(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024 년 8 월 22 일 (22.08.2024)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2024/172631 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 237/24 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 417/10* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/095358

(22) 국제출원일: 2024 년 2 월 16 일 (16.02.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

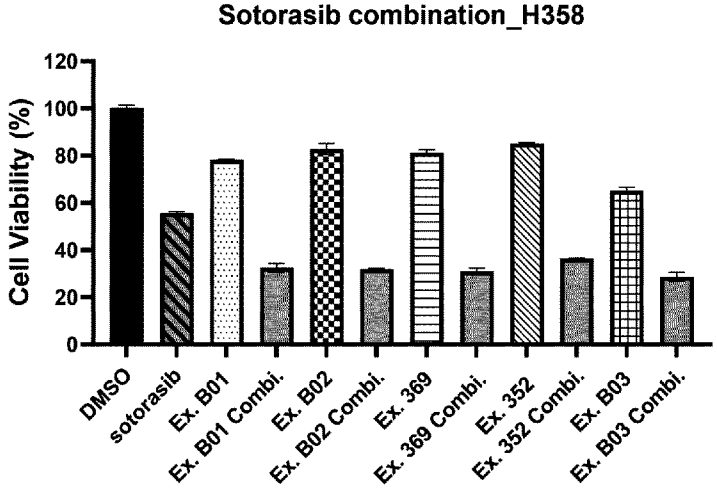
(30) 우선권정보:
10-2023-0020968 2023 년 2 월 16 일 (16.02.2023) KR

(71) 출원인: 주식회사 카나프테라퓨틱스 **(KANAPH THERAPEUTICS INC.)** [KR/KR]; 04348 서울특별시 용산구 이태원로55가길 3, 5층, Seoul (KR). **(주) 사이러스테라퓨틱스 (CYRUS THERAPEUTICS INC.)** [KR/KR]; 05836 서울특별시 송파구 정의로8길 4, 5층, Seoul (KR).

(72) 발명자: **유하나 (YU, Ha Na)**; 13826 경기도 과천시 사기막길 65-4, 104동 302호, Gyeonggi-do (KR). **조성인 (JO, Seongin)**; 14202 경기도 광명시 광명로 927번길 9-18, 301호, Gyeonggi-do (KR). **전의진 (JEON, Yeejin)**; 14295 경기도 광명시 목감로 58, 112동 901호, Gyeonggi-do (KR). **이예리 (LEE, Yeri)**; 05629 서울특별시 송파구 위례성대로6길 23, 301호, Seoul (KR). **김동건 (KIM, Donggeon)**; 05629 서울특별시 송파구 위례성대로6길 23, 301호, Seoul (KR). **최성필 (CHOI, Sungpil)**; 14074 경기도 안양시 동안구 동안로 75, 901동 1803호, Gyeonggi-do (KR). **한우석 (HAN, Wooseok)**; 13015 경기도 하남시 위례광장로 285, 6207동 1204호, Gyeonggi-do (KR). **남준우 (NAM, Joon-woo)**; 13527 경기도 성남시 분당구 동판교로 122, 210동 2003호, Gyeonggi-do (KR). **유지현 (YU, Jihyun)**; 16830 경기도 용인시 수지구 문인로 59, 104동 809호, Gyeonggi-do (KR). **김지은 (KIM, Ji Eun)**; 14044 경기도 안양시 동안구 학의로 46, 205동 904호, Gyeonggi-do (KR). **기동혁 (KI, Dong Hyuk)**; 13839 경기도 과천시 별양로 11, 203동 2504호, Gyeonggi-do (KR). **김은정 (KIM, Eun-Jung)**; 06788 서울특별시 서초구 강남대로 2길 38, 202호, Seoul (KR). **김성은 (KIM, Sungeun)**; 04385 서울특별시 용산구 서빙고로 31, 202동 705호, Seoul (KR). **최헌미 (CHOI, Hunmi)**; 04712 서울특별시 성동구 난계로 84, 101동 1203호, Seoul (KR).

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF CANCER, COMPRISING SOS1 INHIBITOR AND ANTICANCER DRUG

(54) **발명의 명칭:** SOS1 억제제 및 항암제를 포함하는 암 치료용 약학 조성물



(57) **Abstract:** Provided is a pharmaceutical composition for prevention or treatment of cancer, comprising a novel compound inhibiting SOS1 activity and an anticancer drug as active ingredients. The novel compound of the present invention inhibits interaction between SOS1 and a RAS-family protein or SOS1 and RAC1, and exhibits a synergistic effect with respect to anticancer activity when co-administered with another anticancer drug. Thus, the pharmaceutical composition for treatment of cancer, comprising the novel compound and the anticancer drug as active ingredients, may be usefully employed for prevention and treatment of cancer.

(57) **요약서:** SOS1 활성을 억제하는 신규 화합물 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 신규 화합물은 SOS1와 RAS 패밀리 단백질 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하며 다른 항암제와 병용 투여 시 항암 활성에 있어서 시너지 효과를 발휘한다. 따라서, 상기 신규 화합물 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 약학 조성물은 암 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2024/172631 A1

[다음 쪽 계속]

(74) 대리인: 특허법인(유한) 선정 (SUNJUNG IP LAW LLP); 06160 서울특별시 강남구 테헤란로69길 13, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: SOS1 억제제 및 항암 제를 포함하는 암 치료용 약학 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 SOS1 억제 활성을 갖는 신규 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[2] RAS 유전자의 돌연변이는 인간 암에서 발생률이 높은 주요 종양 유전자로, 인간 암의 20 내지 30%에서 관찰되며, 특히, 폐암, 결장암, 직장암 및 췌장암에서 높은 비율로 발견된다. RAS 패밀리 단백질 (RAS-family protein)은 KRAS, NRAS 또는 HRAS를 포함한다.

