트, 디플루오로코르톨론, 플루클로롤론, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오로코르티손, 플루오로코르톨론, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루오로메톨론, 플루프레드니덴, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루안드레놀론, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 할시노나이드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 아이코메타손, 아이코메타손 엔부테이트, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 파라메타손, 모메타손 푸로에이트 일수화물, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 틱소코르톨, 틱소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올 및 그것의 각각의 약제학적으로 허용가능한 유도체. 스테로이드의 조합이 사용될 수 있고, 그 예는 본 단락에서 언급된 2 이상의 조합 스테로이드이고;

[0291] (ii) TNF 억제제 예를 들면 에타네르셉트; 단클론성 항체 (예를 들면 인플릭시맙 (레미케이드), 아달리무맙 (휴미라), 세르톨리주맙 페골 (심지아), 골리무맙 (심포니)); 융합 단백질 (예를 들면 에타네르셉트 (엔브렐)); 및 5-HT_{2A} 효능제 (예를 들면 2,5-디메톡시-4-아이오도암페타민, TCB-2, 라이세르직산 디에틸아미드 (LSD), 라이세르직산 디메틸아제티딘);

[0292] (iii) 항-염증성 약물, 예를 들면 비-스테로이드 항-염증성 약물;

[0293] (iv) 디하이드로폴레이트 환원효소 억제제/항엽산제, 예를 들면 메토트렉세이트, 트리메토프림, 브로디모프림, 테트록소프림, 이클라프림, 페메트렉세드, 랄리트렉세드 및 프랄라트렉세이트; 및

[0294] (v) 면역억제제 예를 들면 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스 피메크롤리무스, 안지오텐신 II 억제제 (예를 들면 발사르탄, 텔미사르탄, 로사르탄, 이베사탄, 아질사르탄, 올메사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄) 및 ACE 억제제 예를 들면 설프하이드릴-함유 제제 (예를 들면 카프토프릴, 조페노프릴), 디카복실레이트-함유 제제 (예를 들면 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 벤나제프릴, 이미다프릴, 조페노프릴, 트란돌라프릴), 포스페이트-함유 제제 (예를 들면 포시노프릴), 카소키닌, 락토키닌 및 락토트리펩타이드.

[0295] 그와 같은 병용 치료는 치료의 개별 구성요소의 동시, 순차적인 또는 별도의 투약에 의해 달성될 수 있다. 그와 같은 복합제는 위에서 기재된 치료적으로 효과적인 복용 범위 내의 본 발명의 화합물 및 그것의 승인된 복용 범위 내의 다른 약제학적으로-활성제를 이용한다.

[0296] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 위에서 정의된 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 추가의 활성제를 포함하는 의약품이 제공된다. 추가의 활성제는 BTK에 의해 조절된 병태의 병용 치료를 위한, 위에서 정의된 항-종양 제제일 수 있다.

[0297] 본 발명의 추가 측면에 따르면, BTK에 의해 조절된 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 치료적 유효량의 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을, 추가의 위에서 정의된 항종양 제제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로, 그것이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0298] 본 발명의 추가 측면에 따르면, BTK에 의해 조절된 병태의 치료에서, 위에서 정의된 바와 같이 추가의 항-종양 제제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 사용하기 위한 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0299] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 위에서 기재된 항종양 제제와 조합한 식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다. 식 (I)의 화합물은 추가의 항종양 제제 와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 사용될 수 있다. 상기 용도는 식 (I)의 화합물 및 항종양 제제를 포함하는 단일 복합제일 수 있다.

[0300] 추가 측면에 따르면, 복합제를 제공하는 방법이 제공되되, 상기 방법은 식 (I)의 화합물을, 위에서 정의된 항종양 제제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 제공하는 것을 포함한다. 본 방법은 식 (I)의 화합물 및 항종양 제제를 단일 복용 형태로 배합하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로 본 방법은 항종양 제제를 개별 복용 형태

로서 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0301] 추가 측면에 따르면, 복합제를 제공하는 방법이 제공되되, 상기 방법은 식 (I)의 화합물을, 위에서 정의된 항종양 제제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 제공하는 것을 포함한다. 본 방법은 식 (I)의 화합물 및 항종양 제제를 단일 복용 형태로 배합하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로 본 방법은 항종양 제제를 개별 복용 형태로서 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0302] 상기에 기재된 BTK에 의해 조절된 병태는 암, 백혈병 또는 암일 수 있다. 더 구체적으로 BTK에 의해 조절된 병태는 하기로부터 선택될 수 있다: B-세포 악성종양, B-세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종 예를 들면 ABC-DLBCL, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발 세포 백혈병 B-세포 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 및 다발성 골수종.

[0303] 본 발명의 화합물은 단일 결정 형태 또는 결정 형태의 혼합물로 존재할 수 있거나, 비정질일 수 있다. 따라서 약제학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 결정성 또는 비정질 생성물로서 투여될 수 있다. 상기 생성물은, 예를 들면, 방법 예컨대 침전, 결정화, 동경 건조, 또는 분무 건조, 또는 증발 건조에 의해 고체 플러그, 분말, 또는 필름으로서 수득될 수 있다. 마이크로웨이브 또는 무선 주파수 건조는 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0304] 본 발명의 상기-언급된 화합물에 대해 투여된 복용량은, 물론, 화합물 이용된, 투여 방식, 요망된 치료 및 지시된 장애로 변한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물이 경구로 투여되면, 본 발명의 화합물의 1일 복용량은 0.01 마이크로그램/킬로그램 체중 (μg/kg) 내지 100 밀리그램/킬로그램 체중 (mg/kg)의 범위일 수 있다.

[0305] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 자체로 사용될 수 있지만, 일반적으로, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 약제학적으로 허용가능한 아쥬반트, 희석제 또는 캐리어와 회합되는 약제학적 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적합한 약제학적 제형의 선택 및 제조에 대한 종래의 절차는 예를 들면, 하기에 기재되어 있다: "Pharmaceuticals - Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

[0306] 본 발명의 화합물의 투여 방식에 의존하여, 본 발명의 화합물을 투여하는데 사용되는 약제학적 조성물은 바람직하게는 본 발명의 0.05 내지 99 %w (중량%) 화합물, 더 바람직하게는 본 발명의 0.05 내지 80 %w 화합물, 더욱 더 바람직하게는 본 발명의0.10 내지 70 %w 화합물, 및 더욱더 바람직하게는 본 발명의 0.10 내지 50 %w 화합물을 포함할 것이고, 모든 중량 백분율은 총 조성물에 기반된다.

[0307] 약제학적 조성물은, 예를 들면, 크림, 겔, 로션, 용액, 현탁액의 형태로 국소적으로 (예를 들면 피부에), 또는 전신으로, 예를 들면 정제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립의 형태로 경구 투여에 의해; 또는 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함하는) 주사용 멸균된 용액, 현탁액 또는 에멀젼의 형태로 비경구 투여에 의해; 좌약의 형태로 직장 투여에 의해; 또는 에어로졸의 형태로 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0308] 경구 투여를 위하여 본 발명의 화합물은 아쥬반트 또는 캐리어, 예를 들면, 락토오스, 당류, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들면, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로오스 유도체; 결합제, 예를 들면, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 및/또는 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀, 및 기타 동종의 것과 혼합될 수 있고, 및 그 다음 정제로 압축될 수 있다. 코팅된 정제가 요구되면, 상기에 기재된 바와 같이 제조된 코어는, 예를 들면, 아라비아검, 젤라틴, 활석 및 이산화티타늄을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 코팅될 수 있다. 대안적으로, 정제는 쉽게 휘발성 유기 용매에 용해된 적합한 폴리머로 코팅될 수 있다.

[0309] 연질 젤라틴 캡슐의 제조를 위하여, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 어느 한쪽의 정제용 상기-언급된 부형제를 이용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물의 액체 또는 반고형 제형은 경질 젤라틴 캡슐 속에 충전될 수 있다. 경구 응용을 위한 액상 제제는 시럽 또는 현탁액, 예를 들면, 본 발명의 화합물, 당인 나머지 그리고 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물을 함유하는 용액의 형태일 수 있다. 선택적으로 그와 같은 액상 제제는 당업자에 공지된 증점제 또는 다른 부형제로서 착색제, 풍미제, 감미제 (예컨대 사카린), 보존제 및/또는 카복시메틸셀룰로오스를 함유할 수 있다.

[0310] 정맥내 (비경구) 투여를 위하여 본 발명의 화합물은 멸균된 수성 또는 유성 용액으로서 투여될 수 있다.

[0311] 본 발명의 화합물의 치료 목적을 위하여 용량의 크기는 병태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별

그리고 투여 경로에 따라, 의약의 공지된 원리에 따라 자연적으로 다양할 것이다.

[0312] 본 발명의 화합물의 복용량 수준, 투여 빈도, 및 치료 지속기간은 제형 및 임상 징후, 연령, 및 환자의 동반이환된 의료 병태에 의존하여 상이한 것으로 기대된다. 본 발명의 화합물로 치료의 표준 지속기간은 대부분의 임상 징후에 대하여 1 내지 7 일 다양한 것으로 기대된다. 골/관절, 기도, 심내막, 및 치과 조직을 포함하여 혈액 공급이 좋지 못한 조직 또는 이식된 물질과 관련된 감염 또는 재발성 감염의 사례에서 7 일 넘게 치료의 지속기간을 연장하는 것이 필요할 수 있다.

[0313] **실시예 및 합성**

[0314] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 다음과 같은 용어들 주어진 의미를 갖는다: "Boc"는 *tert*-부톡시카보닐을 지칭하고; "DCM"은 디클로로메탄을 지칭하고; "DIPEA"는 *N,N*-디이소프로필에틸아민을 지칭하고; "EtOAc"는 아세트산에틸을 지칭하고; "LCMS"는 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법을 지칭하고; "MIM"은 모노이소토픽 질량을 지칭하고; "min"은 분을 지칭하고; "DMF"는 *N,N*-디메틸포름아미드를 지칭하고; "Pet. Ether"는 석유 에테르를 지칭하고; "TLC"는 박층 크로마토그래피를 지칭하고; "Rf"는 유지 인자를 지칭하고; "RT"는 RT를 지칭하고; "SCX"는 강한 양이온 교환을 지칭하고; "TEA"는 트리에틸아민을 지칭하고; "TFA"는 트리플루오로아세트산을 지칭하고; "THF"는 테트라하이드로푸란을 지칭하고; "TBME"는 *tert*-부틸 메틸 에테르를 지칭한다.

[0315] 용매, 시약 및 개시 물질은 상업적 판매인으로부터 구매되었고 달리 기재되지 않는 한 받은채로 사용되었다. 전체 반응은 달리 언급되지 않는 한 RT에서 수행되었다.

[0316] 화합물 동일성 및 순도 확인은 Waters Acquity SQ 검출기 2 (ACQ-SQD2#LCA081)을 이용하여 LCMS UV에 의해 수행되었다. 다이오드 어레이 검출기 파장은 254 nM이었고 MS는 양성 및 음성 전기분무 방식 (*m/z*: 150-800)이었다. 2 μL 분취액은 40 ° C에서 순차적으로 유지된 보호 칼럼 (0.2 μm Y 2 mm 필터) 및 UPLC 칼럼 (C18, 50 Y 2.1 mm, < 2 μm)상에 주사되었다. 샘플은 아래 **표 1**에서 설명된 구배에 따라 A (물내 0.1% (v/v) 포름산) 및 B (아세토니트릴내 0.1% (v/v) 포름산)으로 구성된 이동상 시스템으로 0.6 mL/min의 유량에서 용출되었다. 체류 시간 RT는 분으로 보고된다.

표 1

장산성		
시간 (분)	%A	%B
0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5
다산성		
시간 (분)	%A	%B
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5

[0317]

[0318] 화합물 동일성 확인은 Waters Alliance 2695 micromass ZQ (K98SM4 512M-LAA434)를 이용하여 LCMS UV에 의해 또한 수행되었다. 다이오드 어레이 검출기 파장은 254 nM이었고 MS는 양성 및 음성 전기분무 방식 (*m/z*: 150-650)이었다. 10 μL 분취액은 19 X에서 제어되었던 RT에서 HPLC 칼럼 (C18, 75 X 4.6 mm, 2.5 μm)상에 주사되었다. 샘플은 아래 **표 2**에서 설명된 구배에 따라 A (95:5 (v/v) 물:아세토니트릴내 0.1% (v/v) 포름산) 및 B (95:5 (v/v) 아세토니트릴:물내 0.1% (v/v) 포름산)로 구성된 이동상 시스템으로 0.9 mL/min의 유량에서 용출되었다. 체류 시간 RT는 분으로 보고된다.

표 2

방법 1		
시간 (분)	%A	%B
0	100	0
5.5	0	100
6.0	5	100
6.5	100	0
7	100	0

[0319]

[0320] 화합물 동일성 확인은 Agilent 1260 analytical SFC (SFC-A)를 이용하여 분석적 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)에 의해 또한 수행되었다. 10 μL 분취액은 19 X에서 제어되었던 RT에서 HPLC 칼럼 (C18, 75 X 4.6 mm, 2.5 μm)상에 주사되었다. 샘플은 3.6 분 지나 5% 내지 40%로 상 B의 구배로 용출하는 CO_2에 대하여 A 및 메탄올 (0.05%DEA, V/V)에 대하여 B로 구성된 이동상 시스템으로 3 mL/min의 유량에서 용출되었다.

[0321] NMR은 최종 화합물을 특성규명하는데 또한 사용되었다. NMR 스펙트럼은 5mm BBFO 탐침을 가진 Bruker AVIII 400 Nanobay상에서 수득되었다. 선택적으로, 실리카 박층 크로마토그래피 (TLC) 플레이트에서 화합물 Rf 값은 측정되었다.

[0322] 화합물 정제는 실리카상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취 LCMS에 의해 수행되었다. LCMS 정제는 Waters 2489 UV/Vis 검출기를 동반한 양성 및 음성 전기분무 방식 (*m/z*: 150-800)으로 Waters 3100 질량 검출기를 이용하여 수행되었다. 샘플은 아래 **표 3**에서 설명된 구배에 따라 A (물내 0.1% (v/v) 포름산) 및 B (아세토니트릴내 0.1% (v/v) 포름산)으로 구성된 이동상 시스템을 가진 XBridge™ prep C18 5 μM OBD 19 X 100 mm 칼럼에서 20 mL/min의 유량에서 용출되었다.

표 3

시간 (분)	%A	%B
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

[0323]

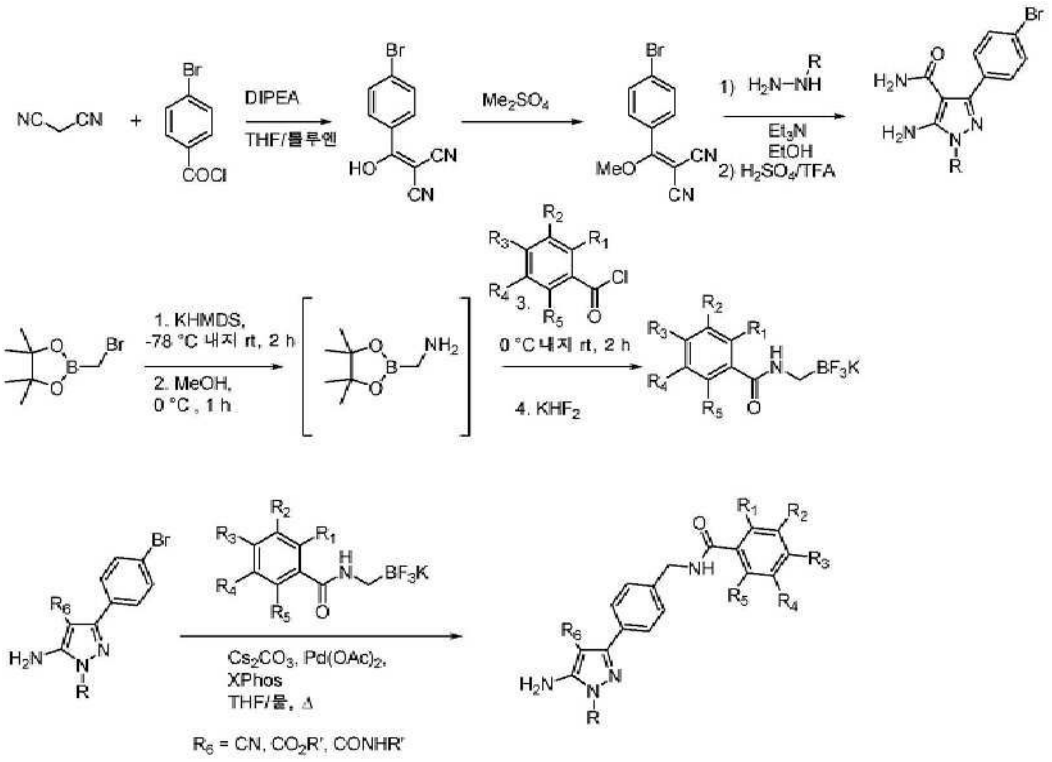
[0324] 화합물 정제는 분취 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)에 의해 또한 수행되었다. SFC 정제는 Waters 80Q preparative SFC (SFC-B)를 이용하여 수행되었다. 샘플은 등용매 용출 (25% 상 B)하에 CO_2에 대하여 A 그리고 메탄올 (0.1%NH_3H_2O)에 대하여 B로 구성된 이동상 시스템을 가진 5 μm 입자 크기로 ChiralPak OJ-H 칼럼, 250 Y30mm I.D.에서 50 g/min의 유량으로 용출되었다.

[0325] 본 문서에서 화학명은 mol2nam - Structure to Name Conversion by OpenEye Scientific Software를 이용하여 생성되었다. 개시 물질은 상업적 공급원으로부터 구매되었고 문헌 절차에 따라 합성되었다.

[0326] **일반 반응식**

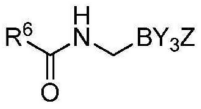
[0327] 본 발명의 화합물은 아래에 나타난 일반 반응식, 일반 반응식1 또는 일반 반응식 2에 따라 생성될 수 있다.

[0328] **일반 반응식 1**



[0329]

[0330] 본 발명의 측면에서, 식 (A)의 화합물이 제공된다:



(A)

[0331]

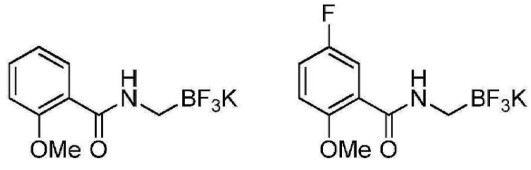
[0332] 식 중, R^6는 본 명세서의 다른 곳에서 정의된 바와 같고, 선택적으로 식 중, R^6는 치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴 고리이고, 여기서, 치환될 때, R^6은 각 경우에, 할로, $-OR^I$, $-NR^IR^J$, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-OR^I$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체를 함유하고;

[0333] Y는 할로 기, 예를 들면 플루오로이고; 그리고

[0334] Z는 금속 이온, 예를 들면 기 1 금속 예컨대 칼륨 또는 나트륨이다.

[0335] 본 발명의 상기 측면에서, R6는 바람직하게는 메톡시 기 및 각 경우에 할로, $-OR^I$, $-NR^IR^J$, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 $-OR^I$로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 추가의 치환체에 의해 치환된다.

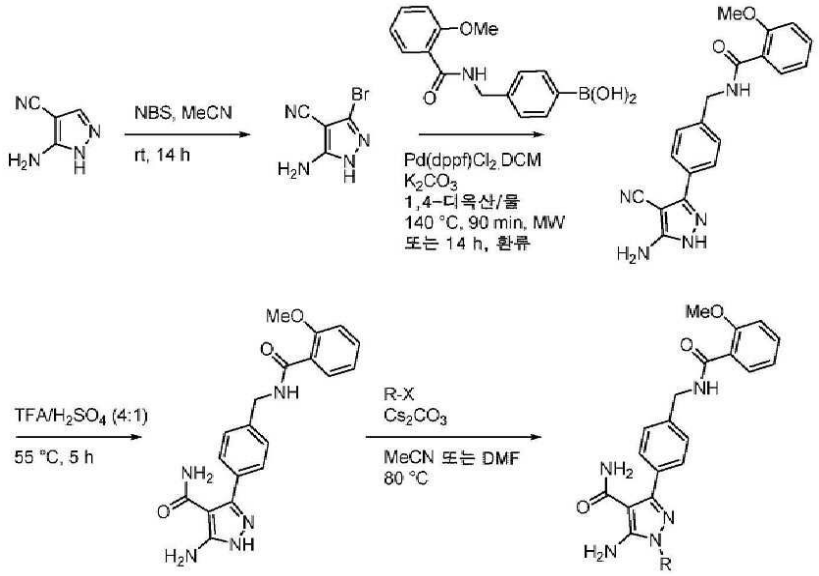
[0336] 바람직한 구현예에서 식 (A)에 따른 화합물은 식 (B) 또는 (C)에 따른 화합물이다:



(B) (C)

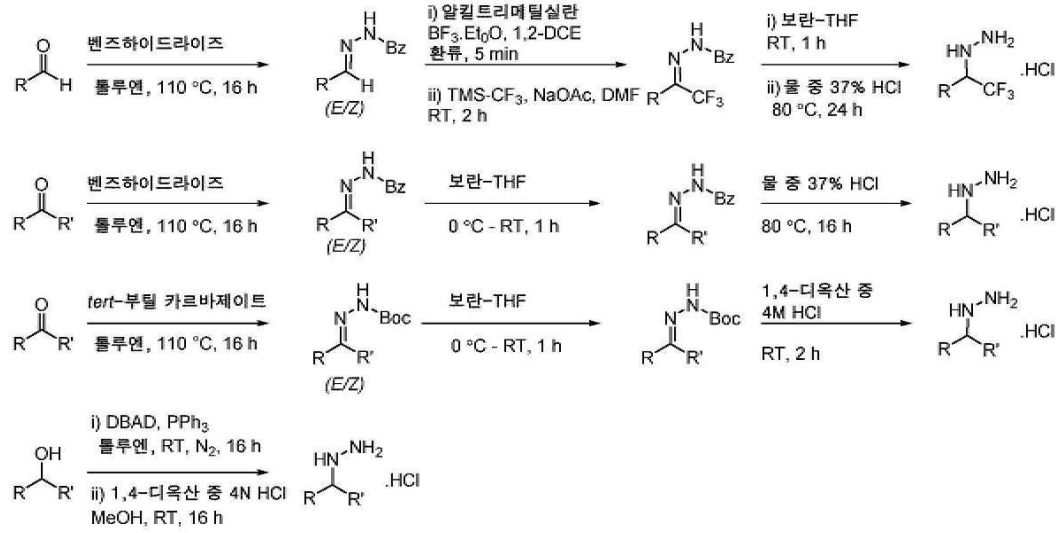
[0337]

[0338] **일반 반응식 2**



[0339]

[0340] **일반 반응식 3**



[0341]

[0342] **일반적인 절차**

[0343] 일반적인 절차 A

[0344] 무수 THF (0.49 M) 중 4-(아미노메틸)페닐]붕산 하이드로클로라이드 (1.1 eq.) 및 대응하는 벤조산 (1.0 eq.)의 현탁액에, 질소 분위기 하에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (5.0 eq.) 및 프로필포스폰산 무수물 용액 (EtOAc 중 50 wt%) (1.5 eq.)을 연속으로 첨가했다. 반응 혼합물을 교반하면서 70 ℃에서 14시간 동안 환류 하에서 가열했다. 혼합물을 물과 DCM으로 희석하고, 그 다음 분할했다. 수성층을 DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 감압 하에서 농축하여 요망된 붕산을 얻었다. 추가 정제를 시도하지 않았고 생성물을 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0345] 일반적인 절차 B

[0346] 무수 THF (0.2 M) 중 4-(아미노메틸)페닐]붕산 하이드로클로라이드 (1.0 eq.) 및 DIPEA (3.0 eq.)의 현탁액에 질소 분위기 하에서 무수 THF (0.2 M) 중 대응하는 벤조일 염화물 유도체 (1.1 eq.)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반하고, 염화암모늄의 포화 수용액으로 켄칭하고 그 다음 에틸 아세테이트 (X3)로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 요망된 붕산 유도체를 얻었다. 추가 정제를 시도하지 않았고 생성물을 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0347] 일반적인 절차 C

[0348] 1,4-디옥산 및 물 (3:1, 0.1 M) 중 할라이드 (1.0 eq.), 붕산 또는 피나콜 에스테르 (1.5 eq.) 및 탄산칼륨 (2.0 eq.)의 혼합물을 25분 동안 질소로 거품을 발생시켜 탈기했다. 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 이염화물 디클로로메탄 복합체 (0.05 eq.)을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 질소로 거품을 발생시켜 다시 탈기했다. 혼합물을 그 다음 120 ℃에서 14시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 Celite® 상에서 여과했다. 케이크를 DCM로 린스했다. 물을 여과물에 첨가하고 층을 분할했다. 수성층을 DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축하여 흑색 고형물을 얻었다. 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 요망된 화합물을 얻었다.

[0349] 일반적인 절차 D

[0350] 1,4-디옥산 및 물 (3:1, 0.1 M) 중 할라이드 (1.0 eq.), 붕산 또는 피나콜 에스테르 (1.5 eq.) 및 탄산칼륨 (2.0 eq.)의 혼합물을 15분 동안 질소 거품을 발생시켜 탈기했다. 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 이염화물 디클로로메탄 복합체 (0.05 eq.)을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 질소 거품을 발생시켜 다시 탈기했다. 혼합물을 그 다음 120-140 ℃에서 60 내지 90분 동안 마이크로웨이브 조사 하에서 가열했다. 반응 혼합물을 SCX SPE 카트리지로 정제하고 그대로 사용하거나, 사용된 조물질을 언급하지 않으면, 다음과 같은 절차를 사용하여 정제했다. 혼합물을 Celite ®의 패드를 통해 여과했다. 케이크를 DCM로 린스했다. 물을 여과물에 첨가하고 층을 분할했다. 수성층을 DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축하여 흑색 고형물을 얻었다. 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 추가 정제로 요망된 화합물을 얻었다.

[0351] 일반적인 절차 E

[0352] MeOH (0.2 M) 중 케톤 (1.0 eq.)의 용액에 대응하는 하이드라진 (1.05 eq.)을 첨가하고 반응을 15시간 동안 RT에서 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하여 조물질 Boc-하이드라존 유도체를 제공했다.

[0353] 일반적인 절차 F

[0354] Boc-하이드라존 유도체 (1.00 eq.)의 메탄올 용액을 10% 탄소상 팔라듐 (0.02 eq), 아세트산 (0.01 eq.)으로 처리하고 H_2로 퍼지했다. 용액을 H_2 (1 atm) 하에서 밤새 교반한 후, Celite® 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 대응하는 Boc-보호된 하이드라진을 제공했다.

[0355] 일반적인 절차 G

[0356] MeOH (0.5 M) 중 Boc-보호된 하이드라진 (1.0 eq.)의 용액에 1,4-디옥산 (8.0 eq.) 중 4 N HCl을 첨가하고 반응을 rt에서 5시간 동안 교반했다. 디에틸 에테르를 첨가하고 침전물이 형성되었고, 이를 여과로 수집하여 요망된 하이드라진 중간체를 제공했다. 대안적으로, 혼합물을 감압 하에서 농축하고 그대로 사용했다.

[0357] 일반적인 절차 H

[0358] EtOH (0.6 M) 중 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.0 eq.) 및 TEA (3.0 eq.)의 용액에을 대응하는 하이드라진 유도체 (1.2 eq.)을 첨가하고 반응을 그 다음 2 내지 14시간 동안 100 ℃에서 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 염화암모늄 및 에틸 아세테이트의 포화 수용액을 잔류물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 요망된 화합물을 얻었다.

[0359] 일반적인 절차 I

[0360] ℃에서 질소 분위기 하에서 냉각된 DCM (0.9 M) 알코올 (1.0 eq.)의 교반된 용액에, 트리에틸아민 (1.1 eq.)을 첨가했다. 수득한 용액을 10분 동안 교반한 후, 메탄설포닐 염화물 (1.1 eq.)을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 감압 하에서 농축하여 요망된 메실화된 생성물을 얻었다.

[0361] 일반적인 절차 J

[0362] 염산 (1 M, 3.0 eq.)을 0 ℃에서 냉각된 THF (1 M) 중 1,3-디옥솔란 유도체 (1.0 eq.)의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 RT로 되돌리도록 하고 14시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 탄산나트륨의 포화 용액으로 주

의하여 염기화하고 수성층을 DCM (X 3)으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 감압 하에서 농축하여 조물질 카보닐을 얻었다.

[0363] 일반적인 절차 K

[0364] THF 및 물 (10:1, 0.06 M) 중 할라이드 유도체 (1.0 eq.), 몰란더 염 (1.0 eq.), 탄산세슘 (3.0 eq.) 및 XPhos (0.1 eq)의 혼합물을 15분 동안 질소 거품을 발생시켜 탈기했다. 팔라듐 아세테이트 (0.05 eq.)을 그 다음 첨가하고 혼합물을 15분 동안 질소로 거품을 일으켜서 다시 탈기했다. 혼합물을 그 다음 16시간 동안 85 ℃로 가열하고, Celite® 상에서 여과했다. 케이크를 DCM로 린스했다. 물을 여과물에 첨가하고 층을 분할했다. 수성층을 DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 요망된 화합물을 얻었다.

[0365] 일반적인 절차 L

[0366] EtOH/물 (2:1, 0.8 M) 중 니트릴 유도체 (1.0 eq.)의 용액에 하이드리도 (디메틸아포스핀 산 kP) [수소 *비스*(디메틸포스피니토-kP)]백금 (II) (0.07 g, 0.163 mmol)는 첨가했다. 혼합물는 80 ℃에서 가열하고, 그 다음 감압 하에서 농축 농축했다. 잔류물을 그 다음 DCM과 물 사이에서 분할시켰다. 수성층을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축하여 요망된 조물질 아미드를 얻었다.

[0367] 일반적인 절차 M

[0368] 황산 (10 eq.) 및 트리플루오로아세트산 (40 eq.)의 용액을 니트릴 유도체 (1 eq)에 첨가하고 반응 혼합물을 5시간 동안 55 ℃로 가열시켰다. 냉각되면, 혼합물을 빙수 혼합물에 부었고, 중탄산나트륨으로 주의하여 중화하고 그 다음 EtOAc(X 3)으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 요망된 아미드를 얻었다.

[0369] 일반적인 절차 N

[0370] 탄산세슘 (1.5 eq)을 DMF (0.1 M) 중 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1H-피라졸-4-카복사미드 (1 eq.) 및 할라이드 유도체 (1.2 eq)의 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을1.5시간 동안 80 ℃로 가열시키고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 질량-기반 세미-분취 HPLC로 추가 정제하여 요망된 생성물을 얻었다.

[0371] 일반적인 절차 O

[0372] THF (0.5 M) 중 하이드라존 (1 eq.)의 용액에 질소 분위기 하에서 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (BH_3-THF, THF 중 1.0 M, 2 eq.)을 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 RT로 되돌리도록 하고, 14시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 메탄올 (1 mL) 및 물로 켄칭했다. 수성층을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 디옥산 (4 M, 10 eq.) 중 염화수소를 잔류물에 첨가하고 혼합물을 14시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 그 다음 감압 하에서 농축하고 잔류물을 에탄올 (0.2 M). 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.5-1.0 eq.)로 취하고 TEA (5 eq.)을 첨가하고 반응을 그 다음 rt에서 14시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 물 및 DCM을 잔류물에 첨가하고 층을 분할했다. 수성층을 DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 요망된 생성물을 얻었다.

[0373] 일반적인 절차 P

[0374] 1 M 보란 THF 복합체 (5.0 eq.)을 적가하고 질소 하에서 무수 THF (0.10 M) 중 니트릴 유도체 (1.0 eq.)의 교반된 용액에 적했다. 반응 혼합물을 그 다음 환류에서 4시간 동안 가열한 후, RT로 냉각시켰다. 메탄올을, 가스의 진화가 멈출 때까지 주의하여 적가했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 메탄올에 용해시키고 농축된 수성 HCl 으로 처리했다. 수득한 혼합물을 10분 동안 환류에서 가열하고 그 다음 RT로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 과잉의 수성 중탄산나트륨 용액으로 조심스럽게 처리했다. 수득한 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발시켜서 대응하는 아민을 얻었다.

[0375] 일반적인 절차 Q

[0376] DMF (0.5 M) 중 산 (1.1 eq.) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 (1.1 eq.) 및 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (1.1 eq.)의 용액을 rt에서 30분 동안 교반하고 그 다음 대응하는 아

민 (1.0 eq.), 이어서 트리에틸아민 (5.0 eq.) 으로 처리했다. 반응 혼합물을 그 다음 rt에서 18시간 동안 교반하고, 염수에 부었고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 0.2 M 수성 HCl 및 염수로 세정했다. 유기층을 그 다음 건조시키고, 여과하고 용매 감압 하에서 증발시켜서 요망된 조물질 아미드를 얻었다.

[0377] 일반적인 절차 R

[0378] 1,4-디옥산 (0.12 M) 중 아세트산칼륨 (3.0 eq), *비스(*피나콜레이트)디보론 (1.5 eq) 및 할라이드 유도체 (1.0 eq)의 질소 탈기된 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 이염화물 디클로로메탄 복합체 (0.05 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 질소로 추가 5분 동안 탈기시키고 그 다음 반응 혼합물을, 반응의 완료시까지 90 ℃에서 교반되도록 했다. 냉각되면, 혼합물을 Celite® 를 통해 여과했다. 물을 여과물에 첨가하고 혼합물을 분할했다. 수성층을 에틸 아세테이트(X3)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 수득한 잔류물을 사용된 조물질이었거나, 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 요망된 피나콜 에스테르를 얻었다.

[0379] 일반적인 절차 S

[0380] 톨루엔 (0.5 M) 중 벤즈하이드라자이드 (1 eq)의 용액에 케톤 (1.5 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을10 내지 18시간 동안 110 ℃로 가열시키고, 그 다음 RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물에 부었고 그 다음 여과했다. 고형물을 물로 세정하고 추가로 건조시켜 요망된 조물질 하이드라존을 얻었다.

[0381] 일반적인 절차 T

[0382] 0 ℃에서 냉각된 THF (0.2-0.4 M) 중 하이드라존 (1 eq.)의 용액에, 보란 - THF (1 M, 2 eq.)을 첨가했다. 반응을 RT로 되돌리도록 하고 3 내지 14시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 0 ℃로 냉각시키고, MeOH로 켄칭하고 RT로 되돌리도록 했다. 혼합물을 그 다음 감압 하에서 농축하고 잔류물을 적합한 용매 (Pet.에테르, Et_2O 또는 EtOAc)로 분쇄시켜 요망된 하이드라진을 얻었거나 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0383] 일반적인 절차 U

[0384] MeOH (0.7 M) 중 벤조하이드라자이드 (1 eq.)의 용액에 물 중 염화수소 37% (16 eq)을 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 16시간 동안 가열하고, RT로 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. EtOAc을 첨가하고 침전물을 여과하고 EtOAc로 2회 세정하여 조물질 하이드라진 염을 제공했다.

[0385] 일반적인 절차 W

[0386] 톨루엔 (0.5 M) 및 THF (0.5 M) 중 말로노니트릴 (1 eq.)의 용액에 대응하는 벤조일 염화물 (1 eq.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 -10 ℃로 냉각하고 그 다음 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2 eq.)을, 내부 온도를 -10 ℃ 미만으로 유지하면서 적가했다. 첨가가 완료되었을 때, 반응 혼합물을 rt에서 14시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석했다. 층을 분할했다. 유기층을 1 M HCl 그 다음 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 요망된 화합물을 얻었다.

[0387] 일반적인 절차 X

[0388] 1,4-디옥산 (0.5 M) 중 디니트릴 (1 eq.)의 용액에 탄산나트륨 (2 eq.)을 RT에서 첨가했다. 반응을 10분 동안 교반하고, 그 다음 디메틸 설페이트 (1.25 eq.)을 적가했다. 첨가가 완료되었을 때, 반응을 14시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 물을 조 잔류물에 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 조 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 요망된 화합물을 얻었다.

[0389] 일반적인 절차 Y

[0390] 알릴트리메틸실란 (1.5 eq.) 및 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (1.5 eq.)을 DCE (0.5 M) 중 알켄 (1.0 eq.)의 교반 용액에 첨가했다. 수득한 용액을 5분 동안 가열 환류했다. 용매를 그 다음 감압 하에서 제거하고, 혼합물을 DMF (0.5 M)로 취했다. 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (2.0 eq.) 및 아세트산나트륨 (4.0 eq.)을 그 다음 연속으로 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반되도록 하고, Na_2CO_3의 포화 용액으로 켄칭하고 물로 희석했다. 수용액을 그 다음 디에틸 에테르(X2)로 추출하고, 소수성 프릿 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 요망된 유도체를 얻었다.

[0391] [4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]붕산

[0392] 일반적인 절차 A에 따라, 2-메톡시벤조산 (13.32 mL, 89.45 mmol) 및 [4-(아미노메틸)페닐]붕산 하이드로클로라이드 (15.24 g, 81.32 mmol)로 표제 화합물 (20.70 g, 72.61 mmol, 89% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다.

[0393] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.31 min, m/z 286.1 $[M+H]^+$

[0394] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0395] 일반적인 절차 C에 따라, 5-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (6.04 g, 32.32 mmol) 및 [4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]붕산 (12.90 g, 45.25 mmol)의 혼합물로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (6.45 g, 18.57 mmol, 57% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다.

[0396] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 348.2 $[M+H]^+$

[0397] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피라졸-4-카복사미드

[0398] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (6.25 g, 17.99 mmol)의 탈기된 용액에 황산 (9.59 mL, 179.92 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (55.3 mL, 719.68 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 5시간 동안 55 ℃로 가열시켰다. 반응 혼합물을 빙수 혼합물에 부었고, 중탄산나트륨로 주의하여 중화하고 그 다음 EtOAc(x3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (5.00 g, 13.68 mmol, 76% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 그리고 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피라졸-4-카복사미드 (0.37 g, 0.80 mmol, 4% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0399] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.26 min, m/z 366.2 $[M+H]^+$

[0400] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 462.1 $[M+H]^+$

[0401] UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.31 min, m/z 462.2 $[M+H]^+$

[0402] 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드

[0403] 톨루엔 (0.5 M, 23.8 mL, 11.9 mmol) 중 칼륨 *비스*(트리메틸실릴)아미드를 건조 THF (25 mL) 중 2-(브로모메틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (2.5 g, 11.3 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 질소 하에서 적가했다. 25분 동안 -78 ℃에서 교반한 후, 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 무수 메탄올 (1.3 mL, 32.1 mmol)을 첨가했다. 2-메톡시벤조일 염화물 (3.4 mL, 22.6 mmol)을 1시간 후 천천히 첨가하고 혼합물을 밤새 교반했다. 수득한 현탁액을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축했다. 수득된 잔류물을 메탄올 (25 mL)에서 희석하고 이어서 칼륨 불소화수소 (3.5 g, 45.3 mmol)의 수성 포화 용액을 첨가했다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 뜨거운 아세톤 (X 4)로 세정했다. 아세트산을 여과하고 여과물을, 거의 모든 아세톤이 없을 때까지 감압 하에서 농축했다. Et_2O의 차후의 첨가로, 생성물이 침전되었고, 수집했다.

칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.50 g, 5.53 mmol, 49% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0404] UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.03 min, m/z 232.1 $[M-K]^+$

[0405] 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[0406] 질소 분위기 하에서 -10 ℃로 냉각된 톨루엔 (40 mL) 및 THF (8. 6 mL) 중 4-브로모벤조일 염화물 (7.00 g, 31.9 mmol) 및 말로노니트릴 (2.32 g, 35.1 mmol)의 용액에, -10 ℃의 내부 온도를 유지하면서 톨루엔 (30 mL) 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (11.11 mL, 63.8 mmol)의 용액을 용액을 적가했다. 첨가가 완료되었을 때, 반응 혼합물 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 18시간 동안 교반했다. 염산 (1 M)을 첨가하고 반응 혼합물 EtOAc로 분할했다. 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 HCl (1 M), 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축하여 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (7.72 g, 31.0 mmol, 97% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다.

[0407] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.58 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 7.52 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H).

[0408] 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[0409] 온도계가 구비된 2 L 반응기에 및 질소 하에서 4-브로모벤조일 염화물 (200 g, 911 mmol), 톨루엔 (1000 mL) 및 THF (200 mL) 및 말로노니트릴 (63 mL, 1003 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 -10 ℃로 냉각하고 그 다음 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (318 mL, 1823 mmol)을, 내부 온도를 45분에 걸쳐 -10 ℃에서 (-20 ℃에서의 냉각 유체로) 유지하면서 반응 혼합물에 적가했다. 첨가가 완료되었을 때 재킷을 2시간 동안 0 ℃로 그 다음 2시간 동안 25 ℃에서로 조정했다. 반응 혼합물을 7 L 분별 깔때기에 전달하고 반응기를 1 M 수성 HCl (1.5 L) 및 EtOAc (1.5 L) 연속적으로 세정하고, 이들 각각을 분별 깔때기에 전달했다. 층을 분할하고 유기층을 1 M 수성 HCl (250 mL) 그 다음 염수 (250 mL)로 세정했다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 슬러리로 농축했다. 이것을 그 다음 석유 에테르 (500 mL)로 슬러리화하고 여과했다. 고형물을 차가운 석유 에테르 (100 mL)로 세정하여, 조물질 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (232 g)을 공기 건조시킨 후, 생성물을 얻었다. 이러한 물질을 최소의 차가운 EtOAc로 슬러리화하고 여과하고, 최소 EtOAc 및 디에틸 에테르로 세정하여 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (210 g, 843 mmol, 93% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다.

[0410] 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[0411] THF (17 mL) 중 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (7.00 g, 28.11 mmol)의 용액을0 ℃로 냉각된 THF (20 mL) 중 수소화나트륨 (1.24 g, 30.92 mmol)의 현탁액에 적가했다. 0 ℃에서 교반 30분 후, 디메틸 설페이트 (7.98 mL, 84.32 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물 80 ℃로 가열하고 14시간 동안 교반했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 염화암모늄의 포화 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 헵탄 중 20-80% DCM로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (3.58 g, 13.61 mmol, 48% 수율)을 백색 결정성 고형물로서 얻었다.

[0412] UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.76 min, m/z 263.4 $[M]^+$

[0413] 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[0414] 1,4-디옥산 (1500 mL) 중 2-[(4-브로모페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (210 g, 843 mmol)의 용액에 탄산나트륨 (179 g, 1686 mmol)을 RT에서 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 그 다음 디메틸 설페이트 (100 mL, 1054 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 반응 혼합물을 그 다음 2시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 물 (1.5 L) 및 DCM (1.5 L) 사이에서 분할시켰다. 수성층을 그 다음 DCM (1 L)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 그 다음 물 (500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 오렌지 고형물을 얻었다. 석유 에테르 중 50-100% DCM 그 다음 DCM 중 25% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여, 옅은 오렌지 고형물을 얻었고, 이것을 그 다음 석유 에테르 (500 mL)로 슬러리화하고 여과시켜 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (153 g, 582 mmol, 69% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다.

[0415] 5-플루오로-2-메톡시-벤조일 염화물

[0416] 옥살릴 염화물 (124 mL, 1469 mmol)을 DCM (1750 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시벤조산 (125 g, 735 mmol) 및 DMF (2.7 g, 37 mmol)의 교반된 현탁액에 RT에서 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 rt에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 감압 하에서 농축하여 조물질 5-플루오로-2-메톡시-벤조일 염화물 (138 g, 732 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 오일로서 얻었고, 이는 빠르게 결정화되었다.

[0417] UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.46 min, m/z: 1.46 min $[M+H]^+$ (메틸 에스테르 부가물)

[0418] 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드

[0419] 톨루엔 (174 mL, 770 mmol) 중 칼륨 *비스*(트리메틸실릴)아미드 0.7 M을 건조 THF (1200 mL) 중 2-(브로모메틸)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (170 g, 770 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 질소 분위기 하에서 적가했다. -78 ℃에서25분 동안 교반한 후, 혼합물을 0 ℃에서 추가 10분 동안 그 다음 30분 동안 RT에서 교반했다. 무수 메탄올 (99 g, 3078 mmol)을 rt에서 첨가하고 침전물이 형성되었다. 혼합물을 추가 시간 동안에 rt에서 교

반하고, 그 다음 반응 혼합물을, 수조를 30 ℃로 유지하면서 감압 하에서 농축했다. 혼합물을 THF (2 X 250 mL)와 동시 증발시켰다. 잔류물을 무수 THF (750 mL)로 취하고THF (250 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시-벤조일 염화물 (138 g, 731 mol)을 그 다음 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 rt에서 14시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 빙랭 MeOH (1000 mL)로 취하고, 혼합물을 그 다음 0 ℃로 냉각시킨 후, 물 (600 mL) 중 칼륨 불소화수소 (264 g, 3386 mmol)의 포화 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 15시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 톨루엔 (3 X 500 mL)로 2회 공비증류시켜서 물을 제거했다. 잔류물을 그 다음 차가운 TBME로 세정하고 여과했다. 백색 고형물을 차가운 아세톤 (750 mL) 그 다음 아세톤 중 뜨거운 25% MeOH로 세정했다 (3 X 2000 mL). 여과물을 감압 하에서 농축했다. 대부분의 용매를 제거되면, TBME (500 mL)을 첨가하고 수득한 백색 고형물 여과 제거하고, 차가운 TBME로 세정하여 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (198 g , 411 mmol, 53% 수율)를 얻었다.

[0420] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.80-7.71 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H).

[0421] 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조일 염화물

[0422] DCM (30 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조산 (2 g, 8.44 mmol)의 현탁액에 옥살릴 염화물 (0.80 mL, 9.28 mmol) 및 DMF (0.1 mL, 1.30 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각했다. 더 많은 옥살릴 염화물 (0.79 mL, 9.28 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조일 염화물 (1.58 g, 6.19 mmol, 73% 수율)을 얻었다.

[0423] UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 1.74 min, m/z 250.9 $[M]^+$ (메틸 에스테르 부가물)

[0424] 2-[(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[0425] 일반적인 절차 W에 따라, 말로노니트릴 (450 mg, 6.80 mmol) 및 4-브로모-2,6-디플루오로-벤조일 염화물 (1.58 g, 6.19 mmol)로 2-[(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2 g, 7.05 mmol, 추정된 정량적 수율)을 걸쭉한 황색 오일로서 얻었다.