[3] RAS 단백질은 GTP-결합 또는 GDP-결합 상태로 세포에 존재하는 작은 GTPase으로, 활성 GTP 결합 상태와 비활성 GDP 결합 상태의 사이를 순환하는 분자 스위치이다. RAS 유전자의 돌연변이는 GTP를 가수분해하는 GTPase RAS의 능력을 감소시켜서 이러한 분자 스위치가 항상적으로 활성인 GTP-결합 형태를 유지하도록 함으로써 발암성 하류 신호 전달(예컨대, Raf-MEK-ERK 경로 또는 PI3K-PDK1-Akt 경로)을 유도한다.

[4] 한편, NF1과 같은 GTPase 활성화 단백질(GAP)의 결합은 RAS 단백질의 약한 고유 GTPase 활성을 가속화하여 활성 RAS를 하향 조절하고 비활성 형태로 복귀하게 한다. 반면에, SOS1과 같은 구아닌 뉴클레오티드 교환인자(guanine nucleotide exchange factors, GEF)의 결합은 RAS 단백질로부터 GDP 방출을 촉진하고, GTP-결합 활성 상태를 증가시킨다.

[5] 종래에 RAS를 직접적 또는 간접적으로 억제하는 방법에 대한 다양한 연구가 수행되었다. 그러나, 결합 부위에 대한 GTP의 피코몰 수준의 친화성, 다른 잘 정의된 포켓의 결여, 소분자 약물을 적용하기 어려운 넓고 편평한 단백질-단백질 상호작용 표면을 통하여 RAS가 GEF, GAP 및 이펙터와 상호작용하는 점 등으로 인하여 RAS의 직접적인 억제는 극도로 어려운 것이 밝혀졌다. 더불어, 파르네실트랜스퍼라제를 표적으로 하여 RAS를 간접적으로 억제하는 방식 또한 시도되었으나, 아직 승인된 약물이 제작된 바 없는 실정이다. 이러한 직접 및 간접적 RAS 억제 실패를 기초로 RAS는 일반적으로 약물 개발의 타겟이 되기 어려운 것으로 간주되어 왔다.

[6] 이러한 상황 하에 RAS와 GEF의 상호작용을 억제하여 GTP의 재로딩을 방지함으로써 RAS를 억제하는 방안이 새롭게 대두되었다.

[7] SOS1 (Son of Sevenless 1)는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF)의 일종으로, RAS 패밀리 단백질이 GDP를 방출하는 것을 촉진시켜 GTP가 결합할 수 있도

록 촉진하여 RAS 패밀리 단백질 신호전달을 조절한다. Son of Sevenless(SOS) 단백질은두 가지 동형인 SOS1, SOS2 상태로 존재하며, SOS1만이 ERK에 의해 인산화된다. SOS1의 성장 인자 유도 인산화는 대부분 ERK에 의해 매개되며, 이는 SOS1의 C-말단 영역에서 적어도 4개의 세린 잔기를 인산화한다. 이것은 SOS1이 KRAS 경로의 음성 피드백 조절에서 중요한 역할을 함을 시사한다. SOS1 단백질은 1333개의 아미노산(150 kDa)으로 구성되어 있다. SOS1은 2개의 탠덤 N-말단 히스톤 도메인(HD)에 이어진 Dbl 상동성 도메인(DH), 플렉스트린 상동성 도메인(PH), 나선형 링커(HL), RAS 교환 모티프(REM), CDC25 상동성 도메인 및 C-말단 프롤린 풍부 도메인 (PR)을 가지는 다중 도메인 단백질이다. SOS1은 RAS 패밀리 단백질에 대한 2개의 결합 부위(즉, GDP-결합 RAS 패밀리 단백질에 결합하여 구아닌 뉴클레오티드의 교환을 촉진하는 촉매 부위, 및 GTP-결합 RAS 패밀리 단백질의 결합에 의해 SOS1의 촉매 부위 활성을 상향 조절하는 알로스테릭 부위)를 가진다 (J. Med. Chem. 2021, 64, 10, 6569-6580). RAS 패밀리 단백질에 대한 SOS1의 촉매 부위 결합의 선택적인 약리학적 억제는 GTP-결합 형태로 RAS-패밀리 단백질의 SOS1-매개 활성화를 방지할 것으로 예상된다.

[8] 따라서, SOS1 억제제 화합물은 RAS-패밀리 단백질의 하위 세포에서 신호전달(예를 들어, ERK 인산화)을 억제할 것으로 예상되므로, SOS1 촉매 부위에 결합하고 RAS 패밀리 단백질과의 결합 및 활성화를 방지하는 신규 SOS1 억제제 화합물들이 개발되고 있다.

[9] 암에서 돌연변이 KRAS 활성화 및 종양성 신호전달에 SOS1이 결정적으로 관여함이 보고되었다(Current Opinion in Chemical Biology, 2021, 62: 109-118). SOS1 수준을 고갈시키면 KRAS 돌연변이를 갖는 종양 세포의 생존은 감소하였으나, KRAS 야생형 세포주에서는 그러한 효과가 확인되지 않았다. 상기 SOS1 고갈 효과는 촉매 부위가 손상된 $SOS1^{F929A}$ 돌연변이 또는 알로스테릭 부위에서 GTP-KRAS 결합에 결함이 생긴 SOS1 돌연변이($SOS1^{L687E/R688A}$)에 의해 구제될 수 없고, 이는 SOS1의 촉매 부위 또는 알로스테릭 부위의 표적화가 KRAS 돌연변이 암의 치료에 유효한 선택이 될 수 있음을 시사한다.

[10] 또한, SOS1은 RAS 패밀리 단백질의 돌연변이 이외의 매커니즘을 통해 암에서 RAS 패밀리 단백질 신호전달의 활성화에 결정적으로 관여한다. SOS1은 어댑터 단백질 Grb2와 상호작용하여 SOS1/Grb2 복합체를 형성한다. 상기 복합체는 활성화/인산화된 수용체 티로신 키나아제(예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL)에 결합한다. SOS1은 또한 T 세포 수용체(TCR), B 세포 수용체(BCR) 및 단핵구 집락 자극 인자 수용체와 같은 다른 인산화된 세포 표면 수용체에 위치하여, 결과적으로 RAS 패밀리 단백질을 활성화한다고 보고되었다.

[11] 나아가, SOS1은 GTPase RAC1 (Ras-관련 C3 보툴리눔 독소 기질 1)의 활성화를 위한 GEF이다. RAC1은 RAS-패밀리 단백질과 같이 다양한 암 및 다른 질환의 발병에 관련되어 있다고 알려져 있다.

[12] 현재 SOS1 활성 억제제로서 BI-3406, BI-1701963, MRTX0902 등이 개발 중이지만 아직 개발 초기 단계로서, SOS1을 억제하여 암을 치료하기 위한 신규 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 개발이 당업계에서 여전히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명의 일 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 항암제를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[14] 본 발명의 일 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 항암제를 포함하는 약학 조성물의 암을 예방 또는 치료하는 용도를 제공하는 것이다.

[15] 본 발명의 일 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 항암제를 포함하는 약학 조성물을 투여하여 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[16] 본 발명의 일 목적은, 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 항암제를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 암의 예방 또는 치료용 의약을 제조하는 용도를 제공하는 것이다.

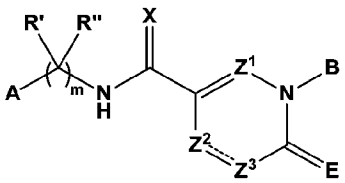
과제 해결 수단

[17] 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.

[18]

[19] 본 발명의 일 양상은, 하기 화학식 1의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 키트를 제공한다.

[20] [화학식 1]

[21] 

[22] 상기 화학식 I에서,

[23] ------ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[24] E는 O 또는 S이고; X는 O 또는 S이고;

[25] Z^1는 N 또는 CH이고, Z^2는 N, NH, CR^1 또는 CHR^1이고, Z^3는 CR^1 또는 CHR^1이되, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 1개 이하는 N 또는 NH이고,

[26] R^1은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, NR^bR^c, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단되고/되거나 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케일, 임의로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 임의로 치환된 C_1-C_6 아실아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6 알킬)설폰일아미노, 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴옥시, 임의로 치환된 (C_6-C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C_6-C_{10} 아릴)아미노 및 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는

[27] Z^1는 N이고, ------ 은 이중 결합이고, Z^2 및 Z^3이 모두 CR^1인 경우, 2개의 R^1은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로아릴을 형성하고;

[28] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나, 동일한 탄소 또는 서로 인접한 탄소에 결합한 R' 및 R"은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 C_1-C_3 알킬 및 C_3-C_4 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, OH, CN, C_1-C_3 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고;

[29] m은 1 내지 3의 정수이고;

[30] A는 Cy_1 또는 Cy_1-Y-Cy_2이고;

[31] Y는 NR^d, CR^dR^e, O, S, 또는 직접 결합이고;

[32] Cy_1 및 Cy_2는 각각 독립적으로 C_3-C_8 사이클로알킬과 임의로 융합된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고;

[33] 상기 Cy_1 및 Cy_2는 각각 1 내지 3개의 R^2로 임의로 치환될 수 있고;

[34] R^2는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, 아미노, -NR^bR^C, -N=S(O)R^b, -N=S(O)NR^bR^c, -SF_5, -Si(C_1-C_3 알킬)$_3$, -SO_2R^b, -C(O)R^b, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단되고/되거나 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[35] B는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -$(CH_2)_o$-Cy_3 또는 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4이고;

[36] o는 0 내지 3의 정수이고;

[37] W는 NR^d, CR^dR^e, C(O), O, S, 또는 직접 결합이고;

[38] Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이 임의로 융합된, C_3-C_6 모노사이클릭 사이클로알킬 또는 C_3-C_6 모노사이클릭 사이클로알켄일; 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 C_5-C_{20} 사이클로알킬 또는 C_5-C_{20} 사이클로알켄일; 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬이 임의로 융합된 C_6-C_{10} 아릴; C_3-C_6 사이클로알킬이 임의로 융합된 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로아릴; 5원 내지 10원

바이사이클릭 헤테로아릴; C_3-C_6 사이클로알킬이 임의로 융합된, 4원 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬; 및 5원 내지 10원 바이사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[39] 상기 Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 R^3로 임의로 치환될 수 있고;

[40] R^3은 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, $-NR^bR^c$, $-N=S(O)R^b$, $-N=S(O)NR^bR^c$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^bCOR^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, -NHCO-(C_3-C_6 사이클로알킬), 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[41] R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[42] R^d 및 R^e는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[43]

[44] 본 개시내용에서, 치환기 정의에서 사용된 "임의로 치환된"은 해당 구조가 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않음을 의미할 수 있다:

[45] (i) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1$-C_6 알킬), 또는 $N(C_1$-C_6 알킬$)_2$;

[46] (ii) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1$-C_6 알킬) 및 $N(C_1$-C_6 알킬$)_2$로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬;

[47] (iii) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1$-C_6 알킬) 및 $N(C_1$-C_6 알킬$)_2$로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕시; 및

[48] (iv) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1$-C_6 알킬) 및 $N(C_1$-C_6 알킬$)_2$로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬.