[0426] UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 1.13 min, m/z 286.7 $[M+2]^+$

[0427] 2-[(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[0428] 일반적인 절차 X에 따라, 2-[(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.01 g, 7.05 mmol)로, 헵탄 중 20-80% DCM로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 2-[(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.48 g, 4.95 mmol, 70% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0429] UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 1.69 min, m/z 300.9 $[M+2]^+$

[0430] 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[0431] 일반적인 절차 W에 따라, 4-클로로-3,5-디플루오로벤조일 염화물 (2.00 g, 9.48 mmol)로 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.48 g, 10.31 mmol, 추정된 정량적 수율)을 갈색 점성 오일로서 얻었다.

[0432] UPLC-MS: (ES$^-$, 단산성): 1.34 min, m/z 238.8 $[M-H]^-$

[0433] 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[0434] 일반적인 절차 X에 따라, 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.48 g, 10.31 mmol)로, 헵탄 중 20-80% DCM로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.68 g, 6.60 mmol, 64% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다.

[0435] UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 1.70 min, m/z 254.9 $[M+H]^+$

[0436] 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[0437] 일반적인 절차 W에 따라, 4-클로로-2,5-디플루오로벤조일 염화물 (2.00 g, 9.48 mmol)로 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.66 g, 11.06 mmol, 추정된 정량적 수율)을 베이지색 고형물로서 얻었다.

[0438] UPLC-MS: (ES^-, 단산성): 1.11 min, m/z 238.8 $[M-H]^-$

[0439] 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[0440] 일반적인 절차 X에 따라, 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.66 g, 11.06 mmol)로, 헵탄 중 20-80% DCM로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.64 g, 6.44 mmol, 58% 수율)을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[0441] UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 254.9 $[M+H]^+$

[0442] 4-클로로-2,3-디플루오로-벤조일 염화물

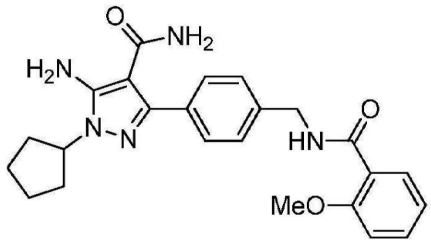
[0443] DCM (30 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조산 (2.00 g, 8.44 mmol)의 현탁액에 옥살릴 염화물 (0.80 mL, 9.28 mmol) 및 DMF (0.1 mL, 1.30 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하고, 냉 0 ℃로 다시 냉각했다. 더 많은 옥살릴 염화물 (0.80 mL, 9.28 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하여 4-클로로-2,3-디플루오로-벤조일 염화물 (2.19 g, 10.38 mmol, 추정된 정량적 수율)을 얻었다.

[0444] UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 206.8 $[M]^+$ (메틸 에스테르 부가물)

[0445] 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[0446] 일반적인 절차 W에 따라, 말로노니트릴 (750 mg, 11.42 mmol) 및 4-클로로-2,3-디플루오로-벤조일 염화물 (2.19 g, 10.38 mmol)로 조물질 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.61 g, 10.85 mmol, 추정된 정량적 수율)을 갈색 고형물로서 얻었다. 일반적인 절차 X에 따라, 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.6 g, 6.40 mmol, 59% 수율)을, 헵탄 중 20-80% DCM로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 황백색 고형물로서 얻었고, UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.70 min, m/z 254.9 $[M+H]^+$

[0447] **실시예 1: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0448] 

[0449] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[0450] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76mmol) 및 사이클로펜틸하이드라진 하이드로클로라이드 (0.91mmol)를 반응시켜 표제 화합물 (0.83mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.17 min, m/z 333.2 $[M+2]^+$

[0451] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0452] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.45 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.45 mmol)을 반응시켜 표제 화합물 (0.36 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.87 min, m/z 416.2 $[M+H]^+$

[0453] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0454] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.36 mmol)을 반응시켜 표제 화합물 (0.23 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 434.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.59 min, m/z 434.2 $[M+H]^+$

[0455] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (quint, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H).

[0456] 실시예 1의 화합물은 또한 아래에 기재된 과정으로 제조될 수 있다.

[0457] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[0458] EtOH (400 mL) 중 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (72.2 mmol), 사이클로펜틸하이드라진 디하이드로클로라이드 (72.2 mmol) 및 트리메틸아민 (288.9 mmol)의 용액을 1.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 워크업 및 정제 생산된 표제 화합물 (51.9 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다.

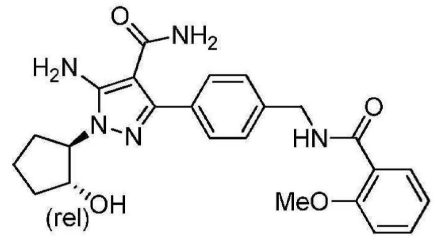
[0459] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0460] 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (36.2 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.27 mmol), 탄산세슘 (108.7 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (36.2 mmol)을 THF (250 mL) 및 물 (75 mL)에서 현탁시켰다. 오렌지 반응 혼합물을 진공 하에서 탈기하고 질소로 3회 씻었다. 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 (2.54 mmol)을 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 가열 환류했다. Celite®를 통해 여과하고, 워크업 및 농축으로 표제 화합물 (32.01 mmol)을 옅은 오렌지 고형물로서 얻었다.

[0461] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0462] 3시간 동안 55 ℃로 가열한 후, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (32.0 mmol), 황산 (320.1 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (800.3 mmol)의 용액을 냉각시키고 그 다음 격렬한 교반과 함께 물 (750 mL) 중 중탄산나트륨 (1921 mmol)의 빙랭된 용액에 주의하여 첨가했다. 헵탄/EtOAc의 혼합물 (100 mL, 1:1)을 첨가하고 혼합물을 여과했다. 고형물을 10% MeOH/DCM (750 mL) 및 물 (100 mL)에 현탁시켰다. 워크업 및 EtOAc 및 MeOH (200 mL)로부터 결정화한 후, 표제 생성물을 (13.15 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다.

[0463] **실시예 2: 5-아미노-1-[(1R*,2R*)-2-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0464] 

[0465] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(1R*,2R*)-2-하이드록시사이클로펜틸]피라졸-4-카보니트릴

[0466] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 (1R*,2R*)-2-히드라지노사이클로펜타놀 (0.38 mmol)을 반응시켜 표제 화합물 (0.38 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.82 min, m/z 349.1 $[M+2]^+$

[0467] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(1*R**,2*R**)-2-하이드록시사이클로펜틸]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

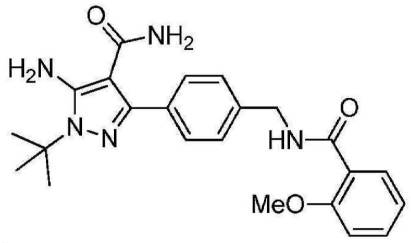
[0468] 일반적인 절차 C에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(1R*,2R*)-2-하이드록시사이클로펜틸]피라졸-4-카보니트릴 (0.12 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.13 mmol)로 표제 화합물 (0.11 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 432.2 $[M+H]^+$

[0469] 5-아미노-1-[(1*R**,2*R**)-2-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0470] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(1*R**,2*R**)-2-하이드록시사이클로펜틸]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.10 mmol)로 표제 화합물 (0.05 mmol, 49% 수율)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.44 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.16 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$

[0471] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H).

[0472] **실시예 3: 5-아미노-1-*tert*-부틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0473] 

[0474] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-tert-부틸-피라졸-4-카보니트릴

[0475] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol) 및 *tert*-부틸하이드라진 하이드로클로라이드 (0.86 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.52 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.21 min, m/z 321.0 $[M+2]^+$

[0476] *N*-[[4-(5-아미노-1-*tert*-부틸-4-시아노-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

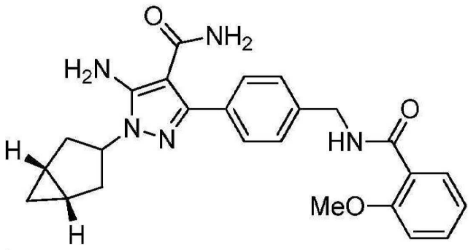
[0477] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-*tert*-부틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.24 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.21 mmol, 98% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.90 min, m/z 404.2 $[M+H]^+$

[0478] 5-아미노-1-*tert*-부틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0479] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-1-*tert*-부틸-4-시아노-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.74 mmol)로, 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z 422.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.57 min, m/z 422.3 $[M+H]^+$.

[0480] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[0481] **실시예 4: 5-아미노-1-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0482] 

[0483] 바이사이클로[3.1.0]헥산-3-온

[0484] 0 ℃로 냉각된 DCM (6 mL) 중 피리딘 (1.68 mmol) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (7.64 mmol)의 용액에, *시스*-바이사이클로[3.1.0]헥산-3-올 (5.09 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 그 다음 RT로 가온되도록 하고 밤새 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 흑색 잔류물을 더 많은 디에틸 에테르 (X 3)로 세정했다. 조합된 유기물을 그 다음 플로리실의 패드에 통과시키고 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물을 조물질 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.64-2.54 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 1H), -0.03- -0.08 (m, 1H).

[0485] *tert*-부틸 *N*-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐리덴아미노)카바메이트

[0486] 메탄올 (20 mL) 중 바이사이클로[3.1.0]헥산-3-온 (5.58 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (5.58 mmol)의 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 감압 하에서 농축했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 으로 켄칭하고, DCM (3 X 20mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (2.84 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.85-2.77 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 12H), 0.74-0.66 (m, 1H), -0.13- -0.18 (m, 1H).

[0487] 3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐하이드라진; 2,2,2-트리플루오로아세트산

[0488] 나트륨 시아노보로하이드라이드 (4.71 mmol)을 아세트산 (7 mL) 및 물 (7 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐리덴아미노)카바메이트 (4.76 mmol)의 교반 용액에 나누어서 첨가했다. 수득한 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반되도록 하고, 1 M NaOH (aq.)의 첨가로 중화하고, 그 다음 DCM (X2)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 중탄산나트륨의 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜, 조물질 *tert*-부틸 *N*-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐아미노)카바메이트 (4.71 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. 조 생성물을 DCM (4.5 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (58.77 mmol)을 DCM (4.5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐아미노)카바메이트 (4.71 mmol)의 교반 용액에 적가했다. 수득한 용액을 2시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (4.42 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다.

[0489] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.88-3.78 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.74 (dd, *J* = 14.9, 4.9 Hz, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 1H), 0.17-0.11 (m, 1H).

[0490] 5-아미노-1-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐)-3-(4-브로모페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0491] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.78 mmol) 및 3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐하이드라진; 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1.17 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.15 min, m/z 345.1 $[M+2]^+$

[0492] *N*-[[4-[5-아미노-1-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐)-4-시아노-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

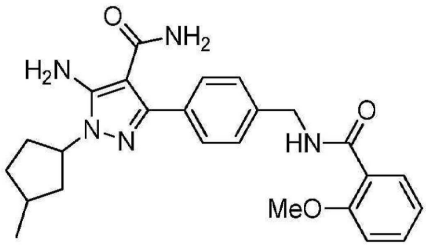
[0493] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-1-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐)-3-(4-브로모페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.21 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.21 mmol)로 표제 화합물 (0.23 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.86 min, m/z 428.2 $[M+H]^+$

[0494] 5-아미노-1-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0495] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-1-(3-바이사이클로[3.1.0]헥사닐)-4-시아노-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.21 mmol)로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제한 후 표제 화합물 (0.04 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 446.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.72 min, m/z 446.3 $[M+H]^+$

[0496] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.92 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H), 0.81 (q, *J* = 4.1 Hz, 1H), 0.66-0.54 (m, 1H).

[0497] **실시예 5: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-메틸사이클로펜틸)피라졸-4-카복사미드**

[0498] 

[0499] *tert*-부틸 *N*-[(3-메틸사이클로펜트-2-엔-1-일리덴)아미노]카바메이트

[0500] 메탄올 (59.4 mL) 중 3-메틸-2-사이클로펜텐-1-온 (10.40 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 카바제이트 (10.92 mmol)을 첨가하고 반응을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (12.18 mmol)을 첨가했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 5.98-5.93 (m, 1H), 3.26-3.05 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0501] (3-메틸사이클로펜틸)하이드라진

[0502] THF/MeOH (21 mL, 1:1) 중 *tert*-부틸 *N*-[-(3-메틸사이클로펜트-2-엔-1-일리덴)아미노]카바메이트 (10.40 mmol)의 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (12.50 mmol)을 부분씩 첨가했다. 반응을 질소 분위기 하에서 10분 동안 환류 하에서 가열하고 그 다음 RT로 냉각시켰다. 염화수소 (30.00 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을3시간 동안 환류 하에서 가열하고, RT로 냉각시키고 16시간 동안 교반했다. 반응을 여과하여 무기 불용성 물질을 제거하고 여과물을 감압 하에서 농축하고 톨루엔으로 공비증류했다 (X 3). 잔류물을 뜨거운 이소프로판올에 용해시키고, RT로 냉각시키고, 에테르로 희석하고 그 다음 0 ℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 표제 화합물 (6.50 mmol)을 첨가했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) (부분입체이성질체의 혼합물): 3.83-3.62 및 3.56-3.38 (m, 1H), 3.10-2.99 및 2.78-2.68 (m, 2H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.00-1.57 (m, 5H), 1.40-1.02 (m, 1H), 0.99 및 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0503] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-메틸사이클로펜틸)피라졸-4-카보니트릴

[0504] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 (3-메틸사이클로펜틸)하이드라진 (0.38 mmol)로, DCM 중 0-2% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물 (0.07 mmol)를 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.26 min, m/z 345.1 $[M]^+$

[0505] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-메틸사이클로펜틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

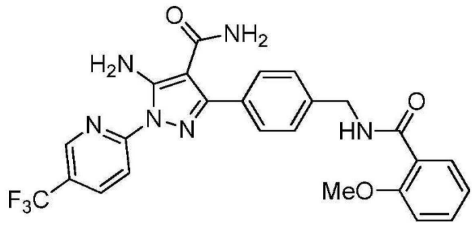
[0506] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-메틸사이클로펜틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.08 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.08 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물 (0.05 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.03 min, m/z 430.2 $[M+H]^+$

[0507] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-메틸사이클로펜틸)피라졸-4-카복사미드

[0508] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-메틸사이클로펜틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.08 mmol)로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제한 후 표제 화합물 (0.01 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.73 min, m/z 448.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.86 min, m/z 448.3 $[M+H]^+$

[0509] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) (부분입체이성질체의 혼합물): 8.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 0.5H), 2.17-2.05 (m, 1.5H), 2.01-1.92 (m, 2.5H), 1.85-1.75 (m, 0.5H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 0.5H), 1.21-1.11 (m, 0.5H), 1.02 (dd, *J* = 21.0, 6.6 Hz, 3H).

[0510] **실시예 6: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피라졸-4-카복사미드**

[0511] 

[0512] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피라졸-4-카보니트릴

[0513] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (80 mg, 0.30 mmol) 및 5-(트리플루오로메틸)피리드-2-일하이드라진 (0.30 mmol)로 표제 화합물 (0.30 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.27 min, m/z 408.1 $[M]^+$

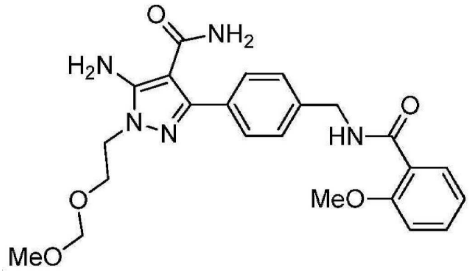
[0514] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0515] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피라졸-4-카보니트릴 (0.10 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.12 mmol)로 표제 화합물 (0.06 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성):2.03 min, m/z 493.3 $[M+H]^+$

[0516] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피라졸-4-카복사미드

[0517] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.06 mmol)로 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.85 min, m/z 511.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.19 min, m/z 511.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.90-8.86 (m, 1H), 8.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

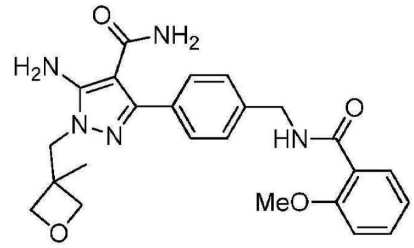
[0518] **실시예 7: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-(메톡시메톡시)에틸]피라졸-4-카복사미드**

[0519] 

[0520] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.26 mmol) 및 1-브로모-2-(메톡시메톡시)에탄 (0.39 mmol)의 혼합물로, 질량-기반 세미-분취 HPLC (중간 방법)으로

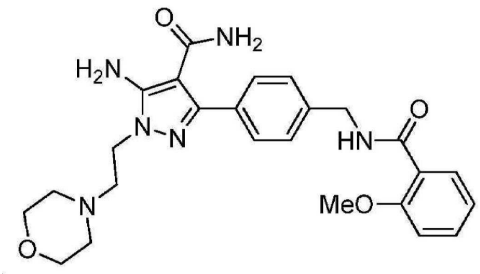
정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 454.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.10 min, m/z 454.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H).

[0521] **실시예 8: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]피라졸-4-카복사미드**

[0522] 

[0523] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.25 mmol) 및 3-(클로로메틸)-3-메틸옥세탄 (0.38 mmol)의 혼합물로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제한 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 450.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.11 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

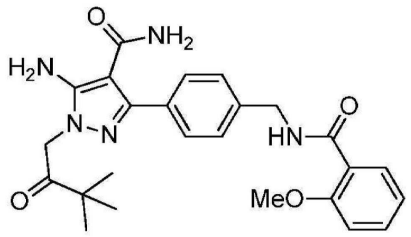
[0524] **실시예 9: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-모폴리노에틸)피라졸-4-카복사미드**

[0525] 

[0526] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-모폴리노에틸)피라졸-4-카복사미드

[0527] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.27 mmol) 및 *N*-클로로에틸모폴린 하이드로클로라이드 (0.41 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물 (0.04 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.20 min, m/z 479.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.51 min, m/z 479.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H).

[0528] **실시예 10: 5-아미노-1-(3,3-디메틸-2-옥소-부틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

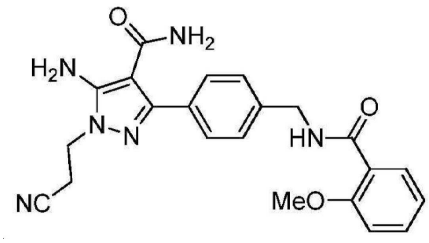


[0529]

[0530] 5-아미노-1-(3,3-디메틸-2-옥소-부틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0531] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.24 mmol) 및 1-브로모-3,3-디메틸부탄-2-온 (0.36 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물 (0.03 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.49 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

[0532] **실시예 11: 5-아미노-1-(2-시아노에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



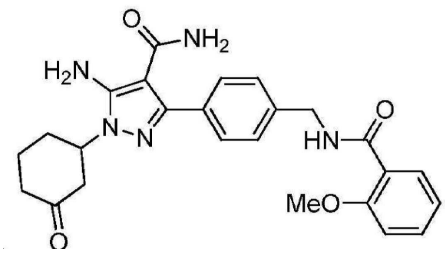
[0533]

[0534] 5-아미노-1-(2-시아노에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0535] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.25 mmol) 및 3-브로모프로피오니트릴 (0.37 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물 (0.07 mmol)을 얻었다.

[0536] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.37 min, m/z 419.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.02 min, m/z 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

[0537] **실시예 12: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드**



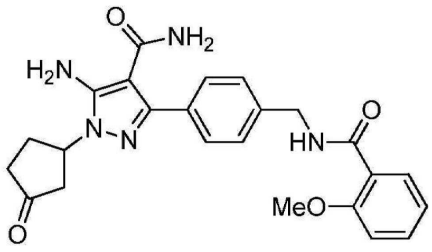
[0538]

[0539] MeCN (0.5 mL) 중 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (0.82 mmol)의 용액을 MeCN (2 mL) 중 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.27 mmol)의 용액에 천천히 첨가했다. 반응을 rt에서 15분 동안 교반한 후, 사이클로헥스-2-에논 (0.55 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 물을 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.15 mmol)을 옅은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 462.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS

(ES$^+$, 장산성): 3.00 min, m/z 462.3 $[M+H]^+$.

[0540] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H) 1.29-1.06 (m, 1H).

[0541] **실시예 13: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소사이클로펜틸)피라졸-4-카복사미드**

[0542] 

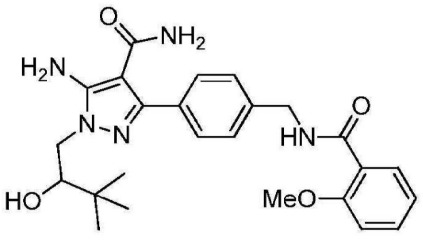
[0543] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소사이클로펜틸)피라졸-4-카복사미드

[0544] 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (0.14 mmol)을 MeCN (0.54 mL) 중 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.27 mmol) 및 2-사이클로펜테논 (0.33 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2일 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 DCM 중 0-3.5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피, 이어서 0.1% 포름산 함유 물 첨가제 중 20-40% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (0.04 mmol, 14% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.44 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$.

[0545] UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.09 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$.

[0546] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76-8.69 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H).

[0547] **실시예 14: 5-아미노-1-(2-하이드록시-3,3-디메틸-부틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

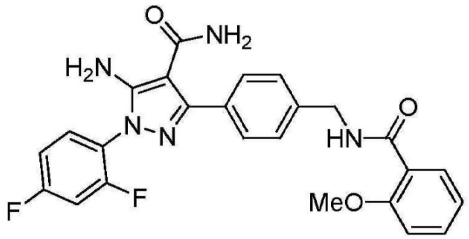
[0548] 

[0549] 5-아미노-1-(2-하이드록시-3,3-디메틸-부틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0550] MeOH (1 mL) 중 5-아미노-1-(3,3-디메틸-2-옥소-부틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 용액 (0.07 mmol)을 MeOH (1 mL) 중 나트륨 보로하이드라이드 (0.07 mmol) 용액의 용액에 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 그 다음 DCM로 희석했다. 포화된 aq. Na_2CO_3 용액을 그 다음 첨가하고, 혼합물을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.03 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.62 min, m/z 466.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.49 min, m/z 466.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.10 (d, J

= 5.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 14.3, 1.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

[0551] **실시예 15: 5-아미노-1-(2,4-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0552]

[0553] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0554] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.30 mmol) 및 2,4-디플루오로페닐하이드라진 하이드로클로라이드 (0.30 mmol)로 표제 화합물 (0.22 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.99 min, m/z 375.1 $[M]^+$

[0555] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,4-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

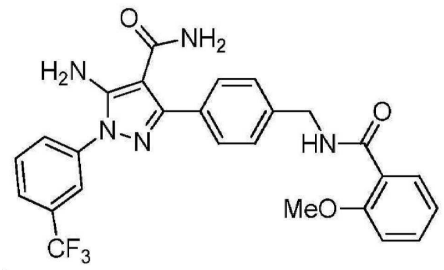
[0556] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.11 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.19 mmol)로 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.73 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$

[0557] 5-아미노-1-(2,4-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0558] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,4-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.10 mmol)로 표제 화합물 (0.05 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다.

[0559] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.58 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0560] **실시예 16: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0561]

[0562] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸-4-카보니트릴

[0563] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 [3-(트리플루오로메틸)페닐]하이드라진 하이드로클로라이드 (0.38 mmol)로 표제 화합물 (0.31 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.18 min, m/z 407.1 $[M]^+$

[0564] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸-4-카복사미드

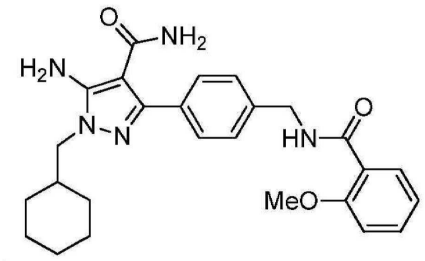
[0565] 일반적인 절차 니트릴 가수분해, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸-4-카보니트릴 (0.12 mmol)로 표제 화합물 조물질 (0.12 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.93 min,

m/z 425.0 $[M]^+$

[0566] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸-4-카복사미드

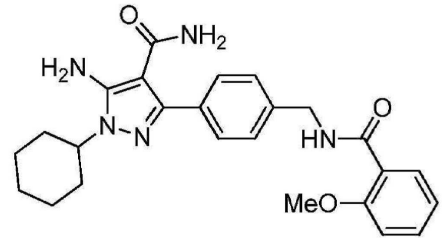
[0567] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸-4-카복사미드 (0.12 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.18 mmol)로 표제 화합물 (0.08 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.79 min, m/z 510.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.06 min, m/z 510.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)

[0568] **실시예 17: 5-아미노-1-(사이클로헥실메틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0569] 

[0570] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.26 mmol) 및 (브로모메틸)사이클로헥산 (0.39 mmol)의 혼합물로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제한 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 462.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.88 min, m/z 462.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 5H), 1.27-1.09 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H).

[0571] **실시예 18: 5-아미노-1-사이클로헥실-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0572] 

[0573] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로헥실-피라졸-4-카보니트릴

[0574] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol) 및 사이클로헥실하이드라진하이드로클로라이드 (0.91 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.65 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.11 min, m/z 347.1 $[M+2]^+$

[0575] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로헥실-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

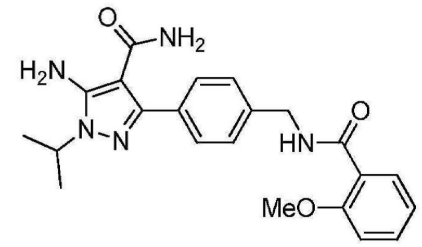
[0576] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로헥실-피라졸-4-카보니트릴 (0.64 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.70 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.59 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.81 min, m/z 430.3 $[M+H]^+$

[0577] 5-아미노-1-사이클로헥실-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0578] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로헥실-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.58 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.32 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.59 min, m/z 448.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.63 min, m/z 448.3 $[M+H]^+$.

[0579] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.45-1.29 (m, 2H).

[0580] **실시예 19: 5-아미노-1-이소프로필-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0581] 

[0582] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-이소프로필-피라졸-4-카보니트릴

[0583] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 이소프로필하이드라진 (0.46 mmol)로, DCM 중 0-2% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.27 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.96 min, m/z 307.1 $[M+2]^+$

[0584] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-이소프로필-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

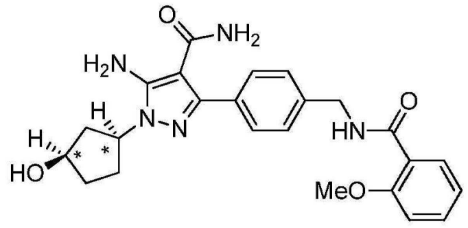
[0585] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-이소프로필-피라졸-4-카보니트릴 (0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.19 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.73 min, m/z 390.2 $[M+H]^+$

[0586] 5-아미노-1-이소프로필-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0587] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-이소프로필-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.19 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.46 min, m/z 408.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.23 min, m/z 408.3 $[M+H]^+$.

[0588] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.47 (quint, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0589] **실시예 20: 5-아미노-1-[(1*S**,3*R**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

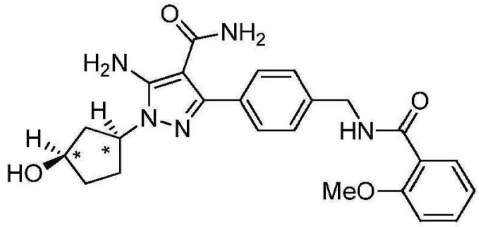


[0590]

[0591] 5-아미노-1-[(1*S**,3*R**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0592] 나트륨 보로하이드라이드 (0.20 mmol)을0 ℃로 냉각된 메탄올 (1 mL) 중 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소사이클로펜틸)피라졸-4-카복사미드 (0.18 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 rt에서 30분 동안 교반하고, 염화암모늄의 포화 용액으로 켄칭하고 분할했다. 수성층을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 0.1% 포름산 함유 물 첨가제 중 20-40% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 추가로 정제하여 표제 화합물 (0.08 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.38 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.04 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (quint, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H)

[0593] **실시예 21: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드**



[0594]

[0595] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴

[0596] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 하이드라진 (물 중 70% wt, 0.46 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.27 mmol)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 방법 1): 5.80 min, m/z 345.0 $[M]^+$

[0597] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

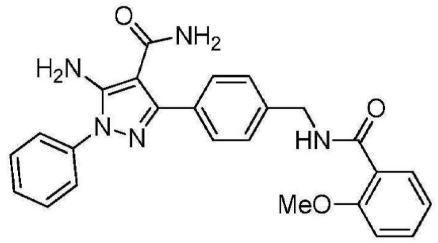
[0598] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.29 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.38 mmol)로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.17 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 방법 1): 5.01 min, m/z 430.2 $[M+H]^+$

[0599] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드

[0600] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.16 mmol)로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.54 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.22 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07-

7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.95 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)

[0601] **실시예 22: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-페닐-피라졸-4-카복사미드**



[0602]

[0603] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-페닐-피라졸-4-카보니트릴

[0604] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.35 mmol) 및 페닐하이드라진 (0.42 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-페닐-피라졸-4-카보니트릴 (0.28 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 2.04 min, m/z 339.1 $[M]^+$

[0605] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-페닐-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

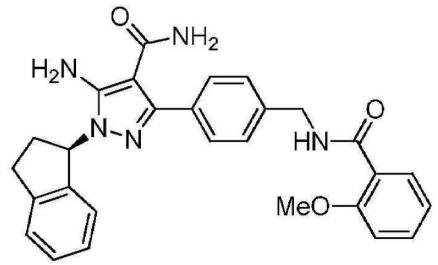
[0606] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-페닐-피라졸-4-카보니트릴 (0.12 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.19 mmol)로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.77 min, m/z 424.1 $[M+H]^+$

[0607] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-페닐-피라졸-4-카복사미드

[0608] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-페닐-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.07 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES+, 방법 1): 4.53 min, m/z 442.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.39 min, m/z 442.2 $[M+H]^+$

[0609] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.38 (m, 8H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

[0610] **실시예 23: 5-아미노-1-[(1*R*)-인단-1-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0611]

[0612] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(1*R*)-인단-1-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

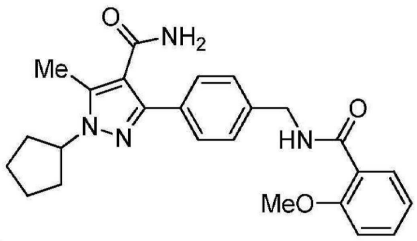
[0613] 무수 THF (2 mL) 중 *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (100 mg, 0.29 mmol), (*S*)-(+)-1-인다놀 (0.49 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.49 mmol)의 현탁액을 0 ℃로 냉각시켰다. 디이소프로필 아조디카복실레이트 (0.49 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하고 반응 혼합물을30분에 걸쳐 RT로 되돌리도록 하고 그 다음 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 진공 하에서. MeOH로 용출하는 SPE SCX 칼럼으로 추가로 정제하여 표제 화합물 (0.17 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.90 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$

[0614] 5-아미노-1-[(1*R*)-인단-1-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0615] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(1*R*)-인단-1-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.27 mmol)로 표제 화합물 (0.03 mmol) DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 482.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.77 min, m/z 482.3 $[M+H]^+$.

[0616] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H).

[0617] **실시예 24: 1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-메틸-피라졸-4-카복사미드**

[0618] 

[0619] 메틸 2-(4-브로모벤조일)-3-옥소-부타노에이트

[0620] N_2 하에서, 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (2.THF 중 2 M, 9.27 mmol)을 THF (44 mL) 중 메틸 아세토아세테이트 (9.27 mmol)의 용액에 0 ℃에서 첨가하고 그 다음 0 ℃에서 30분 동안 교반되도록 했다. 그 다음 4-브로모벤조일 염화물 (9.27 mmol)을 첨가하고 그 다음 rt에서 16시간 동안 교반되도록 했다. 나중에, 염화암모늄의 포화 용액으로 켄칭했다. 그 다음 수성층을 DCM (X3)로 추출하고, 유기물 조합하고, 소수성 프릿 상에서 여과하고 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 헵탄 중 0-15% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.99 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.88 min, m/z 299.0 $[M]^+$

[0621] 메틸 3-(4-브로모페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카복실레이트

[0622] 하이드라진 수화물 용액 (물 중 55-60%, 3.99 mmol)을 아세트산 (20 mL) 중 메틸 2-(4-브로모벤조일)-3-옥소-부타노에이트 (4.99 mmol)의 용액에 첨가했다. 나중에, rt에서 72시간 동안 교반되도록 하고 그 다음 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 나중에, 잔류물을 탄산나트륨의 포화 용액으로 염기화했다. 그 다음 수성층을 DCM (X3)로 추출하고, 추출물을 조합하고 소수성 프릿 상에서 여과했다. 나중에, DCM 중 0-6% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.21 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 296.9 $[M+2]^+$

[0623] 메틸 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-메틸-피라졸-4-카복실레이트

[0624] 탄산세슘 (3.00 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중 브로모사이클로펜탄 (2.40 mmol) 및 메틸 3-(4-브로모페닐)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-카복실레이트 (1.20 mmol)의 용액에 첨가했다. 나중에, 75 ℃에서 45분 동안 교반되도록 하고 그 다음 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 그 다음 잔류물을 EtOAc (50 mL에 현탁시키고). 나중에, 유기층을 물 (X2) 및 포화된 염수 용액 (X1)로 세정했다. 그 다음 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 헵탄 중 0-40% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.87 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.27 min, m/z 365.1 $[M+2]^+$

[0625] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-메틸-피라졸-4-카복실산

[0626] 수산화리튬 (2.75mmol)을 1,4-디옥산 (0.75 mL) 및 물 (0.75 mL) 중 메틸 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-

메틸-피라졸-4-카복실레이트 (0.28 mmol)의 용액에 첨가했다. 나중에, 80 ℃에서 16시간 동안 이어서 100 ℃에서 16시간 동안 교반되도록 했다. 반응 혼합물을 RT로 다시 냉각되도록 한 후, 반응 혼합물을 염산 (1M)로 pH3로 산성화했다. 그 다음 DCM (X3)로 추출하고, 소수성 프릿 상에서 여과하고 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 헵탄 중 0-20% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.28 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.00 min, m/z 351.1 $[M+2]^+$

[0627] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-*N*-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-5-메틸-피라졸-4-카복사미드

[0628] N_2 하에서, 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-메틸-피라졸-4-카복실산 (0.28 mmol), 2,4-디메톡시벤질아민 (0.33 mmol) 및 트리에틸아민 (0.41 mmol)을 THF (1.4 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 5분 동안 rt에서 교반되도록 한 후, 프로필포스폰산 무수물 (EtOAc 중 50 wt%, 0.41 mmol)의 용액을 첨가하고 반응을 rt에서 72시간 동안 교반했다. 그 다음 2,4-디메톡시벤질아민 (0.33 mmol), 트리에틸아민 (0.41 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물 (EtOAc 중 50 wt%, 0.41 mmol)의 용액을 첨가했다. 그 다음 반응을 rt에서 16시간 동안 교반되도록 했다. 그 다음 염화암모늄 (10mL)의 포화 용액 및 물 (10mL)을 첨가했다. 나중에, DCM (X3)을 사용하여 수성층을 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 소수성 프릿 상에서 여과하고, 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 헵탄 중 0-50% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 이어서 0.1% 포름산 함유 물 중 30-70% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.07 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.18 min, m/z 500.2 $[M+2]^+$

[0629] 사이클로펜틸-*N*-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-메틸-피라졸-4-카복사미드

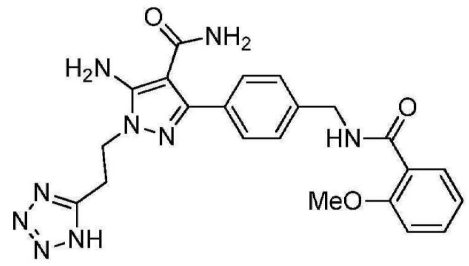
[0630] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-*N*-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-5-메틸-피라졸-4-카복사미드 (0.07 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.11 mmol)로, DCM 중 0-2.5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 이어서 0.1% 포름산 함유 물 중 20-70% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.04 min, m/z 583.4 $[M+H]^+$

[0631] 사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-메틸-피라졸-4-카복사미드

[0632] 0 ℃에서, 트리플루오로아세트산 (0.04 mmol)을 DCM (0.4 mL) 중 1-사이클로펜틸-*N*-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-메틸-피라졸-4-카복사미드 (0.04 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 48시간 동안 RT에서 교반했다. 그 다음 추가 부분의 트리플루오로아세트산 (0.04 mmol)을, 반응 혼합물을 RT에서 교반하면서 3일 동안 24시간마다 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 탄산나트륨의 포화 용액으로 염기화했다. 층을 분할하고 수성층을 DCM (X3)로 추출하고, 조합하고, 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가로, DCM 중 0-6% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피, 이어서 0.1% 포름산 함유 물 중 20-70% MeCN 첨가제로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 433.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.70 min, m/z 433.2 $[M+H]^+$.

[0633] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.71 (quint, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H)

[0634] **실시예 25: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-(1*H*-테트라졸-5-일)에틸]피라졸-4-카복사미드**



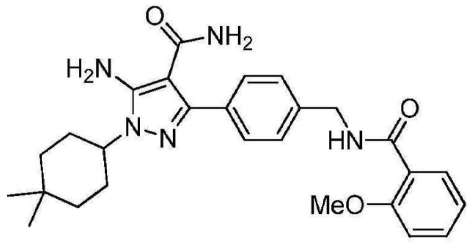
[0635]

[0636] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-(1*H*-테트라졸-5-일)에틸]피라졸-4-카복사미드

[0637] DMF (2 mL) 중 5-아미노-1-(2-시아노에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (0.27 mmol)의 용액에 아지드화나트륨 (0.28 mmol) 및 염화암모늄 (0.30 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 110 ℃로 가열시켰다. 추가로, 아지드화나트륨 (0.28 mmol) 및 염화암모늄 (0.30 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 110 ℃로 가열시키고, RT로 냉각시키고 진공 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.22 min, m/z 462.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.70 min, m/z 462.2 $[M+H]^+$.

[0638] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0639] **실시예 26: 5-아미노-1-(4,4-디메틸사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0640]

[0641] *tert*-부틸 *N*-[(4,4-디메틸사이클로헥실리덴)아미노]카바메이트

[0642] 일반적인 절차 E에 따라, 4,4-디메틸사이클로헥산온 (0.79 mmol)로 표제 화합물 (0.78 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.49 (br s, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 13H), 1.02 (s, 6H).

[0643] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디메틸사이클로헥실)피라졸-4-카보니트릴

[0644] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(4,4-디메틸사이클로헥실리덴)아미노]카바메이트 (0.78 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol)로 표제 화합물 (0.36 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.33 min, m/z 375.1 $[M+2]^+$

[0645] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디메틸사이클로헥실)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

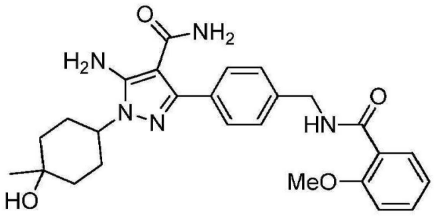
[0646] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디메틸사이클로헥실)피라졸-4-카보니트릴 (0.13 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.15 mmol)로 표제 화합물 (0.13 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.99 min, m/z 458.3 $[M+H]^+$

[0647] 5-아미노-1-(4,4-디메틸사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0648] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디메틸사이클로헥실)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡

시-벤즈아미드 (0.07 mmol)로, 0.1% 포름산 함유 물 첨가제 중 20-60% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 476.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.04 min, m/z 476.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.95 (s, 6H)

[0649] **실시예 27: 5-아미노-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0650] 

[0651] 8-메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올

[0652] 메틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 2.2 M, 2.82 mmol)의 용액을0 ℃로 냉각된 THF (5 mL) 중 1,4-사이클로헥산디온 모노에틸렌 아세탈 (2.56 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 수성 염화암모늄의 포화 용액으로 켄칭했다. 층을 DCM (20 mL) 및 물 (20 mL) 사이에서 분할시켰다. 수성층을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 상분리기 상에서 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (2.50 mmol,)을 맑은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.02-3.91 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (s, 1H)

[0653] 4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥산온

[0654] 일반적인 절차 J에 따라, THF (2.5 mL) 중 8-메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (2.50 mmol)로 표제 화합물 조물질 (2.50 mmol)을 갈색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.71-2.59 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)

[0655] *tert*-부틸 *N*-[(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실리덴)아미노]카바메이트

[0656] 일반적인 절차 E에 따라, 4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥산온 (2.50 mmol)로 표제 화합물 (1.36 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.21 min, m/z 243.1 $[M+H]^+$

[0657] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카보니트릴

[0658] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실리덴)아미노]카바메이트 (0.83 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.68 mmol)로, 헵탄 중 55% EtOAc 이어서 DCM 중 0-8% MeOH로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.43 mmol)을 황백색 분말로서 얻었고 표제 화합물 (이성질체 2, 0.09 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성; 이성질체 1): 1.65 min, m/z 375.0 $[M]^+$. UPLC-MS (ES^+, 단산성; 이성질체 2): 1.72 min, m/z 375.1 $[M]^+$

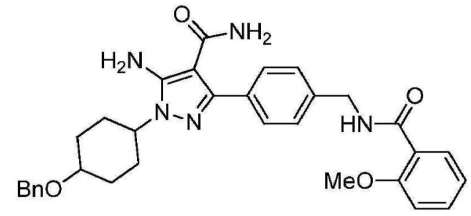
[0659] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드

[0660] 일반적인 절차 L에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카보니트릴 (이성질체 1) (50 mg, 0.13 mmol)로 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드 (44 mg, 0.11 mmol, 84%)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.35 min, m/z 394.9 $[M+2]^+$

[0661] 5-아미노-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0662] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드 (0.11 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.12 mmol)로 표제 화합물 (0.09 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.33 min, m/z 478.5 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.98 min, m/z 478.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)

[0663] **실시예 28: 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0664] 

[0665] 8-벤질옥시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸

[0666] N_2 하에서, 수소화나트륨, (광유 중 60% 분산, 1.90 mmol)을0 ℃에서 냉각된 THF (2.4 mL) 중1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (1.26 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음, 벤질 브로마이드 (1.90 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반되도록 하고, 염화암모늄의 포화 용액으로 켄칭하고 분할했다. 수성층을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 헵탄 중 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 화합물 (0.81 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.76 min, m/z 249.0 $[M+H]^+$

[0667] 4-벤질옥시사이클로헥산온

[0668] 일반적인 절차 J에 따라, 8-벤질옥시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸 (0.81 mmol)로 표제 화합물 조물질 (0.81 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.44-7.29 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H)

[0669] *tert*-부틸 *N*-[(4-벤질옥시사이클로헥실리덴)아미노]카바메이트

[0670] 일반적인 절차 E에 따라, 4-벤질옥시사이클로헥산온 (0.81 mmol)로 표제 화합물 (0.81 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 319.2 $[M+H]^+$

[0671] 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-(4-브로모페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0672] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 N-[(4-벤질옥시사이클로헥실리덴)아미노]카바메이트 (0.81 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.68 mmol)로 표제 화합물 (0.68 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, *시스/트랜스* 혼합물): 2.18 min 및 2.20 min, m/z 453.1 $[M+2]^+$

[0673] 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-(4-브로모페닐)피라졸-4-카복사미드

[0674] 일반적인 절차 L에 따라, 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-(4-브로모페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.13 mmol)로 표제 화합물 (0.13 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, *시스/트랜스* 혼합물): 1.91 min, m/z 471.0 $[M+2]^+$

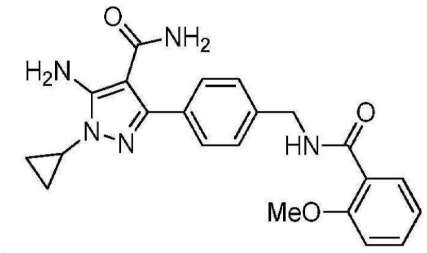
[0675] 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0676] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-(4-브로모페닐)피라졸-4-카복사미드 (0.13 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.15 mmol)로 부분입체이성질체의 혼

합물로서의 표제 화합물 (0.12 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.73 min, m/z 554.5 $[M+H]^+$, 1.77 min, m/z 554.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.02 min, m/z 554.3 $[M+H]^+$, 4.11 min, m/z 554.3 $[M+H]^+$.

[0677] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.31 (m, 9H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 0.5), 3.46-3.35 (m, 0.5H), 2.20-1.94 (m, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 1H)

[0678] **실시예 29: 5-아미노-1-사이클로프로필-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0679] 

[0680] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로프로필-피라졸-4-카보니트릴

[0681] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.46 mmol) 및 사이클로프로필하이드라진 하이드로클로라이드 (0.55 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.34 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.73 min, m/z 303.0 $[M]^+$

[0682] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로프로필-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

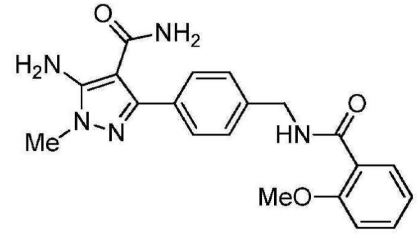
[0683] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로프로필-피라졸-4-카보니트릴 (0.32 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.45 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.34 mmol)을 조물질 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성):1.51 min, m/z 388.2 $[M+H]^+$

[0684] 5-아미노-1-사이클로프로필-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0685] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로프로필-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.32 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.15 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.32 min, m/z 406.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.95 min, m/z 406.3 $[M+H]^+$.