[49] 일 구체예에서, 상기 임의로 치환된 모이어티는 할로겐, OH, CN, NH_2, $NH(C_1$-C_6 알킬), $N(C_1$-C_6 알킬$)_2$ 및 C_1-C_3 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기로 치환될 수 있다.

[50] 일 구체예에서, "임의로 치환된" 기는 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 시아노알킬, C_1-C_6 아미노알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이 경우, 2개 이상의 치환기가 동일 원자 또는 상이한 원자에 치환될 수 있다. 예컨대, 1-플루오로-2-옥소프로필은 프로필기의 상이한 탄소 원자에 각각 옥소와 플루오로로 치환된 알킬기로서 본 개시내용의 "임의로 치환된 알킬"에 포함된다. 본 명세서에서 2개 이상의 치환기가 동일 모이어티에 치환되는 경우, 해당 모이어티의 동일 원자 또는 상이한 원자에 치환될 수 있다.

[51] 상기 화학식 1에서 E는 O 또는 S일 수 있고, 예컨대 E는 O일 수 있다.

[52] 화학식 1에서, X는 O 또는 S일 수 있다. 예컨대, X는 O일 수 있다.

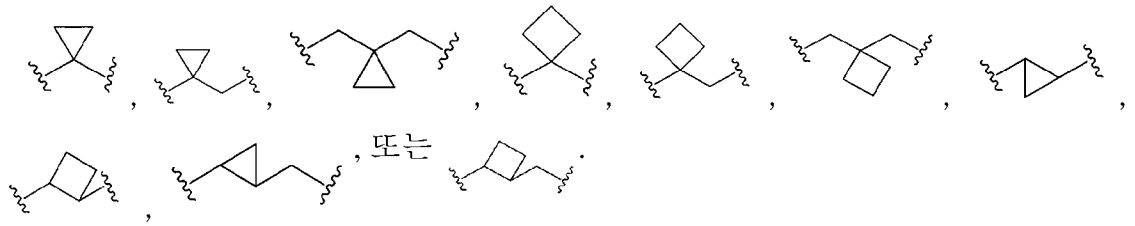
[53] 상기 화학식 1에서, Z^1는 N 또는 CH이고, Z^2는 N, NH, CR^1 또는 CHR^1이고, Z^3는 CR^1 또는 CHR^1일 수 있다. ------ 은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다. 다만, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 1개 이하는 N 또는 NH이다.

[54] 대안적으로, Z^1는 N이고, ------ 은 이중 결합이고, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1인 경우, 2개의 R^1은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다.

[55] 상기 화학식 1에서 m은 1 내지 3의 정수일 수 있고, 예컨대, m은 1 또는 2일 수 있다. 일 구체예에서, m은 1일 수 있다. m이 2 또는 3인 경우, 알킬렌 쇄의 각 탄소에 결합된 R'은 서로 동일 또는 상이할 수 있다. m이 2 또는 3인 경우, 알킬렌 쇄의 각 탄소에 결합된 R"은 서로 동일 또는 상이할 수 있다.

[56] 일 구체예에서, R' 및 R"은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬, 예컨대, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$일 수 있다. 상기 C_1-C_3 알킬은 하나 이상의 할로겐, OH, CN, C_1-C_3 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고, 이 경우 R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 일 구체예에서, R' 및 R"은 모두 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일 구체예에서, R' 및 R"은 모두 H일 수 있다. 일 구체예에서, R' 및 R" 중 하나는 H이고, 다른 하나는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 예컨대, R' 및 R" 중 하나는 H이고, 다른 하나는 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 하이드록시메틸, 아미노메틸 등일 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[57] 일부 실시태양에서, 동일한 탄소 또는 서로 인접한 탄소에 결합한 R' 및 R"은 이들이 결합한 탄소원자와 함께 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 고리를 형성할 수 있다. 상기 사이클로프로필 또는 사이클로부틸 고리는 하나 이상의 할로겐, OH, CN, C_1-C_3 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고, 이 경우 R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 예컨대, R' 및 R"은 이들이 결합된 알킬렌 쇄와 함께 하기 구조를 형성할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다:

[58] 

[59] 상기 화학식 1에서, R^1은 H, 할로겐, OH, CN, NR^bR^c, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 임의로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 임의로 치환된 C_1-C_6 아실아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6 알킬)설폰일아미노, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 일 구체예에서, R^1은 H, OH, CH_3, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, CN, 또는 임의로 치환된 사이클로프로필일 수 있다.

[60] 일 구체예에서, R^1은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 또는 임의로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 바람직하게는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 이 경우, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 또는 임의로 치환된 C_2-C_6 알킨일은 상기한 치환기 (i) 내지 (iv)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 이 때, 하나 이상의 치환기는 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 중 어느 하나로부터 선택된 2 이상의 치환기의 조합 또는 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 중 2 이상으로부터 각각 선택된 2 이상의 치환기의 조합, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 치환기가 2 이상인 경우 이들은 서로 상이하거나 동일할 수 있다. 예컨대, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_3 알킬은 1개 내지 5개, 1개 내지 4개, 1개 내지 3개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 것일 수 있고, 예컨대, 2개의 F 및 1개의 OH로 치환된 $-CF_2CH_2OH$, 3개의 F로 치환된 $-CF_3$ 등을 포함할 수 있다.

[61] 상기 C_1-C_6 알킬은 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단될 수 있고, 예컨대, 메톡시메틸, 메톡시메톡시메틸, 에톡시메틸, 에톡시에톡시메틸, 메틸아미노메틸, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[62] 일부 실시태양에서, R^1은 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴옥시, 임의로 치환된 (C_6-C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시-, 임의로 치환된 (C_6-C_{10} 아릴)아미노 또는 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 이 경우, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다. 일 구체예에서, R^1은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 예컨대, 아제티딘일, 옥세탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일 또는 피페라진일일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, R^1은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴, 예컨대, 비제한적으로 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, R^1은 페닐 또는 나프틸일 수 있다.

[63] 본 발명의 화학식 1에서, A는 Cy_1 또는 Cy_1-Y-Cy_2일 수 있다. 이 경우, Y는 NR^d, CR^dR^e, O, S, 또는 직접 결합일 수 있다. R^d 및 R^e는 각각 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 이 때, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다.

[64] 상기 화학식 1의 A에서, Cy_1 및 Cy_2는 각각 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_8 사이클로알킬과 융합된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다.

[65] 일 구체예에서, 상기 Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1은 C_6

-C_{10} 아릴일 수 있다. 다른 구체예에서, Cy_1은 1개 또는 2개의 N 또는 S를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_1은 페닐, 나프탈렌일, 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일을 포함할 수 있다.

[66] 일 구체예에서, 상기 Cy_2는 C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_2는 C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 다른 구체예에서, Cy_2는 1개 또는 2개의 N 또는 S를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_2는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일 또는 피롤일을 포함할 수 있다.

[67] 일부 실시태양에서, A는 Cy_1이고, Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 예컨대 페닐 또는 나프틸일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1이고, Cy_1은 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2이고, Cy_1 및 Cy_2는 각각 C_6-C_{10} 아릴이고, Y는 O일 수 있다. 예컨대, A는 페닐-O-페닐일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2이고, Cy_1는 C_6-C_{10} 아릴이고, Cy_2는 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2이고, Cy_1는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고, Cy_2는 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다.

[68] 일부 구체적 실시태양에서, 상기 Cy_1 또는 Cy_2의 5원 내지 10원 헤테로아릴은 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴일 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

[69] 또한, 상기 Cy_1 및 Cy_2는 각각 1 내지 3개의 R^2로 임의로 치환될 수 있다. R^2는 할로겐, OH, CN, 옥소, 아미노, -NR^bR^C, -N=S(O)R^b, -N=S(O)NR^bR^c, -SF_5, -Si(C_1-C_3 알킬)$_3$, -SO_2R^b, -C(O)R^b, 1 내지 3개의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 이 때 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다. 또한, R^2의 구체적인 치환기는 하기 화학식 I에서 설명하는 바와 같다.

[70] 본 발명의 화학식 1에서, A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, 이 경우, Cy^1은 1개 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있고, Cy^2는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환될 수 있다. R^{2a} 및 R^{2b}는 이하 화학식 I에서 설명되는 바와 같다.

[71] 본 발명의 화학식 1에서, B는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -$(CH_2)_o$-Cy_3 또는 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4일 수 있다. 이 경우, o은 0 내지 3의 정수일 수 있다. 또한, o는 0 또는 1일 수 있다.

[72] 일부 실시태양에서, B는 -$(CH_2)_o$-Cy_3일 수 있다. 일부 실시태양에서 B는 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4일 수 있다. 이 경우, W는 NR^d, CR^dR^e, O, S, 또는 직접 결합일 수 있고, R^d 및 R^e는 각각 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 H 또는 임의로

치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 이 때, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다.

[73] 본 발명의 화학식 1에서, Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 C_3-C_6 모노사이클릭 사이클로알킬 또는 C_3-C_6 모노사이클릭 사이클로알켄일이되, 상기 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일에는 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴이 임의로 융합될 수 있다. 일 구체예에서 Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 사이클로프로필; 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실; 사이클로부텐일; 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일; 피라졸, 피페라진 또는 테트라하이드로피란이 융합된, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일에 융합되는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 사이클로알킬 또는 사이클로알켄일에 융합되는 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 또는 테트라하이드로 2H-티오피란일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[74] 일부 실시태양에서, Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 C_5-C_{20} 사이클로알킬 또는 C_5-C_{20} 사이클로알켄일일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 가교 또는 융합 C_5-C_{15} 사이클로알킬 또는 C_5-C_{15} 사이클로알켄일일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_3는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 가교 C_5-C_{10} 사이클로알킬 또는 C_5-C_{10} 사이클로알켄일일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 Cy_3는 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 또는 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[75] 일부 실시태양에서, Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_3는 페닐 또는 나프틸일 수 있다.

[76] 일부 실시태양에서, Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 Cy_3는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 내지 10원 바이사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 헤테로사이클로알킬일 수 있고, 상기 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로아릴 및 5원 내지 10원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬에는 C_3-C_6 사이클로알킬이 임의로 융합될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 N, O 또는 S 중 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴은 인돌릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 티오펜일, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사

졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로피란일, 피페리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 또는 테트라하이드로 2H-티오피란일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬에는 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알켄일이 임의로 융합될 수 있고, 예컨대, 사이클로헥실이 융합된 피라졸릴, 피페라진 또는 테트라하이드로피란을 형성할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬은 바이사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 헤테로사이클로알킬일 수 있으며, 예컨대, 3-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일 또는 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, Cy_3는 페닐, 나프틸, 피리딘일, 티오펜일, 테트라하이드로피란일 또는 피페리딘일 수 있다.

[77] 일부 실시태양에서, B는 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4이되, Cy_3 및 W는 상기 설명된 바와 같고, Cy_4는 페닐 또는 나프틸일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_3 및 Cy_4는 각각 페닐이고, W는 직접 결합일 수 있다.

[78] 일 구체예에서, B는 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4이되, Cy_3는 C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알켄일, N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬이 임의로 융합된 C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 이 경우, W는 NH, C(O) 또는 직접 결합일 수 있다. 또한, Cy_4는 N, O 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 또는 S 중 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[79] 본 발명의 화학식 1의 B에서, 상기 Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 R^3로 임의로 치환될 수 있다. R^3는 할로겐, OH, CN, 옥소, 아미노, -NR^bR^c, -$N=S(O)R^b$, -$N=S(O)NR^bR^c$, -SO_2R^b, -$C(O)R^b$, -$CONR^bR^c$, -NR^bCOR^c, $NR^bSO_2R^c$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고, 이 때 R^b 및 R^c는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 이 경우, 임의로 치환될 수 있는 치환기는 앞서 설명한 바와 같다.