[0686] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.53-7.34 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 1.04-0.92 (m, 4H)

[0687] **실시예 30: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-메틸-피라졸-4-카복사미드**

[0688] 

[0689] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-메틸-피라졸-4-카보니트릴

[0690] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.14 mmol) 및 메틸하이드라진 (1.37 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 불가분의 레지오이성질체의 혼합물 표제 화합물 (0.47 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min 및 1.67 min, m/z 277.0 $[M]^+$

[0691] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-메틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

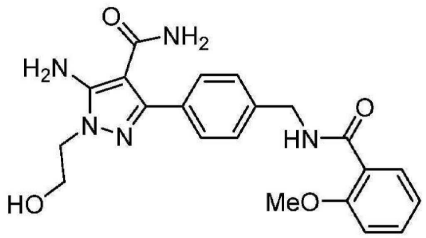
[0692] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-메틸-피라졸-4-카보니트릴 및 3-아미노-5-(4-브로모페닐)-1-메틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.43 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.37 mmol)의 혼합물로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.11 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 362.2 $[M+H]^+$

[0693] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-메틸-피라졸-4-카복사미드

[0694] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-메틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.09 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.24 min, m/z 380.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.76 min, m/z 380.2 $[M+H]^+$

[0695] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)

[0696] **실시예 31: 5-아미노-1-(2-하이드록시에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0697] 

[0698] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-카보니트릴

[0699] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.14 mmol) 및 2-하이드록시에틸하이드라진 (1.37 mmol)로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물 (0.40 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 307.0 $[M]^+$

[0700] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-하이드록시에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0701] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.35 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.49 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.22 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 392.1 $[M+H]^+$

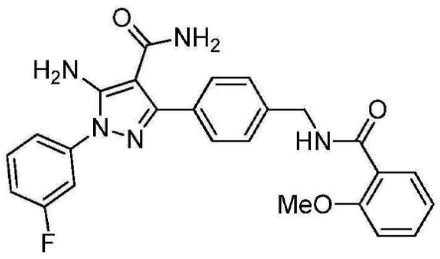
[0702] 5-아미노-1-(2-하이드록시에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0703] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-하이드록시에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.21 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.20 min, m/z 410.2

$[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.66 min, m/z 410.2 $[M+H]^+$.

[0704] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (q, J = 5.71 Hz, 2H).

[0705] **실시예 32: 5-아미노-1-(3-플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0706] 

[0707] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0708] 일반적인 절차 H에 따라, (3-플루오로페닐)하이드라지늄 염화물 (0.68 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.22 mmol, 38% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.97 min, m/z 357.1 $[M]^+$

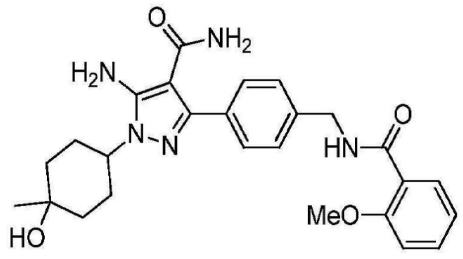
[0709] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0710] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.30 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 442.2 $[M+H]^+$

[0711] 5-아미노-1-(3-플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0712] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.05 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.52 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

[0713] **실시예 33: 5-아미노-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0714] 

[0715] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드

[0716] 일반적인 절차 L에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카보니트

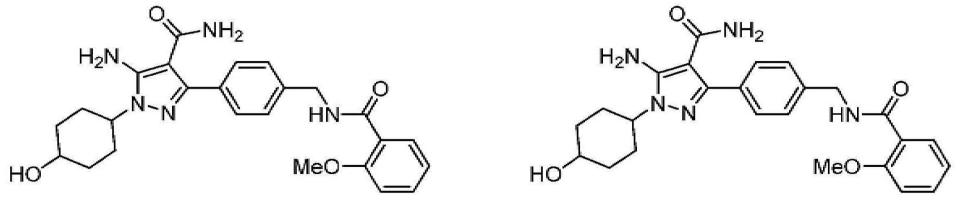
릴 (이성질체 2) (0.09 mmol)로 조 표제 화합물 (0.09 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.38 min, m/z 395.1 $[M+2]^+$

[0717] 5-아미노-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0718] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-하이드록시-4-메틸-사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드 (0.09 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.09 mmol)로 표제 화합물 (0.04 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.30 min, m/z 478.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.94 min, m/z 478.3 $[M+H]^+$.

[0719] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).

[0720] **실시예 34a : (이성질체 1) 및 34b (이성질체 2): 5-아미노-1-(4-하이드록시사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0721]

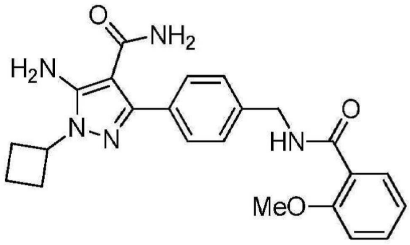
[0722] 5-아미노-1-(4-하이드록시사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0723] 팔라듐 (탄소 분말상 10 wt. %, 건조) (0.33 mmol)을 MeOH (1.3 mL) 중 5-아미노-1-(4-벤질옥시사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (0.13 mmol)의 용액에 첨가하고 암모늄 포르메이트 (0.40 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 암모늄 포르메이트 (1.34 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60 ℃에서 1시간 동안 교반했다. 아세트산 (0.5 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 60 ℃에서 추가 14시간 동안 교반되도록 하고, RT로 냉각시키고 Celite®의 플러그 상에서 여과했다. 플러그를DCM으로 세정하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 중탄산나트륨으 포화 용액으로 염기화하고 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 화합물 (이성질체 1, 0.02 mmol)을 백색 고형물로서 얻었고 표제 화합물 (이성질체 2, 0.09 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다.

[0724] UPLC-MS (ES^+, 단산성; 이성질체 1): 1.27 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성; 이성질체 1): 2.84 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) (이성질체 1): 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (br s, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H).

[0725] UPLC-MS (ES^+, 단산성; 이성질체 2): 1.26 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성; 이성질체 2): 2.82 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) (이성질체 2): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 2H).

[0726] **실시예 35: 5-아미노-1-사이클로부틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0727] 

[0728] *tert*-부틸 *N*-(사이클로부틸리덴아미노)카바메이트

[0729] 헵탄 (2 mL) 중 사이클로부탄온 (2.0 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 카바제이트 (2.2 mmol)을 첨가하고 반응을 가열 환류하고 2시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (2.0 mmol, 100% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z 185.0 $[M+H]^+$

[0730] 사이클로부틸하이드라진 하이드로클로라이드

[0731] *tert*-부틸 N-(사이클로부틸리덴아미노)카바메이트 (0.27 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고 디메틸설파이드 보란 (0.46 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 1시간 동안 교반했다. TLC가 개시 물질의 소비를 나타내자 마자, 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 염화수소-메탄올 용액 (7.6 mL)에 용해시키고, 반응을 가열 환류하고 밤새 교반했다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 (0.27 mmol)을 황색 검으로서 얻었고, 이를 임의의 추가 정제없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.66-3.54 (m, 1H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 2H).

[0732] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로부틸-피라졸-4-카보니트릴

[0733] 일반적인 절차 H에 따라, 사이클로부틸하이드라진 하이드로클로라이드 (0.25 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.21 mmol)로, 헵탄 중 20-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.14 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.95 min, m/z 317.0 $[M]^+$

[0734] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로부틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

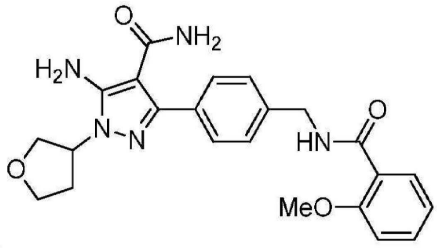
[0735] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로부틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.14 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.19mmol)로 표제 화합물 (0.13 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 402.2 $[M+H]^+$

[0736] 5-아미노-1-사이클로부틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0737] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로부틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.05 mmol)로 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.46 min, m/z 420.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.29 min, m/z 420.2 $[M+H]^+$

[0738] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.55 (d, J =6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H).

[0739] **실시예 36: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[0740] 

[0741] *tert*-부틸 *N*-테트라하이드로푸란-3-일리덴아미노]카바메이트

[0742] 에탄올 (2 mL) 중 디하이드로(3(2*H*)-푸라논 (1.95 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 카바제이트 (2.35 mmol)을 첨가하고 반응을 가열 환류하고 밤새 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (1.95 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, 이성질체의 혼합물): 7.25 (s, 0.75H), 7.12 (s, 0.25 H), 4.34 (t, *J* = 1.2 Hz, 1.5H), 4.24 (t, *J* = 1.2 Hz, 0.5H), 4.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 4.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 2.78 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 0.5H), 2.48 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1.5H), 1.54 (s, 7.5H), 1.53 (s, 1.5H).

[0743] 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드

[0744] *tert*-부틸 *N*-[테트라하이드로푸란-3-일리덴아미노]카바메이트 (0.25 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고 디메틸설파이드 보란 (0.42 mmol)을 첨가했다. 반응을, TLC가 개시 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 rt에서 1시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 MeOH 중 염화수소 용액 (1.25 M, 6.99 mL)으로 용해시키고, 반응을 가열 환류하고 밤새 교반했다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 (0.25 mmol)을 황색 검으로서 얻었고, 이를 임의의 추가 정제없이 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.86-3.59 (m, 6H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H).

[0745] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[0746] 일반적인 절차 H에 따라, 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.23 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.19 mmol)로, 헵탄 중 20-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 333.1 $[M]^+$

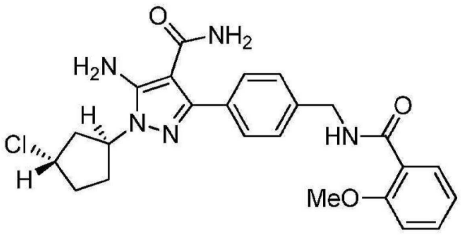
[0747] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0748] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.10 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.14 mmol)로 표제 화합물 (0.06 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.51 min, 418.2 m/z $[M+H]^+$

[0749] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[0750] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.06 mmol)로 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.32 min, m/z 458.2 $[M+Na]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.95 min, m/z 436.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, *J* =6.0 Hz, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H)

[0751] **실시예 37: 5-아미노-1-[(1*S**,3*S**)-3-클로로사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



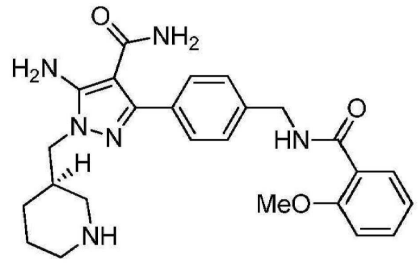
[0752]

[0753] 5-아미노-1-[(1*S**,3*S**)-3-클로로사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0754] 티오닐 염화물 (0.67 mmol)을0 ℃로 냉각된 DCM (3 mL) 중 5-아미노-1-[(1*S**,3*R**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (0.22 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응을 RT로 상승되도록 하고 이 온도에서 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 농축시키고 수득한 잔류물을 그 다음 0.1% 포름산 함유 물 첨가제 중 30-80% MeCN으로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.07 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58min, m/z 468.1 $[M]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.62 min, m/z 468.1 $[M]^+$.

[0755] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.29-8.20 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.46 (br.s, 2H), 5.15 (br.s, 2H) 4.80-4.70 (m, 3H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)

[0756] **실시예 38: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[[(3*R*)-3-피페리딜]메틸]피라졸-4-카복사미드**



[0757]

[0758] *tert*-부틸 (3*R*)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[0759] 건조 THF (10 mL) 중 (3*R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-3-카복실산 (0.87 mmol)의 교반 용액에 rt에서 보란 - 테트라하이드로푸란 (1:1, 2.62 mmol)을 적가했다. 반응을 4시간 동안 교반하고, 포화된 NH_4Cl 용액 (2 mL)으로 켄칭하고 분할했다. 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 표제 화합물 (0.84 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ):4.52-4.46 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.21 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 1H).

[0760] *tert*-부틸 (3*R*)-3-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[0761] 일반적인 절차 I에 따라, *tert*-부틸 (3*R*)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.84 mmol) 및 메탄설포닐 염화물 (0.88 mmol)로, 헵탄 중 0-50% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.58 mmol)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 316.1 $[M+Na]^+$

[0762] *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트

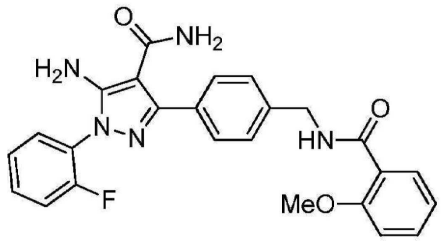
[0763] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.29 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.58 mmol)로, 실리카겔상 플래시

칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.19 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-2-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 레지오이성질체의 혼합물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 및 1.60 min, m/z 563.3 $[M+H]^+$

[0764] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[[(3*R*)-3-피페리딜]메틸]피라졸-4-카복사미드

[0765] *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트 (0.19 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-2-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트의 레지오이성질체의 혼합물을 DCM (5 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (4.7 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 MeOH로 취하고 MeOH 중 0-100% 1 N 암모니아로 용출하는 SPE SCX 카트리지를 통과시켰다. 질량-기반 세미-분취 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물 (0.02 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.10 min, m/z 463.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.41 min, m/z 463.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H).

[0766] **실시예 39: 5-아미노-1-(2-플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0767] 

[0768] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0769] 일반적인 절차 H에 따라, (2-플루오로페닐)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.68 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.29 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.88 min, m/z 357.1 $[M]^+$

[0770] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

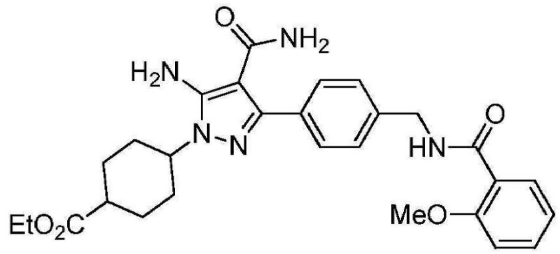
[0771] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.29 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.40 mmol)로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.23 mmol)을 적색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 442.1 $[M+H]^+$

[0772] 5-아미노-1-(2-플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0773] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.23 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.46 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.32 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.38 (t, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

[0774] **실시예 40: 에틸 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산**

카복실레이트



[0775]

[0776] 에틸 4-(*tert*-부톡시카보닐하이드라조노)사이클로헥산카복실레이트

[0777] 일반적인 절차 E에 따라, 에틸 4-옥소사이클로헥산카복실레이트 (3.14 mmol)로 표제 화합물 (2.96 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.52 min, m/z 285.1 $[M+H]^+$

[0778] 에틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0779] 일반적인 절차 O에 따라, 에틸 4-(*tert*-부톡시카보닐하이드라조노)사이클로헥산카복실레이트 (1.93 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.63 mmol)로 표제 화합물 (1.56 mmol, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.00 min, m/z 419.1 $[M+2]^+$, 2.06 min, m/z 419.1 $[M+2]^+$

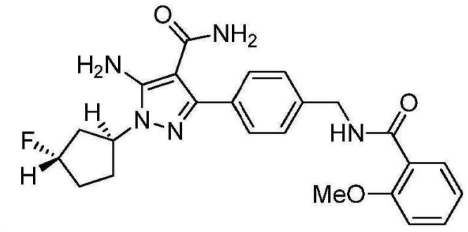
[0780] 에틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-카바모일-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0781] 일반적인 절차 L에 따라, 에틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (0.91 mmol)로 표제 화합물 (0.91 mmol, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.70 min, m/z 437.1 $[M+2]^+$, 1.72 min, m/z 437.1 $[M+2]^+$

[0782] 에틸 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0783] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.00 mmol) 및 에틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-카바모일-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (0.91 mmol)로 표제 화합물 (0.68 mmol, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, m/z 520.3 $[M+H]^+$, 1.59 min, m/z 520.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.63 min, m/z 520.3 $[M+H]^+$, 3.67 min, m/z 520.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) 8.73 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 0.8H), 6.33 (s, 1.2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.18-4.03 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.73-2.29 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.92-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 3H)

[0784] **실시예 41: 5-아미노-1-[(1*S**,3*S**)-3-플루오로사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0785]

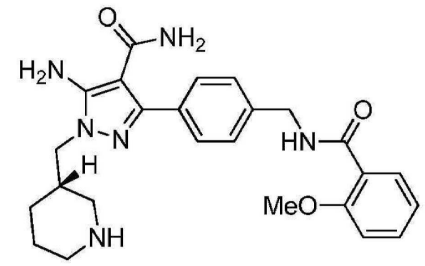
[0786] 5-아미노-1-[(1*S**,3*S**)-3-플루오로사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0787] (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (0.96 mmol)을-20 ℃로 냉각된 DCM (2 mL) 중 5-아미노-1-[(1*S**,3*R**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (0.24 mmol)의 용액에

적가했다. 반응 혼합물을 RT로 되돌리도록 하고 그 다음 추가 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 그 다음 포화된 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭했다. 수성층을 DCM로 추출했다. 유기층을 조합하고, 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 0.1% 포름산 함유 물 첨가제 중 30-80% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 추가로 정제하여 표제 화합물 (0.02 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.49 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.39 min, m/z 452.3 $[M+H]^+$.

[0788] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.8, 7.7, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 6.39 (br s, 2H), 5.32 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-1.79 (m, 6H)

[0789] **실시예 42: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[[(3*S*)-3-피페리딜]메틸]피라졸-4-카복사미드**

[0790] 

[0791] *tert*-부틸 (3*S*)-3-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[0792] 일반적인 절차 I에 따라, *tert*-부틸 (3*S*)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.82 mmol) 및 메탄설포닐 염화물 (0.86 mmol)로, 헵탄 중 0-50% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.72 mmol)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 316.1 $[M+Na]^+$

[0793] *tert*-부틸 (3*S*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트

[0794] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1*H*-피라졸-4-카복사미드 (0.23 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.47 mmol)로, 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-2-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트 (0.13 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다 레지오이성질체의 혼합물. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.59 및 1.60 min, m/z 563.3 $[M+H]^+$

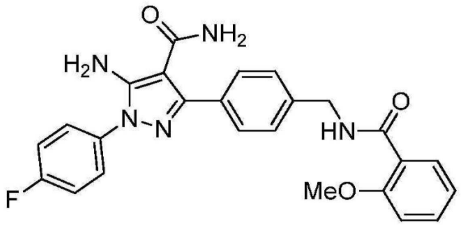
[0795] 3-아미노-5-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[[(3*S*)-3-피페리딜]메틸]피라졸-4-카복사미드 및 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[[(3*S*)-3-피페리딜]메틸]피라졸-4-카복사미드

[0796] *tert*-부틸 (3*S*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-2-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트 (0.13 mmol)을 DCM (5 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (3.3 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 밤새 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 MeOH로 취하고 MeOH 중 0-100% 1 M 암모니아로 용출하는 SPE SCX 카트리지를 통과시켰다. 레지오이성질체의 혼합물을 그 다음 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제하여 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[[(3*S*)-3-피페리딜]메틸]피라졸-4-카복사미드 (0.01 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.09 min, m/z 463.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.41 min, m/z 463.3 $[M+H]^+$

[0797] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.75 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.55 (d, *J* =5.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.69-

1.62 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H).

[0798] **실시예 43: 5-아미노-1-(4-플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0799] 

[0800] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0801] 일반적인 절차 H에 따라, 4-플루오로페닐)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.68 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.41 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.94 min, m/z 359.0 $[M+2]^+$

[0802] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4-플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

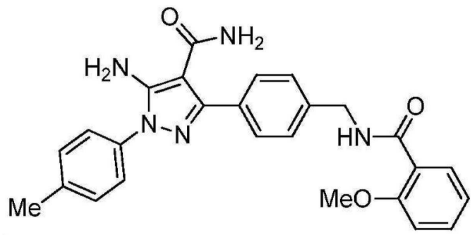
[0803] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.41 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.57 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.38 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성):1.69 min, m/z 442.2 $[M+H]^+$

[0804] 5-아미노-1-(4-플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0805] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4-플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.33 mmol)로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.52 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.45 min, m/z 460.3 $[M+H]^+$

[0806] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

[0807] **실시예 44: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(*p*-톨릴)피라졸-4-카복사미드**

[0808] 

[0809] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(*p*-톨릴)피라졸-4-카보니트릴

[0810] 일반적인 절차 H에 따라, *p*-톨릴하이드라진 하이드로클로라이드 (0.34 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.29 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.29 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.00 min, m/z 353.0 $[M]^+$

[0811] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(*p*-톨릴)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

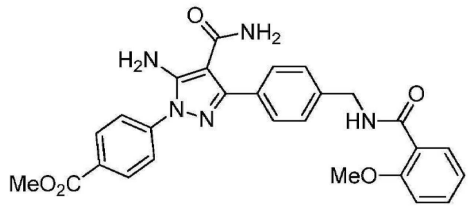
[0812] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.30 mmol) 및 5-아미

노-3-(4-브로모페닐)-1-(*p*-톨릴)피라졸-4-카보니트릴 (0.21 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.75 min, m/z 438.3 $[M+H]^+$

[0813] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(p-톨릴)피라졸-4-카복사미드

[0814] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(p-톨릴)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.09 mmol)로, 분취 HPLC로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.01 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.57 min, m/z 456.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.59 min, m/z 456.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0815] **실시예 45: 메틸 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]벤조에이트**

[0816] 

[0817] 메틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]벤조에이트

[0818] 일반적인 절차 H에 따라, 메틸 4-히드라지닐벤조에이트 하이드로클로라이드 (0.55 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.46 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.27 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.96 min, m/z 397.1 $[M]^+$

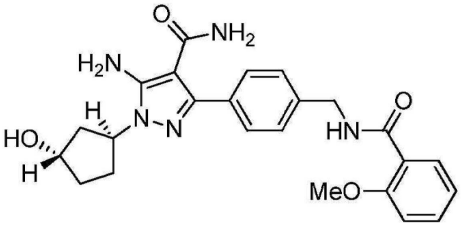
[0819] 메틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]벤조에이트

[0820] 일반적인 절차 K에 따라, 메틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]벤조에이트 (0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.38 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.20 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.70 min, 482.3 m/z $[M+H]^+$

[0821] 메틸 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]벤조에이트

[0822] 일반적인 절차 M에 따라, 메틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]벤조에이트 (0.20 mmol)로, 질량-기반 분취 HPLC로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.01 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 500.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.52 min, m/z 500.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.7 (s, 2H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[0823] **실시예 46: 5-아미노-1-[(1*S**,3*S**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0824]

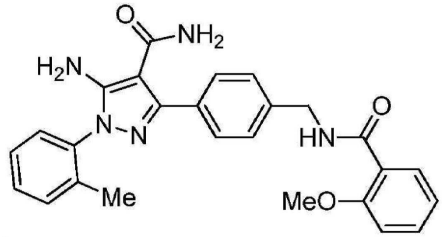
[0825] [(1*S**)-3-[(1*S**)-5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로펜틸] 2,2-디메틸프로파노에이트

[0826] THF (1.8 mL) 중 5-아미노-1-[(1*S**,3*R**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (160 mg, 0.36 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (0.71 mmol) 및 트리메틸아세트산 (0.53 mmol)을 첨가하고 0 ℃로 냉각시켰다. 디이소프로필 아조디카복실레이트 (0.71 mmol)을 그 다음 첨가하고 혼합물을 이 온도에서 15분 동안 교반한 후, RT로 상승되도록 하고 이 온도에서 48시간 동안 교반했다. 반응을 농축시키고 그 다음 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.18 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.73 min, 534.3 m/z $[M+H]^+$

[0827] 5-아미노-1-[(1*S**,3*S**)-3-하이드록시사이클로펜틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0828] THF (1 mL) 중 [(1*S**,3*S**)-3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로펜틸] 2,2-디메틸프로파노에이트 (0.22 mmol)의 용액에 수산화리튬 (1.79 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음4일 동안 80 ℃로 가열하고, 냉각시키고 DCM으로 희석하고 물로 분할했다. 혼합물을 상분리기에 통과시키고 수성층을 DCM로 몇 번 추출했다. 유기층을 조합하고 농축했다. 수득한 잔류물을 DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.05 mmol, 23% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.28 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.86 min, m/z 450.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 6.33 (br.s, 2H), 4.82 (quint, *J* = 8.1, 15.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)

[0829] **실시예 47: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(o-톨릴)피라졸-4-카복사미드**



[0830]

[0831] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(o-톨릴)피라졸-4-카보니트릴

[0832] 일반적인 절차 H에 따라, *o*-톨릴하이드라진 하이드로클로라이드 (0.68 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.53 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.94 min, m/z 355.0 $[M+2]^+$

[0833] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(*o*-톨릴)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0834] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.30 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(*o*-톨릴)피라졸-4-카보니트릴 (0.21 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카

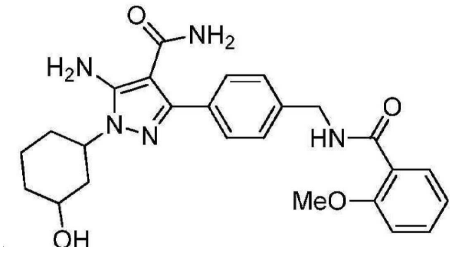
겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.19 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 438.3 $[M+H]^+$

[0835] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(o-톨릴)피라졸-4-카복사미드

[0836] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(*o*-톨릴)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.19 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 456.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.42 min, m/z 456.3 $[M+H]^+$.

[0837] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

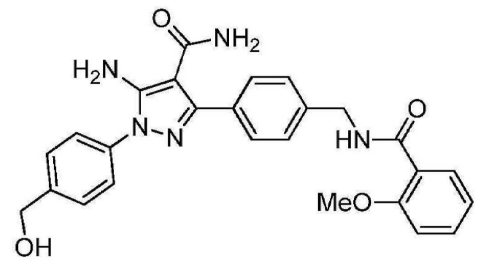
[0838] **실시예 48: 5-아미노-1-(3-하이드록시사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0839] 

[0840] 나트륨 보로하이드라이드 (836 mg, 22.10 mmol)을 0 ℃로 냉각된 MeOH (15 mL) 중 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소사이클로헥실)피라졸-4-카복사미드 (0.44 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응을 RT로 되돌리도록 하고 그 다음 가스 방출이 중단되면 14시간 동안 60 ℃로 가열했다. 반응을 0 ℃로 다시 냉각하고 더 많은 나트륨 보로하이드라이드 (22.1 mmol)을 첨가하고 반응을 60 ℃로 다시 가열했다. 혼합물을 그 다음 냉각시키고 염화암모늄으로 켄칭하고, 그 다음 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.30 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.90 min, m/z 464.3 $[M+H]^+$.

[0841] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.39-1.21 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 1H).

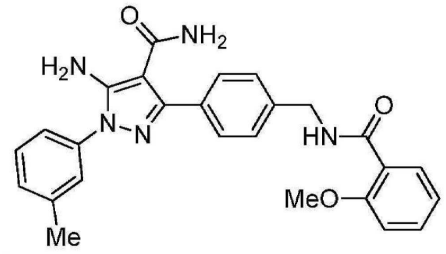
[0842] **실시예 49: 5-아미노-1-[4-(하이드록시메틸)페닐]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0843] 

[0844] THF (3 mL) 중 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]벤조산 (0.05 mmol)의 용액에 보란-디메틸설파이드 (0.24 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하고, 염

화암모늄 (1 mL)의 포화 용액의 첨가로 켄칭하고 분할했다. 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.01 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.31 min, m/z 472.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.95 min, m/z 472.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 4H), 3.90 (s, 3H).

[0845] **실시예 50: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(*m*-톨릴)피라졸-4-카복사미드**

[0846] 

[0847] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(*m*-톨릴)피라졸-4-카보니트릴

[0848] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.29 mmol) 및 *m*-톨릴하이드라진 (0.34 mmol)로, 헵탄 중 0-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.02 min, m/z 353.0 $[M]^+$

[0849] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(*m*-톨릴)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

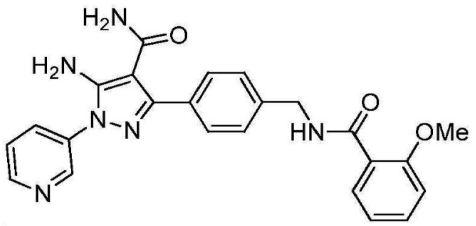
[0850] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.39 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(*m*-톨릴)피라졸-4-카보니트릴 (0.20 mmol)로, 헵탄 중 10-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.19 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.76 min, m/z 438.3 $[M+H]^+$

[0851] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(*m*-톨릴)피라졸-4-카복사미드

[0852] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(*m*-톨릴)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.19 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, m/z 456.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.59 min, m/z 456.3 $[M+H]^+$.

[0853] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 6H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0854] **실시예 51: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-피리딜)피라졸-4-카복사미드**

[0855] 

[0856] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카보니트릴

[0857] 트리에틸아민 없이 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.42 mmol) 및 3-피리딜하이드라진 (0.46 mmol)로 표제 화합물 (0.42 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성):

5.21 min, m/z 339.9 $[M]^+$

[0858] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

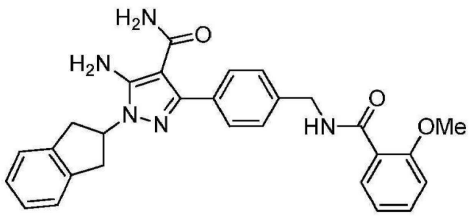
[0859] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카보니트릴 (0.42 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.46 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.30 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 4.44 min, m/z 425.1 $[M+H]^+$

[0860] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-피리딜)피라졸-4-카복사미드

[0861] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.14 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.29 min, m/z 443.4 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.86 min, m/z 443.1 $[M+H]^+$

[0862] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H) 7.03 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)

[0863] **실시예 52: 5-아미노-1-인단-2-일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0864] 

[0865] *tert*-부틸 *N*-(인단-2-일리덴아미노)카바메이트

[0866] 일반적인 절차 E에 따라, 2-인다논 (1.14 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (1.36 mmol)로, 헵탄 중 0-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.89 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 9.54 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0867] 인단-2-일하이드라진 하이드로클로라이드

[0868] *tert*-부틸 *N*-(인단-2-일리덴아미노)카바메이트 (0.89 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 1.52 mmol)을 첨가했다. 반응을, TLC가 개시 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하고 층을 분리했다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 조합된 유기 추출물 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 염화수소 용액 (MeOH 중 1.25 M, 9.04 mmol)로 용해시키고, 반응을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응을 감압 하에서 농축하여 조물질 인단-2-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.89 mmol)을 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 0.83 min, m/z 149.0 $[M-HCl+H]^+$

[0869] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-인단-2-일-피라졸-4-카보니트릴

[0870] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.68 mmol) 및 인단-2-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.82 mmol)로, 헵탄 중 0-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.45 mol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 2.09 min, m/z 381.1 $[M+2]^+$

[0871] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-인단-2-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

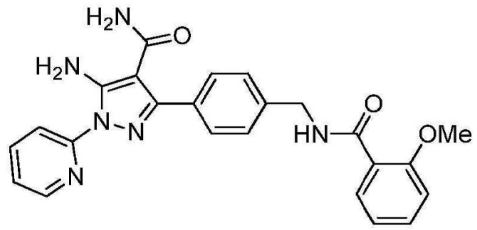
[0872] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-인단-2-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.45 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.63 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 벤즈아미드 (0.34 mol)을 황백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.27 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 16.1, 7.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 16.4, 8.7 Hz, 2H).

[0873] 5-아미노-1-인단-2-일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0874] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-인단-2-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.11 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.65 min, m/z 482.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.85 min, m/z 482.1 $[M+H]^+$

[0875] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 4H).

[0876] **실시예 53: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-피리딜)피라졸-4-카복사미드**

[0877] 

[0878] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-피리딜)피라졸-4-카보니트릴

[0879] 트리에틸아민 없이 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.24 mmol) 및 2-히드라지노피리딘 (1.36 mmol)로 표제 화합물 조물질 (1.24 mmol, 추정된 정량적)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.03 min, m/z 340.1 $[M]^+$

[0880] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0881] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-피리딜)피라졸-4-카보니트릴 (0.44 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.48 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.31 mmol, 70% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.77 min, m/z 425.1 $[M+H]^+$

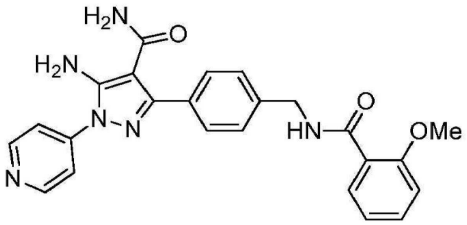
[0882] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-피리딜)피라졸-4-카복사미드

[0883] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.31 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 443.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.67 min, m/z 443.1 $[M+H]^+$

[0884] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91

(s, 3H).

[0885] **실시예 54: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(4-피리딜)피라졸-4-카복사미드**



[0886]

[0887] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-피리딜)피라졸-4-카보니트릴

[0888] 트리에틸아민 없이 일반적인 절차 H에 따라, 4-피리딜하이드라진 (1.44 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.31 mmol)로 표제 화합물 조물질 (1.31 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 4.66 min, m/z 341.9 $[M+2]^+$

[0889] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

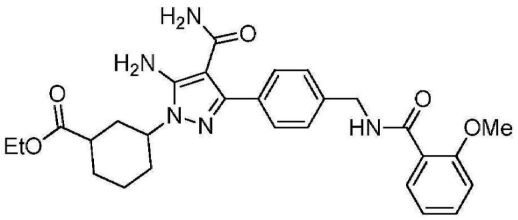
[0890] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-피리딜)피라졸-4-카보니트릴 (0.44 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.48 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.36 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.37 min, m/z 425.1 $[M+H]^+$

[0891] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(4-피리딜)피라졸-4-카복사미드

[0892] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.36 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.13 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.19 min, m/z 443.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.67 min, m/z 443.1 $[M+H]^+$.

[0893] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.69-8.67 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0894] **실시예 55: 에틸 3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1)**



[0895]

[0896] 에틸 3-(*tert*-부톡시카보닐하이드라조노)사이클로헥산카복실레이트

[0897] 일반적인 절차 E에 따라, 에틸 3-옥소사이클로헥산카복실레이트 (5.04 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (5.30 mmol)을 3시간 동안 RT에서 교반했다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 NH_4Cl의 포화 수용액로 세정했다. 유기층을 상분리기에 통과시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 조물질 (3.77 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 285.1 $[M+H]^+$

[0898] 에틸 3-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0899] 일반적인 절차 O에 따라, 에틸 3-(*tert*-부톡시카보닐하이드라조노)사이클로헥산카복실레이트 (3.77 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (3.04 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상

플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 1.47 mmol) 및 표제 화합물 (이성질체 2, 1.21 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 1):2.05 min, m/z 419.1$[M+2]^+$. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 2):2.11 min, m/z 419.1 $[M+2]^+$

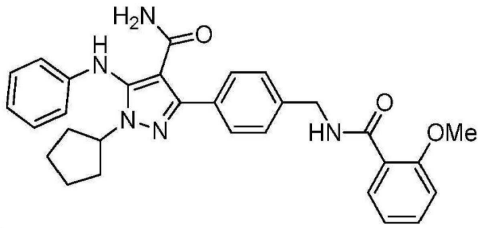
[0900] 에틸 3-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1)

[0901] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.11 mmol) 및 에틸 3-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1, 0.72 mmol)을 80 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 Celite®의 패드를 통해 여과하고 DCM으로 세정했다. 용액을 물로 희석하고 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기층을 상분리기에 통과시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 조물질 (이성질체 1, 0.72 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.83 min, m/z 502.3 $[M+H]^+$

[0902] 에틸 3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1)

[0903] 일반적인 절차 L에 따라, 에틸 3-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1, 0.30 mmol), 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.03 mmol, 10%)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 520.4 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.76 min, m/z 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J =7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.27 (br s, 2H), 4.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.93-1.43 (m, 6H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

[0904] **실시예 56: 5-아닐리노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[0905]

[0906] 5-아닐리노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[0907] DCM (1 mL) 중 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.15 mmol), 페닐붕산 (0.30 mmol) 및 구리(II) 아세테이트 (0.15 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (0.30 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 헵탄 중 20-60% EtOAc로 추출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.30 min, m/z 407.0 $[M]^+$

[0908] *N*-[[4-(5-아닐리노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0909] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아닐리노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.10 mmol)로, 헵탄 중 20-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.04 min, m/z 492.1 $[M+H]^+$

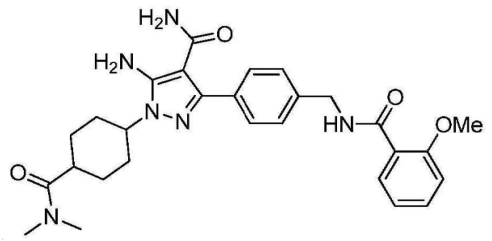
[0910] 5-아닐리노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0911] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아닐리노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.09 mmol)로, DCM 중 0-3% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.88 min, m/z 510.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS

(ES$^+$, 장산성): 4.47 min, m/z 510.2 $[M+H]^+$.

[0912] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22-7.09 (m, 4H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.01-1.76 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 2H).

[0913] **실시예 57:5-아미노-1-[4-(디메틸카바모일)사이클로헥실]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1, 실시예 57a, 및 2, 실시예 57b)**

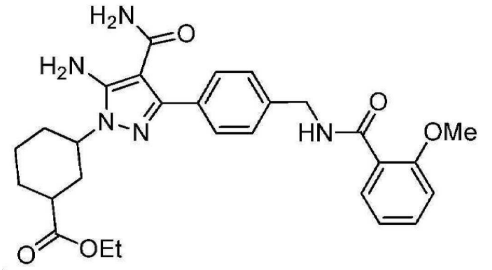
[0914] 

[0915] 5-아미노-1-[4-(디메틸카바모일)사이클로헥실]-3-[4-[[(2 메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0916] 프로필포스폰산 무수물의 용액 (EtOAc 중 50 wt%, 0.14 mmol)을 THF (0.50 mL) 중 디메틸아민 (THF 중 2 M, 0.92 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.27 mmol) 및 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실산 (0.09 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 40 ℃로 가열시키고 16시간 동안 교반했다. 추가의 디메틸아민 (THF 중 2 M, 0.92 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.27 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물 (EtOAc 중 50 wt%, 0.14 mmol)의 용액을 순차적으로 첨가하고 반응 혼합물을 40 ℃에서 48시간 동안 교반하고, 그 다음 RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물과 DCM 사이에서 분할시켰다. 수성층을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. DCM 중 0-8% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 화합물 (이성질체 1: 0.04 mmol, 42% 수율) 및 표제 화합물 (이성질체 2: 0.02 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성; 이성질체 1): 1.40 min, m/z 519.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성; 이성질체 1): 3.71 min, m/z 519.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ, 이성질체 1): 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H).

[0917] UPLC-MS (ES$^+$, 단산성; 이성질체 2): 1.37 min, m/z 519.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성; 이성질체 2): 3.67 min, m/z 519.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ, 이성질체 2): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H).

[0918] **실시예 58: 에틸 3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 2)**

[0919] 

[0920] 에틸 3-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

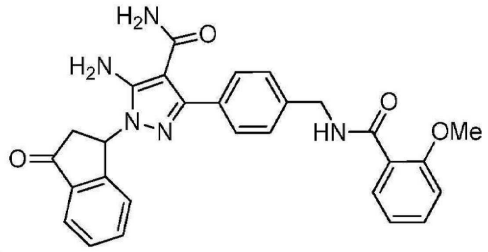
(이성질체 2)

[0921] 일반적인 절차 K에 따라, 에틸 3-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 2, 0.72 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.11 mmol)로 표제 화합물 조물질 (이성질체 2, 0.72 mmol, 추정된 정량적 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, m/z 502.3 $[M+H]^+$

[0922] 에틸 3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 2)

[0923] 일반적인 절차 L에 따라, 에틸 3-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 2, 0.30 mmol)로 DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (이성질체 2, 0.02 mmol, 6% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, m/z 520.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.23 min, m/z 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0924] **실시예 59: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소인단-1-일)피라졸-4-카복사미드**

[0925] 

[0926] *tert*-부틸 *N*-[(3-옥소인단-1-일리덴)아미노]카바메이트

[0927] 일반적인 절차 E에 따라, 1,3-인단디온 (1.37 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (1.44 mmol)로, 헵탄 중 10-50% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.86 mmol, 62% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 10.19 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0928] *tert*-부틸 *N*-[(3-옥소인단-1-일)아미노]카바메이트

[0929] 일반적인 절차 F에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(3-옥소인단-1-일리덴)아미노]카바메이트 (0.75 mmol)로 표제 화합물 조물질 (0.57 mmol)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 285.1 $[M+Na]^+$

[0930] [(3-옥소인단-1-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[0931] DCM (5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(3-옥소인단-1-일)아미노]카바메이트 (0.57 mmol)의 용액에 TFA (60 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 조물질 (0.57 mmol)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.89-7.35 (m, 4H), 5.21-5.10 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H)

[0932] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-옥소인단-1-일)피라졸-4-카보니트릴

[0933] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.46 mmol) 및 [(3-옥소인단-1-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (0.10 mmol)로, 헵탄 중 0-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.84 min, m/z 394.9 $[M+2]^+$

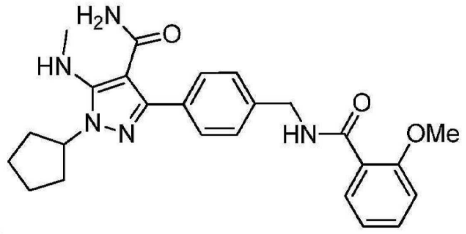
[0934] N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-옥소인단-1-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0935] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-옥소인단-1-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.1 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.13 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성):1.63 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$

[0936] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-옥소인단-1-일)피라졸-4-카복사미드

[0937] 일반적인 절차 L에 따라, N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-옥소인단-1-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.03 mmol)로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제한 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-CMS (ES^+, 단산성): 1.47 min, m/z 496.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.74 min, m/z 496.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.20 (dd, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 18.5, 7.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 18.6, 3.4 Hz, 1H).

[0938] **실시예 60: 1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)피라졸-4-카복사미드**

[0939] 

[0940] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(메틸렌아미노)피라졸-4-카보니트릴

[0941] MeOH (3 mL)에 용해된 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol)의 용액에 파라포름알데하이드 (0.91 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt%, 1.81 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 16시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 그 다음 DCM과 물 사이에서 분할시켰다. 수성층을 DCM (X3)로 추출하고, 조합된 유기층을 소수성 프릿에 통과시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 조물질 (0.30 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.09 min, m/z 377.0 $[M+MeOH+2]^+$

[0942] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(메틸아미노)피라졸-4-카보니트릴

[0943] MeOH (3 mL) 중 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(메틸렌아미노)피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol)의 용액에 0 ℃에서 나트륨 보로하이드라이드 (3.02 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 72시간 동안 교반했다. 그 다음 그것을 주의하여 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭했다. 수성층을 그 다음 DCM (X3)로 추출하고, 조합된 유기층을 소수성 프릿에 통과시키고 감압 하에서 농축했다. 헵탄 중 20-60% EtOAc로 추출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.20 mmol,)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.14 min, m/z 347.0 $[M+2]^+$

[0944] N-[[4-[4-시아노-1-사이클로펜틸-5-(메틸아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

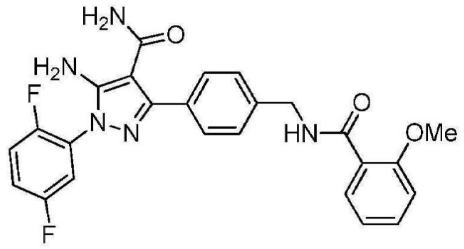
[0945] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(메틸아미노)피라졸-4-카보니트릴 (0.20 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.22 mmol)로, 헵탄 중 20-60% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.11 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.85 min, m/z 430.1 $[M+H]^+$

[0946] 사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)피라졸-4-카복사미드

[0947] 일반적인 절차 L에 따라, N-[[4-[4-시아노-1-사이클로펜틸-5-(메틸아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.11 mmol)로, DCM 중 0-4% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 및 0.1% 포름산

함유 물 중 20-70% MeCN로 용출하는 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 448.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.30 min, m/z 448.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H).

[0948] **실시예 61: 5-아미노-1-(2,5-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0949] 

[0950] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,5-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[0951] RT에서 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol) 및 (2,5-디플루오로페닐)하이드라진 (0.76 mmol)로, 헵탄 중 0-60% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.24 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.92 min, m/z 375.0 $[M]^+$

[0952] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,5-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

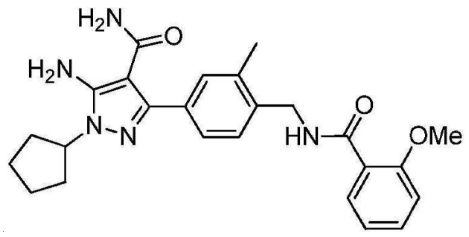
[0953] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,5-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.24 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.26 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.24 mmol)을 농황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 460.2 $[M+H]^+$

[0954] 5-아미노-1-(2,5-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0955] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,5-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.26 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.03 mmol, 10% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.42 min, m/z 478.3 $[M+H]^+$.

[0956] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 8H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0957] **실시예 62: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0958] 

[0959] *N*-[(4-브로모-2-메틸-페닐)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0960] THF (30 mL)에 용해된 4-브로모-2-메틸-벤조니트릴 (5.10 mmol)의 용액에, 0 ℃에서, 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (THF 중 1 M, 15.30 mmol)을 첨가했다. 용액을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, RT까지 가온시키고 18

시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH의 적가로 켄칭했다. 휘발성물질을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 NaOH (1 M) 및 EtOAc의 수용액으로 분할했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 조물질 4-브로모-2-메틸-페닐)메탄아민, 이것을 그 다음 THF (20 mL)에 용해시키고 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (15.29 mmol)을 첨가했다. 용액을 0 ℃로 냉각시킨 후, 2-메톡시벤조일 염화물 (5.61 mmol)을 첨가했다. 그 다음 그것을 0 ℃에서 20분 동안 교반한 후, 반응을 RT까지 가온시키고 16시간 동안 교반했다. 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하고, 워크업하고, (칼럼 크로마토그래피, 헵탄 중 0-30 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (2.49 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.85 min, m/z 336.1 $[M+2]^+$

[0961] 2-메톡시-*N*-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]벤즈아미드

[0962] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[(4-브로모-2-메틸-페닐)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (2.49 mmol)로 조 표제 화합물 (2.49 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.95 min, m/z 382.2 $[M+H]^+$

[0963] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)-2-메틸-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0964] 일반적인 절차 D에 따라, 2-메톡시-*N*-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]벤즈아미드 (2.04 mmol)로, (플래시 칼럼 크로마토그래피, 헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제한 후, 표제 화합물 (0.48 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 362.3 $[M+H]^+$

[0965] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-메틸-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

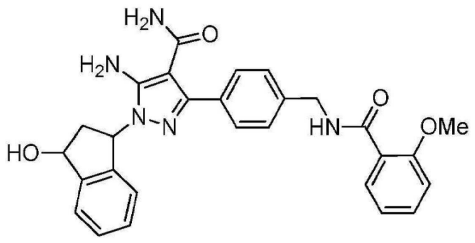
[0966] 탄산세슘 (0.63 mmol)을 DMF (5 mL) 중 *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)-2-메틸-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.48 mmol) 및 브로모사이클로펜탄 (0.53 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 반응을 16시간 동안 80 ℃로 가열했다. 워크업, 및 DCM 중 0-1% MeOH로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.15 mmol)을 수득했다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.81 min, m/z 430.1 $[M+H]^+$

[0967] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드

[0968] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-메틸-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.15 mmol)로, 헵탄 중 25-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.70 min, m/z 448.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.04 min, m/z 448.1 $[M+H]^+$.