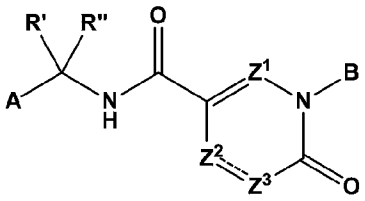
[80] 본 발명의 화학식 1에서, B가 -(CH_2)o-Cy_3-W-Cy_2인 경우, Cy^3은 1개 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, Cy^4는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있다. R^{3a} 및 R^{3b}는 이하 화학식 I에서 설명되는 바와 같다.

[81] 상기 화학식 1의 각 구조 및 치환기에 대한 한정사항은 적용가능한 경우 하기 화학식 I에도 동일하게 적용될 수 있다. 마찬가지로, 하기 화학식 I의 각 구조 및 치환기에 대한 한정사항은 적용가능한 경우 상기 화학식 1에 동일하게 적용될 수 있다.

[82]

[83] 본 발명의 일 양상은, 하기 화학식 I의 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 키트를 제공한다.

[84] [화학식 I]

[85] 

[86] 상기 화학식 I에서,

[87] ------ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[88] Z^1은 N 또는 CH이고;

[89] Z^1이 N인 경우, Z^2 및 Z^3가 모두 CHR^1이고, ------ 은 단일 결합이거나, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1이고 ------ 은 이중 결합이고;

[90] Z^1이 CH인 경우, Z^2는 N 또는 CR^1이고, Z^3은 CR^1이고, ------ 은 이중 결합이고; 또는

[91] Z^1이 N이고, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1이고 ------ 은 이중 결합인 경우, 2개의 R^1은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 티오펜 또는 피롤 고리를 형성할 수 있고;

[92] R^1은 각각 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, (C_6-C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시 및 C_6-C_{10} 아릴아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

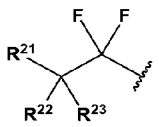
[93] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나, R' 및 R"은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 C_1-C_3 알킬 및 C_3-C_4 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, OH, CN, C_1-C_3 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고;

[94] A는 Cy_1 또는 Cy_1-Y-Cy_2이고;

[95] Y는 O, S, 또는 직접 결합이고;

[96] Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[97] Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있고;

[98] R^{2a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, SF_5, NR^bR^c, -Si(C_{1-3} 알킬)$_3$, -SO_2R^b, -C(O)R^b, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬 및  로 구성되는 군으로부터 선택되고,

[99] R^{21}는 H, 할로겐, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 아실옥시이고, R^{22} 및 R^{23}은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_2 알킬이고;

[100] Cy_2는 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[101] Cy_2는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환될 수 있고;

[102] R^{2b}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c; C_1-C_6 알킬; 할로겐, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬; 및 하이드록시-(C_1-C_6 알킬)아미노-로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[103] B는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬, -$(CH_2)_o$-Cy_3 또는 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4이고;

[104] W는 NH, C(O) 또는 직접 결합이고;

[105] o는 0 또는 1의 정수이고;

[106] Cy_3는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[107] Cy_3는 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고,

[108] R^{3a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬; 할로겐, OH, CN 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬아미노, C_1-C_6 하이드록시알킬아미노, (C_3-C_6 사이클로알킬)카본일아미노, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -$NR^bC(O)OR^c$, -SO_2R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -$NR^bSO_2R^c$ 및 -$CONR^{b1}R^{c1}$로 구성된 군으로부터 선택되고;

[109] Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[110] Cy_4는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있고,

[111] R^{3b}는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

[112] R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

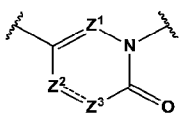
[113] R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{b1} 및 R^{c1} 중 나머지 하나는 H, C_1-C_6 알킬, NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

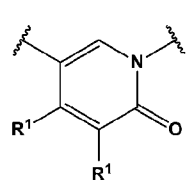
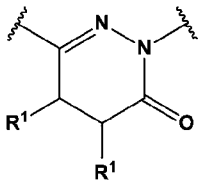
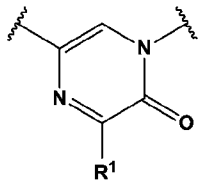
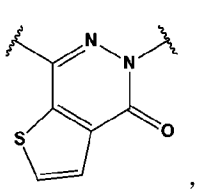
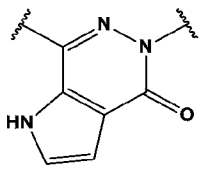
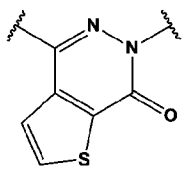
[114]

[115] 상기 본 발명의 화학식 I에서, Z^1이 N인 경우, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1이고 ------ 은 이중 결합일 수 있다. 또한, Z^2 및 Z^3가 모두 CHR^1이고, ------ 은 단일 결합일 수 있다.

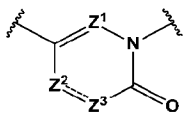
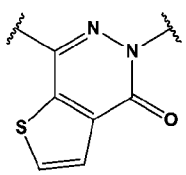
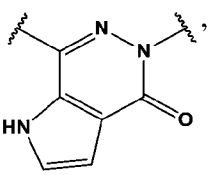
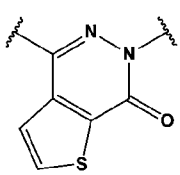
[116] 대안적으로, Z^1이 N이고, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1이고 ------ 은 이중 결합인 경우, 2개의 R^1은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 티오펜 또는 피롤 고리를 형성할 수 있다.

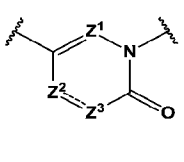
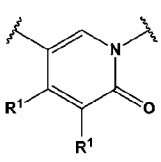
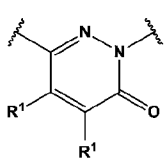
[117] 상기 화학식 I에서, Z^1이 CH인 경우, Z^2는 N 또는 CR^1이고, Z^3은 CR^1이고, ------ 은 이중 결합일 수 있다.

[118] 본 발명의 화학식 I에서,  는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

[119] , , , , , , 및 .

[120] (상기 구조에서 동일 고리에 치환된 2개의 R^1은 서로 동일하거나 상이하다.)

[121] 일 구체예에서, 화학식 I 중  는 , , 또는  일 수 있다.

[122] 일 구체예에서, 화학식 I 중  는  또는  일 수 있다.

[123] 상기 화학식 I의 R^1은 각각 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, (C_6-C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시 및 C_6-C_{10} 아릴아미노로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 예컨대, R^1은 각각 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH 또는 C_1-C_6 알콕시일 수 있다. 예컨대, R^1은 NR^bR^c, C_1-C_6 아실아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노 또는 C_6-C_{10} 아릴아미노와 같은 치환 또는 비치환된 아미노기일 수 있다. 예컨대, R^1은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일 또는 C_2-C_6 알킨일과 같은 탄화수소기일 수 있다. 예컨대, R^1은 C_3-C_6 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시 또는 (C_6-C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시와 같은 고리 치환기일 수 있다.

[124] 일 구체예에서, 동일 고리에 치환된 2개의 R^1이 존재하는 경우, 하나는 H이고, 나머지 하나는 H가 아닐 수 있다. 다른 구체예에서, 동일 고리에 치환된 2개의 R^1은 모두 H일 수 있다.

[125] 예컨대, R^1은 H, F, Br, Cl, I, CN, OH, OCH_3, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 아세틸아미노, 메틸설폰일아미노, 에틸설폰일아미노, 메틸, 에틸, 에텐일, 에틴일, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 페닐, 페녹시, 벤질옥시 또는 페닐아미노를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[126] 본 발명의 화학식 I에서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나, R' 및 R"은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로, 상기 C_1-C_3 알킬 및 C_3-C_4 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, OH, CN, C_1-C_3 알콕시 또는 NR^bR^c로 치환될 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

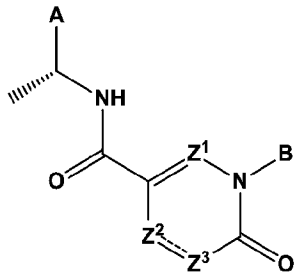
[127] 예컨대, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 예컨대, R' 및 R''은 임의로 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 사이클로프로판 고리를 형성할 수 있으며, 이 경우 화학식 A 중의  는  일 수 있다.

[128] 일 구체예에서, R' 및 R''은 서로 동일 또는 상이할 수 있으며, R' 및 R''이 상이한 경우, 이들이 결합된 탄소는 키랄 중심이 되고, 화학식 I의 화합물은 입체이성질체를 가지며, 이러한 임의의 입체이성질체는 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[129] 예컨대, R' 및 R'' 중 어느 하나가 H인 경우, 화학식 I 중  는  또는  의 입체 구조를 갖는다(R'''은 C_1-C_3 알킬이고, 예컨대 메틸 또는 에틸이다).

[130] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I은 하기 화학식 IA로 표시되는, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

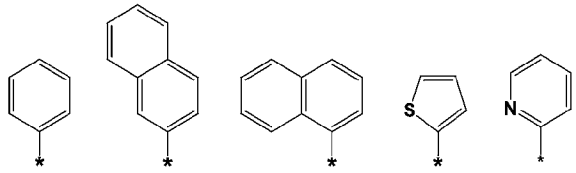
[131] [화학식 IA]

[132] 

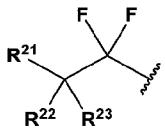
[133] (상기 화학식 IA에서, A, Z^1, Z^2, Z^3 및 B는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.)

[134] 본 발명의 화학식 I에서, A는 Cy_1일 수 있다. 이 경우, Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다.

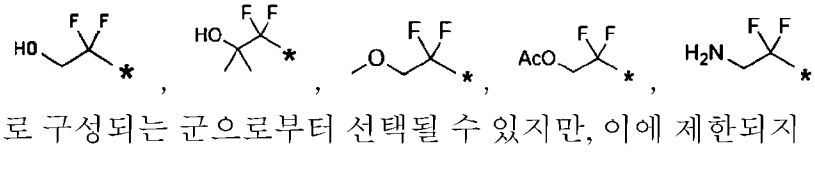
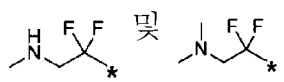
[135] 일 구체예에서, Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1은 페닐, 나프탈렌일, 티오펜일 또는 피리딘일일 수 있다.

[136] 예컨대, Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환된 임의의 하기 고리 구조를 가질 수 있다: .