[0969] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

[0970] **실시예 63: 5-아미노-1-(3-하이드록시인단-1-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0971] 

[0972] *tert*-부틸 *N*-[(3-하이드록시인단-1-일)아미노]카바메이트

[0973] *tert*-부틸 *N*-[(3-옥소인단-1-일리덴)아미노]카바메이트 (0.58 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 3.45 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 14시간 동안 교반했다. NH_4Cl의 포화 수용액을 첨가하고 워크업 및 농축 다음에, 표제 화합물을 수득하고, 조물질 (0.57 mmol)을 옅은 오렌지 고형물로

서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, m/z 287.0 $[M+Na]^+$

[0974] [(3-하이드록시인단-1-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[0975] DCM (5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(3-하이드록시인단-1-일)아미노]카바메이트 (0.57 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (57 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 농축하여 조물질 [(3-하이드록시인단-1-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (0.57 mmol)을 첨가했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.57-7.31 (m, 4H), 5.04-4.99 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H)

[0976] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-하이드록시인단-1-일)피라졸-4-카보니트릴

[0977] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.46 mmol) 및 [(3-하이드록시인단-1-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (0.55 mmol)로, 헵탄 중 0-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.28 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.87 min, 396.9 $[M+2]^+$

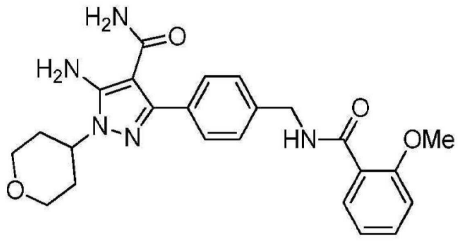
[0978] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-하이드록시인단-1-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0979] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-하이드록시인단-1-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.28 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.39 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.25 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성):1.75 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$

[0980] 5-아미노-1-(3-하이드록시인단-1-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[0981] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-하이드록시인단-1-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.10 mmol)로, 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제한 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPL-CMS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.68 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 6H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H)

[0982] **실시예 64: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**

[0983] 

[0984] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[0985] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.30 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.19 mmol, 72% 수율)을 농황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.51 min, m/z 432.3 $[M+H]^+$

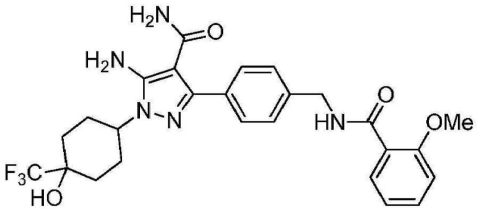
[0986] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[0987] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.33 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 이어서 MeOH로 용출하는 SPE SCX 카트리지로 정제한 후, 표제 화합물 (0.15 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS

(ES$^+$, 단산성): 1.56 min, m/z 450.1 [M+H]$^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.57 min, m/z 450.1 [M+H]$^+$

[0988] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H).

[0989] **실시예 65: 5-아미노-1-[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[0990] 

[0991] 8-(트리플루오로메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올

[0992] 무수 THF (20 mL) 중 1,4-사이클로헥산디온 모노에틸렌 아세탈 (6.40 mmol)의 용액에, 질소 분위기 하에서 0 ℃에서, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (12.8 mmol) 이어서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1.0 M, 13.4 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 25 ℃로 가온시키고 2시간 동안 교반했다. 포화된 수성 염화암모늄 용액 (10 mL)을 그 다음 첨가했다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (5.83 mmol)을 옅은 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.00-3.92 (m, 4H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H).

[0993] 4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산온

[0994] 아세톤 (29 mL) 중 8-(트리플루오로메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (5.84 mmol)의 용액에 염산 (4 M, 8.75 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간 동안 rt에서 교반하고, 워크업 및 정제 다음에, 표제 화합물 (5.12 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 6.26 (br s, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H).

[0995] *tert*-부틸 *N*-[[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실리덴]아미노]카바메이트

[0996] 일반적인 절차 E에 따라, 4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산온 (5.12 mmol)로 표제 화합물 (2.29 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 9.60 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0997] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]피라졸-4-카보니트릴

[0998] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실리덴]아미노]카바메이트 (2.29 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.89 mmol)로 표제 화합물 (0.12 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.94 min, m/z 430.9 [M+2]$^+$

[0999] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1000] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]피라졸-4-카보니트릴 (0.42 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.46 mmol)로 표제 화합물 (0.24 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.82 min, m/z 514.1 [M+H]$^+$

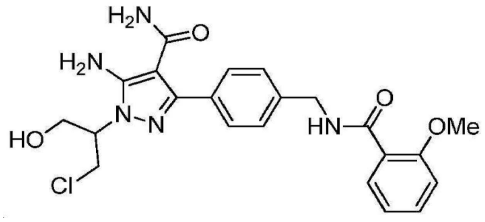
[1001] 5-아미노-1-[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라

졸-4-카복사미드

[1002] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.24 mmol)로 표제 화합물 (0.095 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 532.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.91 min, m/z 532.1 $[M+H]^+$

[1003] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.34 (br s, 2H), 5.86 (br s,1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H).

[1004] **실시예 66: 5-아미노-1-[1-(클로로메틸)-2-하이드록시-에틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1005] 

[1006] *tert*-부틸 *N*-(옥세탄-3-일리덴아미노)카바메이트

[1007] 일반적인 절차 E에 따라, 3-옥세타논 (6.94 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (7.29 mmol)로, 조물질을 헵탄으로 세정한 후, 표제 화합물 (4.51 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 10.25 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

[1008] *tert*-부틸 *N*-(옥세탄-3-일아미노)카바메이트

[1009] 일반적인 절차 F에 따라, *tert*-부틸 *N*-(옥세탄-3-일리덴아미노)카바메이트 (4.40 mmol)로 2 일 후, 표제 화합물 (3.84 mmol)을 무색 오일을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.38 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

[1010] 옥세탄-3-일하이드라진 하이드로클로라이드

[1011] 일반적인 절차 G에 따라, *tert*-부틸 *N*-(옥세탄-3-일아미노)카바메이트 (3.84 mmol)로 표제 화합물 (2.88 mmol)을 갈색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.81-3.71 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H)

[1012] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(클로로메틸)-2-하이드록시-에틸]피라졸-4-카보니트릴

[1013] 85 ℃에서 2시간 동안 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 옥세탄-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.46 mmol)로 표제 화합물 (0.21 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.76 min, m/z 357.1 $[M+2]^+$

[1014] *N*-[[4-[5-아미노-1-[1-(클로로메틸)-2-하이드록시-에틸]-4-시아노-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

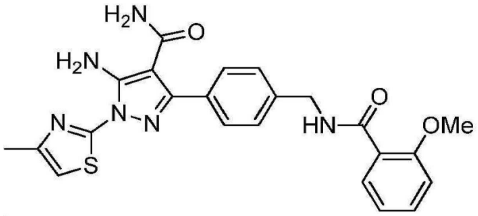
[1015] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(클로로메틸)-2-하이드록시-에틸]피라졸-4-카보니트릴 (0.20 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.28 mmol)로 표제 화합물 (0.13 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.50 min, m/z 440.2 $[M]^+$

[1016] 5-아미노-1-[1-(클로로메틸)-2-하이드록시-에틸]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1017] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-1-[1-(클로로메틸)-2-하이드록시-에틸]-4-시아노-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.11 mmol)로 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.33 min, m/z 458.2 $[M]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 2.98 min, m/z 458.2 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.11 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H).

[1018] **실시예 67: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(4-메틸티아졸-2-일)피라졸-4-카복사미드**



[1019]

[1020] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-메틸티아졸-2-일)피라졸-4-카보니트릴

[1021] 85 ℃에서 2시간 동안 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol) 및 (4-메틸티아졸-2-일)하이드라진 (0.91 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.32 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.78 min, m/z 362.0 $[M+2]^+$

[1022] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4-메틸티아졸-2-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

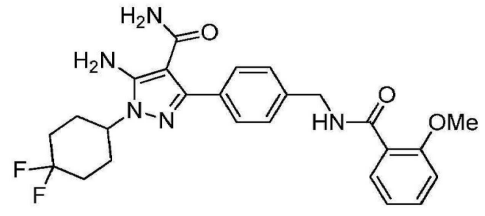
[1023] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4-메틸티아졸-2-일)피라졸-4-카보니트릴 (86 mg, 0.24 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (100 mg, 0.37 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.64 min, m/z 445.2 $[M+H]^+$

[1024] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(4-메틸티아졸-2-일)피라졸-4 카복사미드

[1025] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4-메틸티아졸-2-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.05 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.34 min, m/z 463.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.01 min, m/z 463.1 $[M+H]^+$

[1026] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.80-8.72 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.14 (d, J = 1.2 Hz, 3H)

[1027] **실시예 68: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1028]

[1029] (4,4-디플루오로사이클로헥실)하이드라진 하이드로클로라이드

[1030] 톨루엔 (20 mL) 중 4,4-디플루오로사이클로헥산올 (5.40 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (8.10 mmol) 및 디-tert-부틸아조디카복실레이트 (6.48 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 rt에서 질소 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 농축했다. MeOH (30 mL) 및 그 다음 염화수소 용액 (1,4-디옥산 중 4 M, 10.8 mL, 43.19 mmol)을 첨가하고 혼합물을 14시간 동안 RT에서 교반했다. 여과 후, 여과물을 농축시키고 EtOAc의 첨가로 표제 화합물 (3.52 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.11-3.05 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 2H)

[1031] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)피라졸-4-카보니트릴

[1032] 85 ℃에서 2시간 동안 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (133 mg, 0.51 mmol) 및 (4,4-디플루오로사이클로헥실)하이드라진 하이드로클로라이드 (113 mg, 0.61 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (114 mg, 0.30 mmol, 59% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.01 min, m/z 383.0 $[M+2]^+$

[1033] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

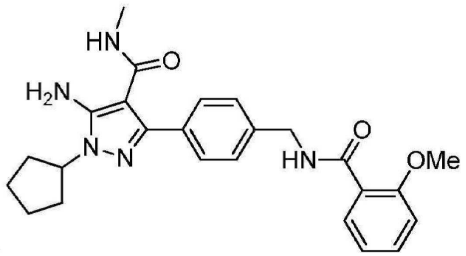
[1034] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.45 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.26 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.79 min, m/z 466.1 $[M+H]^+$

[1035] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1036] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (160 mg, 0.34 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.11 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 484.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.09 min, m/z 484.1 $[M+H]^+$

[1037] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.20-1.89 (m, 8H).

[1038] **실시예 69: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-*N*-메틸-피라졸-4-카복사미드**

[1039] 

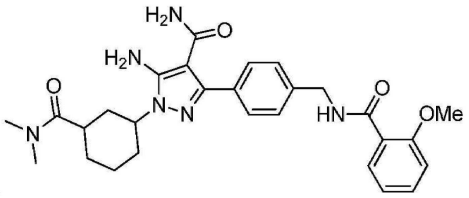
[1040] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복실산

[1041] THF (5 mL) 중 에틸 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복실레이트 (0.22 mmol), 수산화나트륨 (물 중 5 M, 1 mL, 5.00 mmol) 및 MeOH (3 mL)의 혼합물을 80 ℃에서 48시간 동안 교반했다. 혼합물을 그 다음 냉각시키고 MeOH을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을, 침전물이 관측될 때까지 0 ℃에서 염산 (6 M)로 중화했다. 수성층을 그 다음 추출하고, 농축 후, 조 표제 화합물 (0.20 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 4.87 min, m/z 435.2 $[M+H]^+$

[1042] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-*N*-메틸-피라졸-4-카복사미드

[1043] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복실산 (30 mg, 0.07 mmol)을 질소 하에서 DMF (3 mL)에 용해시켰다. HATU (34 mg, 0.09 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (36 μL, 0.21 mmol)을 rt에서 첨가하고 교반했다. 혼합물을 45분 동안 교반했다. 그 다음 메틸아민 (THF 중 2 M, 104 μL, 0.21 mmol)을 첨가하고 혼합물을 48시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.80 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.21 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.03-1.76 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H).

[1044] **실시예 70: 5-아미노-1-[3-(디메틸카바모일)사이클로헥실]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1)**



[1045]

[1046] 리튬-3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1)

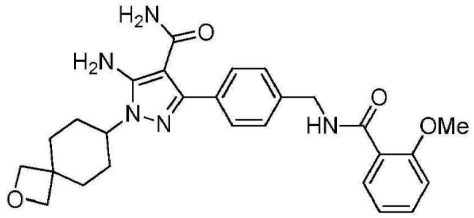
[1047] THF (1.5 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 에틸 3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1, 0.19 mmol)의 용액 중 수산화리튬 (9 mg, 0.39 mmol)의 현탁액을16시간 동안 60 ℃로 가열시켰다. 반응을 농축시켜 조 표제 화합물 (이성질체 1, 0.19 mmol)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 즉시 사용했다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 492.1 $[M+H]^+$

[1048] 5-아미노-1-[3-(디메틸카바모일)사이클로헥실]-3-[4-[[(2 메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1)

[1049] THF (2 mL) 중 리튬-3-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (이성질체 1, 95 mg, 0.19 mmol)을, 디메틸아민 용액 (THF 중 2 M, 0.05 mL, 0.96 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물 용액 (EtOAc 중 50 wt%, 0.34 mL, 0.57 mmol)와 함께 rt에서 48시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제 후, 표제 화합물을 수득하고, (이성질체 1, 0.03 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 519. 2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.87 min, m/z 519.2 $[M+H]^+$

[1050] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 7H).

[1051] **실시예 71: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)피라졸-4-카복사미드**



[1052]

[1053] *tert*-부틸 *N*-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일리덴아미노)카바메이트

[1054] 일반적인 절차 E에 따라, 2-옥사스피로[3.5]노난-7-온 (120 mg, 0.86 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (136 mg, 1.03 mmol)로 조물질, *tert*-부틸 *N*-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일리덴아미노)카바메이트 (0.86 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 9.58 (s, 1H), 4.33 (s, 4H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[1055] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)피라졸-4-카보니트릴

[1056] *tert*-부틸 *N*-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일리덴아미노)카바메이트 (0.85 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 0.73 mL, 1.45 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 2시간 동안 교반했다.

[1057] 휘발성물질을 농축시키고 잔류물을 DCM (5 mL)에 용해시키고, 이어서 TFA (0.88 mL, 4.27 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 rt에서 1시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 EtOH (10 mL)에 용해시켰다. 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.65 mmol) 및

트리에틸아민 (3.23 mmol)을 그 다음 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 80 ℃로 가열시키고, 그 다음 RT로 냉각시키고 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.30 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.96 min, m/z 386.9 $[M]^+$

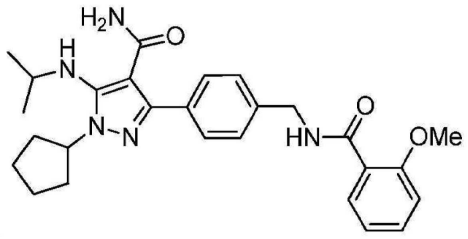
[1058] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1059] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.31 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, 472.2 m/z $[M+H]^+$

[1060] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)피라졸-4-카복사미드

[1061] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-옥사스피로[3.5]노난-7-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.24 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.65 min, m/z 490.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.89 min, m/z 490.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 2H).

[1062] **실시예 72: 1-사이클로펜틸-5-(이소프로필아미노)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1063] 

[1064] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(이소프로필아미노)피라졸-4-카보니트릴

[1065] DMF (10 mL) 중 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol), 탄산세슘 (0.91 mmol) 및 2-브로모프로판 (0.72 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 50 ℃로 가열시켰다. 워크업 및 정제 후, 표제 화합물 (0.13 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 2.45 min, m/z 375.0 $[M+2]^+$

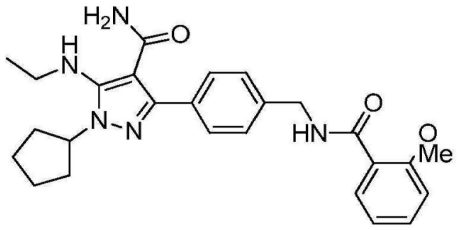
[1066] *N*-[[4-[4-시아노-1-사이클로펜틸-5-(이소프로필아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1067] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(이소프로필아미노)피라졸-4-카보니트릴 (0.13 mol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.12 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 2.18 min, m/z 458.2 $[M+H]^+$

[1068] 사이클로펜틸-5-(이소프로필아미노)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1069] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[4-시아노-1-사이클로펜틸-5-(이소프로필아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.12 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 4.99 min, m/z 476.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.06-1.79 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[1070] **실시예 73: 1-사이클로펜틸-5-(에틸아미노)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1071]

[1072] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(에틸아미노)피라졸-4-카보니트릴

[1073] DMF (5 mL) 중 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol) 및 탄산세슘 (295 mg, 0.91 mmol) 및 아이오도에탄 (0.36 mmol)의 혼합물을 rt에서 14시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제 후, 표제 화합물 (0.15 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 2.33 min, m/z 361.0 $[M+2]^+$

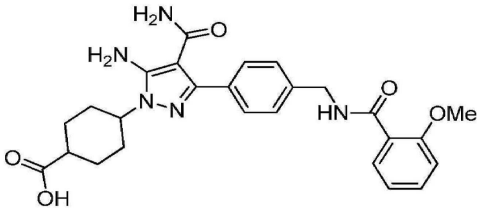
[1074] *N*-[[4-[4-시아노-1-사이클로펜틸-5-(에틸아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1075] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-5-(에틸아미노)피라졸-4-카보니트릴 (0.15 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.14 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 2.11 min, m/z 444.2 $[M+H]^+$

[1076] 사이클로펜틸-5-(에틸아미노)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1077] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[4-시아노-1-사이클로펜틸-5-(에틸아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 4.84 min, m/z 462.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1078] **실시예 74: 실시예 78: 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실산**

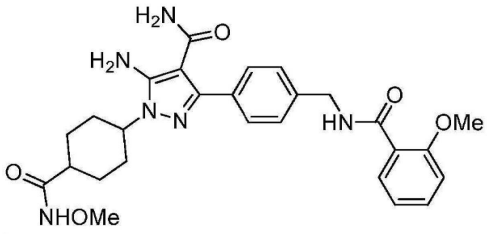


[1079]

[1080] 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실산

[1081] 수산화튬 (6.16 mmol)을 THF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트 (0.62 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16시간 동안 교반하고 그 다음 RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 염산 (1 M)로 ~pH 2로 산성화했다. 워크업 및 정제로 *시스 및 트랜스* 표제 화합물의 불가분의 혼합물 (0.39 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.32 min, m/z 492.3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.67 min, m/z 492.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) (시스/트랜스 혼합물): 12.1 (br s, 1H), 8.73 (t, *J* =5.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.40-6.25 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64-2.10 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.93-1.39 (m, 6H).

[1082] **실시예 75: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[4-(메톡시카바모일)사이클로헥실]피라졸-4-카복사미드**

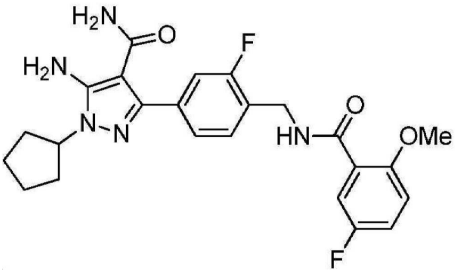


[1083]

[1084] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[4 (메톡시카바모일)사이클로헥실]피라졸-4-카복사미드

[1085] THF (1 mL) 중 프로필포스폰산 무수물 (EtOAc 중 50 wt%, 0.27 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.92 mmol), 메톡시아민 하이드로클로라이드 (0.22 mmol) 및 4-[5-아미노-4-카바모일-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]사이클로헥산카복실산 (0.18 mmol)의 용액을 80 ℃에서 16시간 동안 교반하고, RT로 냉각시켰다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 521.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.58 min, m/z 521.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ, *시스/트랜스* 혼합물): 11.02 (s, 0.45H), 10.95 (s, 0.55H), 8.78-8.70 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.36 (s, 0.90H), 6.30 (s, 1.10H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 0.45H), 2.12-1.92 (s, 2.55H), 1.92-1.49 (m, 6H).

[1086] **실시예 76: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1087]

[1088] (4-브로모-2-플루오로-페닐)메탄아민

[1089] THF (30 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (5.00 mmol)을 0 ℃로 냉각시켰다. 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (THF 중 1 M, 15.0 mL)을 적가했다. 용액을 0 ℃에서 20분 동안 교반한 후, 최대 RT로 되도록 하고 16시간 동안 교반했다. MeOH (30 mL)을 적가하고 용액을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 NaOH (1 M) 및 EtOAc의 수용액 사이에서 분할시켰다. 유기층을 워크업하여 표제 화합물 (5.00 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.42-7.27 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H).

[1090] *N*-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1091] THF (8 mL) 중 (4-브로모-2-플루오로-페닐)메탄아민 (5.00 mmol)의 용액을 THF (17 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시벤조산 (1.03 g, 6.04 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (5.22 mL, 30.0 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물 용액 (EtOAc 중 50 wt%, 4.46 mL, 7.50 mmol)의 혼합물에 적가했다. 반응을 80 ℃에서 4시간 동안 가열했다. 워크업 및 농축으로 표제 화합물 (3.18 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.98 min, m/z 357.9 $[M+2]^+$

[1092] 5-플루오로-*N*-[[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1093] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (3.34 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (3.30 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.14 min, m/z 404.0 $[M+H]^+$

[1094] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1095] 일반적인 절차 D에 따라, 5-플루오로-*N*-[[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (1.65 mmol) 및 5-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (1.34 mmol)로, 정제 후,

표제 화합물 (0.78 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 384.0 $[M+H]^+$

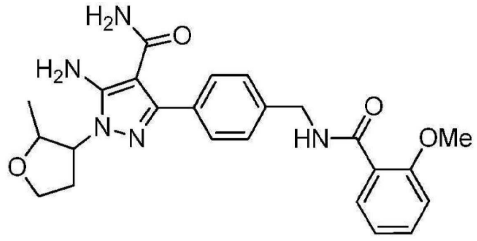
[1096] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1097] DMF (10 mL) 중 탄산세슘 (1.64 mmol), *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-*1H*-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (1.27 mmol) 및 브로모사이클로펜탄 (1.39 mmol)을 18시간 동안 80 ℃로 가열시켰다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (0.21 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.04 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$

[1098] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1099] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.11 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.93 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 5.12 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz,1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H).

[1100] **실시예 77: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1)**



[1101]

[1102] *tert*-부틸 *N*-[(2-메틸테트라하이드로푸란-3-일리덴)아미노]카바메이트

[1103] EtOH (25 mL) 중*tert*-부틸 카바제이트 (11.99 mmol) 및 2-메틸테트라하이드로-3-푸라논 (9.99 mmol)을 16시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 DCM으로 취하고, 물 및 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 연속으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (9.99 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.22 (s,1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (d, *J*= 6.4 Hz, 3H).

[1104] (2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)하이드라진

[1105] 일반적인 절차 T 및 U, *tert*-부틸 *N*-[(2-메틸테트라하이드로푸란-3-일리덴)아미노]카바메이트 (9.99 mmol)로, MeOH 중 NH_3의 1 M 용액 으로 용출하는 SPE SCX 카트리지로 정제한 후, (2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)하이드라진 (9.33 mmol)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.03-3.66 (m, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H).

[1106] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[1107] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.90 mmol) 및 (2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)하이드라진 (2.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물을 불가분의 부분입체이성질체의 혼합물 (600 mg, 1.73 mmol, 91% 수율)로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 부분입체이성질체의 혼합물): 2.02 min, m/z 349.0 $[M+2]^+$ 및 2.07 min, m/z 349.0 $[M+2]^+$

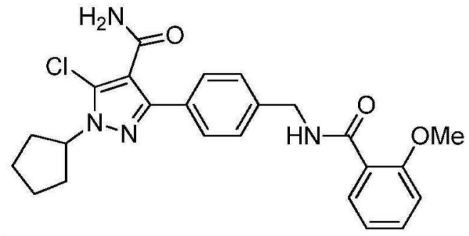
[1108] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1109] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.86 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.21 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.17 mmol) 및 (이성질체 2, 0.32 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 1): 1.98 min, m/z 432.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 2): 1.96 min, m/z 432.1 $[M+H]^+$

[1110] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1)

[1111] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (이성질체 1, 0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.09 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.03 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.49 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.43 (br s, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1112] **실시예 78: 5-클로로-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1113] 

[1114] 3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-5-올

[1115] EtOH (20 mL) 및 하이드라진 수화물 용액 (물 중 55-60%, 12.2 mmol) 중 에틸 3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 (12.2 mmol)의 용액을 40분 동안 RT에서 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 1시간 동안 환류에서 가열하고, 그 다음 RT로 냉각시키고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 조물질 (12.2 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, m/z 240.6 $[M+2]^+$

[1116] 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드

[1117] 인 옥시클로라이드 (29.3 mmol)에 질소 하에서 0 ℃에서 무수 DMF (1.0 mL)을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 그 다음 RT로 가온시키고 5분 동안 교반하고, 그 다음 3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-5-올 (4.18 mmol)을 반응 혼합물에 0 ℃에서 첨가했다. 첨가 후, 반응 혼합물을 85 ℃ 24시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 탄산칼륨 (20 mL)의 포화 용액으로 켄칭하고, EtOAc (3X20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (2.31 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.99 min, m/z 286.8 $[M+H]^+$

[1118] 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카브알데하이드

[1119] 일반적인 절차 N에 따라, 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1*H*-피라졸-4-카브알데하이드 (2.31 mmol), 탄산세슘 (4.62 mmol) 및 브로모사이클로펜탄 (3.47 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (1.35 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.49 min, m/z 354.9 $[M+H]^+$

[1120] 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복실산

[1121] 물 (5 mL) 중 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카브알데하이드 (0.46 mmol)의 현탁액에 칼륨 과망간산염 (0.91 mmol)을 RT에서 첨가했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 18시간 동안 가열하고 그 다음 RT로 냉각시키고, Celite® 를 통해 여과하고 물 및 EtOAc로 세정했다. 2개의 층을 분리하고 수성층을 HCl의 1 M 용액

으로 pH 1로 산성화했다. 수성층을 그 다음 EtOAc (3X20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 혼합물 표제 화합물 및 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1*H*-피라졸-4-카복실산 (1:2 비) (0.86 mmol)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용했다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.31 min, m/z 370.9 $[M+H]^+$

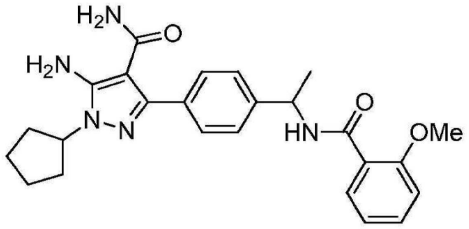
[1122] 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드

[1123] 티오닐 염화물 (4.30 mmol) 중 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복실산 및 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1*H*-피라졸-4-카복실산 (1:2 비) (0.86 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 1시간 동안 가열했다. 과잉의 티오닐 염화물을 감압 하에서 제거하여 갈색 오일을 얻었고, 이를 무수 DCM (1.9 mL)에 질소 하에서 0 ℃에서 빙욕으로 용해시켰다. 수산화암모늄 (물 중 30 wt%, 8.58 mmol)을 냉각된 반응 혼합물에 적가하고 그 다음 이것을 16시간 동안 RT로 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 DCM에서 희석하고 물로 세정했다. 수성층을 DCM (X3)로 추출하고 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 제거하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.24 min, m/z 369.9 $[M+H]^+$

[1124] 5-클로로-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1125] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-5-클로로-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (0.10 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (29 mg, 0.11 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.23 min, m/z 453.0 $[M]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 6.07 min, m/z 453.1 $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H),7.67 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H).

[1126] **실시예 79: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[1-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1127] 

[1128] *N*-[1-(4-브로모페닐)에틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1129] 무수 THF (30 mL) 및 2-메톡시벤조일 염화물 (7.22 mmol) 중 4-브로모-α-메틸벤질아민 (6.57 mmol) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (9.85 mmol)의 용액을 0 ℃에서 그 다음 RT로 되돌리도록 하고 15시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 암모늄 염화물 용액 (40 mL) 으로 켄칭하고, EtOAc (3X20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (2X30 mL), 포화된 염수 용액 (30 mL)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (6.19 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.96 min, m/z 336.1$[M+2]^+$

[1130] 2-메톡시-*N*-[1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]벤즈아미드

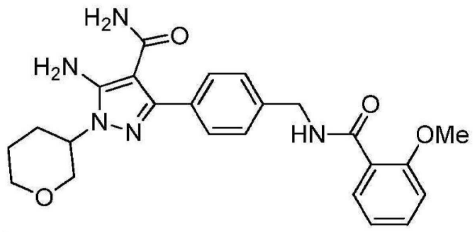
[1131] 일반적인 절차 J에 따라, *N*-[1-(4-브로모페닐)에틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.90 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.87 mmol)을 오렌지색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.12 min, m/z 382.1 $[M+H]^+$

[1132] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[1-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1133] 일반적인 절차 D에 따라, 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (0.26 mmol) 및 2-메톡시-*N*-[1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]벤즈아미드 (0.26 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.47 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$. UPLC-

MS (ES$^+$, 장산성): 5.82 min, m/z 448.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

[1134] **실시예 80: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[1135] 

[1136] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1137] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.49 mmol) 및 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.49 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.24 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.17 min, m/z 346.9 [M]$^+$

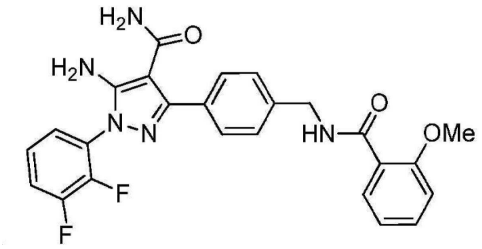
[1138] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1139] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.24 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.24 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.99 min, m/z 432.1 [M+H]$^+$

[1140] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1141] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.21 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.91 min, m/z 450.2 [M+H]$^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 5.07 min, m/z 450.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).

[1142] **실시예 81: 5-아미노-1-(2,3-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1143] 

[1144] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[1145] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 (2,3-디플루오로페닐)하이드라진 (0.46 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.29 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.08 min, m/z 376.9 [M+2]$^+$

[1146] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,3-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

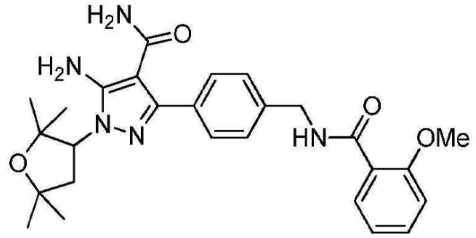
[1147] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.29 mmol)

및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.41 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.14 mmol)을 회색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.89 min, m/z 460.1 $[M+H]^+$

[1148] 5-아미노-1-(2,3-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1149] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,3-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol, 22% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.77 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.21 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.34 (m, 8H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1150] **실시예 82: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카복사미드**

[1151] 

[1152] *tert*-부틸 *N*-[(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일리덴)아미노]카바메이트

[1153] 일반적인 절차 E에 따라, 디하이드로-2,2,5,5-테트라메틸-3(2*H*)-푸라논 (1.63 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (258 mg, 1.95 mmol)로 표제 화합물 조물질 (1.62 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.11 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 1.34 (s, 6H).

[1154] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[1155] *tert*-부틸 *N*-[(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일리덴)아미노]카바메이트 (1.62 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 2.75 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을, TLC가 개시 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 rt에서 2시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 DCM (5 mL)로 취하고 TFA (8.10 mmol)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)에 용해시키고 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.65 mmol) 및 트리에틸아민 (3.23 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 80 ℃로 가열했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 정제하여 표제 화합물 (0.23 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.33 min, m/z 389.0 $[M]^+$

[1156] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

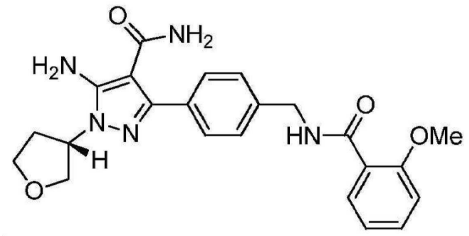
[1157] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.23 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.32 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.19 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 2.09 min, m/z 474.2 $[M+H]^+$

[1158] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카복사미드

[1159] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,5,5-테트라메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.19 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.02 min, m/z 492.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.79 min, m/z 492.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1

Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[1160] **실시예 83a: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[1161]

[1162] [(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]하이드라진 하이드로클로라이드

[1163] 톨루엔 (20 mL), 트리페닐포스핀 (17.0 mmol), 및 디-tert-부틸아조디카복실레이트 (13.6 mmol) 중 (3*R*)-테트라하이드로푸란-3-올 (11.35 mmol)의 용액을 질소 하에서 rt에서 48시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축하고 잔류물을 MeOH (50 mL)에 재용해시켰다. 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 90.79 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc 및 MeOH에서 재결정화하여 표제 화합물 (7.32 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.81-3.72 (m,3H), 3.69-3.62 (m,2H), 2.07-1.98 (m,1H), 1.96-1.88 (m,1H).

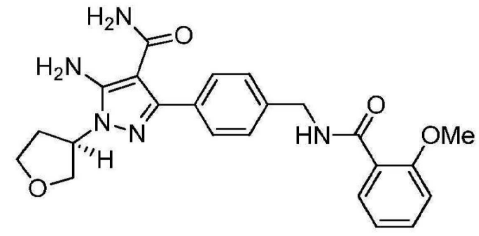
[1164] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1165] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (0.39 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.59 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.35 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.94 min, m/z 418.1 $[M+H]^+$

[1166] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드

[1167] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.32 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 2.96 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

[1168] **실시예 83b: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[1169]

[1170] [(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]하이드라진 하이드로클로라이드

[1171] 톨루엔 (20 mL), 트리페닐포스핀 (17.0 mmol) 및 디-tert-부틸아조디카복실레이트 (13.6 mmol) 중 (*S*)-(-)-3-하이드록시테트라하이드로푸란 (11.4 mmol)의 용액을 0 ℃에서 48시간 동안 rt에서 질소 하에서 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. MeOH (50 mL) 및 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 90.8 mmol)을 그 다음 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 표제 화합물 (5.4 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ):

3.82-3.62 (m, 5H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H)

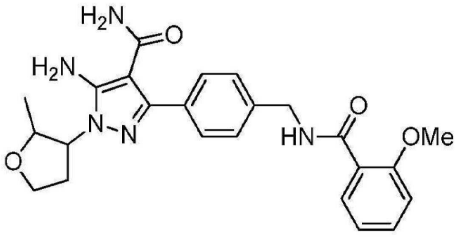
[1172] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1173] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.41 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.27 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.50 min, m/z 418.1 $[M+H]^+$

[1174] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드

[1175] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.30 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.11 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES+, 단산성): 3.94 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 2.96 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

[1176] **실시예 84: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 2)**

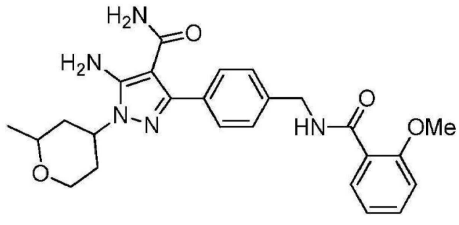


[1177]

[1178] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 2)

[1179] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (이성질체 2, 0.32 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 2, 0.07 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.85 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.02 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[1180] **실시예 85: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카복사미드**



[1181]

[1182] *tert*-부틸 *N*-[(2-메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트

[1183] 일반적인 절차 E에 따라, 2-메틸디하이드로-2*H*-피란-4(3*H*)-온 (2.03 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (2.23 mmol)로 표제 화합물 조물질 (2.04 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.56 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52-2.47 (m,

1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 3H).

[1184] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴

[1185] *tert*-부틸 *N*-[(2-메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트 (2.03 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 및 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 3.45 mmol)을, TLC가 개시 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 rt에서 2시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 DCM (10 mL)에 용해시키고 TFA (10.1 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)에 용해시켰다. 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.95 mmol) 및 트리에틸아민 (4.75 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 80 ℃로 가열하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (0.25 mmol 부분입체이성질체의 혼합물)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.85 min, m/z 362.9 $[M+2]^+$

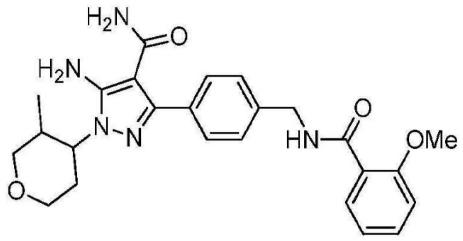
[1186] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1187] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.23 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.33 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.22 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 446.1 $[M+H]^+$

[1188] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카복사미드

[1189] 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (100 mg, 0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.40 및 1.43 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 3.12 및 3.20 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ, 부분입체이성질체의 혼합물): 8.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 3H).

[1190] **실시예 86: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카복사미드**



[1191]

[1192] *tert*-부틸 *N*-[(3-메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트

[1193] 일반적인 절차 E에 따라, 3-메틸디하이드로-2*H*-피란-4(3*H*)-온 (1.75 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (1.93 mmol)로 표제 화합물 조물질 (1.69 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.52 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.52-2.46 (m 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1194] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴

[1195] *tert*-부틸 *N*-[(3-메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트 (1.69 mmol) THF (10 mL)에 용해시키고 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 2.86 mmol)을, TLC가 개시 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 rt에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 DCM (7 mL)에 용해시키고 TFA (8.43 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)에 용해시키고 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.37 mmol) 및 트리에틸아민 (6.84 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 80 ℃로 가열하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제

로 표제 화합물 (1.15 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.83 min 및 1.86 min, m/z 362.9 $[M+2]^+$

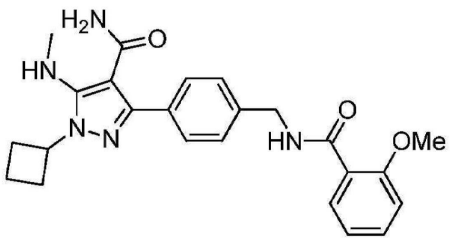
[1196] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1197] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.48 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.71 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.48 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.59 min 및 1.61 min, m/z 446.1 $[M+H]^+$

[1198] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카복사미드

[1199] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.36 min, 1.38 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 3.06 min, 3.13 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ) (부분입체이성질체의 혼합물): 8.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1200] **실시예 87: 1-사이클로부틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)피라졸-4-카복사미드**

[1201] 

[1202] 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로부틸-5-(메틸아미노)피라졸-4-카보니트릴

[1203] MeOH (2.8 mL)에 용해된 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로부틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.28 mmol), 파라포름알데하이드 (0.85 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt%, 1.70 mmol)을 70 ℃에서 1시간 동안 가열하고 그 다음 RT로 냉각시켰다. 나트륨 보로하이드라이드 (2.84 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 추가 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 물로 주의하여 켄칭했다. 수성층을 그 다음 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기층을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가로 정제로 표제 화합물 (0.23 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.25 min, m/z 331.0 $[M]^+$

[1204] *N*-[[4-[4-시아노-1-사이클로부틸-5-(메틸아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

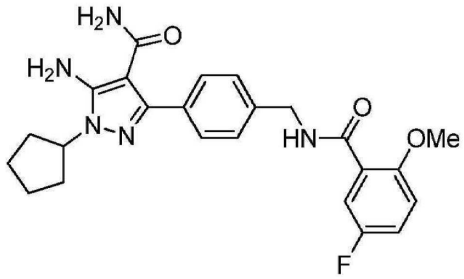
[1205] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-1-사이클로부틸-5-(메틸아미노)피라졸-4-카보니트릴 (0.23 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.25 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.11 min, m/z 416.1 $[M+H]^+$

[1206] 사이클로부틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)피라졸-4-카복사미드

[1207] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[4-시아노-1-사이클로부틸-5-(메틸아미노)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.56 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.92 (q, *J*= 5.6 Hz, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s,

3H), 2.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 2.64-2.44 (m,2H), 2.38-2.24 (m,2H), 1.83-1.70 (m,2H).

[1208] **실시예 88: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1209]

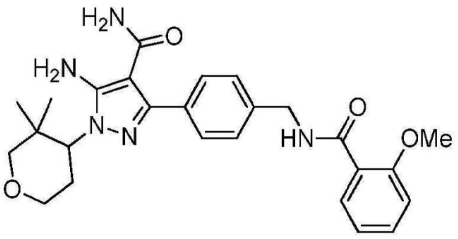
[1210] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1211] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.23 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.17 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.77 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$

[1212] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1213] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.62 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.65-4.66 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H)

[1214] **실시예 89: 5-아미노-1-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1215]

[1216] *tert*-부틸 *N*-[(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트

[1217] 일반적인 절차 E에 따라, 3,3-디메틸디하이드로-2*H*-피란-4(3*H*)-온 (1.72 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (1.89 mmol)로 표제 화합물 (1.70 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.46 (s, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

[1218] [(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[1219] THF (10 mL) 및 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 2.88 mmol)에 용해된 *tert*-부틸 *N*-[(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트 (1.69 mol)을, TLC가 개시 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지 rt에서 2시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 DCM (7 mL)에 용해시키고 TFA (8.46 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 그 다음 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 조물질 (1.70 mmol)을 첨가했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.93-3.89 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H).

[1220] (5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴

[1221] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol) 및 [(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)아미노]암모늄; 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (0.91 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.72 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.91 min, m/z 376.9 $[M+2]^+$

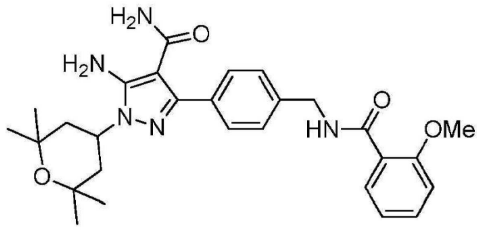
[1222] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1223] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.40 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.64 min, m/z 460.1 $[M+H]^+$

[1224] 5-아미노-1-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1225] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.21 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.13 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.44 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 3.30 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.21 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

[1226] **실시예 90: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카복사미드**

[1227] 

[1228] *tert*-부틸 *N*-[(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트

[1229] 일반적인 절차 E에 따라, 2,2,6,6-테트라메틸옥산-4-온 (1.60 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (2.44 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (1.44 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.47 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

[1230] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴

[1231] *tert*-부틸 *N*-[(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트 (1.47 mmol)을 THF (15 mL)에 용해시키고 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 4.40 mmol)을 0 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 DCM (5 mL)에 용해시키고 TFA (36.10 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)에 용해시키고 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol) 및 트리에틸아민 (3.80 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80 ℃로 가열하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (0.19 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 2.09 min, m/z 405.0 $[M+2]^+$

[1232] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

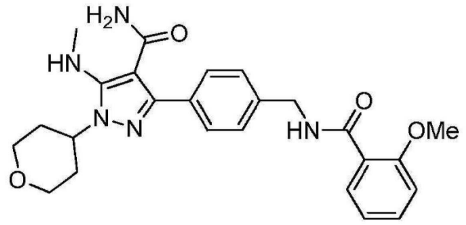
[1233] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.19 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, 정제

후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 1.78 min, m/z 488.1 $[M+H]^+$

[1234] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카복사미드

[1235] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,6,6-테트라메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.08 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES$^+$, 단산성): 1.57 min, m/z 506.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES$^+$, 장산성): 3.63 min, m/z 506.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J*= 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*= 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m,1H), 6.48 (s, 2H), 4.75-4.67 (m,1H), 4.54 (d, *J*= 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s,3H), 1.74 (d, *J*= 7.8 Hz, 4H), 1.34 (s,6H), 1.15 (s, 6H).

[1236] **실시예 91: 3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**

[1237] 

[1238] 3-(4-브로모페닐)-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1239] MeOH (8 mL)에 용해된 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.86 mmol), 파라포름알데하이드 (2.57 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (MeOH 중 25 wt% , 5.15 mmol)을 70 ℃에서 1시간 동안 가열하고, 그 다음 RT로 냉각되도록 했다. 나트륨 보로하이드라이드 (8.58 mmol)을 첨가하고 반응을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 주의하여 켄칭했다. 수성층을 DCM (3X20 mL)로 추출하고 조합된 유기층을 소수성 프릿 상에서 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.65 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.80 min, m/z 362.9 $[M+2]^+$

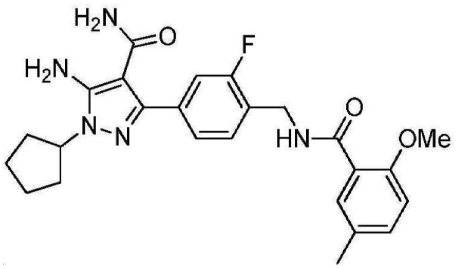
[1240] *N*-[[4-[4-시아노-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1241] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.65 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.71 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.44 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.57 min, m/z 446.1 $[M+H]^+$

[1242] 3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1243] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[4-시아노-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.44 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.36 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.08 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (td, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 6.7 (br s, 1H), 5.80 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H).

[1244] **실시예 92: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시-5-메틸-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1245] 

[1246] *N*-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드

[1247] THF (4 mL) 중 (4-브로모-2-플루오로-페닐)메탄아민 (5.00 mmol)의 용액, THF (6 mL) 중 프로필포스폰산 무수물 용액 (EtOAc 중 50 wt%, 7.50 mmol), 2-메톡시-5-메틸벤조산 (6.04 mmol), 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (8.88 mmol)을 80 ℃에서 18시간 동안 교반했다. 반응을 RT로 냉각시키고 EtOAc 및 NH_4Cl의 포화 수용액 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 정제하여 표제 화합물 (3.51 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.05 min, m/z 353.9 $[M+2]^+$

[1248] *N*-[[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드

[1249] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드 (3.51 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (3.51 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.18 min, m/z 400.1 $[M+H]^+$

[1250] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드

[1251] 일반적인 절차 D에 따라, *N*-[[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드 (3.51 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (1.03 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.86 min, m/z 380.0 $[M+H]^+$

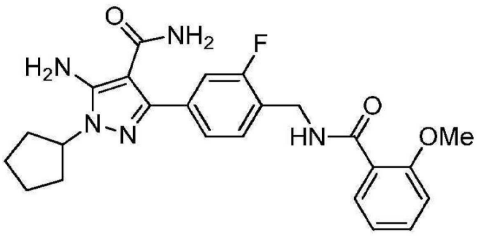
[1252] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드

[1253] DMF (10 mL) 중 탄산세슘 (1.34 mmol), *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1*H*-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드 (1.03 mmol) 및 브로모사이클로펜탄 (1.13 mmol)을 80 ℃에서 3.5시간 동안 교반하고, 그 다음 RT로 냉각시키고 물과 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (0.07 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.21 min, m/z 448.1 $[M+H]^+$

[1254] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시-5-메틸-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1255] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-5-메틸-벤즈아미드 (0.07 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.02 mmol, 24% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.10 min, m/z 466.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.88 min, m/z 466.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.30 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H).

[1256] **실시예 93: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1257]

[1258] 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[1259] 일반적인 절차 W에 따라, 4-브로모-3-플루오로벤조일 염화물 (5.29 mmol) 및 말로노니트릴 (0.37 mL, 5.81 mmol)로 표제 화합물 (5.15 mmol)을 옅은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.32 min, m/z 266.9 $[M]^+$

[1260] 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[1261] 일반적인 절차 X에 따라, 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (5.11 mmol) 및 디메틸 설페이트 (15.3 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (1.62 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.06-8.02 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

[1262] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1263] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (200 mg, 0.71 mmol) 및 사이클로펜틸하이드라진 하이드로클로라이드 (117 mg, 0.85 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.48 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.06 min, m/z 348.9 $[M]^+$

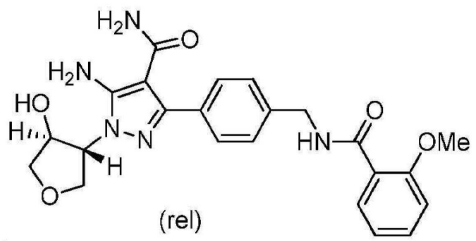
[1264] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1265] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.46 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.69 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.19 mmol)을 옅은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.80 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$

[1266] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1267] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.66 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H).

[1268] **실시예 94: 5-아미노-1-[*트랜스*-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1269]

[1270] *트랜스*-4-히드라지노테트라하이드로푸란-3-올

[1271] 0 ℃로 냉각된, EtOH (39 mL) 중 3,6-디옥사바이사이클로[3.1.0]헥산 (11.62 mmol)의 용액에, 하이드라진 수화

물 (물 중 55-60%, 29.04 mmol)을 적가했다. 반응을 rt에서 10분 동안 교반하고 그 다음 60 ℃에서 16시간 동안 가열했다. 반응을 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (11.61 mmol)을 첨가했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 4.06-4.02 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H).

[1272] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[*트랜스*-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴

[1273] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (5.7 mmol) 및 *트랜스*-4-히드라지노테트라하이드로푸란-3-올 (6.97 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (5.09 mmol)을 첨가했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.77-7.64 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H).

[1274] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[*트랜스*-4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴

[1275] DMF (7.2 mL) 중 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[*트랜스*-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (1.43 mmol)의 용액에 이미다졸 (3.44 mmol), 및 *tert*-부틸-클로로디메틸실란 (3.15 mmol)을 첨가했다. 반응을 50 ℃에서 16시간 동안 가열하고, 냉각시키고 그 다음 물과 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (0.54 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.27 min, m/z 465.0 $[M+2]^+$

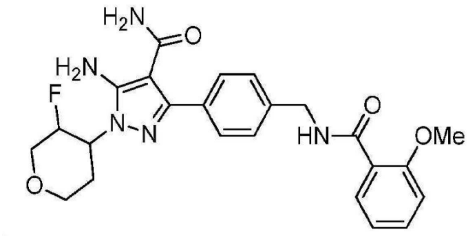
[1276] *N*-[[4-[5-아미노-1-[*트랜스*-4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-3-일]-4-시아노-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1277] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.76 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[*트랜스*-4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (0.54 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.39 mmol, 72% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.00 min, m/z 548.2 $[M]^+$

[1278] 5-아미노-1-[*트랜스*-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1279] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-1-[*트랜스*-4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-3-일]-4-시아노-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.23 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 2.74 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* =7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 5.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 4.15 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H).

[1280] **실시예 95: 5-아미노-1-[3-플루오로테트라하이드로피란-4-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1)**

[1281] 

[1282] *tert*-부틸 *N*-[(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트

[1283] 일반적인 절차 E에 따라, 3-플루오로디하이드로-2*H*-피란-4(3*H*)-온 (1.48 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (2.22 mmol)로 조 표제 화합물 (1.48 mmol)을 첨가했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.79 (s, 1H), 5.00 (d, *J* =

47.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

[1284] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴

[1285] 일반적인 절차 O에 따라, THF (4.9 mL) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.99 mmol) 중 *tert*-부틸 *N*-[(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트 (1.48 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.50 mmol) 및 표제 화합물 (이성질체 2, 0.22 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 1): 1.66 min, m/z 366.9 $[M+2]^+$. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 2): 1.77 min, m/z 366.9 $[M+2]^+$

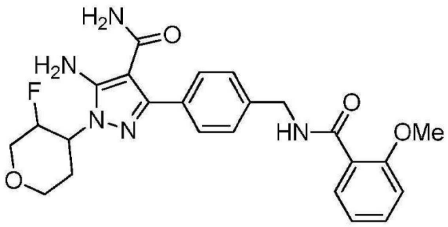
[1286] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (이성질체 1)

[1287] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.70 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (이성질체 1, 0.50 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.40 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.47 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$

[1288] 5-아미노-1-[3-플루오로테트라하이드로피란-4-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1)

[1289] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (이성질체 1, 0.40 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 1, 0.13 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.92 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.45 (br s, 2H), 4.94-4.74 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 3H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.44 (m, 2H), 2.63 (dd, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H).

[1290] **실시예 96: 5-아미노-1-[3-플루오로테트라하이드로피란-4-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 2)**

[1291] 

[1292] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (이성질체 2)

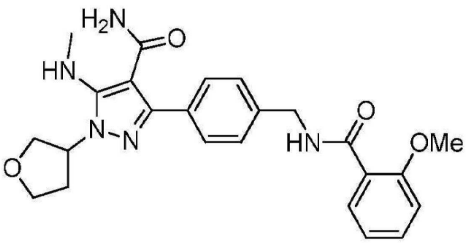
[1293] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.31 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (이성질체 2, 0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (이성질체 2, 0.16 mmol, 72% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$

[1294] 5-아미노-1-[3-플루오로테트라하이드로피란-4-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 2)

[1295] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3-플루오로테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (이성질체 2, 0.16 mmol)로 DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 추가로 DCM로부터 재결정화한 후, 5-아미노-1-[3-플루오로테트라하이드로피란-4-일]-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (이성질체 2, 0.02 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.09 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H),

6.45 (br s, 2H), 5.03-4.82 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.18 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H).

[1296] **실시예 97: 3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1297]

[1298] 3-(4-브로모페닐)-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1299] 일반적인 절차 W에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (100 mg, 0.30 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (64 mg, 0.18 mmol, 61% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.80 min, m/z 348.9 $[M+2]^+$

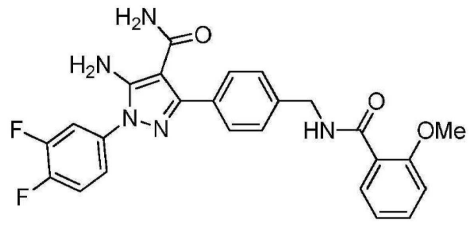
[1300] *N*-[[4-[4-시아노-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1301] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.18 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 432.1 $[M+H]^+$

[1302] 3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1303] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[4-시아노-5-(메틸아미노)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.13 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 3.08 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.92 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H).

[1304] **실시예 98: 5-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1305]

[1306] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴

[1307] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol) 및 (3,4-디플루오로페닐)하이드라지늄 염화물 (0.68 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.30 mmol, 53% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.96 min, m/z 376.9 $[M+2]^+$

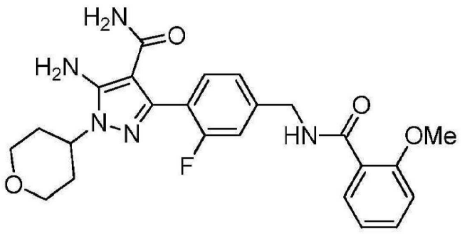
[1308] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,4-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1309] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-디플루오로페닐)피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.46 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 460.1 $[M+H]^+$

[1310] 5-아미노-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1311] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,4-디플루오로페닐)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.08 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.60 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.66-7.44 (m, 7H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)

[1312] **실시예 99: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1313]

[1314] 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴

[1315] 일반적인 절차 W에 따라, 4-브로모-2-플루오로 벤조일 염화물 (14.1 mmol) 및 말로노니트릴 (15.5 mmol)로 조 표제 화합물 (14.1 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.21 min, m/z 266.7 $[M]^-$

[1316] 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴

[1317] 일반적인 절차 X에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-하이드록시-메틸렌]프로판디니트릴 (14.6 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (10.52 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 280.8 $[M]^+$

[1318] 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1319] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.92 mmol) 및 테트라하이드로피란-4-일하이드라진 하이드로클로라이드 (1.11 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.82 mmol)을 무색 필름으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.65 min, m/z 366.9 $[M+2]^+$

[1320] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

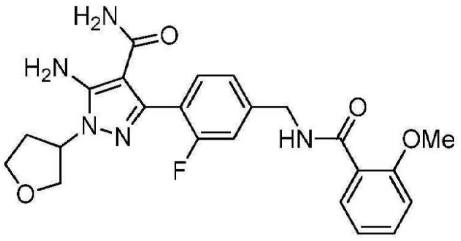
[1321] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.74 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.49 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.28 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.48 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$

[1322] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1323] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.31 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 2.96 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H).

[1324] **실시예 100: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라**

졸-4-카복사미드



[1325]

[1326] 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1327] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.77 mmol) 및 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.92 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.69 mmol)을 무색 필름으로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.63 min, m/z 352.9 $[M+2]^+$

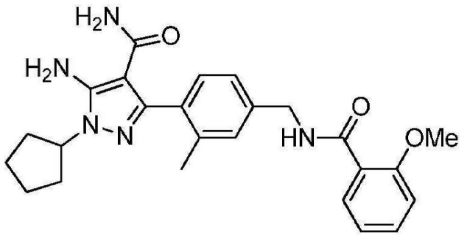
[1328] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1329] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.48 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.37 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.23 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.47 min, m/z 436.0 $[M+H]^+$

[1330] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1331] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (98 mg, 0.23 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (42 mg, 0.09 mmol, 41% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.31 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 2.96 min, m/z 454.1 $M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H)

[1332] **실시예 101: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-2-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1333]

[1334] (4-브로모-3-메틸-페닐)메탄아민

[1335] THF (30 mL) 및 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 15.30 mmol) 중 4-브로모-3-메틸벤조니트릴 (5.10 mmol)의 용액을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, RT로 가온시키고 18시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH (30 mL)로 켄칭하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc과 NaOH의 1 M 수용액 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (5.10 mmol)을 첨가했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.43-7.50 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

[1336] *N*-[(4-브로모-3-메틸-페닐)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1337] THF (20 mL) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (15.29 mmol)에서 용해된 (4-브로모-3-메틸-페닐)메탄아민 (5.10

mmol)을 0 ℃로 냉각시킨 후, 2-메톡시벤조일 염화물 (5.61 mmol)을 첨가하고 그 다음 0 ℃에서 20분 동안 교반했다. 반응을 RT로 가온시키고 66시간 동안 교반했다. 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세정했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (5.10 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.01 min, m/z 335.9 $[M+2]^+$

[1338] 2-메톡시-*N*-[[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]벤즈아미드

[1339] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[(4-브로모-3-메틸-페닐)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (5.1 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (3.82 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.15 min, m/z 382.1 $[M+H]^+$

[1340] 3-아미노-5-브로모-1*H*-피라졸-4-카보니트릴

[1341] MeCN (180 mL) 및 *N*-브로모석신이미드 (60.1 mmol) 중 3-아미노-4-시아노피라졸 (46.25 mmol)의 용액을 0 ℃에서 RT까지 가온시키고 16시간 동안 교반했다. 반응을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 정제하여 표제 화합물 (22.4 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 0.98 min, m/z 188.8 $[M+2]^+$

[1342] 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1343] MeCN (170 mL) 중 탄산세슘 (33.6 mmol), 3-아미노-5-브로모-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (22.4 mmol) 및 브로모사이클로펜탄 (2.64 mL, 24.6 mmol)을 80 ℃에서 19시간 동안 교반하고, 그 다음 RT로 냉각시키고 물과 EtOAc 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (1.00 g, 3.92 mmol, 18% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 256.9 $[M+2]^+$

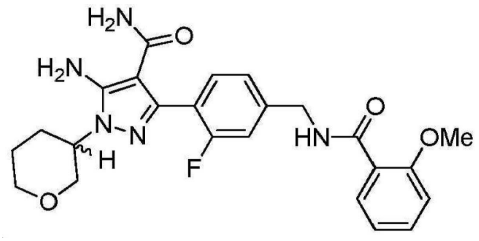
[1344] 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드

[1345] 일반적인 절차 M에 따라, 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (3.92 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (2.87 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.32 min, m/z 274.8 $[M+2]^+$

[1346] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-2-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드

[1347] EtOH (3 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 탄산칼륨 (2.40 mmol), 2-메톡시-*N*-[[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]벤즈아미드 (0.60 mmol) 및 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (0.57 mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소로 탈기시켰다. [1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.12 mmol)을 첨가했다. 용액을 밀봉하고 1시간 동안 마이크로웨이브에서 120 ℃로 가열했다. 반응을 그 다음 Celite®의 패드를 통해 여과하고 DCM으로 세정하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.06 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 448.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.59 min, m/z 448.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.5,1.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

[1348] **실시예 102: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[1349] 

[1350] 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1351] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.82 mmol) 및 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.99 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.42 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 366.9 $[M+2]^+$

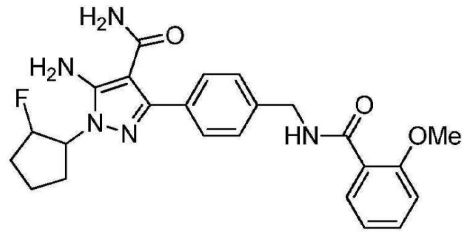
[1352] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1353] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.63 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.42 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.16 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 450.0 $[M+H]^+$

[1354] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1355] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol, 11% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.37 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.12 min, m/z 468.1 $M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H)

[1356] **실시예 103: 5-아미노-1-(2-플루오로사이클로펜틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1357]

[1358] *tert*-부틸 *N*-[(2-플루오로사이클로펜틸리덴)아미노]카바메이트

[1359] THF (8 mL) 중 *N*-플루오로벤젠설폰이미드 (1.85 mmol) 및 1-(트리메틸실록시)사이클로펜텐 (1.69 mmol)의 용액을 rt에서 rt에서 5시간 동안 교반하고, 그 다음 *tert*-부틸 카바제이트 (1.69 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 추가 16시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (1.20 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 217 $[M+H]^+$

[1360] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-플루오로사이클로펜틸)피라졸-4-카보니트릴

[1361] RT에서 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(2-플루오로사이클로펜틸리덴)아미노]카바메이트 (1.20 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.80 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.24 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.89 min, m/z 350.9 $[M+2]^+$

[1362] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-플루오로사이클로펜틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

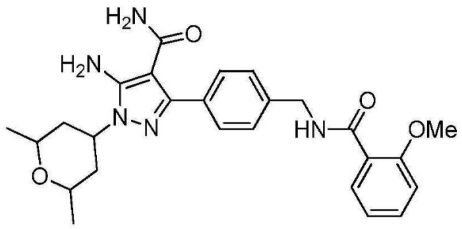
[1363] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-플루오로사이클로펜틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.24 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.24 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.65 min, m/z 434.0 $[M+H]^+$

[1364] 5-아미노-1-(2-플루오로사이클로펜틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1365] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-플루오로사이클로펜틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡

시-벤즈아미드 (0.24 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.44 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.38 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65-2.41 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.76-1.55 (m, 1H).

[1366] **실시예 104: 5-아미노-1-(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1367] 

[1368] *tert*-부틸 *N*-[(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트

[1369] 일반적인 절차 E에 따라, 2,6-디메틸옥산-4-온 (200 mg, 1.56 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (217 mg, 1.64 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.88 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.52 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 3H)

[1370] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴

[1371] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일리덴)아미노]카바메이트 (0.88 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.29 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.91 min, m/z 376.9 $[M+2]^+$

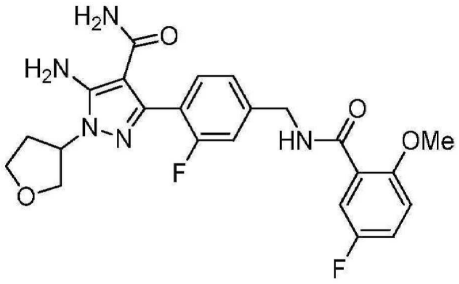
[1372] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1373] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.29 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.61 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.25 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 460.1 $[M+H]^+$

[1374] 5-아미노-1-(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1375] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,6-디메틸테트라하이드로피란-4-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.25 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 3.26 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 6H)

[1376] **실시예 105: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1377]

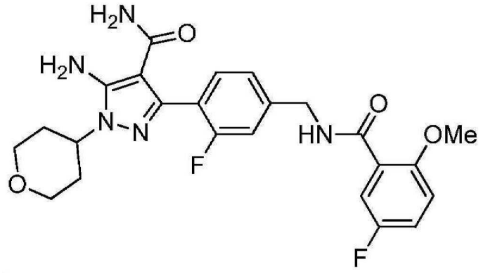
[1378] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1379] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.31 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.34 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.33 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.52 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$

[1380] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1381] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.33 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 472.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.08 min, m/z 472.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.37 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[1382] **실시예 106: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1383]

[1384] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2 메톡시-벤즈아미드

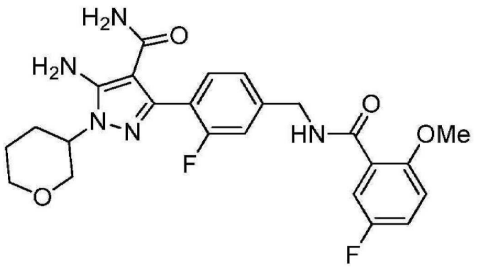
[1385] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.30 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.33 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.31 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$

[1386] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1387] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.31 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.08 min, m/z 486.1

[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3..48-3.36 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

[1388] **실시예 107: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1389]

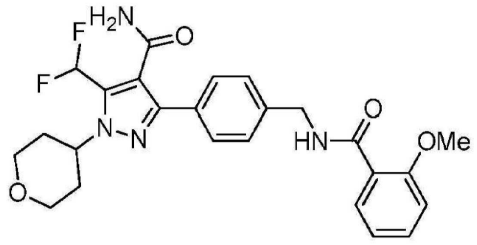
[1390] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1391] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.19 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.21 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.59 min, m/z 468.1 [M+H]$^+$

[1392] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1393] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.21 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.42 min, m/z 486.1 [M+H]$^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.24 min, m/z 486.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.38 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H).

[1394] **실시예 108: 5-(디플루오로메틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1395]

[1396] 에틸-4,4-디플루오로-2-(메톡시메틸렌)-3-옥소-부타노에이트

[1397] 아세트산 무수물 (3 mL) 중 무수 트리메틸 오르토포르메이트 (15.3 mmol) 및 에틸 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트 (7.64 mmol)의 용액을 90 ℃에서 16시간 동안 딘-스탁 조건 하에서 가열하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (7.30 mmol)을 갈색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, 이성질체의 혼합물): 7.81 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 6.58-6.22 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.15 (s, 1.5H), 4.12 (s, 1.5H), 1.38-1.31 (m, 3H).

[1398] 에틸 5-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트

[1399] MeOH (8 mL) 및 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 2.40 mmol) 중 에틸-4,4-디플루오로-2-(메톡시메틸렌)-3-옥소-부타노에이트 (2.40 mmol)의 용액을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 그 다음 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc에서 희석했다. 층을 분할하고 유기층을 물 (X2) 그 다음 염수로 연속으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (1.81 mmol, 75% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.25 min, m/z 190.9 $[M+H]^+$

[1400] 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트

[1401] *N*-브로모석신이미드 (2.36 mmol)을 MeCN (6 mL) 중 에틸 5-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트 (1.81 mmol)의 용액에 나누어서 첨가했다. 수득한 혼합물을 그 다음 80 ℃에서 72시간 동안 교반했다. 그 다음 용매를 감압 하에서 제거했다. 조 생성물을 정제하여 표제 화합물 (1.38 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.43 min, m/z 268.8 $[M]^+$

[1402] 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복실레이트

[1403] 4-브로모테트라하이드로-2*H*-피란 (0.17 mL, 1.51 mmol)을 MeCN (2.7 mL) 중 탄산칼륨 (1.51 mmol) 및 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트 (1.38 mmol)의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 가열하고, 그 다음 물과 DCM 사이에서 분할시켰다. 수성층을 DCM (X3)로 추출하고, 조합된 유기상을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (0.50 mmol) (이는 미량의 다른 레지오이성질체를 함유함)를, 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.67 min, m/z 354.9 $[M+2]^+$ 및 1.78 min, m/z 352.9 $[M]^+$

[1404] 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복실산

[1405] NaOH (1 M, 0.85 mmol)의 수용액을 THF (1.3 mL) 중 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복실레이트 (0.28 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16시간 동안 가열하고, RT로 냉각시키고, 염산 (1 M)로 ~pH 1로 산성화하고, 그 다음 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기층을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.10 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.37 min, m/z 326.9 $[M+2]^+$

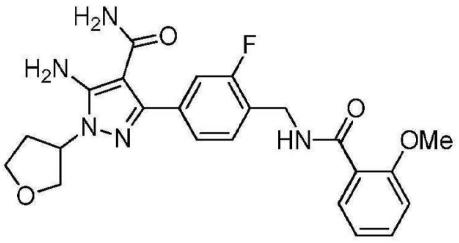
[1406] 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1407] 한 방울의 DMF을 DCM (1 mL) 중 옥살릴 염화물 (0.02 mL, 0.25 mmol) 및 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복실산 (0.10 mmol)의 용액에 RT에서 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각시키고, 수산화암모늄 (물 중 28 wt%, 1.01 mmol)을 주의하여 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 물과 DCM 사이에서 분할시켰다. 수성층을 DCM (X3)로 추출하고 조합된 유기층을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.08 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.25 min, m/z 325.9 $[M+2]^+$

[1408] 5-(디플루오로메틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1409] 일반적인 절차 C에 따라, [4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]붕산 (0.12 mmol) 및 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드 (0.08 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.49 min, m/z 485.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.42 min, m/z 485.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 52.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H).

[1410] **실시예 109: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1411]

[1412] *tert*-부틸 *N*-[테트라하이드로푸란-3-일리덴아미노]카바메이트

[1413] 일반적인 절차 E에 따라, 디하이드로(3(2*H*)-푸라논 (0.15 mL, 1.95 mmol) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (2.35 mmol)로 조 표제 화합물 (2.02 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.23 (s, 1H), 4.35-4.34 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[1414] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1415] THF (5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[테트라하이드로푸란-3-일리덴아미노]카바메이트 (0.25 mmol)의 용액에 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 0.42 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축했다. MeOH (1.25 M, 8.74 mmol) 중 염화수소 용액을 잔류물에 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 하에서 가열했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)로 취하고 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.71 mmol) 및 트리에틸아민 (0.50 mL, 3.56 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류에서 가열하고, 냉각시키고, 여과했다. 고형물을 EtOH 및 EtOAc로 세정했다. 여과물을 증발 건조되고 수득된 고형물을 EtOAc로 세정했다. 고형물을 조합시켜 표제 화합물 (0.71 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.72 min, m/z 352.9 $[M+2]^+$

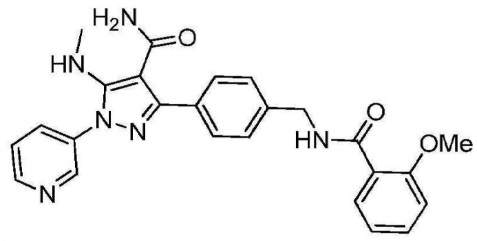
[1416] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1417] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.68 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.96 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.47 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$

[1418] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1419] 96시간 동안 변형된 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.23 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (80 mg, 0.18 mmol, 77% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.35 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 3.07 min, m/z 454.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

[1420] **실시예 110: 3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카복사미드**



[1421]

[1422] 3-(4-브로모페닐)-5-(메틸아미노)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카보니트릴

[1423] MeOH (8 mL), 파라포름알데하이드 (1.59 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (3.17 mmol) 중 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카보니트릴 (0.53 mmol)의 용액을 70 ℃에서 1시간 동안 가열했다. 그 다음, 그것을 RT로 다시 냉각했다. 나트륨 보로하이드라이드 (5.29 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 그 다음 그것을 물로 주의하여 켄칭하고 수성층을 클로로포름 (3X20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.56 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 355.9 $[M+2]^+$

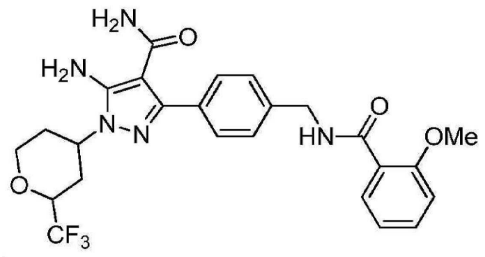
[1424] *N*-[[4-[4-시아노-5-(메틸아미노)-1-(3-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1425] 일반적인 절차 K에 따라, 3-(4-브로모페닐)-5-(메틸아미노)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카보니트릴 (0.56 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.62 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 4.71 min, m/z 439.2 $[M+H]^+$

[1426] 3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-5-(메틸아미노)-1-(3-피리딜)피라졸-4-카복사미드

[1427] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[4-시아노-5-(메틸아미노)-1-(3-피리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.11 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.32 min, m/z 455.0 $[M-H]^-$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.98 min, m/z 457.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84-8.83 (m, 1H), 8.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.1 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[1428] **실시예 111: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카복사미드**

[1429] 

[1430] *tert*-부틸 *N*-[[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일리덴]아미노]카바메이트

[1431] MeOH (15 mL) 및 *tert*-부틸 카바제이트 (1.59 mmol) 중 2-(트리플루오로메틸)옥산-4-온 (1.51 mmol)의 용액을 14시간 동안 RT에서 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하고 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (1.29 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 283.0 $[M+H]^+$

[1432] *tert*-부틸 *N*-[[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]아미노]카바메이트

[1433] THF (6 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일리덴]아미노]카바메이트 (1.25 mmol)의 용액에 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (THF 중 1.0 M, 2.5 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 나중에, 반응 혼합물을 14시간 동안 RT에서 교반했다. 그 뒤에, 반응 혼합물을 MeOH (2 mL)로 켄칭했다. 그 다음 물을 첨가하고 수성 상을 DCM (X3)로 추출했다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (1.17 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 301.0 $[M+H]^+$

[1434] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카보니트릴

[1435] 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 14.5 mmol)을 *tert*-부틸 *N*-[[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]아미노]카바메이트 (1.45 mmol)에 첨가했다. 나중에, 혼합물을 15시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 형성하고

수집했다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 조물질 [2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]하이드라진 하이드로클로라이드 (250 mg, 1.13 mmol, 79%)을 짙은 오레지색 검으로서 얻었다. 그 다음 85 ℃에서 일반적인 절차 H에 따라, [2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]하이드라진 하이드로클로라이드 (1.13 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.19 mmol)을 오렌지 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.99 min, m/z 416.9 $[M+2]^+$

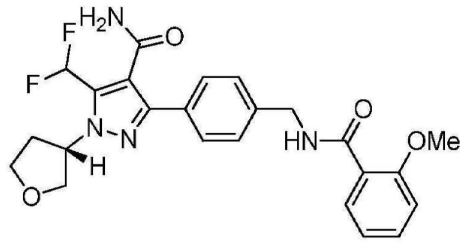
[1436] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1437] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 오렌지 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.72 min, m/z 500.1 $[M+H]^+$

[1438] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카복사미드

[1439] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (58 mg, 0.12 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.55 min, m/z 518.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.60 min, m/z 518.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H)

[1440] **실시예 112: 5-(디플루오로메틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[1441]

[1442] 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복실레이트

[1443] 디이소프로필 아조디카복실레이트 (1.12 mmol)을 THF (3.5 mL) 중 (*R*)-(-)-3-하이드록시테트라하이드로푸란 (1.12 mmol), 트리페닐포스핀 (1.12 mmol) 및 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트 (0.74 mmol)의 용액에 첨가하고. 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 (이성질체 2)를 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성: 이성질체 1): 1.73 min, m/z 340.9 $[M+2]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성: 이성질체 2): 1.63 min, m/z 340.9 $[M+2]^+$

[1444] 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복실산

[1445] 수산화나트륨 (물 중 1 M, 0.95 mmol)을 THF (1.3 mL) 중 에틸 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복실레이트 (0.32 mmol)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 그 다음16시간 동안 50 ℃에서로 가열하고, RT로 냉각시키고, HCl (물 중 1 M)로 ~pH 1로 산성화했다. 층을 분할했다. 수성층을 DCM (×3)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (0.32 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.31 min, m/z 312.8 $[M+2]^+$

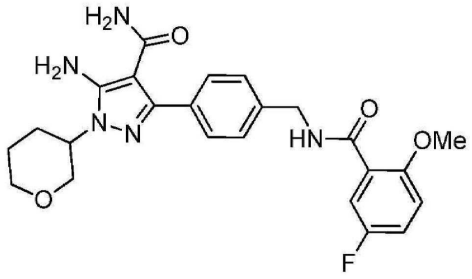
[1446] 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드

[1447] 한 방울의 DMF을 DCM (3 mL)옥살릴 염화물 (0.48 mmol) 및 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복실산 (0.32 mmol)의 용액에 RT에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 0 ℃로 냉각시키고 그 다음 수산화암모늄 (물 중 28 wt%, 1.90 mmol)을 주의하여 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 10분 동안 교반되도록 했다. 혼합물을 물과 DCM으로 희석하고 층을 분할했다. 수성층을 DCM (×3)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (0.27 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.18 min, m/z 311.8 $[M+2]^+$

[1448] 5-(디플루오로메틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드

[1449] 일반적인 절차 C에 따라, [4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]붕산 (0.15 mmol) 및 3-브로모-5-(디플루오로메틸)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드 (0.10 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.47 min, m/z 471.0 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.36 min, m/z 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.60 (br s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 5H), 2.48-2.31 (m, 2H).

[1450] **실시예 113: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1451]

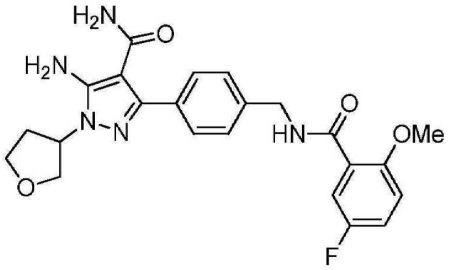
[1452] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1453] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.19 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 450 $[M+H]^+$

[1454] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1455] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.06 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.22 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 2H).

[1456] **실시예 114: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1457]

[1458] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1459] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol), 및 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.68 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.40 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 334.9 $[M+2]^+$

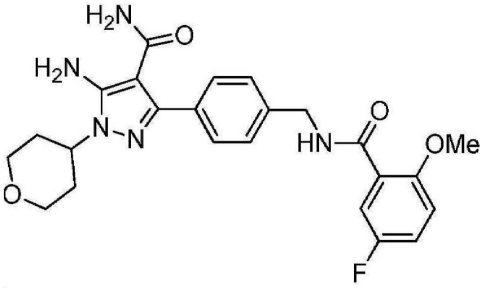
[1460] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1461] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.23 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 436 $[M+H]^+$

[1462] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1463] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.09 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.35 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.06 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[1464] **실시예 115: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1465]

[1466] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1467] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.39 g, 5.29 mmol) 및 테트라하이드로피란-4-일하이드라진 하이드로클로라이드 (1.00 g, 6.35 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (4.78 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 5.64 min, m/z 347.0 $[M]^+$

[1468] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드.

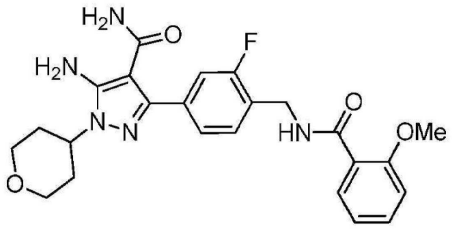
[1469] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (4.78 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (9.56 mmol)로, 정제 후,

표제 화합물 (1.98 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$

[1470] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1471] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (1.98 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 카복사미드 (1.46 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.14 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H).

[1472] **실시예 116:5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1473]

[1474] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1475] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.88 mmol), 및 테트라하이드로피란-4-일하이드라진 하이드로클로라이드 (1.05 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.60 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.76 min, m/z 366.9 $[M+2]^+$

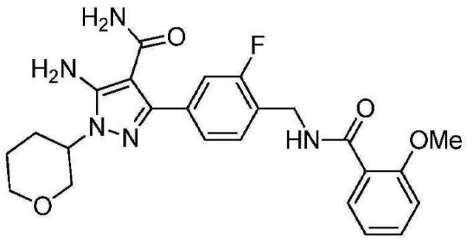
[1476] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1477] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.60 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.49 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 450.1 $[M+H]^+$

[1478] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1479] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.26 mol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.35 min, m/z 468.0 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.08 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

[1480] **실시예 117: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1481]

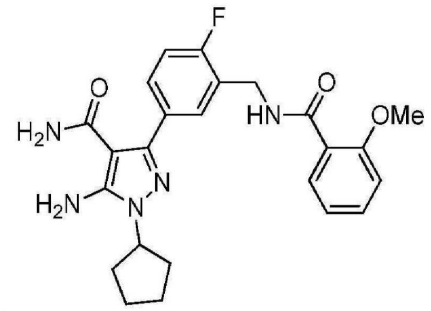
[1482] N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1483] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.20 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.43 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.16 mmol)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 450.0 $[M+H]^+$

[1484] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1485] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.16 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 468.0 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.24 min, m/z 468.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.54 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

[1486] **실시예 118: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-플루오로-3-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1487]

[1488] N-[(5-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1489] 0 ℃에서 냉각된 THF (15 mL) 중 5-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (2.50 mmol)의 용액에, 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (THF 중 1 M, 7.5 mL, 7.50 mmol)을 적가했다. 반응을 0 ℃에서 20분 동안 교반하고 그 다음 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 MeOH (15 mL)의 적가로 켄칭하고 용액을 감압 하에서 농축했다. 오일을 그 다음 NaOH (1 M) 및 EtOAc의 수용액 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조물질 (5-브로모-2-플루오로-페닐)메탄아민 (629 mg)을 무색 오일을 얻었다. 오일을 THF (10 mL)로 취하고 0 ℃로 냉각시켰다. 2-메톡시벤조일 염화물 (2.75 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (7.50 mmol)을 그 다음 순차적으로 첨가했다. 반응 혼합물을 20분 동안 0 ℃에서 교반하고 그 다음 rt에서 16시간 동안 교반되도록 했다. 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하고 유기물을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 그 다음 정제하여 표제 화합물 (1.30 mmol)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.75 min, m/z 339.9 $[M+2]^+$

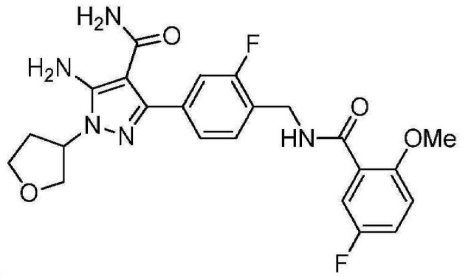
[1490] N-[[2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1491] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[(5-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (1.30 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (1.26 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.92 min, m/z 386.0 $[M+H]^+$

[1492] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-플루오로-3-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1493] 일반적인 절차 D에 따라, *N*-[[2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.65 mmol) 및 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (0.62 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 452.1.0 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.59 min, m/z 452.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (dd,*J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.26 (dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.64-4.54 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H).

[1494] **실시예 119: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[1495] 

[1496] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1497] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (150 mg, 0.53 mmol), 및 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.64 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.53 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.72 min, m/z 352.8 $[M+2]^+$

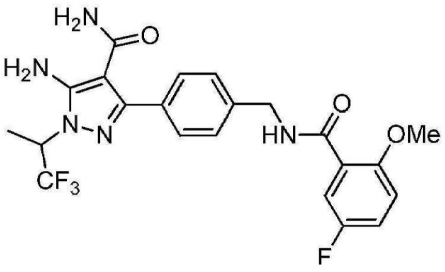
[1498] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1499] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.23 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.32 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.20 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.59 min, m/z 454.0 $[M+H]^+$

[1500] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1501] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.20 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.16 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 494.0 $[M+Na]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.20 min, m/z 472.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H).

[1502] **실시예 120 : 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[1503] 

[1504] *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸리덴)아미노]벤즈아미드

[1505] 일반적인 절차 S에 따라, 벤즈하이드라자이드 (49.9 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로아세톤 (74.9 mmol)로, 세정 후, 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성):1.45 min, m/z 230.9 $[M+H]^+$

[1506] *N'*-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)벤조하이드라자이드

[1507] 0 ℃로 냉각된 THF (50 mL) 중 *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸리덴)아미노]벤즈아미드 (21.7 mmol)의 용액에, 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (THF 중 1 M, 43.44 mmol)을 적가했다. 반응을 RT로 되돌리도록 하고 14시간 동안 교반했다. 반응을 0 ℃로 냉각시키고, MeOH (20 mL)로 켄칭하고 그 다음 RT로 되돌리도록 했다. 혼합물을 증발시키고 DCM (75 mL)을 첨가했다. 슬러리를 여과하여 불용성 물질을 제거했다. 유기층을 포화된 염화암모늄 (50 mL)으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 석유 에테르 (50 mL)을 황색 오일에 첨가하고, 이로써 고형물이 분쇄되었다. 용매를 50%까지 감소시키고 슬러리를 빙욕에서 냉각시키고 여과했다. 고형물을 석유 에테르 (25 mL)로 세정하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 232.9 $[M+H]^+$

[1508] (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[1509] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)벤조하이드라자이드 (4.0 g, 17.2 mmol), (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (1.7 g, 10.3 mmol, 60% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 9.65 (br s, 2H), 5.97 (br s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1510] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1511] EtOH (50 mL) 중 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (7.98 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (31.9 mmol)을 첨가했다. 개시 10분 후, (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (12.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 14시간 동안 80 ℃로 가열시키고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (7.24 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.91 min, m/z 360.9 $[M+2]^+$

[1512] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

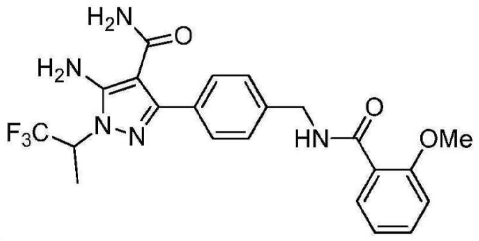
[1513] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (4.26 mmol), 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (2.51 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (2.17 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, 462.0 $[M+H]^+$

[1514] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

[1515] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.83 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.42 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산

성): 1.55 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.57 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.35-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[1516] **실시예 121: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1517]

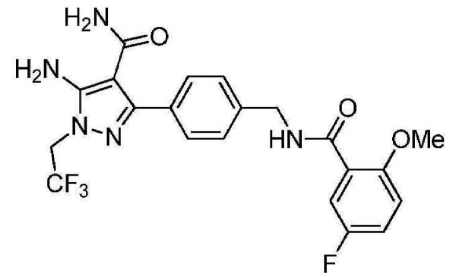
[1518] N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1519] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.92 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.39 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.41 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, m/z 444.0 $[M+H]^+$

[1520] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

[1521] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.40 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.182 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.48 min, m/z 462.0 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.42 min, m/z 461.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1522] **실시예 122: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1523]

[1524] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1525] EtOH (600 mL) 중 트리에틸아민 (380.13 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (25.0 g, 95.03 mmol)의 용액을 10분 동안 교반되도록 한 후, 2,2,2-트리플루오로에틸 하이드라진 (물 중 70 wt%, 142.54 mmol)을 하나의 분취액으로 거의 즉시 첨가하여 맑은 오렌지 용액을 얻었고 2-3 분에 걸쳐 22 내지 29 ℃로 발열되었다. 수득한 혼합물을 그 다음 5시간 동안 가열 환류했다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 오렌지 고형물을 얻었다. 추가 정제로 표제 화합물 (25.3 g, 73.31 mmol, 77% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, m/z 346.8 $[M+2]^+$

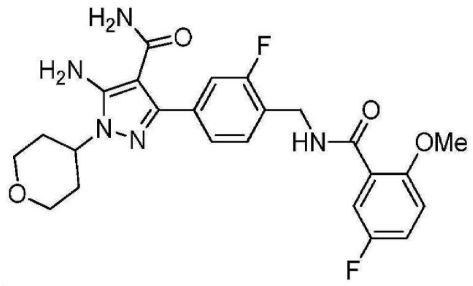
[1526] N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1527] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (29.0 mmol), 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (58.03 mmol), 탄산세슘 (86.92 mmol), 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 (2.03 mmol), THF (120 mL) 및 물 (60 mL)의 혼합물을 rt에서 진공 하에서 탈기하고 질소로 3회 씻어 내었다. 그 다음 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.01 mmol)을 첨가하고 혼합물을 다시 탈기했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 물 (100 mL) 및 EtOAc (200 mL)로 희석하고, Celite® 상에서 여과하고 분리했다. 수성층을 EtOAc(100 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 물로 세정한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 추가 정제로 고형물을 얻었고, 이를 뜨거운 THF 및 EtOAc (100 mL, 1:1) 중 슬러리의 형성을 사용하여 추가로 정제하고 석유 에테르로 침전시키고 차가울 때까지 교반했다. 생성물을 여과 제거하고 석유 에테르로 세정하여 표제 화합물 (24.7 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z 448.0 $[M+H]^+$

[1528] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드

[1529] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (30.40 mmol)을 황산 (304 mmol) 및 TFA (912 mmol)의 용액에 첨가하여 밝은 갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 5시간 동안 58 ℃로 가열시키고, 냉각시키고 물 (750 mL) 중 중탄산나트륨 (153.2 g, 1824 mmol)의 빙랭된 용액에 천천히 붓고 그 다음 EtOAc(3×250ml)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (28.4 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.44 min, m/z 463.7 $[M-H]^-$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.31 min, m/z 465.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.94 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1530] **실시예 123: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1531]

[1532] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

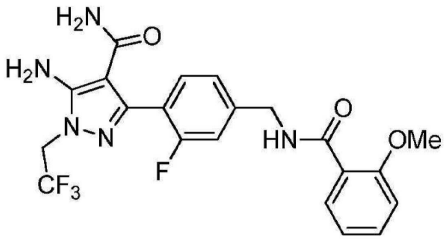
[1533] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.31 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.22 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z 468.0 $[M+H]^+$

[1534] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1535] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.15 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 507.9 $[M+Na]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.20 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.3, 3.4 Hz, 1H),

7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

[1536] **실시예 124: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1537]

[1538] 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1539] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.73 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 하이드라진 (물 중 70 wt%, 0.87 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.47 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.72 min, m/z 362.8 $[M]^+$

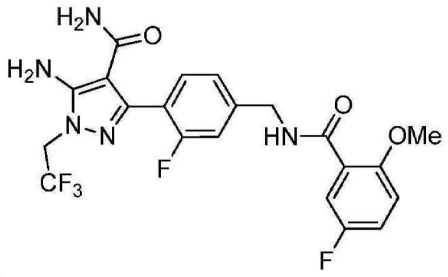
[1540] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1541] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.23 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.34 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 448.0 $[M+H]^+$

[1542] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드

[1543] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.21 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.15 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 488.0 $[M+Na]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.22 min, m/z 466.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

[1544] **실시예 125:5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1545]

[1546] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

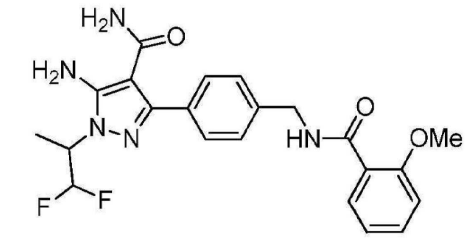
[1547] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.23 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.33 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.20 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z

466.1 $[M+H]^+$

[1548] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드

[1549] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.20 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.12 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.46 min, m/z 506.0 $[M+Na]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.34 min, m/z 484.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.99-4.93 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1550] **실시예 126: 5-아미노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1551] 

[1552] *tert*-부틸 *N*-[(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸리덴)아미노]카바메이트

[1553] 60 ℃에서 변형된 일반적인 절차 E에 따라, *tert*-부틸 카바제이트 (1.51 mmol) 및 1,1-디플루오로-프로판-2-온 (1.82 mmol)로 조 표제 화합물 (1.51 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.45 min, m/z 206.8 $[M-H]^-$

[1554] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1555] RT에서 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸리덴)아미노]카바메이트 (0.58 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.46 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.43 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성):1.83 min, m/z 340.6 $[M]^+$

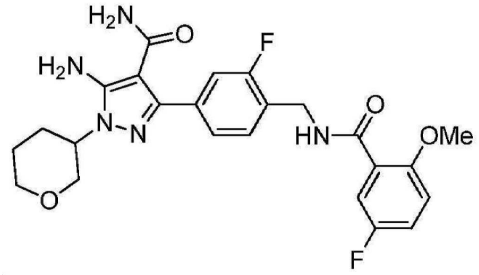
[1556] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1557] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.15 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 426.0 $[M+H]^+$

[1558] 5-아미노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1559] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.08 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.43 min, m/z 444.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.25 min, m/z 444.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.21 (dt, *J* = 55.7, 5.3 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1560] **실시예 127: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1561]

[1562] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1563] 일반적인 절차 H에 따라, 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.77 mmol) 및 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.64 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.20 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.85 min, m/z 366.9 $[M+2]^+$

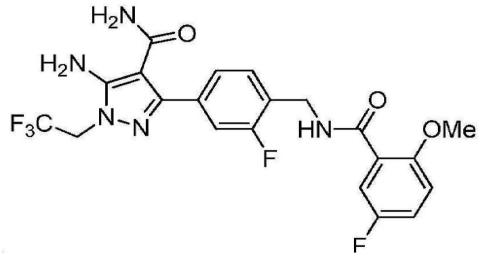
[1564] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1565] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (106 mg, 0.37 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (54 mg, 0.12 mmol, 66% 수율)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 468.0 $[M+H]^+$

[1566] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1567] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (54 mg, 0.12 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 36% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.47 min, m/z 485.9 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.37 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

[1568] **실시예 128: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1569]

[1570] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1571] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (500 mg, 1.78 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 하이드라진 (물 중 70 wt%, 31 μL, 2.13 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (132 mg, 0.36 mmol, 20% 수율)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.82 min, m/z 362.7 $[M]^+$

[1572] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡

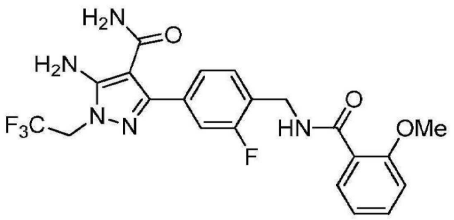
시-벤즈아미드

[1573] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.12 mmol)을 옅은 오렌지 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 465.9 $[M+H]^+$.

[1574] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드

[1575] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.12 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (22 mg, 0.05 mmol, 39% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 484.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.44 min, m/z 484.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.95 (q, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1576] **실시예 129: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1577]

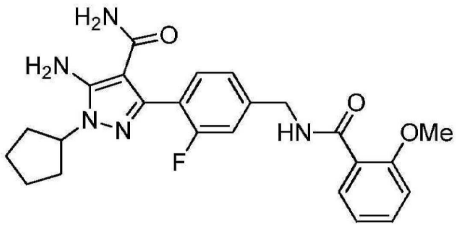
[1578] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1579] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 옅은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 448.0 $[M+H]^+$

[1580] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카복사미드

[1581] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-3-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (27 mg, 0.06 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol, 54% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.45 min, m/z 466.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.32 min, m/z 466.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1582] **실시예 130: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1583]

[1584] 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1585] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.71 mmol) 및 사이클로펜틸하이드라진 하이드로클로라이드 (0.85 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.37 mmol)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.95 min, m/z 350.8 $[M+2]^+$

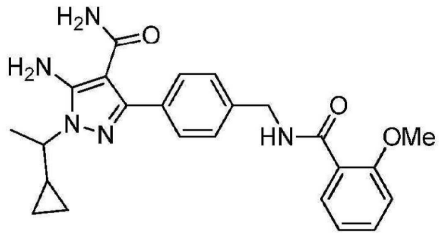
[1586] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1587] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.37 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.41 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.32 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.70 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$

[1588] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1589] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.32 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.52 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 11.2, 0.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.02-1.73 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H).

[1590] **실시예 131: 5-아미노-1-(1-사이클로프로필에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1591]

[1592] *tert*-부틸 *N*-[1-사이클로프로필에틸리덴아미노]카바메이트

[1593] 일반적인 절차 E에 따라, 사이클로프로필 메틸 케톤 (0.60 mL, 6.06 mmol), 및 *tert*-부틸 카바제이트 (880 mg, 6.66 mmol)로 표제 화합물 (6.06 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.35 (br s, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.77 (s, 2H), 0.75 (s, 2H).

[1594] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로프로필에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1595] THF (20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[1-사이클로프로필에틸리덴아미노]카바메이트 (6.05 mmol)의 용액에 보란 디메틸설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 10.3 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 2시간 동안 교반하고 그 다음 휘발성 물질을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 MeOH (20 mL)로 취하고 농축된 염산 (30.3 mmol)을 첨가했다. 그 다음 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)로 취하고 이어서 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (100 mg, 0.38 mmol) 및 트리에틸아민 (1.9 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 가열 환류하고 16시간 동안 교반했다. 모든 휘발성물질을 그 다음 감압 하에서 제거하고 잔류물을 정제하여 표제 화합물 (0.33 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.95 min, m/z

332.9 $[M+2]^+$

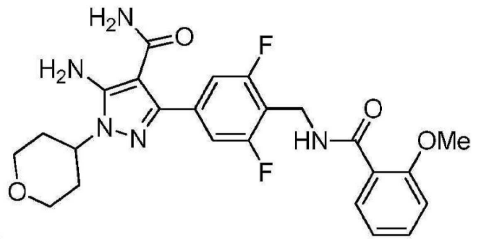
[1596] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로프로필에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1597] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로프로필에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.33 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.48 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.12 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 416.1 $[M+H]^+$

[1598] 5-아미노-1-(1-사이클로프로필에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1599] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로프로필에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.12 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.47 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.35 min, m/z 434.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 1H), 0.40-0.34 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 1H).

[1600] **실시예 132: 5-아미노-3-[3,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**

[1601] 

[1602] 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1603] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.98 mmol) 및 테트라하이드로피란-4-일하이드라진 하이드로클로라이드 (1.18 mmol)로 조 표제 화합물 (0.98 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.82 min, m/z 339.0 $[M]^+$

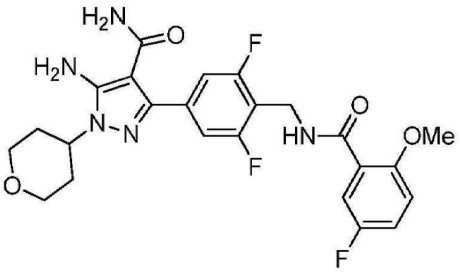
[1604] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1605] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.09 mmol) 및 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.49 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.13 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$

[1606] 5-아미노-3-[3,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1607] 일반적인 방법 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.13 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.01 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.18 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.27 (br s, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H).

[1608] **실시예 133: 5-아미노-3-[3,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1609]

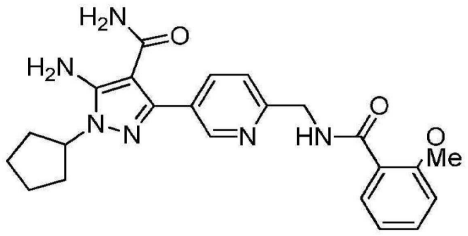
[1610] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1611] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.99 mmol) 및 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.49 mmol)로 조 표제 화합물 (0.49 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.67 min, m/z 486.0 $[M+H]^+$

[1612] 5-아미노-3-[3,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1613] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.49 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.45 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.31 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.27 (br s, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H).

[1614] **실시예 134: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[6-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-3-피리딜]피라졸-4-카복사미드**



[1615]

[1616] *N*-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1617] DMF (4 mL) 중 (5-브로모-2-피리딜)메탄아민 (1.60 mmol)의 용액에, 0 ℃에서, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (4.81 mmol)을 첨가했다. 10분 동안 교반 후, 2-메톡시벤조일 염화물 (3.21 mmol)을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 질소 하에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 희석했다. 층을 분할하고 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (0.92 mmol)을 옅은 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.53 min, m/z 322.8 $[M+2]^+$

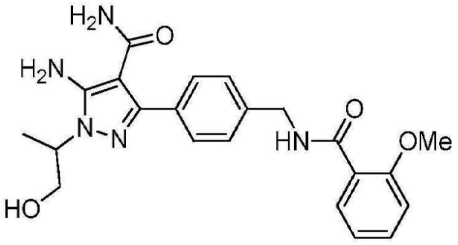
[1618] [6-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-3-피리딜]붕산

[1619] THF (10 mL) 중 *N*-[(5-브로모-2-피리딜)메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (240 mg, 0.75 mmol)의 용액에, -78 ℃에서, 트리이소프로필보레이트 (0.35 mL, 1.50 mmol)을 천천히 첨가했다. *n*-부틸리튬의 용액 (헥산 중 2.5 M, 0.90 mL, 2.24 mmol)을 적가하고 혼합물을 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 1.5시간 동안 -20 ℃로 되돌리도록 했다. 반응 혼합물을 염산 (2 M)으로 켄칭하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 용액으로 중화하고 EtOAc로 분할했다. 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 소수성 프릿 상에서 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (0.86 mmol)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 그대로 사용했다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 0.99 min, m/z 287.0 $[M+H]^+$

[1620] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[6-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-3-피리딜]피라졸-4-카복사미드

[1621] 일반적인 절차 D에 따라, [6-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]-3-피리딜]붕산 (0.86 mmol) 및 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (0.43 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.09 mmol)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 435.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.07 min, m/z 435.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.68-4.59 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

[1622] **실시예 135: 5-아미노-1-(2-하이드록시-1-메틸-에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1623]

[1624] *tert*-부틸 *N*-[(2-하이드록시-1-메틸-에틸리덴)아미노]카바메이트

[1625] 일반적인 절차 E에 따라, *tert*-부틸 카바제이트 (7.57 mmol) 및 하이드록시아세톤 (9.08 mmol)로 표제 화합물 (7.57 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.07 min, m/z 188.9 $[M+H]^+$

[1626] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-하이드록시-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1627] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(2-하이드록시-1-메틸-에틸리덴)아미노]카바메이트 (7.39 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol), 정제 후, 표제 화합물 (0.28 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC (ES^+, 단산성): 1.59 min, 322.9 m/z $[M+2]^+$

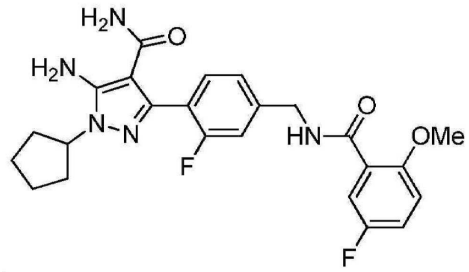
[1628] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-하이드록시-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1629] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.72 mmol), 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-하이드록시-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.22 mmol)을 오렌지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, 406.1 m/z $[M+H]^+$

[1630] 5-아미노-1-(2-하이드록시-1-메틸-에틸)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1631] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-하이드록시-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.07 mmol)을 옅은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.25 min, 424.1 m/z $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.78 min, 424.1 m/z $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m,1H), 6.24 (s,2H), 4.89 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[1632] **실시예 136: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1633]

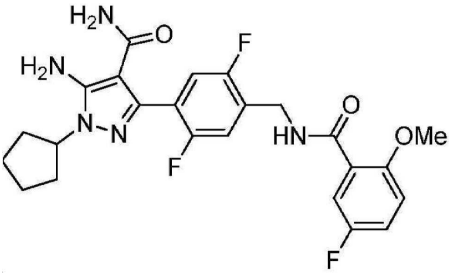
[1634] N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1635] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.28 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (89 mg, 0.31 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (126 mg, 0.28 mmol, 99%)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.75 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$

[1636] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1637] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (133 mg, 0.29 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (66 mg, 0.14 mmol, 47% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.63 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.73 (m, 6H), 1.63 -1.53 (m, 2H).

[1638] **실시예 137: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1639]

[1640] N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

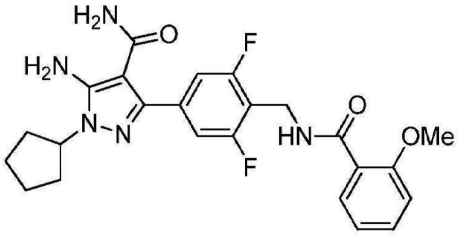
[1641] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.39 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.58 mmol)로, MeOH로부터 재결정화한 후, 표제 화합물 (0.23 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.83 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$

[1642] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1643] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.13 mmol)을 옅은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, m/z 488.2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.80 min, m/z 488.2

[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

[1644] **실시예 138: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1645]

[1646] 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1647] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 사이클로펜틸하이드라진 하이드로클로라이드 (0.47 mmol) 및 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.39 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.31 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성):2.13 min, m/z 323.0[M]$^+$

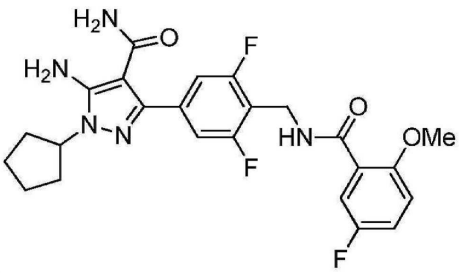
[1648] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1649] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.16 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.31 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.11 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.86 min, m/z 452.1 [M+H]$^+$

[1650] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1651] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.11 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.08 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.64 min, m/z 470.1 [M+H]$^+$. UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.80 min, m/z 470.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.68-4.54 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 2H).

[1652] **실시예 139: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1653]

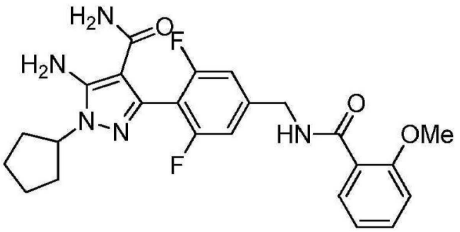
[1654] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1655] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.16 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.39 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 27% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.91 min, m/z 470.1 [M+H]$^+$

[1656] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[3,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1657] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.04 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 488.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.92 min, m/z 488.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.25-7.12 (m, 3H), 6.20 (s, 2H), 4.67-4.52 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.05-1.73 (m, 6H), 1.65-1.52 (m, 2H).

[1658] **실시예 140: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,6-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1659] 

[1660] 5-아미노-3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴

[1661] 트리에틸아민의 부재에서 일반적인 절차 H에 따라, 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 1.43 mmol) 및 2-[(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.19 mmol)로 조 표제 화합물 (1.17 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 300.8 $[M+2]^+$

[1662] 5-아미노-3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1663] 일반적인 절차 N에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (350 mg, 1.17 mmol) 및 브로모사이클로펜탄 (1.76 mmol)로, 정제 후, 5-아미노-3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 및 표제 화합물 (3:2 비) (0.80 mmol)의 혼합물을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.86 및 1.92 min, m/z 368.9 $[M+2]^+$

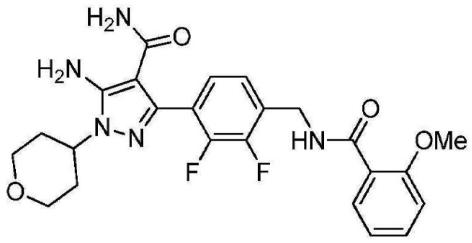
[1664] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-3,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1665] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 및 3-아미노-5-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.33 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.36 mmol)의 혼합물로, 정제 후, 표제 화합물 (0.12 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.72 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$

[1666] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,6-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1667] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-3,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.12 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.60 min, m/z 470.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.28 (br s, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).

[1668] **실시예 141: 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1669]

[1670] 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1671] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (200 mg, 0.79 mmol) 및 테트라하이드로피란-4-일하이드라진 하이드로클로라이드 (144 mg, 0.94 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.65 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 339.0 $[M]^+$

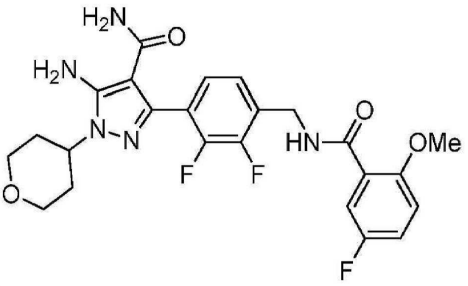
[1672] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1673] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.32 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.65 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.24 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$

[1674] 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1675] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (112 mg, 0.24 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (78 mg, 0.16 mmol, 67% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.12 min, m/z 486.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H).

[1676] **실시예 142: 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1677]

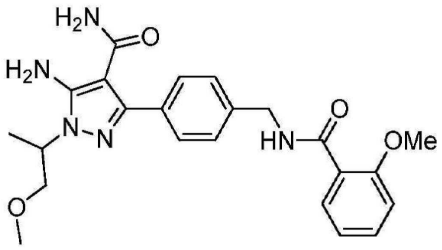
[1678] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1679] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (106 mg, 0.31 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (181 mg, 0.63 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (124 mg, 0.26 mmol, 82% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$

[1680] 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1681] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.25 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.12 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.44 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.24 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H).

[1682] **실시예 143: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[1683] 

[1684] *tert*-부틸 *N*-[(2-메톡시-1-메틸-에틸리덴)아미노]카바메이트

[1685] 일반적인 절차 E에 따라, *tert*-부틸 카바제이트 (3.78 mmol) 및 메톡시아세톤 (2.27 mmol)로, 표제 화합물 (2.27 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 202.9 $[M+H]^+$

[1686] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1687] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(2-메톡시-1-메틸-에틸리덴)아미노]카바메이트 (830 mg, 4.11 mmol), 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.18 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (단산성): 1.82 min, 337 m/z $[M+2]^+$

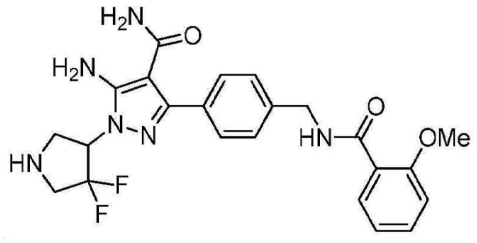
[1688] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1689] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.31 mmol), 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.13 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, 420.1 m/z $[M+H]^+$

[1690] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

[1691] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.13 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.03 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.38 min, 438.1 m/z $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.10 min, 438.1 m/z $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1692] **실시예 144: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1693] 

[1694] 2,2-디플루오로비닐 4-메틸벤젠설포네이트

[1695] -78 ℃에서 무수 THF (111 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에틸 토실레이트 (33.4 mmol), 및 *n*-부틸리튬 용액 (헥산 중 11 M, 66.9 mmol)의 용액을 -78 ℃에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 내부 온도를 -60 ℃에서 유지하면서 물 (20 mL) 및 THF (20 mL)의 혼합물로 켄칭하고, 그 다음 RT로 가온시키고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 포화된 염수 용액으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (26.9 mmol)을 무색 오일을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6, δ): 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 15.6, 3.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

[1696] 벤질-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일) 4-메틸벤젠설포네이트

[1697] 2,2-디플루오로비닐 4-메틸벤젠설포네이트 (26.6 mmol), 및 *N*-(메톡시메틸)-*N*-(트리메틸실릴메틸)벤질아민 (106 mmol)의 혼합물을, 질소 하에서, 5분 동안 130 ℃에서로 가열했다. 트리플루오로아세트산 (2.66 mmol)을 적가하고 30분 동안 130 ℃에서 교반하고, RT로 냉각시키고, 감압 하에서 농축하고 트리에틸아민 (2.66 mmol)을 첨가했다. 잔류물을 그 다음 정제하여 표제 화합물 (23.0 mmol) 밝은 황색 오일로서. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.98 min, m/z 368.0 [M+H]$^+$

[1698] 벤질-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-올

[1699] 마그네슘 조각 (1.7 g, 64.6 mmol)을 MeOH (40 mL) 중 (1-벤질-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일) 4-메틸벤젠설포네이트 (12.9 mmol)의 용액에, 질소 하에서, 0 ℃에서 첨가했다. 반응을 rt에서 1시간 동안 교반하고, 교반하고, 물 (4 mL)을 천천히 첨가하고 이어서 염산 (5 M, 20 mL)을 첨가했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 수성 KOH로 pH 8로 염기화하고 DCM (×3)로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 소수성 프릿 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고 rt에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 정제하여 표제 화합물 (9.15 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.39-7.23 (m, 5H), 5.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H).

[1700] *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실레이트

[1701] 질소 분위기 하에서, EtOH (60 mL) 중 1-벤질-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-올 (6.78 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트 (8.14 mmol) 이어서 수산화팔라듐 (20 wt% on 탄소, 1.14 mmol)을 첨가했다. 반응을 수소로 몇 번 씻어내고, rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응을 그 다음 Celite®의 패드 상에서 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 추가 정제로 표제 화합물 (4.95 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 6.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.22-3.20 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

[1702] *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트

[1703] 무수 DCM (20 mL) 중 *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실레이트 (3.04 mmol)의 용액에, -20 ℃에서 및 질소 하에서, 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (DCM 중 1 M, 7.57 mmol)을 적가했다. 반응을 -20 내지 -10 ℃에서 40분 동안 교반하고, 수성 시트르산 (0.5 M) 으로 켄칭하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 용액로 염기화하여 대략 4.5의 pH를 달성하고 DCM로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 소수성 프릿 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (2.51 mmol)을 갈색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 5.98-5.93 (m, 1H), 3.97-3.68 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[1704] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴

[1705] 일반적인 절차 H에 따라, 트리에틸아민 없이 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol) 및 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 1.9 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.69 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.44 min, m/z 265.9 $[M+2]^+$

[1706] *tert*-부틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트

[1707] DMF (12 mL) 중 *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (578 mg, 1.59 mmol), 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (300 mg, 1.14 mmol) 및 탄산세슘 (743 mg, 2.28 mmol)의 용액을 2.5시간 동안 90 ℃로 가열했다. 반응을 RT로 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (105 mg, 0.22 mmol)을 오렌지 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.06 min, m/z 468.0 $[M]^+$

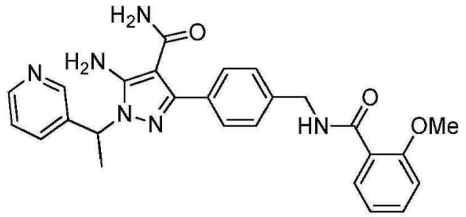
[1708] *tert*-부틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트

[1709] 일반적인 절차 K에 따라, *tert*-부틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트 (0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.37 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.15 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.82 min, m/z 553.2 $[M+H]^+$

[1710] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1711] 일반적인 절차 M에 따라, *tert*-부틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트 (80 mg, 0.14 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 29% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.14 min, m/z 471.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.42 min, m/z 471.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.54 (br s, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H).

[1712] **실시예 145: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[1-(3-피리딜)에틸]피라졸-4-카복사미드**



[1713]

[1714] 1-(3-피리딜)에탄올

[1715] 질소 분위기 하에서, 브로모(메틸)마그네슘 (디에틸 에테르 중 2.7 M, 0.31 mmol) 및 THF (3.2 mL) 중 3-피리딘카복스알데하이드 (1.60 mmol)의 용액을 -78 ℃에서 rt에서 1시간 동안 교반하고, 교반하고, MeOH로 켄칭하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (1.47 mmol)을 맑은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.65-8.58 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.99 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

[1716] 3-아세틸피리딘

[1717] 피리딘 (0.04 mL, 0.49 mmol)을 DCM (3 mL) 중 피리디늄 클로로크로메이트 (2.20 mmol) 및 1-(3-피리딜)에탄올 (1.47 mmol)의 용액에 0 ℃에서 첨가했다. 반응을 DCM과 함께 rt에서 2시간 동안 교반되도록 하고 수득된 흑색 잔류물을 DCM (×3)로 더 세정했다. 조합된 유기물을 그 다음 Celite®의 패드에 통과시키고 용매 감압 하에서 제거하여 조물질 3-아세틸피리딘 (0.66 mmol)을 흑색 오일로서 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다. ^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 9.27-9.15 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.29 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 2.68 (s, 3H)

[1718] *tert*-부틸 *N*-[1-(3-피리딜)에틸리덴아미노]카바메이트

[1719] 일반적인 절차 E에 따라, 3-아세틸피리딘 (0.66 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (97 mg, 0.41 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.05 min, m/z 236.0 $[M+H]^+$

[1720] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(3-피리딜)에틸]피라졸-4-카보니트릴

[1721] RT에서 변형된 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[1-(3-피리딜)에틸리덴아미노]카바메이트 (97 mg, 0.41 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.34 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.33 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 369.9 $[M+2]^+$

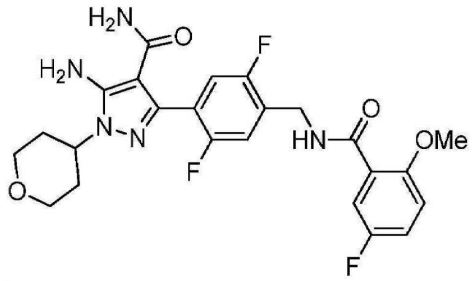
[1722] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(3-피리딜)에틸]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1723] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(3-피리딜)에틸]피라졸-4-카보니트릴 (0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.54 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.16 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.37 min, m/z 453.2 $[M+H]^+$

[1724] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[1-(3-피리딜)에틸]피라졸-4-카복사미드

[1725] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(3-피리딜)에틸]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.16 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (47 mg, 0.10 mmol, 62% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.20 min, m/z 471.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.62 min, m/z 471.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.47 (br s, 2H), 5.66 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

[1726] **실시예 146: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**

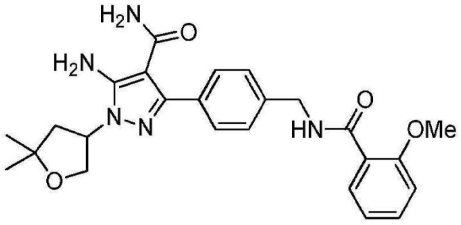


[1727]

[1728] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1729] 일반적인 절차 K 및 M에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.38 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.77 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (43 mg, 0.09 mmol, 24% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.24 min, m/z 504.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H).

[1730] **실시예 147: 5-아미노-1-(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1731]

[1732] 2-메틸펜트-4-엔-2-올

[1733] 무수 아세톤 (136.19 mmol)을 알릴마그네슘 브로마이드 용액 (디에틸 에테르 중 1 M, 272.4 mmol)에 0 ℃에서 적가했다. 15분 동안 0 ℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. NH_4Cl의 포화 용액을 첨가하여 층을 분할했다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출하고, 물 및 포화된 염수 용액으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 모든 휘발성물질을 주의하여 감압 하에서 제거하여 2-메틸펜트-4-엔-2-올 (49.64 mmol)을 무색 오일을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 5.98-5.83 (m, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 2.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.25 (s, 6H)

[1734] 4-메틸펜탄-1,2,4-트리올

[1735] 2-메틸펜트-4-엔-2-올 (20.0 mmol)을 *tert*-부탄올 (88 mL) 및 물 (88 mL)에 용해시키고 AD-mix-*베타* (16 g)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 72시간 동안 교반했다. EtOAc (25 mL) 및 아황산나트륨 (12 g)을 첨가하고, 반응을 2개의 상의 맑은 분리까지1시간 동안 교반했다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 모든 휘발성물질 감압 하에서 제거하여 조물질 4-메틸펜탄-1,2,4-트리올 (8.34 mmol)을 무색 오일을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.19-4.07 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.78 (dd, J = 14.5, 10.8 Hz, 1H), 1.50 (dd, J = 14.5, 2.3 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1736] 5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-올

[1737] 4-메틸펜탄-1,2,4-트리올 (8.35 mmol)을 DCM (40 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 질소로 퍼지하고, 그 다음 *p*-톨루엔설포닐 염화물 (12.52 mmol) 및 트리에틸아민 (25.04 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 가열 환류하고 48시간 동안 교반했다. NH_4Cl의 포화 용액을 첨가하여 층을 분할하고, 유기층을 DCM으로 추출하고, 포화된 염수 용액으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 모든 휘발성물질을 감압 하에서 제거했다. 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-올 (3.56 mmol)을 무색 오일을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.57-4.46 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 9.9, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 13.5, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)

[1738] 5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-온

[1739] DCM (10 mL) 중 5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-올 (1.93 mmol)의 용액에 데스 마틴 페리오디난 (2.12 mmol)을 rt에서 질소 분위기 하에서 첨가하고 그 다음 72시간 동안 교반되도록 했다. 혼합물을 티오황산나트륨의 포화 용액 및 그 다음 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 켄칭했다. 상들을 분리하고 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과했다. 용매를 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (1.93 mmol)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 즉시 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

[1740] *tert*-부틸 *N*-[(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일리덴)아미노]카바메이트

[1741] 일반적인 절차 E에 따라, *tert*-부틸 카바제이트 (1.97 mmol) 및 5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-온 (1.93 mmol)로 조 표제 화합물 (이성질체의 혼합물, 1.93 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, 이성질체 1 및 이성질체 2): 이성질체 1: 5.94 (s, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 6H) 및 이성질체 2: 5.94 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H),

1.33 (s, 6H)

[1742] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[1743] THF (10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일리덴)아미노]카바메이트 (1.93 mmol)의 용액에 보란 디메틸 설파이드 복합 용액 (THF 중 2 M, 3.43 mmol)을 첨가했다. 반응을 rt에서 1시간 동안 교반하고를 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 MeOH (10 mL) 및 염산 (12 M, 20.15 mmol)로 취하고 그 다음 14시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)로 취하고, 이어서 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.38 mmol) 및 트리에틸아민 (1.9 mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 가열 환류했다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 잔류물을 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플라스크 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.12 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.86 min, m/z 360.9 $[M]^+$

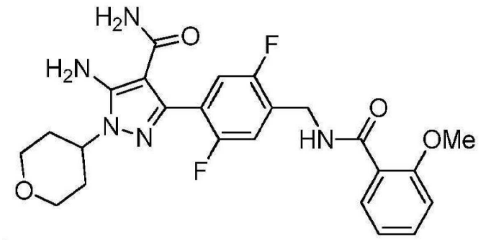
[1744] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1745] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴 (0.14 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.19 mmol)로, 헵탄 중 20-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.1 mmol)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 446.0 $[M+H]^+$

[1746] 5-아미노-1-(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1747] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(5,5-디메틸테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.10 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.03 mmol)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPL-CMS (ES^+, 단산성): 1.44 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.32 min, m/z 464.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 2.10 (dd, *J* = 3.5, 2.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[1748] **실시예 148: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드**



[1749]

[1750] 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴

[1751] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (1.57 mmol)로, 헵탄 중 15-75% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.77 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 339.0 $[M]^+$

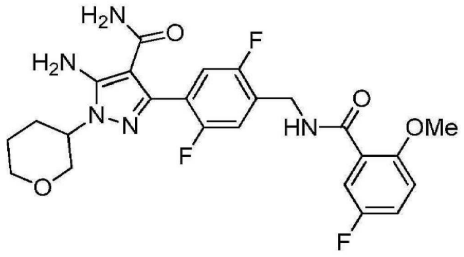
[1752] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1753] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카보니트릴 (130 mg, 0.38 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (208 mg, 0.77 mmol)로 조 표제 화합물 (136 mg, 0.29 mmol, 76% 수율)을 고형물로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 사용했다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$

[1754] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-4-카복사미드

[1755] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-4-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (136 mg, 0.29 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.04 mmol)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.37 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.12 min, m/z 486.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7-47 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H).

[1756] **실시예 149: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[1757] 

[1758] 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1759] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.79 mmol) 및 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (240 mg, 1.57 mmol)로 정제 후, 표제 화합물 (0.34 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, m/z 339.0 $[M]^+$

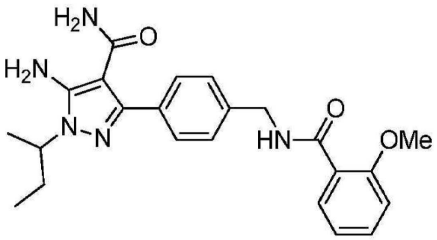
[1760] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1761] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.16 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.32 mmol)로 표제 화합물 (0.16 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$

[1762] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1763] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (0.16 mmol)로 정제 후, 표제 화합물 (0.05 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.43 min, m/z 504.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 5H), 3.52 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 2H).

[1764] **실시예 150: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-*sec*-부틸-피라졸-4-카복사미드**



[1765]

[1766] *tert*-부틸 *N*-[1-메틸프로필리덴아미노]카바메이트

[1767] 일반적인 절차 E에 따라, *tert*-부틸 카바제이트 (7.57 mmol), 및 2-부탄온 (9.08 mmol)로 표제 화합물 (7.57 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.36 min, m/z 186.9 $[M+H]^+$

[1768] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-*sec*-부틸-피라졸-4-카보니트릴

[1769] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[1-메틸프로필리덴아미노]카바메이트 (7.39 mmol), 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.76 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.38 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC (ES^+, 단산성): 1.95 min, 321.0 m/z $[M+2]^+$

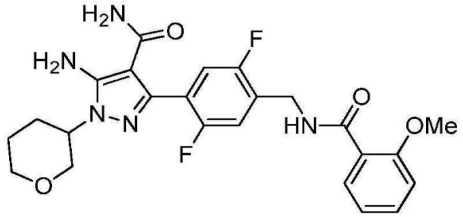
[1770] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-*sec*-부틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1771] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.69 mmol), 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-*sec*-부틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.40 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.26 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, 404.1 m/z $[M+H]^+$

[1772] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-*sec*-부틸-피라졸-4-카복사미드

[1773] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-*sec*-부틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.06 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.04 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.49 min, 422.2 m/z $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.34 min, 422.2 m/z $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1774] **실시예 151: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1775]

[1776] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1777] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.16 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.32 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.15 mmol, 93% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$

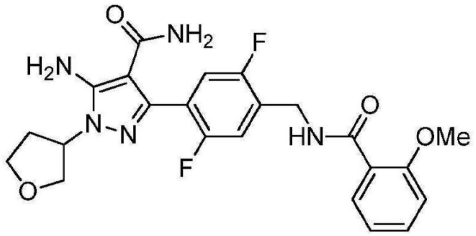
[1778] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카

복사미드

[1779] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (65 mg, 0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (10 mg, 0.02 mmol, 15% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.49 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 3.32 min, m/z 468.1 $[M+H]^+$

[1780] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H).

[1781] **실시예 152: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1782]

[1783] 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1784] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (250 mg, 0.98 mmol) 및 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (163 mg, 1.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (70 mg, 0.22 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, m/z 325.0 $[M]^+$

[1785] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

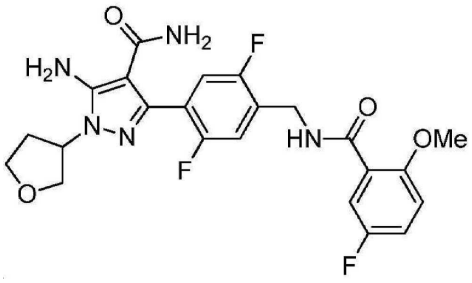
[1786] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (70 mg, 0.22 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (117 mg, 0.43 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.14 mmol, 63% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$

[1787] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1788] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (60 mg, 0.13 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (18 mg, 0.04 mmol, 29% 수율)을 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.46 min, m/z 472.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.16 min, m/z 472.1 $[M+H]^+$

[1789] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H).

[1790] **실시예 153: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1791]

[1792] N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

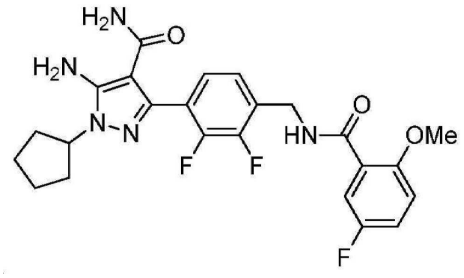
[1793] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (60 mg, 0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (134 mg, 0.46 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol, 46% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 472.1 $[M+H]^+$

[1794] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1795] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (39 mg, 0.08 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (18 mg, 0.04 mmol, 43% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.51 min, m/z 490.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.29 min, m/z 490.1 $[M+H]^+$

[1796] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H).

[1797] **실시예 154: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1798]

[1799] 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1800] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (250 mg, 0.98 mmol) 및 사이클로펜틸하이드라진 하이드로클로라이드 (174 mg, 1.28 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (173 mg, 0.54 mmol, 55% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[1801] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.97 min, m/z 322.9 $[M]^+$

[1802] N-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1803] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (79 mg, 0.25 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (120 mg, 0.42 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (91 mg, 0.19 mmol, 79% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

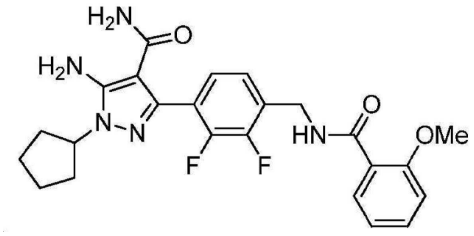
[1804] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.81 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$

[1805] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1806] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (90 mg, 0.19 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (65 mg, 0.13 mmol, 70% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, m/z 488.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.86 min, m/z 488.2 $[M+H]^+$

[1807] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.26 (br s, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H).

[1808] **실시예 155: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,3-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1809] 

[1810] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1811] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (86 mg, 0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (123 mg, 0.45 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (111 mg, 0.25 mmol, 92% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

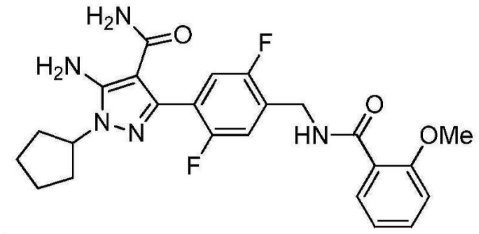
[1812] UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.77 min, m/z 450.1 $[M-H]^-$

[1813] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,3-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1814] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (110 mg, 0.24 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (74 mg, 0.16 mmol, 65% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.65 min, m/z 470.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.75 min, m/z 470.2 $[M+H]^+$

[1815] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.26 (br s, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

[1816] **실시예 156: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[1817] 

[1818] 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴

[1819] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (250 mg, 0.98 mmol) 및 사이클로펜틸하이드라진 하이드로클로라이드 (161 mg, 1.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (250 mg, 0.77 mmol, 79% 수율) UPLC-MS (ES$^+$, 단산성) 1.98 min, m/z 323.0 $[M]^+$

[1820] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

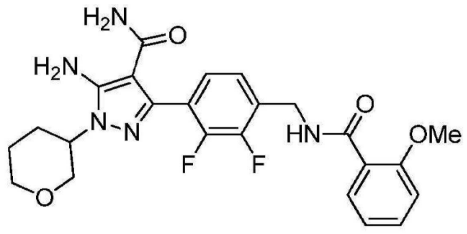
[1821] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카보니트릴 (125 mg, 0.39 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (158 mg, 0.58 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (75 mg, 0.17 mmol, 43% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성) 1.78 min, m/z 452.1 $[M+H]^+$

[1822] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1823] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-사이클로펜틸-피라졸-3-일)-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (135 mg, 0.30 mmol)로, 헵탄 중 50-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 및 그 다음 SCX-SPE 카트리지로 정제한 후, 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[2,5-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (63 mg, 0.13 mmol, 45% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.65 min, m/z 470.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.78 min, m/z 470.1 $[M+H]^+$

[1824] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H).

[1825] **실시예 157: 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[1826] 

[1827] 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드

[1828] 톨루엔 (30 mL) 중 3-하이드록시테트라하이드로피란 (1.8 mL, 19.58 mmol)의 용액에, 질소 하에서, 트리페닐포스핀 (7.7 g, 29.37 mmol) 및 디-tert-부틸아조디카복실레이트 (5.4 g, 23.50 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 60시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 그 다음 MeOH (55 mL)에 현탁시키고, 이어서 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 39.17 mL, 156.7 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축했다. EtOAc을 그 다음 수득한 잔류물에 첨가하고 이어서 여과했다. 수집된 고형물을 EtOAc로 세정하여 표제 화합물 (2.99 g, 19.58 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[1829] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.91-3.82 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.45-3.29 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.62-1.37 (m, 2H).

[1830] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1831] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (50 mg, 0.15 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (81 mg, 0.30 mmol)로 조 표제 화합물 (0.15 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.63 min, m/z 468.1

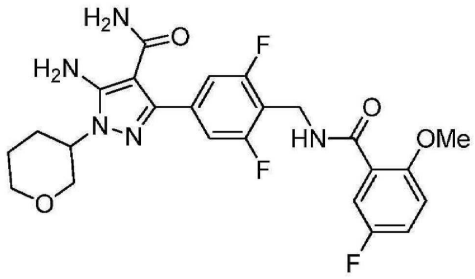
$[M+H]^+$

[1832] 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1833] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (98 mg, 0.21 mmol)로, DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (13 mg, 0.02 mmol, 12% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.41 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$

[1834] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 5H), 3.52 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).

[1835] **실시예 158: 5-아미노-3-[3,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1836]

[1837] 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1838] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (166 mg, 0.65 mmol), 및 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (150 mg, 0.98 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (32 mg, 0.09 mmol, 14% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.94 min, m/z 339.0 $[M]^+$

[1839] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

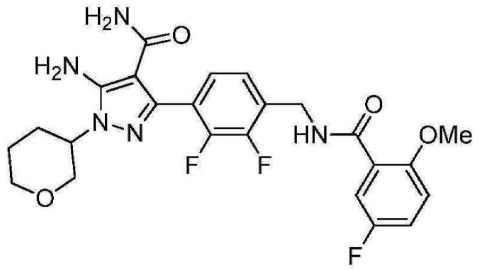
[1840] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-3,5-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.09 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.23 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$

[1841] 5-아미노-3-[3,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1842] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,6-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (47 mg, 0.10 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (22 mg, 0.04 mmol, 39% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.58 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.63 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$

[1843] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 5H), 3.54 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H).

[1844] **실시예 159: 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드**



[1845]

[1846] 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[1847] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (150 mg, 0.59 mmol) 및 테트라하이드로피란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (225 mg, 1.47 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (60 mg, 0.18 mmol, 30% 수율)을 갈색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.79 min, m/z 339.0 $[M]^+$

[1848] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

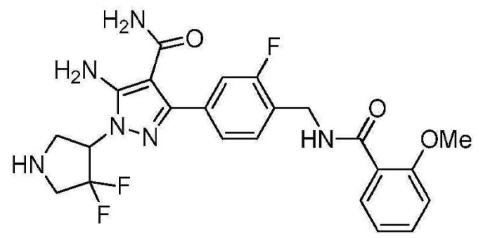
[1849] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.53 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.22 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 486.1 $[M+H]^+$

[1850] 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[1851] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로피란-3-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (108 mg, 0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (25 mg, 0.04 mmol, 20% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.54 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$

[1852] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.35 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 5H), 3.52 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H).

[1853] **실시예 160: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1854]

[1855] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴

[1856] EtOH (90 mL) 중 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (2.23 g, 7.94 mmol)의 용액에 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 2.71 mL, 27.8 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 1시간 동안 가열

했다. 반응을 RT로 냉각시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 조 표제 화합물 (1.88 g, 6.70 mmol, 84% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[1857] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.57 min, m/z 282.9 $[M+2]^+$

[1858] *tert*-부틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트

[1859] *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (626 mg, 1.73 mmol), 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (370 mg, 1.32 mmol) 및 탄산세슘 (858 mg, 2.63 mmol)을 DMF (8 mL)에 현탁시키고 90 ℃에서 2.5시간 동안 가열했다. 반응을 RT로 냉각시키고 물로 희석했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (0.22 mmol, 16% 수율)을 베이지색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.11 min, m/z 488.0 $[M+2]^+$

[1860] *tert*-부틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트

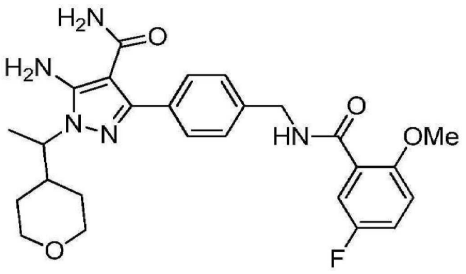
[1861] 일반적인 절차 K에 따라, *tert*-부틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트 (120 mg, 0.25 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (114 mg, 0.42 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (102 mg, 0.17 mmol)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.91 min, m/z 571.2 $[M+H]^+$

[1862] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1863] 일반적인 절차 M에 따라, *tert*-부틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트 (96 mg, 0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (57 mg, 0.12 mmol, 69% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.24 min, m/z 489.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.56 min, m/z 489.1 $[M+H]^+$

[1864] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H).

[1865] **실시예 161: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(1-테트라하이드로피란-4-일에틸)피라졸-4-카복사미드**

[1866] 

[1867] 테트라하이드로피란-4-일에탄온 하이드라존

[1868] MeOH (7.5 mL) 중 1-테트라하이드로-2*H*-피란-4-일에탄온 (166 mg, 1.30 mmol)의 용액에 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 0.90 mL, 17.61 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 감압 하에서 농축하여 조물질 1-테트라하이드로피란-4-일에탄온 하이드라존 (171 mg, 1.20 mmol, 93% 수율)을 무색 오일을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.92 (s, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.63 (m, 4H).

[1869] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-테트라하이드로피란-4-일에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1870] 보란 테트라하이드로푸란 복합 용액 (THF 중 1 M, 3.00 mL, 3.00 mmol)을 THF (7 mL) 중 1-테트라하이드로피란-4-일에탄온 하이드라존 (171 mg, 1.20 mmol)의 용액에 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (10 mL)로 취하고 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (200 mg, 0.76 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류하여 표제 화합물 (60 mg, 0.16 mmol, 21% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.90 min, m/z 377.0 $[M+2]^+$

[1871] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-테트라하이드로피란-4-일에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

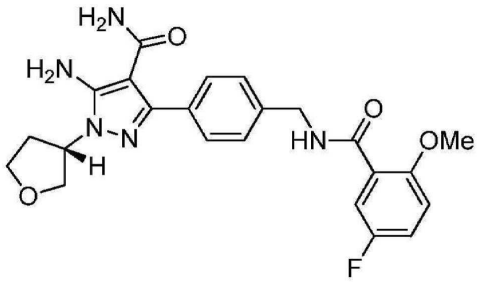
[1872] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-테트라하이드로피란-4-일에틸)피라졸-4-카보니트릴 (0.16 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (0.80 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.16 mmol,)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$

[1873] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(1-테트라하이드로피란-4-일에틸)피라졸-4-카복사미드

[1874] 일반적인 절차 L에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-테트라하이드로피란-4-일에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (76 mg, 0.16 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (10 mg, 0.02 mmol, 13% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS: (ES^+, 단산성): 1.51 min, m/z 496.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS: (ES^+, 장산성): 3.28 min, m/z 496.2 $[M+H]^+$

[1875] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 1H).

[1876] **실시예 162: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[1877]

[1878] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴

[1879] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (2 mmol) 및 [(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]하이드라진 하이드로클로라이드 (3.65 mmol)로 조 표제 화합물 (2 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.75 min, m/z 335.0 $[M+2]^+$

[1880] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1881] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1229 mg, 4.25 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (644 mg, 1.93 mmol)로 조 표제 화합물 (840 mg, 1.93 mmol, 추정된 정량적 수율)을 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 1.59 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$

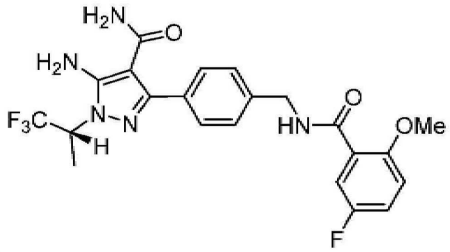
[1882] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-

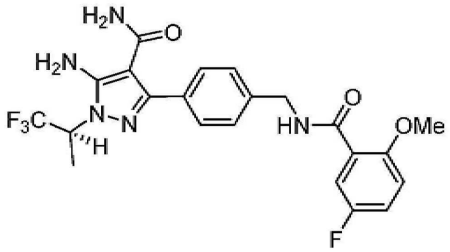
4-카복사미드

[1883] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*S*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (840 mg, 1.93 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (293 mg, 0.65 mmol, 34% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.09 min, m/z 454.1 $[M+H]^+$

[1884] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.37.7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H).

[1885] **실시예 163a: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드 - 이성질체 1 및 실시예 163b - 이성질체 2**





[1886]

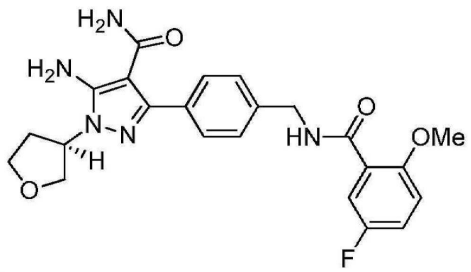
[1887] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드 (150 mg, 0.31 mmol)을 분취 SFC (SFC-B)로 정제하여, 증발 및 동결건조 후, 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드 (이성질체 1, 44 mg, 0.09 mmol, 29% 수율) 및 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드 (이성질체 2, 48 mg, 0.10 mmol, 32% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 1): 1.53 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성, 이성질체 1): 3.55 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$ SFC (SFC-A, 이성질체 1): 1.95 min

[1888] ^1H NMR (DMSO-d_6, δ, 이성질체 1): 8.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.33 (ddd, *J* = 9.0, 7.9, 3.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

[1889] UPLC-MS (ES^+, 단산성, 이성질체 2): 1.53 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성, 이성질체 2): 3.55 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$ SFC (SFC-A, 이성질체 2): 2.26 min

[1890] ^1H NMR (DMSO-d_6, δ, 이성질체 2): 8.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

[1891] **실시예 164: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[1892]

[1893] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴

[1894] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (300 mg, 1.14 mmol), 및 [(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]하이드라진 하이드로클로라이드 (190 mg, 1.37 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (210 mg, 0.63 mmol, 55% 수율).

[1895] UPLC (ES^+, 단산성): 1.77 min, m/z 335.0 $[M+2]^+$

[1896] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

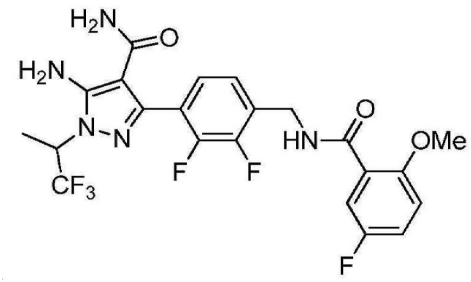
[1897] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (334 mg, 1.15 mmol), 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (150 mg, 0.45 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (48 mg, 0.11 mmol, 25% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다.

[1898] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 436.1 $[M+H]^+$

[1899] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-4-카복사미드

[1900] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (48 mg, 0.11 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (25 mg, 0.05 mmol, 50% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.45 min, 454.1 m/z $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.08 min, 454.1 m/z $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H).

[1901] **실시예 165: 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[1902] 

[1903] 5-아미노-3-(4-브로모-2,3-디플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1904] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (140 mg, 0.47 mmol), 및 (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.61 mmol)로 정제 후, 표제 화합물 (129 mg, 0.33 mmol, 70% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[1905] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.86 min, m/z 397.0 $[M+2]^+$

[1906] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[1907] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2,3-디플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (124 mg, 0.31 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (154 mg, 0.53 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (120 mg, 0.24 mmol, 77% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.

[1908] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.75 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$

[1909] 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

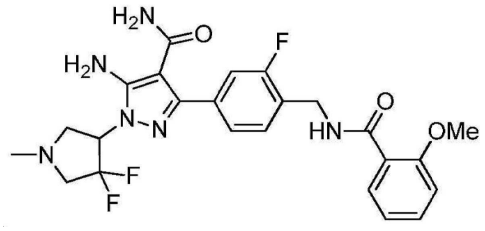
[1910] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (110 mg, 0.22 mmol)로, DCM 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드 (73 mg, 0.14 mmol, 64% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[1911] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 516.1 $[M+H]^+$

[1912] UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.80 min, m/z 516.1 $[M+H]^+$

[1913] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)

[1914] **실시예 166: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

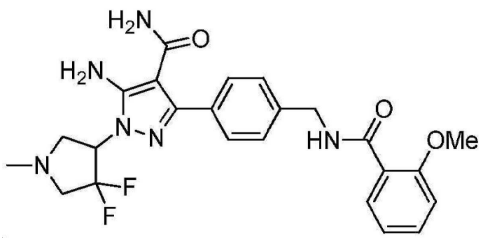
[1915] 

[1916] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일) 아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1917] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[3-플루오로-4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (11 mg, 0.02 mmol) 및 탄산세슘 (15 mg, 0.05 mmol)을 DMF (2 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 -10 ℃로 냉각시키고, 질소로 퍼지하고, DMF 중 아이오도메탄의0.2 M 용액 (0.1 mL, 0.02 mmol)을 그 다음 첨가했다. 반응을 rt로 가온되도록 하고 16시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (4 mg, 0.01 mmol, 35% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.25 min, m/z 503.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.73 min, m/z 503.2 $[M+H]^+$

[1918] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 3H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

[1919] **실시예 167: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

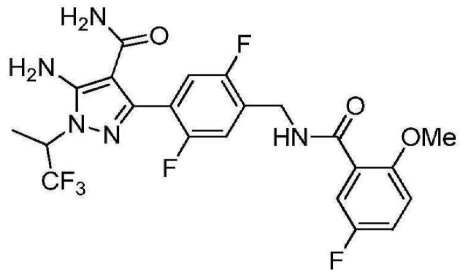
[1920] 

[1921] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1922] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (40 mg, 0.09 mmol) 및 탄산세슘 (55 mg, 0.17 mmol)을 DMF (3 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 -15 ℃으로 냉각시키고 질소로 퍼지하고, 아이오도메탄의 용액 (THF 중 0.9 M, 0.2 mL, 0.18 mmol)을 그 다음 적가했다. 반응을 rt로 가온되도록 하고 16시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (5 mg, 0.01 mmol, 12% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.19 min, m/z 485.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.62 min, m/z 485.2 $[M+H]^+$

[1923] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 3H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

[1924] **실시예 168: 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[1925] 

[1926] 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1927] 일반적인 절차 H에 따라, (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (96 mg, 0.58 mmol) 및 2-[(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (114 mg, 0.45 mmol)로 조물질 5 표제 화합물 (156 mg, 0.44 mmol, 추정된 정량적 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.99 min, m/z 351.0 $[M]^+$

[1928] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

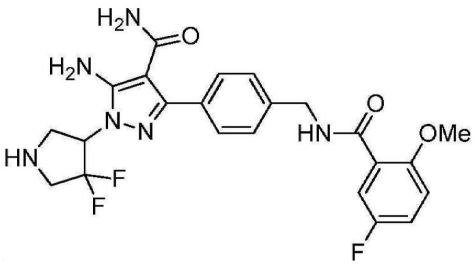
[1929] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (257 mg, 0.89 mmol) 및 5-아미노-3-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (156 mg, 0.44 mmol)로, 표제 화합물 (221 mg, 0.44 mmol, 98% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.76 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$

[1930] 5-아미노-3-[2,5-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

[1931] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2,5-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (221 mg, 0.44 mmol)로, 정제 후 표제 화합물 (0.10 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.77 min, m/z 516.1 $[M+H]^+$

[1932] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.57 (br s, 2H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1933] **실시예 169: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1934]

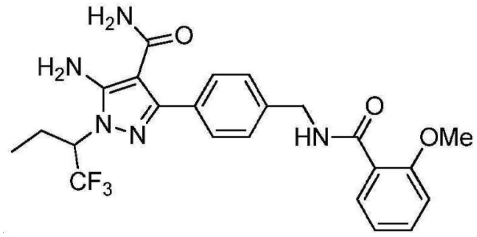
[1935] *tert*-부틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트

[1936] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (128 mg, 0.44 mmol) 및 *tert*-부틸 4-[5-아미노-3-(4-브로모페닐)-4-시아노-피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트 (81 mg, 0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (50 mg, 0.09 mmol, 51% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.86 min, 569.2 m/z $[M-H]^-$

[1937] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1938] 일반적인 절차 M에 따라, *tert*-부틸 4-[5-아미노-4-시아노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-1-일]-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카복실레이트 (50 mg, 0.09 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (13 mg, 0.05 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.20 min, 489.1 m/z $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.61 min, 489.2 m/z $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 -7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H).

[1939] **실시예 170: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드**



[1940]

[1941] *N*-[1-(트리플루오로메틸)프로필리덴아미노]벤즈아미드

[1942] 일반적인 절차 S에 따라, 1,1,1-트리플루오로-2-부탄온 (0.45 mL, 3.30 mmol) 및 벤즈하이드라자이드 (2.20 mmol)로 조 표제 화합물 (487 mg, 2.0 mmol, 91% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.70 min, m/z 245.0 $[M+H]^+$

[1943] *N'*-[1-(트리플루오로메틸)프로필]벤조하이드라자이드

[1944] 일반적인 절차 T에 따라, *N*-[1-(트리플루오로메틸)프로필리덴아미노]벤즈아미드 (487 mg, 2.0 mmol)로 조 표제 화합물 (487 mg, 1.98 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 247.0 $[M+H]^+$

[1945] 1-(트리플루오로메틸)프로필하이드라진 하이드로클로라이드

[1946] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-[1-(트리플루오로메틸)프로필]벤조하이드라자이드 (487 mg, 1.98 mmol)로 조 표제 화합물 (1.98 mmol, 추정된 정량적 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[1947] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.64-3.59 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1948] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴

[1949] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (100 mg, 0.38 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)프로필하이드라진 하이드로클로라이드 (102 mg, 0.57 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (135 mg, 0.36 mmol, 95% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.03 min, m/z 373.0 $[M]^+$

[1950] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

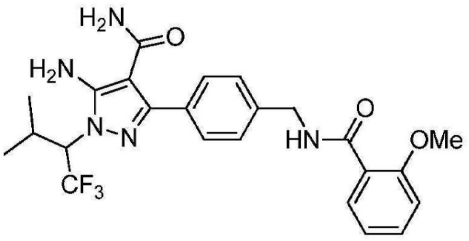
[1951] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴 (135 mg, 0.36 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (196 mg, 0.72 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (219 mg, 0.48 mmol)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.78 min, m/z 458.1 $[M+H]^+$

[1952] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드

[1953] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (219 mg, 0.48 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (77 mg, 0.16 mmol, 34% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 476.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.69 min, m/z 476.1 $[M+H]^+$

[1954] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1955] **실시예 171: 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드**

[1956] 

[1957] *N*-[[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필리덴]아미노]벤즈아미드

[1958] 일반적인 절차 S에 따라, 1,1,1-트리플루오로-3-메틸-2-부탄온 (3.31 mmol) 및 벤즈하이드라자이드 (2.20 mmol)로 표제 화합물 (1.30 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 259.0 $[M+H]^+$

[1959] *N'*-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤조하이드라자이드

[1960] 일반적인 절차 T에 따라, *N*-[[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필리덴]아미노]벤즈아미드 (335 mg, 1.30 mmol)로 표제 화합물 (341 mg, 1.31 mmol, 정량적 수율)을 조물질 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, m/z 261.0 $[M+H]^+$

[1961] [2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]하이드라진 하이드로클로라이드

[1962] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤조하이드라자이드 (341 mg, 1.31 mmol)로조 표제 화합물 (243 mg, 1.26 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.63-3.52 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1963] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴

[1964] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (100 mg, 0.38 mmol)

및 [2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]하이드라진 하이드로클로라이드 (110 mg, 0.57 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (99 mg, 0.26 mmol, 67% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.10 min, m/z 387.0 $[M]^+$

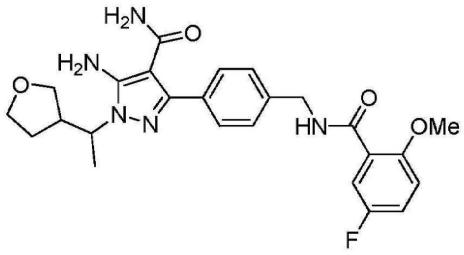
[1965] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[1966] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴 (99 mg, 0.26 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (139 mg, 0.51 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (179 mg, 0.38 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.82 min, m/z 472.1 $[M+H]^+$

[1967] 5-아미노-3-[4-[[(2-메톡시벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드

[1968] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (179 mg, 0.38 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (66 mg, 0.12 mmol, 32% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.69 min, m/z 490.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.89 min, m/z 490.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1969] **실시예 172: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-4-카복사미드**



[1970]

[1971] *N*-메톡시-*N*-메틸-테트라하이드로푸란-3-카복사미드

[1972] DCM (10 mL) 중 테트라하이드로-3-푸로산 (0.25 mL, 2.61 mmol), 트리에틸아민 (0.7 mL, 5.23 mmol), 프로필포스폰산 무수물 용액 (EtOAc 중 50 wt%, 2.3 mL, 3.92 mmol) 및 *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (382 mg, 3.92 mmol)의 용액을 16시간 동안 rt에서 교반하여 (워크업 후) 표제 화합물 (416 mg, 2.61 mmol, 추정된 정량적 수율)을 무색 오일을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.10-4.03 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.22 (s, 3H) 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H)

[1973] 테트라하이드로푸란-3-일에탄온

[1974] THF (8 mL) 중 *N*-메톡시-*N*-메틸-테트라하이드로푸란-3-카복사미드 (276 mg, 1.73 mmol)의 용액에, 0 ℃에서, 브로모(메틸)마그네슘 (2-MeTHF 중3.4 M, 0.7 mL, 2.25 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 HCl (물 중 1 M)로 켄칭하고, 잔류물을 디에틸 에테르로 희석하고, 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 조물질 1-테트라하이드로푸란-3-일에탄온 (127 mg, 1.11 mmol, 64% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.00-3.70 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H).

[1975] *tert*-부틸 *N*-[1-테트라하이드로푸란-3-일에틸리덴아미노]카바메이트

[1976] 일반적인 절차 E에 따라, 1-테트라하이드로푸란-3-일에탄온 (127 mg, 1.11 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로

용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (0.60 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.26 min, m/z 229.0 $[M+H]^+$

[1977] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-4-카보니트릴

[1978] RT에서 변형된 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[1-테트라하이드로푸란-3-일에틸리덴아미노]카바메이트 (0.38 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (95 mg, 0.36 mmol)로, 0.1% 포름산 함유 물 중 등용매 30% MeCN로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (33 mg, 0.09 mmol, 26% 수율)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.81 min, m/z 361.0 $[M]^+$

[1979] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

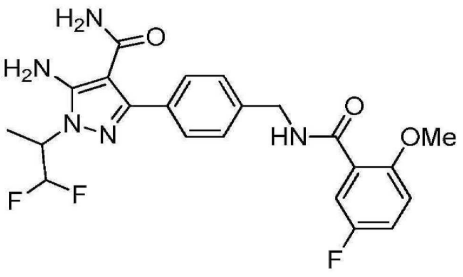
[1980] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-4-카보니트릴 (33 mg, 0.09 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (59 mg, 0.20 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (37 mg, 0.08 mmol, 87% 수율)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 464.1 $[M+H]^+$

[1981] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-4-카복사미드

[1982] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (37 mg, 0.08 mmol)로, DCM 중 2-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(1-테트라하이드로푸란-3-일에틸)피라졸-4-카복사미드 (12 mg, 0.02 mmol, 30% 수율)의 불가분의 부분입체이성질체 혼합물을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.43 min, m/z 482.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.24 min, m/z 482.2 $[M+H]^+$, 3.28 min, m/z 482.2 $[M+H]^+$

[1983] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ, 부분입체이성질체의 혼합물): 8.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1.34H), 6.36 (s, 0.66H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.40 (m, 3.67H), 3.28-3.30 (m, 0.33H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 0.33H), 1.76-1.54 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 0.67H), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H).

[1984] **실시예 173: 5-아미노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[1985]

[1986] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

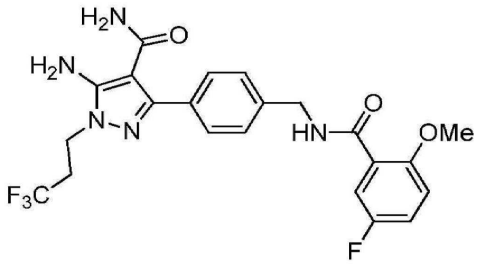
[1987] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (91 mg, 0.27 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (170 mg, 0.59 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (119 mg, 0.27 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.70 min, m/z 444.1 $[M+H]^+$

[1988] 5-아미노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[1989] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (119 mg, 0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (85 mg, 0.18 mmol, 69% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 462.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.49 min, m/z 462.1 $[M+H]^+$

[1990] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.21 (dt, *J* = 55.8, 5.4 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1991] **실시예 174: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸-4-카복사미드**

[1992] 

[1993] *N*-[3,3,3-트리플루오로프로필리덴아미노]벤즈아미드

[1994] 일반적인 절차 S에 따라, 3,3,3-트리플루오로프로판알 (0.15 mL, 1.78 mmol)로 *N*-[3,3,3-트리플루오로프로필리덴아미노]벤즈아미드 (290 mg, 1.26 mmol)의 *시스-트랜스* 혼합물을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.32 min, m/z 230.9 $[M+H]^+$

[1995] *N'*-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤조하이드라자이드

[1996] 일반적인 절차 T에 따라, *N*-[3,3,3-트리플루오로프로필리덴아미노]벤즈아미드 (290 mg, 1.26 mmol)로 조물질 *N'*-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤조하이드라자이드 (201 mg, 0.87 mmol, 69% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.37 min, m/z 233.1$[M+H]^+$

[1997] 3,3,3-트리플루오로프로필하이드라진 하이드로클로라이드

[1998] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-(3,3,3-트리플루오로프로필)벤조하이드라자이드 (201 mg, 0.87 mmol)로 조물질 3,3,3-트리플루오로프로필하이드라진 하이드로클로라이드 (140 mg, 0.85 mmol, 추정된 정량적 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.07 (t, *J* = 14.9 Hz, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H).

[1999] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸-4-카보니트릴

[2000] 일반적인 절차 H에 따라, 3,3,3-트리플루오로프로필하이드라진 하이드로클로라이드 (140 mg, 0.85 mmol), 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (224 mg, 0.85 mmol)로, 헵탄 중 0-80% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (227 mg, 0.63 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.91 min, m/z 361.0 $[M+2]^+$

[2001] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2002] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸-4-카보니트릴 (227 mg, 0.63 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (909 mg, 3.15

mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (270 mg, 0.59 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 462.1 $[M+H]^+$

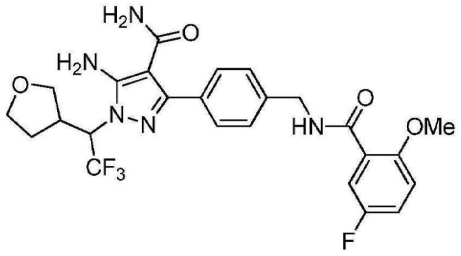
[2003] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸-4-카복사미드

[2004] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (270 mg, 0.59 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (66 mg, 0.14 mmol, 24% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.48 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$

[2005] UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.42 min, m/z 480.1 $[M+H]^+$

[2006] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.83-2.69 (m, 2H).

[2007] **실시예 175: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[2008] 

[2009] 벤질 테트라하이드로푸란-3-카복실레이트

[2010] MeCN (5.5 mL) 중 테트라하이드로-3-푸로산 (0.25 mL, 2.61 mmol), 탄산칼륨 (433 mg, 3.14 mmol) 및 벤질 브로마이드 (0.3 mL, 2.74 mmol)의 용액을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (398 mg, 1.93 mmol, 74% 수율)을 무색 오일을 얻었다.

[2011] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.43-7.32 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H)

[2012] *tert*-부틸 *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸리덴)아미노]카바메이트

[2013] THF (3.8 mL) 중 벤질 테트라하이드로푸란-3-카복실레이트 (398 mg, 1.93 mmol)의 용액에, 0 ℃에서, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (0.34 mL, 2.32 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 M, 0.48 mL, 0.48 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 그 다음 *tert*-부틸 카바제이트 (255 mg, 1.93 mmol) 및 아세트산 (3.8 mL)을 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 90 ℃로 가열시키고 RT로 냉각시켰다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (409 mg, 1.45 mmol, 75% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.79 min, m/z 281.0 $[M-H]^-$

[2014] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2015] 일반적인 절차 O에 따라, *tert*-부틸 *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸리덴)아미노]카바메이트 (409 mg, 1.45 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (120 mg, 0.46 mmol)로, 헵탄 중 0-55% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (98 mg, 0.24 mmol, 52% 수율)을 백색 분말로서 얻었다.

[2016] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.89 min, m/z 414.9 $[M]^+$

[2017] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

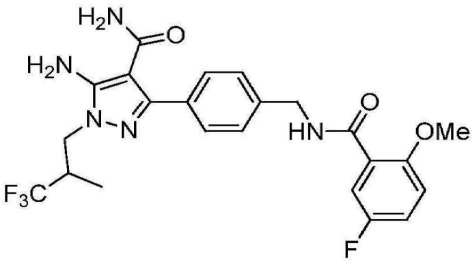
[2018] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (98 mg, 0.24 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (149 mg, 0.52 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (115 mg, 0.22 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.68 min, m/z 518.1 $[M+H]^+$

[2019] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-4-카복사미드

[2020] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로푸란-3-일-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (115 mg, 0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (15 mg, 0.03 mmol, 13% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.51 min, m/z 536.2 $[M+H]^+$, 1.53 min, m/z 536.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.51 min, m/z 536.1 $[M+H]^+$, 3.56 min, m/z 536.1 $[M+H]^+$

[2021] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ, 부분입체이성질체의 혼합물): 8.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 0.66H), 6.71 (s, 1.34), 5.26-5.12 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 0.33H), 3.25-3.03 (m, 1.67H), 2.18-2.04 (m, 0.67 H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 0.33H)

[2022] **실시예 176: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)피라졸-4-카복사미드**



[2023]

[2024] *N*-[(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필리덴)아미노]벤즈아미드

[2025] 일반적인 절차 S에 따라, 3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로판알 (200 mg, 1.59 mmol), 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 *N*-[(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필리덴)아미노]벤즈아미드 (164 mg, 0.67 mmol, 42% 수율)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.45 min, m/z 245.0 $[M+H]^+$

[2026] *N'*-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)벤조하이드라자이드

[2027] 일반적인 절차 T에 따라, *N*-[(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필리덴)아미노]벤즈아미드 (164 mg, 0.67 mmol)로 조물질 *N'*-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)벤조하이드라자이드 (160 mg, 0.65 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.51 min, m/z 247.1 $[M+H]^+$

[2028] (3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)하이드라진 하이드로클로라이드

[2029] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)벤조하이드라자이드 (160 mg, 0.65 mmol)로 (3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.65 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다.

[2030] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.17-3.14 (m, 1H),2.82-2.76 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

[2031] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)피라졸-4-카보니트릴

[2032] 일반적인 절차 H에 따라, (3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.65mmol), 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.65 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.34 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.01 min, m/z 375.0 $[M+2]^+$

[2033] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

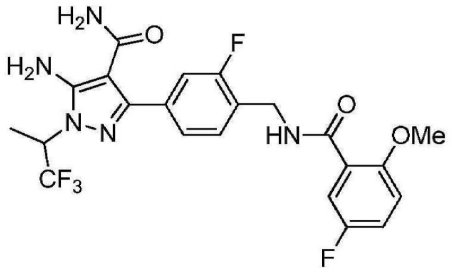
[2034] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)피라졸-4-카보니트릴 (130 mg, 0.34 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (490 mg, 1.71 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.26 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.81 min, m/z 476.1 $[M+H]^+$

[2035] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)피라졸-4-카복사미드

[2036] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로필)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (127 mg, 0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (31 mg, 0.06 mmol, 23% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 494.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.61 min, m/z 494.1 $[M+H]^+$

[2037] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 14.2, 9.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2038] **실시예 177: 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[2039] 

[2040] 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2041] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-3-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (130 mg, 0.46 mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.61 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (153 mg, 0.41 mmol, 88% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 2.01 min, m/z 378.9 $[M+2]^+$

[2042] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2043] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (147 mg, 0.39 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (225 mg, 0.78 mmol)로 조 표제 화합물 (0.39 mmol)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.86 min, m/z 480.0 $[M+H]^+$

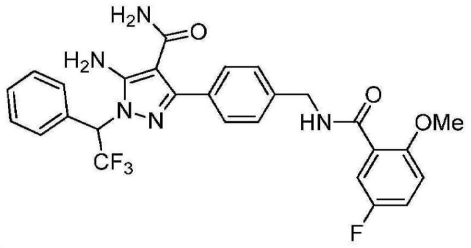
[2044] 5-아미노-3-[3-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-

에틸)피라졸-4-카복사미드

[2045] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (230 mg, 0.48 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (73 mg, 0.15 mmol, 31% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.58 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.69 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$

[2046] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2047] **실시예 178: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[2048] 

[2049] *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸리덴)아미노]벤즈아미드

[2050] 일반적인 절차 S에 따라, 2,2,2-트리플루오로아세토페논 (33.0 mmol) 및 벤즈하이드라자이드 (22.0 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (3.44 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.82 min, m/z 293.0 $[M+H]^+$

[2051] *N*'-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)벤조하이드라자이드

[2052] 일반적인 절차 T에 따라, THF (15 mL) 중 *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸리덴)아미노]벤즈아미드 (997 mg, 3.41 mmol)로 *N*'-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)벤조하이드라자이드 (1.01 g, 3.43 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.77 min, m/z 295.0 $[M+H]^+$

[2053] (2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[2054] 일반적인 절차 U에 따라, *N*'-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)벤조하이드라자이드 (996 mg, 3.38 mmol)로 표제 화합물 (628 mg, 2.77 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 9.67 (s, 3H), 7.53-7.46 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H)

[2055] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2056] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (200 mg, 0.76 mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (621 mg, 0.96 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (266 mg, 0.63 mmol, 83% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.06 min, m/z 422.9 $[M+2]^+$

[2057] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

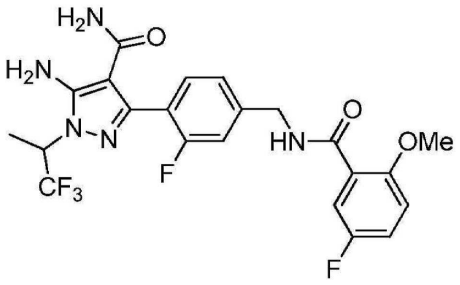
[2058] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (261 mg, 0.62 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (358 mg, 1.24 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (73 mg, 0.14 mmol, 23% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.85 min, m/z 524.1 $[M+H]^+$

[2059] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)피라졸-4-카복사미드

[2060] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (71 mg, 0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (62 mg, 0.12 mmol, 84% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.71 min, m/z 542.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES+, 장산성): 4.06 min, m/z 542.1 $[M+H]^+$

[2061] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.85 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 8H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.51-6.45 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

[2062] **실시예 179: 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[2063] 

[2064] 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2065] RT에서 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (100 mg, 0.38 mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (88 mg, 0.53 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (120 mg, 0.32 mmol, 84% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.84 min, m/z 378.9 $[M+2]^+$

[2066] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

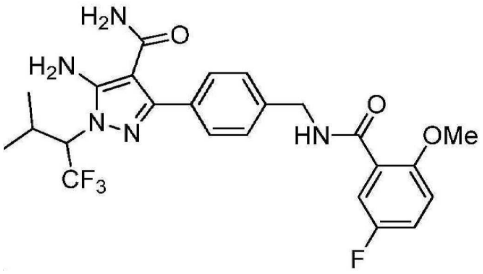
[2067] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (120 mg, 0.32 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (184 mg, 0.64 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (126 mg, 0.26 mmol, 83% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 480.0 $[M+H]^+$

[2068] 5-아미노-3-[2-플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

[2069] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)피라졸-3-일]-3-플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (126 mg, 0.26 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (97 mg, 0.17 mmol, 66% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.56 min, m/z 498.1 $[M+H]^+$

[2070] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2071] **실시예 180: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드**



[2072]

[2073] N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

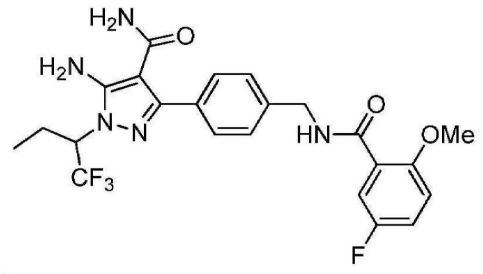
[2074] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴 (102 mg, 0.26 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (152 mg, 0.53 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (69 mg, 0.14 mmol, 54% 수율)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.89 min, m/z 490.1 $[M+H]^+$

[2075] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드

[2076] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (69 mg, 0.14 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (22 mg, 0.04 mmol, 31% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.66 min, m/z 508.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.91 min, m/z 508.1 $[M+H]^+$

[2077] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[2078] **실시예 181: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드**



[2079]

[2080] N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2081] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴 (123 mg, 0.33 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (190 mg, 0.66 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (101 mg, 0.21 mmol, 65% 수율)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.83 min, m/z 476.1 $[M+H]^+$

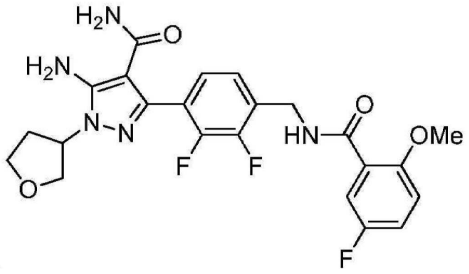
[2082] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카복사미드

[2083] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (101 mg, 0.21 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (32 mg, 0.06 mmol, 28% 수율)을

백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.59 min, m/z 494.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.71 min, m/z 494.1 $[M+H]^+$

[2084] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[2085] **실시예 182: 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드**

[2086] 

[2087] 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드

[2088] 톨루엔 (40 mL) 중 3-하이드록시테트라하이드로푸란 (2.8 mL, 34.0 mmol)의 용액에, 질소 하에서, 트리페닐포스핀 (13.4 g, 51.1 mmol) 및 디-tert-부틸아조디카복실레이트 (9.4 g, 40.9 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 60시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 그 다음 MeOH (100 mL)에 현탁시키고, 이어서 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 68.1 mL, 272.4 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축했다. EtOAc을 그 다음 잔류물에 첨가하고, 여과하고 EtOAc로 세정하여 조 표제 화합물 (6.7 g, 48.1 mmol)을 황색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.91-3.61 (m, 5H), 2.12-1.86 (m, 2H).

[2089] 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴

[2090] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.59 mmol) 및 테트라하이드로푸란-3-일하이드라진 하이드로클로라이드 (0.88 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.18 mmol)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.73 min, m/z 325.0 $[M]^+$

[2091] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2092] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-클로로-2,3-디플루오로-페닐)-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카보니트릴 (60 mg, 0.18 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (159 mg, 0.55 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.18 mmol)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 472.1 $[M+H]^+$

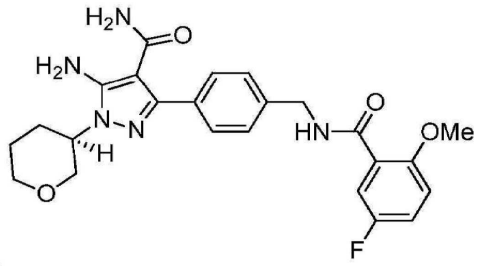
[2093] 5-아미노-3-[2,3-디플루오로-4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-4-카복사미드

[2094] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸-3-일)-2,3-디플루오로-페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (94 mg, 0.20 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (26 mg, 0.05 mmol, 24% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 490.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.23 min, m/z 490.1 $[M+H]^+$

[2095] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-

7.15 (m, 3H), 6.32 (s, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00-3.86 (m, 5H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H).

[2096] **실시예 183: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]피라졸-4-카복사미드**



[2097]

[2098] [(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]하이드라진

[2099] 톨루엔 (9 mL) 중 (*S*)-테트라하이드로-2*H*-피란-3-올 (0.46 mL, 4.9 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (1.93 g, 7.34 mmol) 및 디-tert-부틸아조디카복실레이트 (1.35 g, 5.87 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 질소 하에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시키고 MeOH (21 mL)을 첨가하고, 이어서 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 9.8 mL, 39.17 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 다음 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 그 다음 EtOAc로부터 재결정화하고, NH_3 (MeOH 중 7 M 용액)으로 용출하는 SCX 칼럼으로 정제하고, 감압 하에서 농축하여 조물질 [(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]하이드라진 (0.09 g, 0.77 mmol, 16% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2100] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.90-3.82 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H).

[2101] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]피라졸-4-카보니트릴

[2102] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (166 mg, 0.63 mmol), 및 [(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]하이드라진 (88 mg, 0.76 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (110 mg, 0.32 mmol, 42% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.76 min, 347.0 m/z $[M]^+$

[2103] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

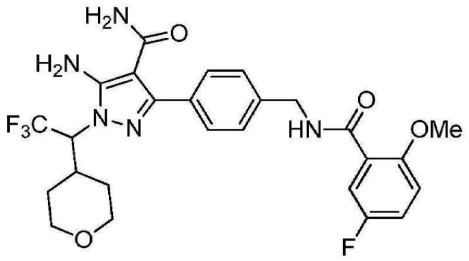
[2104] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (210 mg, 0.73 mmol), 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]피라졸-4-카보니트릴 (150 mg, 0.43 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.25 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, 450.1 m/z $[M+H]^+$

[2105] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]피라졸-4-카복사미드

[2106] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (112 mg, 0.25 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (29 mg, 0.06 mmol, 25% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES+, 단산성): 1.39 min, 468.1 m/z $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES+, 장산성): 3.19 min, 468.1 m/z $[M+H]^+$

[2107] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H).

[2108] **실시예 184: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[2109] 

[2110] *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸리덴)아미노]벤즈아미드

[2111] THF (7 mL) 중 마그네슘 (1.2 g, 45.4 mmol) 및 요오드 (23 mg, 0.09 mmol)의 혼합물을 60 ℃로 가열시켰다. 활성화 다음에, 혼합물을 RT로 냉각시키고 THF (2 mL) 중 4-브로모테트라하이드로-2*H*-피란 (1.02 mL, 9.09 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하고, 그 다음 RT로 냉각시켰다. 사전형성된 시약을 그 다음 THF (2 mL) 중 *N*-메톡시-*N*-메틸트리플루오로아세트아미드 (0.82 mL, 6.82 mmol)의 용액에 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액 으로 켄칭하고 디에틸 에테르로 분할했다. 수성층을 Et_2O로 추출했다. 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 Et_2O을 감압 하에서 제거하여 2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에탄온 (추정된 정량적 수율)의 THF 용액을 얻었다. 일반적인 절차 S에 따라, 벤즈하이드라자이드 및 2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에탄온 (0.15 mL, 9.09 mmol)의 이전에 제조된 용액으로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 추가로 정제한지 48시간 후, *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸리덴)아미노]벤즈아미드 (300 mg, 1.00 mmol, 11% 수율)을 얻었다.

[2112] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.60 min, m/z 301.0 $[M+H]^+$

[2113] *N'*-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)벤조하이드라자이드

[2114] 일반적인 절차 T에 따라, *N*-[(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸리덴)아미노]벤즈아미드 (403 mg, 1.34 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (168 mg, 0.56 mmol, 41% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.56 min, m/z 303.0 $[M+H]^+$

[2115] (2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[2116] 절차 U에 따라, *N'*-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)벤조하이드라자이드 (168 mg, 0.56 mmol)로, 48시간 후, (표제 화합물 (85 mg, 0.36 mmol, 65% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.91-3.83 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 1H).

[2117] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2118] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (80 mg, 0.30 mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (85 mg, 0.36 mmol)로 조 표제 화합물 (146 mg, 0.34 mmol, 추정된 정량적 수율).

[2119] UPLC-MS (ES^+, 단산성) 1.93 min, m/z 428.9 $[M]^+$

[2120] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2121] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (130 mg, 0.30 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (193 mg, 0.67 mmol)로 조 표제 화합물 (160 mg, 0.30 mmol, 정량적 수율).

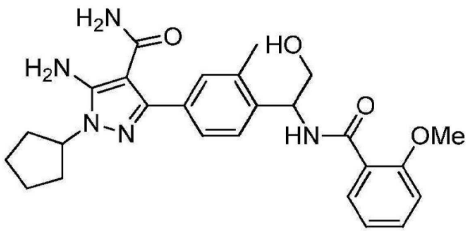
[2122] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 532.2 $[M+H]^+$

[2123] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)피라졸-4-카복사미드

[2124] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1-테트라하이드로피란-4-일-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (160 mg, 0.30 mmol)로, DCM 중 0-6% MeOH 로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 질량 지향된 세미-분취 HPLC로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (0.02 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.55 min, m/z 550.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.61 min, m/z 550.2 $[M+H]^+$

[2125] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.71 (br s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89--3.77 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.68-2.42 (m, 1H), 1.81-1.17 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H).

[2126] **실시예 185: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[2-하이드록시-1-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드**



[2127]

[2128] 2-브로모-1-(4-브로모-2-메틸-페닐)에탄온

[2129] MeCN (40 mL) 중 1-(4-브로모-2-메틸페닐)에탄온 (2.0 g, 9.39 mmol)의 용액에 *N*-브로모석신이미드 (1.7 g, 9.57 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (1.8 g, 9.39 mmol)을 첨가했다. 반응을 50 ℃에서 18시간 동안 교반하고, 농축 및 워크업 후 표제 화합물 (9.39 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.91 min, m/z 292.8 $[M+H]^+$

[2130] 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-하이드록시-에탄온

[2131] MeOH (30 mL) 중 2-브로모-1-(4-브로모-2-메틸-페닐)에탄온 (9.4 mmol)의 용액에 세슘 포르메이트 수화물 (28.2 mmol)을 첨가하고 용액을 80 ℃에서 4시간 동안 교반했다. 워크업 다음에, 표제 화합물 (10.3 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 230.8 $[M+2]^+$

[2132] 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄온

[2133] DCM (30 mL) 중 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-하이드록시-에탄온 (2.15 g, 9.39 mmol)의 용액에 이미다졸 (959 mg, 14.1 mmol)을 첨가했다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고 이어서 DCM (10 mL) 중 *tert*-부틸-클로로디메틸실란 (2.00 mL, 14.1 mmol)을 적가했다. 용액을 그 다음 0 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 18시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (2.22 g, 6.47 mmol)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.43 min, m/z 345.0 $[M+2]^+$

[2134] 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄올

[2135] 나트륨 보로하이드라이드 (32.3 mmol)을 MeOH (20 mL) 중 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄온 (6.47 mmol)의 용액에 0 ℃에서 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 3.5시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (6.26 mmol)을 얻었다.

[2136] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.40-7.38 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[2137] 2-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온

[2138] 프탈이미드 (1.06 g, 7.20 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.89 g, 7.20 mmol)을 THF (10 mL) 중 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄올 (2.16 g, 6.26 mmol)에 0 ℃에서 첨가했다. THF (10 mL) 중 디이소프로필 아조디카복실레이트 (1.4 mL, 7.20 mmol)의 용액을 반응에 적가했다. 반응을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 66시간 동안 교반했다. 워크업 및 헵탄 중 0-20% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온 (1.55 g, 3.26 mmol, 52% 수율)을 황색 오일로서 얻었고, 2-[2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온 (901 mg, 1.90 mmol, 30% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[2139] 2-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온

[2140] UPLC-MS (ES^-, 단산성): 2.50 min, m/z 476.0 $[M+2]^+$

[2141] 2-[2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온

[2142] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.48 min, m/z 476.1 $[M+2]^+$

[2143] 2-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온

[2144] 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 0.26 mL, 5.27 mmol)을 EtOH (5 mL) 중 2-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온 (500 mg, 1.05 mmol)의 용액에 적가했다. 반응을1.5시간 동안 80 ℃로 가열하고, RT로 냉각시키고 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고 MeOH 중 1 M NH_3로 용출하는 SCX로 정제하여 표제 화합물 (243 mg, 0.70 mmol, 67% 수율)을 얻었다.

[2145] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.06 (s, 3H),

[2146] *N*-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[2147] THF (3 mL) 중 1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄아민 (0.710 mmol)의 용액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (2.12 mmol)을 첨가했다. 2-메톡시벤조일 염화물 (0.78 mmol)을 반응에 0 ℃에서 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 20분 동안 그 다음 rt에서 66시간 동안 교반하고 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (0.38 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.44 min, m/z 480.1 $[M+2]^+$

[2148] *N*-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[2149] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (183 mg, 0.38 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (146 mg, 0.28 mmol, 73% 수율)을 얻었다.

[2150] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.51 min, m/z 526.3 $[M+H]^+$

[2151] 5-아미노-3-[4-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드

[2152] 일반적인 절차 D에 따라, *N*-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (150 mg, 0.29 mmol) 및 5-아미노-3-브로모-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (74 mg, 0.27 mmol)로, 추가 정제 다음에, 표제 화합물 (0.27 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.25 min, m/z 592.3 $[M+H]^+$

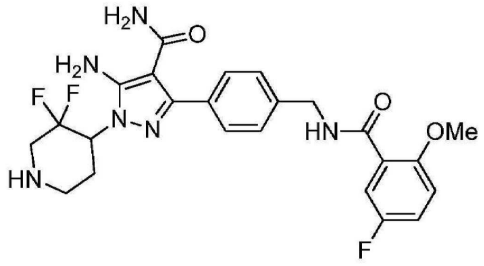
[2153] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[2-하이드록시-1-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]피라졸-4-카복사

미드

[2154] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (THF 중 1 M, 84 μL, 0.291 mmol)을 THF (1.5 mL) 중 5-아미노-3-[4-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-1-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (0.27mmol)의 용액에 0 ℃에서 적가했다. 반응을 0 ℃에서 3시간 동안 교반하고, 그 다음 DCM과 물 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. DCM 중 0-5% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피 이어서 질량-기반 세미-분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.06 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.29 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$

[2155] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H).

[2156] **실시예 186: 5-아미노-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[2157]

[2158] *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트

[2159] 디-tert-부틸 디카보네이트 (1.19 g, 5.44 mmol)을 EtOH (60 mL) 중 1-벤질-3,3-디플루오로피페리딘-4-온 (995 mg, 4.42 mmol)의 용액에 질소 하에서 적가했다. 수산화팔라듐 (탄소상 Pd 20%, 148 mg, 1.05 mmol)을 첨가하고 시스템을 진공처리하고 수소로 몇 번 씻어내었다. 혼합물을 rt에서 20시간 동안 수소 하에서 교반했다. 잔류 수소를 제거하고 혼합물을 Celite® 상에서 여과하고, EtOH로 세정했다. 정제로 표제 화합물 (810 mg, 3.44 mmol, 78% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[2160] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.66-3.52 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

[2161] *tert*-부틸 4-(벤조일하이드라조노)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[2162] 일반적인 절차 S에 따라, 톨루엔 (2 mL) 중 *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 (650 mg, 2.76 mmol) 및 벤즈하이드라자이드 (300 mg, 2.20 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (2.00 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.63 min, m/z 354.1 $[M+H]^+$

[2163] *tert*-부틸 4-(2-벤조일히드라지노)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트

[2164] 일반적인 절차 T에 따라, *tert*-부틸 4-(벤조일하이드라조노)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트 (250 mg, 0.71 mmol)로 조물질 b 표제 화합물 (265 mg, 0.75 mmol, 추정된 정량적 수율)을 무색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.62 min, m/z 356.1 $[M+H]^+$

[2165] (3,3-디플루오로-4-피페리딜)하이드라진 디하이드로클로라이드

[2166] 일반적인 절차 U에 따라, *tert*-부틸 4-(2-벤조일히드라지노)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카복실레이트 (0.73 mmol)로, 뜨거운 EtOAc로 세정한 후, 표제 화합물을 옅은 황색 고형물로서 얻었다.

[2167] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 5.97 (m, 1H), 3.68-3.45 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H),

2.27-2.20 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

[2168] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)피라졸-4-카보니트릴

[2169] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (160 mg, 0.61 mmol) 및 (3,3-디플루오로-4-피페리딜)하이드라진 디하이드로클로라이드 (170 mg, 0.76 mmol)을 2시간 동안 85 ℃에서 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (126 mg, 0.33 mmol, 54% 수율)을 적색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.29 min, m/z 383.9 $[M+2]^+$

[2170] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

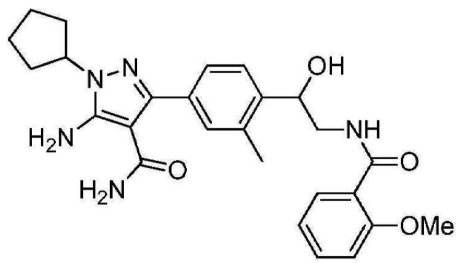
[2171] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)피라졸-4-카보니트릴 (121 mg, 0.32 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (158 mg, 0.55 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (99 mg, 0.20 mmol, 65% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.29 min, m/z 485.1 $[M+H]^+$

[2172] 5-아미노-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2173] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (89 mg, 0.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (64 mg, 0.13 mmol, 69% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.16 min, m/z 503.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.54 min, m/z 503.1 $[M+H]^+$

[2174] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H).

[2175] **실시예 187: 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[1-하이드록시-2-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2176] 

[2177] 2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄아민

[2178] 하이드라진 수화물 (물 중 55-60%, 0.26 mL, 5.27 mmol)을 EtOH (5 mL) 중 2-[2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]이소인돌린-1,3-디온 (500 mg, 1.05 mmol)의 용액에 적가했다. 반응을1.5시간 동안 80 ℃로 가열하고, RT로 냉각시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 표제 화합물 (324 mg, 0.94 mmol, 89% 수율)을 얻었다.

[2179] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 7.39-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

[2180] *N*-[2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[2181] THF (5 mL) 중 2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에탄아민 (324 mg, 0.94 mmol)의 용

액에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 2.82 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 이어서 2-메톡시벤조일 염화물 (0.15 mL, 1.04 mmol)을 첨가했다. 반응을 0 ℃에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 rt에서 66시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (0.61 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.47 min, m/z 480.1 $[M+2]^+$

[2182] *N*-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-2-메톡시-벤즈아미드

[2183] 일반적인 절차 R에 따라, *N*-[2-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-에틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (293 mg, 0.61 mmol)로, 정제 다음에, 표제 화합물 (286 mg, 0.54 mmol, 89% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.51 min, m/z 526.3 $[M+H]^+$

[2184] 5-아미노-3-[4-[1-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드

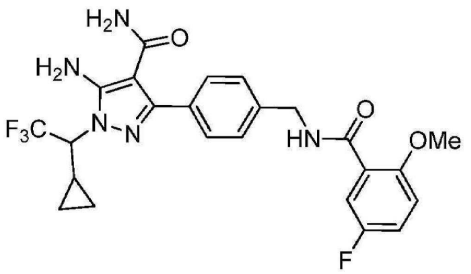
[2185] 일반적인 절차 D에 따라, *N*-[2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-2-메톡시-벤즈아미드 (0.54 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.43 mmol, 77% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.24 min, m/z 592.3 $[M+H]^+$

[2186] 5-아미노-1-사이클로펜틸-3-[4-[1-하이드록시-2-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]피라졸-4-카복사미드

[2187] 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (THF 중 1 M, 0.14 mL, 0.480 mmol)을 THF (2 mL) 중 5-아미노-3-[4-[1-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-[(2-메톡시벤조일)아미노]에틸]-3-메틸-페닐]-1-사이클로펜틸-피라졸-4-카복사미드 (256 mg, 0.43 mmol)의 용액에 0 ℃에서 적가했다. 반응을 3시간 동안 교반한 후, rt로 가온되도록 하고 DCM과 물 사이에서 분할시켰다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (103 mg, 0.22 mmol, 50% 수율)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.46 min, m/z 478.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.39 min, m/z 478.2 $[M+H]^+$

[2188] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).

[2189] **실시예 188: 5-아미노-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[2190]

[2191] *N*-[2,2,2-트리플루오로에틸리덴아미노]벤즈아미드

[2192] EtOH (26 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-메톡시-에탄올 (0.74 mL, 7.69 mmol)의 용액에 벤즈하이드라자이드 (1.26 g, 9.23 mmol) 및 분자체를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80 ℃로 가열했다. Celite®의 패드를 통해 여과하고 정제로 표제 화합물 (1.16 g, 5.35 mmol, 70% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.39 min, m/z 216.9 $[M+H]^+$

[2193] *N*'-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드

[2194] THF (15 mL) 중 *N*-[2,2,2-트리플루오로에틸리덴아미노]벤즈아미드 (2.31 mmol)의 용액에 0 ℃에서 사이클로프로필마그네슘 브로마이드 용액 (THF 중0.5 M, 10 mL)을 첨가했다. 반응을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 추가의 사이클로프로필마그네슘 브로마이드 용액 (THF 중0.5 M, 10 mL)을 첨가하고 반응을 추가 5시간 동안 교반했다. 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (508 mg, 1.97 mmol, 85% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 5.17 min, m/z 259.2 $[M+H]^+$

[2195] 사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[2196] 염산 용액 (물 중 12 M, 5.0 mL, 60 mmol)에 *N'*-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드 (507 mg, 1.96 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16시간 동안 교반했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 EtOAc에서 용해시켰다. 고형물을 여과하고 EtOAc로 세정하여 조물질 (1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (149 mg, 0.78 mmol, 40% 수율)을 갈색 고형물로서 얻었다.

[2197] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.09-3.02 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.71-0.59 (m, 3H), 0.47-0.40 (m, 1H).

[2198] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2199] RT에서 변형된 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.57 mmol) 및 (1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.78 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.21 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.99 min, m/z 386.9 $[M+2]^+$

[2200] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2201] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (50 mg, 0.13 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (83 mg, 0.29 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol, 63% 수율)을 베이지색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 5.79 min, m/z 488.1 $[M+H]^+$

[2202] 5-아미노-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

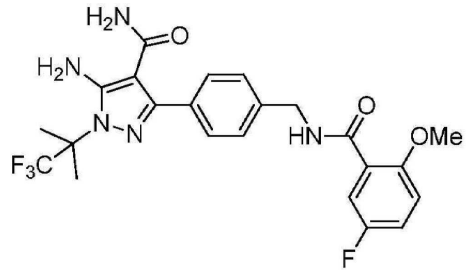
[2203] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (40 mg, 0.08 mmol)로,로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 DCM 중 0-20% MeOH, 5-아미노-1-(1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (31 mg, 0.06 mmol, 76 %수율)을 베이지색 고형물로서 얻었다.

[2204] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z 528.2 $[M+Na]^+$

[2205] UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.76 min, m/z 506.1 $[M+H]^+$

[2206] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 1H).

[2207] **실시예 189: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드**

[2208] 

[2209] N-(이소프로필리덴아미노)벤즈아미드

[2210] 일반적인 절차 S에 따라, 무수 아세톤 (0.19 mL, 2.58 mmol)로, 추가 정제없이, N-(이소프로필리덴아미노)벤즈아미드 (450 mg, 2.55 mmol, 99% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다.

[2211] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.06 min, m/z 177.0 $[M+H]^+$

[2212] N'-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤조하이드라자이드

[2213] 일반적인 절차 Y에 따라, N-(이소프로필리덴아미노)벤즈아미드 (450 mg, 2.55 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, N'-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤조하이드라자이드 (277 mg, 1.12 mmol, 44% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다.

[2214] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.50 min, m/z 247.0 $[M+H]^+$

[2215] (2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[2216] 일반적인 절차 U에 따라, N'-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)벤조하이드라자이드 (1.12 mmol)로, 추가 정제없이, (2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (1.43 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4, δ): 1.42 (s, 6H)

[2217] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2218] 일반적인 절차 H에 따라, (2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (200 mg, 1.12 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (295 mg, 1.12 mmol)로, 조물질 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (316 mg, 0.85 mmol, 76% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다.

[2219] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.02 min, m/z 375.0 $[M+2]^+$

[2220] N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2221] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (216 mg, 0.58 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (833 mg, 2.88 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (250 mg, 0.52 mmol, 91% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.80 min, m/z 476.1 $[M+H]^+$

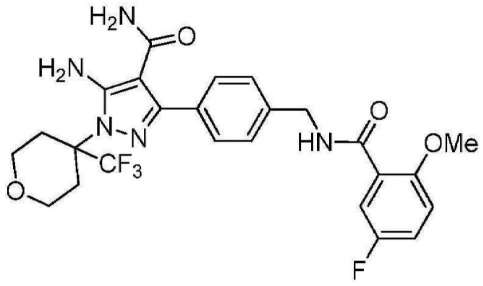
[2222] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-4-카복사미드

[2223] 일반적인 절차 M에 따라, N-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (250 mg, 0.53 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피, 이어서 MeOH로 용출하는 SPE SCX 카트리지로 정제한 후, 표제 화합물 (0.28 mmol, 53% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.64 min, m/z 494.1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.85 min, m/z 494.2 $[M+H]^+$

[2224] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.85 (t, J = 6.0 Hz,1H), 7.52 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz,1H), 7.48-7.41 (m,

4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.51 (br s, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).

[2225] **실시예 190: 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카복사미드**



[2226]

[2227] *N*-(테트라하이드로피란-4-일리덴아미노)벤즈아미드

[2228] 벤즈하이드라자이드 (633 mg, 4.65 mmol)을 MeOH (9 mL) 중 테트라하이드로-4*H*-피란-4-온 (0.4 mL, 4.65 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축했다. 정제로 *N*표제 화합물 (920 mg, 4.22 mmol, 91% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.05 min, m/z 218.9 $[M+H]^+$

[2229] *N'*-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]벤조하이드라자이드

[2230] DCM (9 mL) 중 일반적인 절차 Y에 따라, *N*-(테트라하이드로피란-4-일리덴아미노)벤즈아미드 (250 mg, 1.15 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (329 mg, 1.14 mmol, 정량적)을 백색 고형물로서 얻었다.

[2231] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 289.0 $[M+H]^+$

[2232] [4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]하이드라진 하이드로클로라이드

[2233] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]벤조하이드라자이드 (329 mg, 1.14 mmol)로 조 표제 화합물 (252 mg, 1.14 mmol, 추정된 정량적)을 맑은 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 3.77-3.68 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H)

[2234] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카보니트릴

[2235] 80 ℃에서 일반적인 절차 H에 따라, [4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]하이드라진 하이드로클로라이드 (252 mg, 1.14 mmol) 및 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (250 mg, 0.95 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (122 mg, 0.29 mmol, 31% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.95 min, m/z 415.0 $[M]^+$

[2236] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2237] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카보니트릴 (50 mg, 0.12 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (52 mg, 0.18 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (62 mg, 0.12 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 518.2 $[M+H]^+$

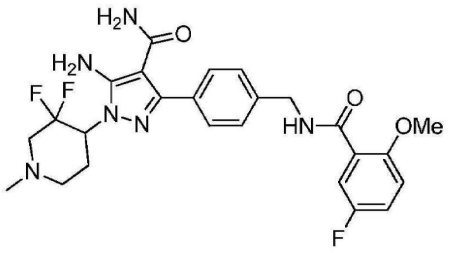
[2238] 5-아미노-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]-1-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-4-카복사미드

[2239] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[4-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피란-4-일]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (62 mg, 0.12 mmol)로, 0.1% 포름산 첨가제를 갖는 물 중 0-45% MeCN로 용출하는 역상 칼럼 크로마토그래피 및 DCM 중 0-7% MeOH로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로

마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물 (5 mg, 0.01 mmol, 8% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.59 min, m/z 536.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.72 min, m/z 536.2 $[M+H]^+$

[2240] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 5H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H)

[2241] **실시예 191: 5-아미노-1-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



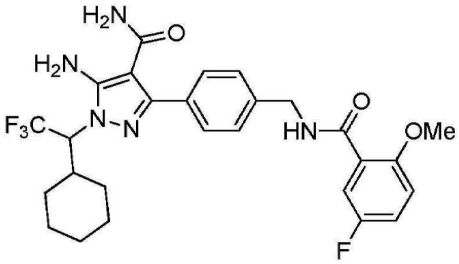
[2242]

[2243] 5-아미노-1-(3,3-디플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2244] 5-아미노-1-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드 (36 mg, 0.07 mmol) 및 탄산세슘 (47 mg, 0.14 mmol)을 DMF (2mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 아이오도메탄의 용액 (DMF 중0.9 M, 0.1 mL, 0.09 mmol)을 적가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 54% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.18 min, m/z 517.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.56 min, m/z 517.2 $[M+H]^+$

[2245] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H).

[2246] **실시예 192: 5-아미노-1-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[2247]

[2248] *N*-[(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸리덴)아미노]벤즈아미드

[2249] 일반적인 절차 S에 따라, 1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에탄온 (5.55 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (1.11 mmol,). UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.92 min, m/z 299.0 $[M+H]^+$

[2250] *N'*-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드

[2251] 일반적인 절차 T *N*-[(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸리덴)아미노]벤즈아미드 (1.11mmol)로 표제 화합물 (0.64mmol)를 무색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.89 min, m/z 301.0 $[M+H]^+$

[2252] 사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[2253] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드 (0.64 mmol)로, 추가 정제없이, 표제 화합물 (0.42 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 5.97 (s, 1H), 1.79-1.66 (m, 5H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.37-1.04 (m, 5H)

[2254] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2255] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.42 mmol) 및 (1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.42 mmol)로 표제 화합물 (0.42 mmol)을 오렌지색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 2.25 min, m/z 429.0 [M+2]$^+$

[2256] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

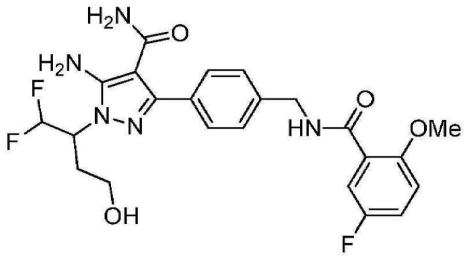
[2257] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸] 보라누이드 (365 mg, 1.26 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸) 피라졸-4-카보니트릴 (180 mg, 0.42 mmol)로 표제 화합물 (223 mg, 0.42 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.99 min, m/z 530.2 [M+H]$^+$

[2258] 5-아미노-1-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2259] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로헥실-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (223 mg, 0.42 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (72 mg, 0.13 mmol, 31% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.83 min, m/z 548.3 [M+H]$^+$ UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 4.33 min, m/z 548.3 [M+H]$^+$

[2260] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.83 (t, *J* = 6.1 Hz,1H), 7.51 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz,1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.36-1.11 (m, 5H), 1.04-0.93 (m, 1H).

[2261] **실시예 193: 5-아미노-1-[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[2262]

[2263] 에틸 3-(*tert*-부톡시카보닐하이드라조노)-4,4-디플루오로-부타노에이트

[2264] 60 ℃에서 일반적인 절차 E에 따라, *tert*-부틸 카바제이트 (505 mg, 3.82 mmol) 및 에틸 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트 (0.5 mL, 3.82 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (983 mg, 3.51 mmol, 92% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^-$, 단산성): 1.61 min, m/z 279.0 [M-H]$^-$

[2265] *tert*-부틸 *N*-[[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]아미노]카바메이트

[2266] THF (1.4 mL) 중 에틸 3-(tert-부톡시카보닐하이드라조노)-4,4-디플루오로-부타노에이트 (200 mg, 0.71 mmol)의 용액에 보란 테트라하이드로푸란 복합체 (THF 중 1 M, 3.6 mL, 3.60 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반했다. MeOH (3.6 mL)을 그 다음 주의하여 첨가하고 혼합물을 그 다음 농축시켜 조

표제 화합물 (171 mg, 0.71 mmol)을 갈색 오일로서 얻었다.

[2267] UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.24 min, m/z 239.1 $[M-H]^-$

[2268] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]피라졸-4-카보니트릴

[2269] 염화수소 용액 (디옥산 중 4 M, 1.78 mL, 7.14 mmol)을 *tert*-부틸 *N*-[[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]아미노]카바메이트 (171 mg, 0.71 mmol)에 첨가했다. RT에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 EtOH (2.2 mL)로 취하고 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (150 mg, 0.57 mmol)을 그 다음 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.43 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분 동안 80 ℃로 가열하고, RT로 냉각시키고 감압 하에서 농축했다. 정제로 표제 화합물 (143 mg, 0.39 mmol, 68% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.67 min, m/z 373.0 $[M+2]^+$

[2270] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

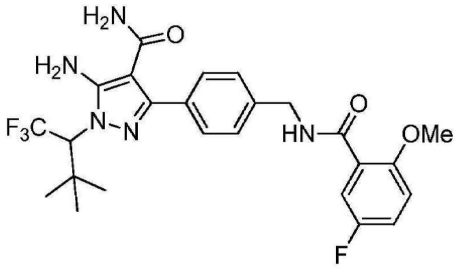
[2271] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]피라졸-4-카보니트릴 (50 mg, 0.13 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (58 mg, 0.20 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.10 mmol)을 황백색 분말로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.54 min, m/z 474.2 $[M+H]^+$

[2272] 5-아미노-1-[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2273] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[1-(디플루오로메틸)-3-하이드록시-프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (46 mg, 0.10 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (22 mg, 0.05 mmol, 47% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.38 min, m/z 492.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.14 min, m/z 492.2 $[M+H]^+$

[2274] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.25 (dt, *J* = 55.5, 4.9 Hz, 1H), 4.84-4.66 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H)

[2275] **실시예 194: 5-아미노-1-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2276] 

[2277] *N*-(2,2-디메틸프로필리덴아미노)벤즈아미드

[2278] 일반적인 절차 S에 따라, 벤즈하이드라자이드 (300 mg, 2.20 mmol) 및 피발알데하이드 (0.40 mL, 3.31 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (407 mg, 1.99 mmol, 90% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[2279] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.40 min, m/z 205.0 $[M+H]^+$

[2280] *N*'-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤조하이드라자이드

[2281] 일반적인 절차 Y에 따라, *N*-(2,2-디메틸프로필리덴아미노)벤즈아미드 (407 mg, 1.99 mmol)로, 정제 후, 표제 화

합물 (492 mg, 1.79 mmol, 90% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.74 min, m/z 275.0 $[M+H]^+$

[2282] [2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]하이드라진 하이드로클로라이드

[2283] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]벤조하이드라자이드 (492 mg, 1.79 mmol)로 조 표제 화합물 (371 mg, 1.79 mmol, 추정된 정량적 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 6.09-5.98 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).

[2284] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-4-카보니트릴

[2285] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (100 mg, 0.38 mmol) 및 [2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]하이드라진 하이드로클로라이드 (118 mg, 0.57 mmol)로 조 표제 화합물 (152 mg, 0.38 mmol, 추정된 정량적 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 2.16 min, m/z 403.0 $[M+2]^+$

[2286] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

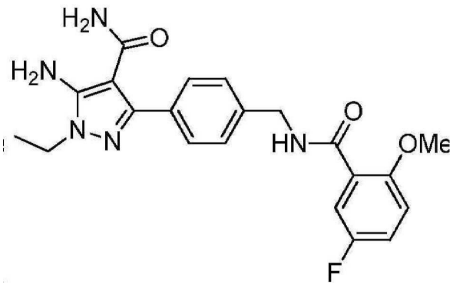
[2287] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필] 피라졸-4-카보니트릴 (168 mg, 0.42 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일) 아미노]메틸]보라누이드 (243 mg, 0.84 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (208 mg, 0.41 mmol, 98% 수율)을 황색 검으로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.90 min, m/z 504.1 $[M+H]^+$

[2288] 5-아미노-1-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2289] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-[2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (208 mg, 0.41 mmol)로, 정제 후, (54 mg, 0.09 mmol, 22% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.77 min, m/z 522.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.19 min, m/z 522.2 $[M+H]^+$

[2290] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

[2291] **실시예 195: 5-아미노-1-에틸-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2292] 

[2293] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-에틸-피라졸-4-카보니트릴

[2294] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (263 mg, 1.0 mmol) 및 에틸하이드라진 옥살레이트 (150 mg, 1.0 mmol)로 표제 화합물 (210 mg, 0.7 mmol, 72% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.69 min, m/z 292.9 $[M+2]^+$

[2295] *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-에틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

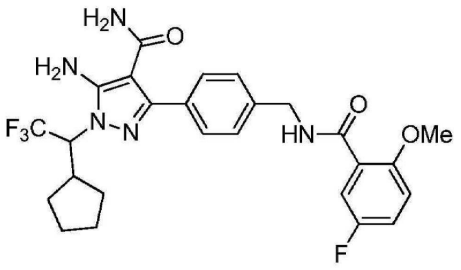
[2296] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-에틸-피라졸-4-카보니트릴 (0.21 g, 0.72 mmol), 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (1.04 g, 3.59 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.28 g, 0.71 mmol, 99% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.53 min, m/z 394.2 $[M+H]^+$

[2297] 5-아미노-1-에틸-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2298] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-(5-아미노-4-시아노-1-에틸-피라졸-3-일)페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (207 mg, 0.53 mmol)로, 헵탄 중 0-100% EtOAc로 용출하는 실리카겔상 플래시 칼럼 크로마토그래피, 이어서 MeOH로 용출하는 SPE SCX 카트리지로 추가로 정제한 후, 표제 화합물 (96 mg, 0.23 mmol, 44% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.34 min, m/z 412.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 3.04 min, m/z 412.2 $[M+H]^+$

[2299] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2300] **실시예 196: 5-아미노-1-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2301] 

[2302] *N*-[사이클로펜틸메틸렌아미노]벤즈아미드

[2303] 톨루엔 (4.40 mL) 중 벤즈하이드라자이드 (300 mg, 2.20 mmol)의 용액에 사이클로펜탄 카브알데하이드 (0.25 mL, 3.31 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 110 ℃로 가열하고, RT로 냉각시키고 물 (20 mL)에 부었다. 워크업하여 조 표제 화합물 (420 mg, 1.94 mmol, 88% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.42 min, m/z 217.0 $[M+H]^+$

[2304] *N'*-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드

[2305] 일반적인 절차 Y에 따라, *N*-[사이클로펜틸메틸렌아미노]벤즈아미드 (420 mg, 1.94 mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (0.57 mL, 3.88 mmol)로 *N'*-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드 (556 mg, 1.94 mmol)을 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.81 min, m/z 287.0 $[M+H]^+$

[2306] 사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드

[2307] 일반적인 절차 U에 따라, *N'*-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)벤조하이드라자이드 (1.94 mmol)로 (1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (1.83 mmol)을 황백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.81-3.69 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H)

[2308] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-4-카보니트릴

[2309] 일반적인 절차 H에 따라, 2-[(4-브로모페닐)-메톡시-메틸렌]프로판디니트릴 (0.70 mmol) 및 (1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)하이드라진 하이드로클로라이드 (0.84 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.12 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC (ES^+, 단산성): 2.91 min, m/z 415.0 $[M+2]^+$

[2310] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

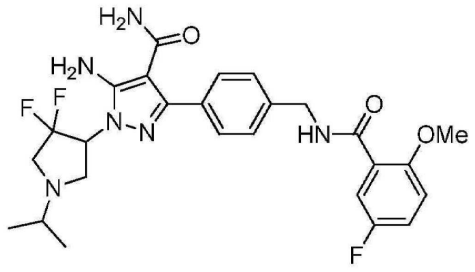
[2311] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (108 mg, 0.37 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-4-카보니트릴 (91 mg, 0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (112 mg, 0.22 mmol, 98% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. LC-MS (ES^+, 단산성): 5.58 min, m/z 516.1 $[M+H]^+$

[2312] 5-아미노-1-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2313] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-사이클로펜틸-2,2,2-트리플루오로-에틸)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (112 mg, 0.22 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (18 mg, 0.03 mmol, 15%)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.71 min, m/z 534.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 4.17 min, m/z 534.2 $[M+H]^+$

[2314] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.80-1.32 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 1H)

[2315] **실시예 197: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2316] 

[2317] 4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-올

[2318] THF (9.8 mL) 중 4,4-디플루오로피롤리딘-3-올 (300 mg, 2.44 mmol), 아세톤 (0.27 mL, 3.66 mmol) 및 빙초산 (0.21 mL, 3.66 mmol)의 혼합물을 30분 동안 RT에서 교반했다. 나트륨 디아세톡시(아세틸)보라누이드 (716 mg, 3.66 mmol)을 그 다음 첨가하고 반응을 3시간 동안 RT에서 교반했다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 용액으로 희석하고 그 다음 워크업 및 정제로 표제 화합물 (178 mg, 1.08 mmol, 44% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2319] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ):4.25-4.18 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

[2320] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[2321] 무수 DCM (20 mL) 중 4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-올 (178 mg, 1.08 mmol)의 용액을 -20 ℃으로 냉각시키고 질소로 퍼지했다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (DCM 중 1 M, 2.69 mL, 2.69 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 40분 동안 교반한 후, 물로 켄칭했다. 워크업하여 조물질 (4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일) 트리플루오로메탄설포네이트 (31.08 mmol)을 적색 오일로서 얻었다. 일반적인 절차 N에 따라, 조 화합물 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (1.06 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.31 mmol)을 옅은 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.61 min, m/z 412.0 $[M+2]^+$

[2322] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2323] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (155 mg, 0.54 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일)피라졸-4-카보니트릴

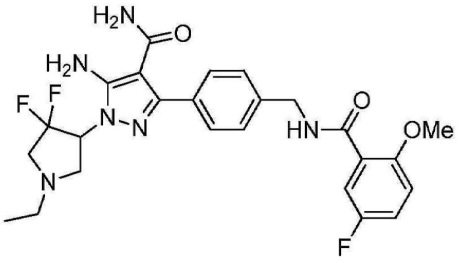
(129 mg, 0.32 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (88 mg, 0.17 mmol, 54% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^-, 단산성): 1.48 min, m/z 511.2 $[M-H]^-$

[2324] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2325] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로-1-이소프로필-피롤리딘-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (88 mg, 0.17 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (35 mg, 0.07 mmol, 38%)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.30 min, m/z 531.3 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.83 min, m/z 531.4 $[M+H]^+$

[2326] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H)

[2327] **실시예 198: -아미노-1-(1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2328] 

[2329] 에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-올

[2330] THF (6.5 mL) 중 4,4-디플루오로피롤리딘-3-올 디하이드로클로라이드 (1.02 mmol), 아세트알데하이드 (1.53 mmol), 빙초산 (1.53 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반했다. 나트륨 디아세톡시(아세틸)보라누이드 (1.53 mmol)을 그 다음 첨가하고 반응을 3시간 동안 교반했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (94 mg, 0.62 mmol, 61% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.25-4.18 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[2331] 에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일) 트리플루오로메탄설포네이트

[2332] 무수 DCM (20 mL) 중 1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-올 (94 mg, 0.62 mmol)의 용액을, -20 ℃으로 냉각시키고 질소로 퍼지했다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (DCM 중 1 M, 1.55 mL, 1.55 mmol)을 그 다음 첨가했다. 반응 혼합물을 40분 동안 동일한 온도에서 교반했다. 워크업하여 조 표제 화합물 (94 mg, 0.33 mmol, 53% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[2333] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 5.08-5.03 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[2334] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[2335] 일반적인 절차 N에 따라, (1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일) 트리플루오로메탄설포네이트 (93 mg, 0.33 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (72 mg, 0.27 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (60 mg, 0.15 mmol, 55% 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.52 min, m/z 398.0 $[M+2]^+$

[2336] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2337] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸] 보라누이드 (74 mg,

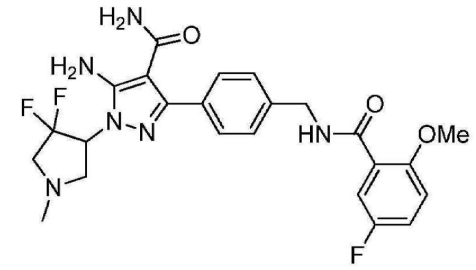
0.26 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일)피라졸-4-카보니트릴 (60 mg, 0.15 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol, 39% 수율)을 무색 오일을 얻었다. UPLC-MS (ES$^-$, 단산성): 1.42 min, 497.2 m/z $[M-H]^-$

[2338] 5-아미노-1-(1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2339] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(1-에틸-4,4-디플루오로-피롤리딘-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (29 mg, 0.06 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (5 mg, 0.01 mmol, 16% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.26 min, m/z 517.2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 2.74 min, m/z 517.2 $[M+H]^+$

[2340] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.19 (dd, 9.1, 4.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.69-2.36 (m, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2341] **실시예 199: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**



[2342]

[2343] 4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-올

[2344] 파라포름알데하이드 (64 mg, 1.33 mmol) 및 수산화나트륨 (53 mg, 1.33 mmol)을 THF (12 mL)에 현탁시키고 20분 동안 교반했다. 4,4-디플루오로피롤리딘-3-올 디하이드로클로라이드 (520 mg, 2.65 mmol) 및 포름산 (0.25 mL, 6.63 mmol)을 그 다음 첨가하고 반응을 2시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, NaOH (10 N, 1 mL)로 희석하고 디에틸 에테르(×2)로 추출했다. 조합된 유기층을 소수성 프릿 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-올 (269 mg, 1.96 mmol, 74% 수율)을 옅은 황색 오일로서 얻었다.

[2345] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.27-4.17 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 3.00 -2.91 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

[2346] (4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일) 트리플루오로메탄설포네이트

[2347] 4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-올 (268 mg, 1.95 mmol)을 3-구 플라스크에서 무수 DCM (20 mL)에 용해시켰다. 용액을 -20 ℃으로 냉각시키고 질소 (×3)로 씻어내었다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (DCM 중 1 M, 4.87 mL, 4.87 mmol)을 천천히 첨가했다. 혼합물을 -20- -10 ℃에서 40분 동안 교반했다. 워크업하여 표제 화합물 (429 mg, 1.60 mmol, 81% 수율)을 적색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다.

[2348] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 5.07-5.02 (m, 1H), 3.19-3.15 (m,1H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)

[2349] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[2350] 일반적인 절차 N에 따라, (4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일) 트리플루오로메탄설포네이트 (235 mg, 0.87

mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1*H*-피라졸-4-카보니트릴 (276 mg, 1.05 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (177 mg, 0.46 mmol, 53% 수율)을 옅은 황색 고형물로서 얻었다.

[2351] UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.49 min, m/z 383.8 $[M+H]^+$

[2352] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

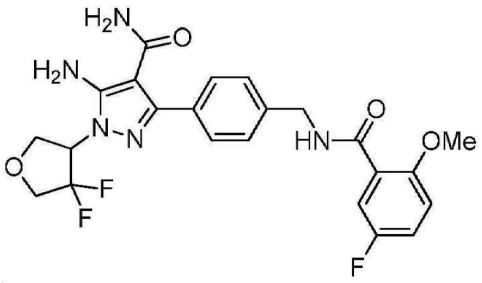
[2353] 일반적인 절차 K에 따라, 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (228mg, 0.79 mmol) 및 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)피라졸-4-카보니트릴 (177 mg, 0.46 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (0.06 mmol)을 황색 오일로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.41 min, m/z 485.2 $[M+H]^+$

[2354] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2355] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로-1-메틸-피롤리딘-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (31 mg, 0.06 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (6 mg, 0.01 mmol, 19% 수율)을 황백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.23 min, m/z 503.3 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+, 장산성): 2.70 min, m/z 503.2 $[M+H]^+$

[2356] ^1H NMR (500 MHz, DMSO, d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.58 (br s, 2H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)

[2357] **실시예 200: 5-아미노-1-(4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드**

[2358] 

[2359] 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴

[2360] 건조 DCM (1 mL) 중 4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-올 (215 mg, 1.73 mmol) 및 피리딘 (0.70 mL, 8.66 mmol)의 용액에, -15 ℃에서 질소 하에서, DCM 중 트리플루오로메탄설폰산의 용액 (1 M, 4.30 mL, 4.30 mmol)을 적가했다. 반응을 -15 내지 -5 ℃에서 60분 동안 교반하고, 물로 켄칭했다. 워크업으로 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1H-피라졸-4-카보니트릴. DMF (3 mL) 중 조 물질 (90 mg, 0.34 mmol) 및 탄산세슘 (223 mg, 0.68 mmol)을 16시간 동안 90 ℃로 가열했다. 워크업 및 정제로 표제 화합물 (63 mg, 0.14 mmol, 40% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES^+, 단산성): 1.83 min, m/z 369.0 $[M]^+$

[2361] *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드

[2362] 일반적인 절차 K에 따라, 5-아미노-3-(4-브로모페닐)-1-(4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-카보니트릴 (63 mg, 0.17 mmol) 및 칼륨 트리플루오로-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]보라누이드 (94 mg, 0.33 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (66 mg, 0.12 mmol, 68% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS

(ES$^+$, 단산성): 1.67 min, m/z 471.1 [M+H]$^+$

[2363] 5-아미노-1-(4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-일)-3-[4-[[(5-플루오로-2-메톡시-벤조일)아미노]메틸]페닐]피라졸-4-카복사미드

[2364] 일반적인 절차 M에 따라, *N*-[[4-[5-아미노-4-시아노-1-(4,4-디플루오로테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-3-일]페닐]메틸]-5-플루오로-2-메톡시-벤즈아미드 (62 mg, 0.13 mmol)로, 정제 후, 표제 화합물 (25 mg, 0.05 mmol, 39% 수율)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. UPLC-MS (ES$^+$, 단산성): 1.50 min, m/z 490.2 [M+H]$^+$ UPLC-MS (ES$^+$, 장산성): 3.39 min, m/z 490.2 [M+H]$^+$

[2365] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, δ): 8.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 5.37-5.30 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

[2366] **실시예 201: BTK^{WT} 결합 친화성**

[2367] 시험된 각각의 화합물의 BTK^{WT} 결합 친화성은 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 방법론을 이용하여 결정되었다. 2.5 nM 재조합 BTK^{WT} 키나제, 가변 농도의 억제제, 2 nM LanthaScreen™ Eu 항-His 항체 및 15 nM 키나제 추적자 236은 1X LanthaScreen™ 키나제 완충액 A에서 5시간 동안 인큐베이션되었다. 재조합 BTK 키나제 및 모든 LanthaScreen™ 성분은 Invitrogen으로부터 구매되었다. 측정은 절반-면적 96-웰 검정 플레이트를 이용하여 30 μL의 반응 용적에서 수행되었다. TR-FRET 신호는 340 nm의 여기 파장 및 615 및 665 nm의 검출 파장을 가진 플레이트 리더에서 판독되었다. 결합 친화성은 Graphpad 소프트웨어 (SanDiego, Calif)로부터 Graphpad 프리즘내 가변성 경사 모델을 이용하여 log[억제제] 대 반응으로부터 IC_{50}을 추정하기 위해 화합물의 다양한 농도에서 TR-FRET 신호 측정 및 억제제 농도에 대한 상대 형광 단위 플롯팅에 의해 각각의 화합물에 대하여 결정되었다.

[2368] BTK^{WT} 결합 친화성의 결과는 표 4에서 아래 보여진다.

[2369] 표 4는 "A", "B", "C", "D" 및 "E"로서 화합물의 BTK IC_{50} 값에 기반하여 분류된, 식 (I)의 화합물에 대하여, 상기 기재된 검정에 의해 결정된 바와 같이, BTK^{WT} 결합 친화성을 보여준다.

[2370] IC_{50}: A≤10 nM; 10 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤1 μM; 1 μM<D≤10 μM; E>10 μM

[2371] **실시예 202: BTK^{C481S} 결합 친화성**

[2372] 시험된 각각의 화합물의 BTK^{C481S} 결합 친화성은 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 방법론을 이용하여 결정되었다. 5 nM 재조합 BTK^{WT} 키나제, 가변 농도의 억제제, 2 nM LanthaScreen™ Eu 항-His 항체 및 30 nM 키나제 추적자 236은 1X LanthaScreen™ 키나제 완충액 A에서 5시간 동안 인큐베이션되었다. 재조합 BTK^{C481S} 키나제는 SignalChem으로부터 구매되었고 모든 LanthaScreen™ 성분은 Invitrogen으로부터 구매되었다. 측정은 절반-면적 96-웰 검정 플레이트를 이용하여 30 μL의 반응 용적에서 수행되었다. TR-FRET 신호는 340 nm의 여기 파장 및 615 및 665 nm의 검출 파장을 가진 플레이트 리더에서 판독되었다. 결합 친화성은 Graphpad 소프트웨어 (SanDiego, Calif)로부터 Graphpad 프리즘내 가변성 경사 모델을 이용하여 log[억제제] 대 반응으로부터 IC_{50}을 추정하기 위해 화합물의 다양한 농도에서 TR-FRET 신호 측정 및 억제제 농도에 대한 상대 형광 단위 플롯팅에 의해 각각의 화합물에 대하여 결정되었다.

[2373] 표 4는 "A", "B", "C", "D" 및 "E"로서 화합물의 BTK IC_{50} 값에 기반하여 분류된, 식 (I)의 화합물에 대하여, 상기 기재된 검정에 의해 결정된 바와 같이, BTK^{C481S} 결합 친화성을 보여준다.

[2374] IC_{50}: A≤10 nM; 10 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤1 μM; 1 μM<D≤10 μM; E>10 μM

[2375] **실시예 203: EGFR 결합 친화성**

[2376] EGFR 결합 친화성은 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 방법론을 이용하여 결정되었다. 2.5 nM 재조합 EGFR, 가변 농도의 억제제, 2 nM LanthaScreen™ Eu 항-GST 항체 및 3 nM 키나제 추적자 199는 1X LanthaScreen™ 키나제 완충액 A에서 5시간 동안 인큐베이션되었다. 재조합 EGFR 및 모든 LanthaScreen™ 성분은 Invitrogen으로부터 구매되었다. 측정은 절반-면적 96-웰 검정 플레이트를 이용하여 30 μL의 반응 용적에서 수행되었다. TR-FRET 신호는 340 nm의 여기 파장 및 615 및 665 nm의 검출 파장을 가진 플레이트 리더에서 판독되었다. 결합 친화성은 Graphpad 소프트웨어 (SanDiego, Calif)로부터 Graphpad 프리즘내 가변성 경사 모델을 이용하여 log[억제제] 대 반응으로부터 IC_{50}을 추정하기 위해 화합물의 다양한 농도에서 TR-FRET 신호 측정 및 억제제 농도에 대한 상대 형광 단위 플롯팅에 의해 각각의 화합물에 대하여 결정되었다.

[2377] 표 4는 "A", "B", "C", "D" 및 "E"로서 화합물의 EGFR IC_{50} 값에 기반하여 분류된, 식 (I)의 화합물에 대하여, 상기 기재된 검정에 의해 결정된 바와 같이, EGFR 결합 친화성을 보여준다.

[2378] IC_{50}: A≤10 nM; 10 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤1 μM; 1 μM<D≤10 μM; E>10 μM

[2379] **실시예 204: OCI-Ly10 항-증식성 활성**

[2380] 화합물은 NF*?*B 신호전달에 의존적인 OCI-Ly10 인간 DLBCL 세포의 성장에서 효과에 대하여 분석되었다. OCI-Ly10 세포는 T225 플라스크내 현탁액에서 성장되었고, 원심분리되었고 2.5% FBS 함유 배지에서 재현탁되었다. 세포는 그 다음 가변 농도의 화합물에서 96-웰 플레이트내 $7.5x10^3$ 세포/웰로 플레이팅되었고 72시간 동안 37 °C에서 인큐베이션되었다. 0 일째 판독으로서 사용되는 세포의 추가의 플레이트는 화합물 첨가 없이 씨딩되었고, 레사주린은 각 웰에 첨가되었고 5시간 동안 인큐베이션되었고 형광은 590 nm에서 측정되었다. 화합물 처리의 72 h후, 레사주린은 화합물 처리된 플레이트의 각 웰에 첨가되었고, 5시간 동안 인큐베이션되었고 형광은 590 nm에서 측정되었다. IC_{50}은 그 다음 처리된 플레이트로부터 각각의 웰 값에서 평균 0 일째 값의 뺄셈에 의해 계산되었고, 각각의 처리는 그 다음 Graphpad 소프트웨어 (SanDiego, Calif)로부터 Graphpad 프리즘내 가변성 경사 모델을 이용하여 log[억제제] 대 반응으로부터 IC_{50}을 추정하기 위해 DMSO 대조군의 백분율 및 억제제 농도에 대해 플롯팅된 백분율로서 계산되었다.

[2381] 표 4는 "A", "B", "C", "D" 및 "E"로서 화합물의 OCI-Ly10 IC_{50} 값에 기반하여 분류된, 식 (I)의 화합물에 대하여, 상기 기재된 검정에 의해 결정된 바와 같이, OCI-Ly10 항-증식성 활성을 보여준다.

[2382] IC_{50}: A≤10 nM; 10 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤1 μM; 1 μM<D≤10 μM; E>10 μM

표 4

실시예	LanthaScreen 결합 BTK WT	LanthaScreen 결합 BTK C481S	LanthaScreen 결합 EGFR	증식 검정 OCI-Ly10 - 20% FBS
200	A	A	D	B
199	A	A	D	B
198	A	A	D	B
197	A	A	D	B
196	B	B	D	C
195	A	A	D	B
194	B	B	D	C
193	B	A	D	C
192	B	B	D	C
191	A	A	D	B
190	C	B	D	D
189	A	A	D	B
188	A	A	D	ND
187	C	C	D	C
186	A	A	D	B
185	D	D	D	ND
184	B	A	E	A
183	A	A	D	C
182	B	A	D	C
181	A	A	D	B
180	A	A	D	B
179	A	A	D	B
178	B	A	D	B
177	A	A	D	B
176	A	A	D	B
175	B	B	D	C
174	A	A	D	B
173	A	A	D	B
172	A	A	D	C
171	B	A	D	C
170	B	A	D	C
169	A	A	D	B
168	B	A	D	B
167	A	A	D	B
166	B	A	D	B
165	B	A	D	B
164	A	A	D	B
163b	A	A	D	B
163a	A	A	D	A
162	A	A	D	B
161	B	A	E	C
160	B	A	D	C
159	A	A	E	B

[2383]

158	B	B	E	C
157	A	A	E	B
156	A	A	E	B
155	A	A	D	B
154	A	A	E	B
153	B	A	E	C
152	B	B	E	C
151	A	A	D	C
150	A	A	D	B
149	A	A	E	B
148	B	A	E	C
147	A	A	D	B
146	A	A	E	C
145	B	B	E	C
144	A	A	C	C
143	B	A	E	C
142	A	A	D	C
141	B	A	E	C
140	A	A	E	C
139	B	A	E	C
138	B	B	E	C
137	A	A	D	B
136	A	A	D	B
135	B	A	E	D
134	B	B	E	D
133	C	B	E	ND
132	C	B	E	ND
131	A	A	C	B
130	A	A	D	B
129	A	A	D	C
128	A	A	D	B
127	A	A	D	B
126	B	A	D	C
125	B	A	E	C
124	B	B	D	C
123	A	A	D	C
122	A	A	D	B
121	A	A	C	B
120	A	A	D	B
119	A	A	D	B
118	C	B	D	D
117	A	A	D	B
116	B	A	D	C
115	A	A	D	B
114	A	A	D	B
113	A	A	D	B
112	C	C	E	E
111	A	A	C	C
110	B	B	D	D

[2384]

[2385]

109	A	A	D	C
108	B	B	E	D
107	A	A	E	B
106	A	A	E	C
105	B	A	D	C
104	B	A	D	C
103	A	A	D	B
102	A	A	E	C
101	B	A	E	C
100	B	A	E	C
99	B	A	E	C
98	A	A	D	C
97	B	A	D	D
96	A	A	D	B
95	B	A	D	C
94	B	A	D	D
93	A	A	C	B
92	A	A	E	B
91	B	A	D	C
90	B	A	D	C
89	B	B	D	D
88	A	A	C	A
87	A	A	C	C
86	A	A	C	C
85	A	A	C	B
84	B	A	D	D
83b	A	A	D	B
83a	A	A	D	C
82	B	B	D	D
81	A	A	C	B
80	A	A	C	B
79	C	C	D	D
78	B	B	E	D
77	A	A	C	B
76	A	A	C	B
75	A	A	C	C
74	A	A	C	D
73	A	A	C	B
72	B	A	D	C
71	A	A	C	B
70	A	A	C	B
69	E	ND	ND	ND
68	A	A	C	B
67	C	ND	ND	ND
66	B	A	D	D
65	A	A	C	B
64	A	A	C	B
63	A	A	C	B
62	A	A	C	B

61	A	A	C	B
60	A	A	C	B
59	A	A	D	B
58	A	A	D	B
57b	A	A	C	C
57a	A	A	C	B
56	C	C	ND	D
55	A	A	C	B
54	B	A	D	C
53	A	A	C	B
52	A	A	C	B
51	A	A	C	B
50	A	A	C	B
49	A	A	C	B
48	A	A	C	C
47	B	A	D	C
46	A	A	C	B
45	A	A	D	B
44	A	A	C	B
43	A	A	C	B
42	E	ND	E	ND
41	A	A	C	B
40	A	A	C	B
39	A	A	C	B
38	E	D	E	E
37	A	A	C	B
36	A	A	D	B
35	A	A	D	B
34b	A	A	D	B
34a	A	A	C	B
33	A	A	C	B
32	A	A	C	B
31	B	B	E	D
30	B	B	E	C
29	A	A	D	C
28	A	A	C	B
27	A	A	C	B
26	A	A	B	A
25	B	A	D	E
24	B	B	D	C
23	A	A	C	B
22	A	A	D	B
21	A	A	C	C
20	A	A	C	B
19	A	A	C	B
18	A	A	C	A
18	A	A	C	B
17	A	A	C	B
16	B	A	D	C

[2386]

15	A	A	D	B
14	B	B	D	C
13	A	A	D	C
12	C	C	E	D
11	B	B	D	D
10	B	B	D	C
9	B	B	D	C
8	C	B	E	C
7	C	B	E	C
6	B	A	E	C
5	A	A	C	B
4	A	A	C	A
3	A	A	C	B
2	A	A	ND	C
1	A	A	C	A

[2387]

[2388] 본 명세서의 설명 및 청구항 내내, 단어 "포함한다" 및 "함유한다" 그리고 이들의 변동은 "비제한적으로 포함하는"을 의미하고, 이들은 다른 모이어티, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하도록 의도되지 않는다 (그리고 배제하지 않는다). 본 명세서의 설명 및 청구항 내내, 단수는 맥락이 달리 요구하지 않는 한 복수를 포함한다. 특히, 부정 관사가 사용되는 경우, 명세서는 맥락이 달리 요구하지 않는 한 복수성 뿐만 아니라 단수성을 생각하는 것으로서 이해되어야 한다.

[2389] 본 발명의 특정한 측면, 구현예 또는 실시예와 함께 기재된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학적 모이어티 또는 그룹은 이와 함께 양립불가능하지 않는 한 본 명세서에서 기재된 임의의 다른 측면, 구현예 또는 실시예에 적용가능한 것으로 이해되어야 한다. (임의의 첨부 청구항, 요약 및 도면을 포함하는) 본 명세서에서 개시된 모든 특징, 및/또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는, 그와 같은 특징 및/또는 단계의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예의 세부사항에 제한되지 않는다. 본 발명은 (임의의 첨부 청구항, 요약 및 도면을 포함하는) 본 명세서에서 개시된 특징의 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계의 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합까지 연장한다.

[2390] 독자의 주목은 본 명세서의 공공 점검에 개방되는 및 본원과 관련하여 본 명세서 이전 또는 이와 동반하여 출원되는 모든 논문 및 문서에 지향되고, 모든 그와 같은 논문 및 문서의 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.