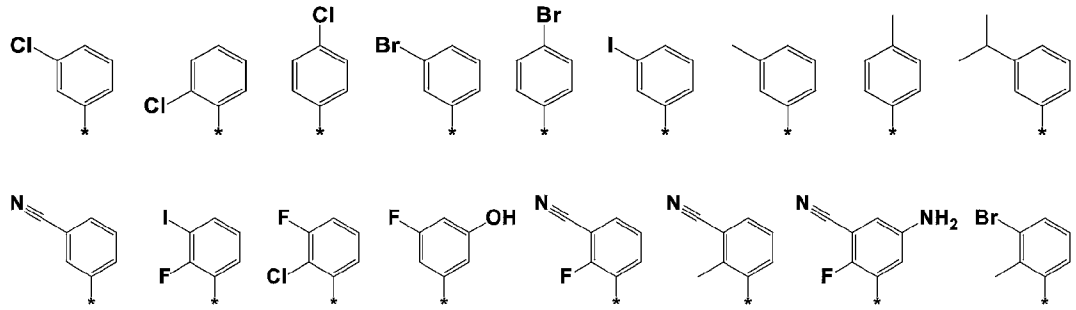
[137] 본 발명의 화학식 I에서, A가 Cy_1일 경우, Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있다. 예컨대, Cy_1은 1개, 2개 또는 3개의 R^{2a}로 치환될 수 있다.

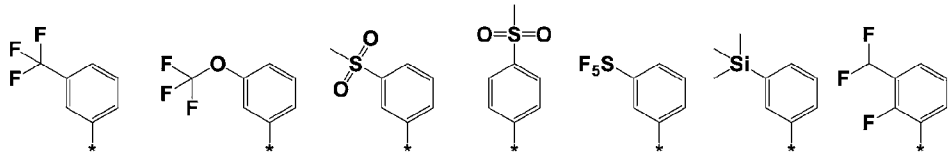
[138] R^{2a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, SF_5, NR^bR^c, -Si(C_{1-3} 알킬)$_3$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬 및  로 구성되는 군으로부터 선택되고, R^{21}는 H, 할로겐, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 아실옥시이고, R^{22} 및 R^{23}은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는

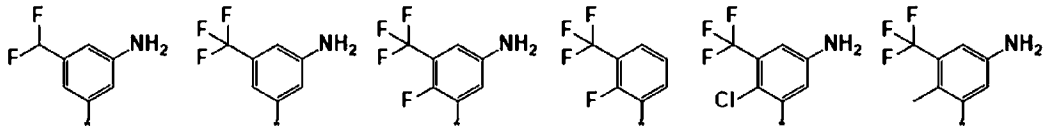
C_1-C_2 알킬일 수 있다. 이 경우, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있다.

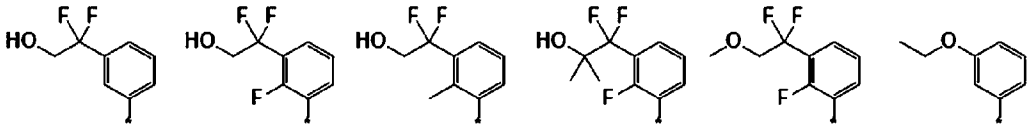
[139] 일 구체예에서, R^{2a}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, SF_5, -$Si(CH_3)_3$, CH_3SO_2-, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CF_3, CHF_2, CH_2F, NH_2, CH_3NH-, $(CH_3)_2$N-, 메톡시, 에톡시, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, -CF_2CH_2F, ,  및 로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

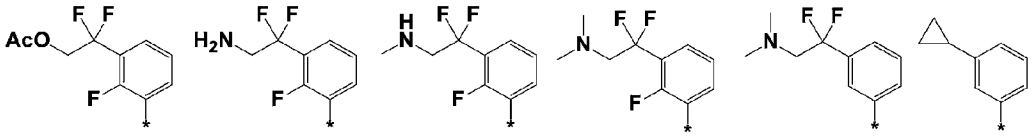
[140] A가 Cy_1인 경우, 본 발명의 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

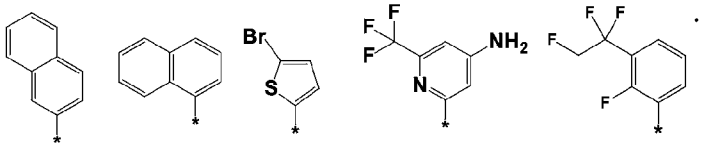
[141] 

[142] 

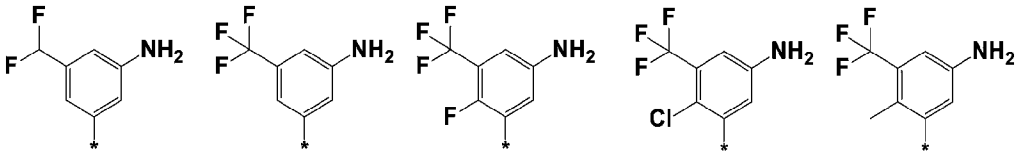
[143] 

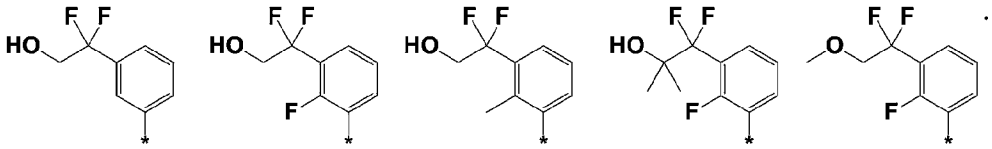
[144] 

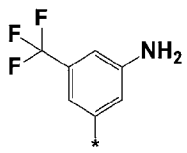
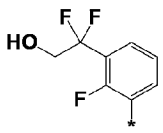
[145] 

[146] .

[147] 예컨대, 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

[148] 

[149] 

[150] 예컨대, 화학식 I 중 A는  또는  일 수 있다.

[151] 본 발명의 화학식 I에서, A는 Cy_1-Y-Cy_2일 수 있다. 이 경우, Y는 O, S, 또는 직접 결합일 수 있다. 예컨대, Y는 O 또는 직접 결합일 수 있다. 예컨대, Y는 직접 결합일 수 있다.

[152] 화학식 I에서, A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체에서, Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_1은 페닐, 나프탈렌일, 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일을 포함할 수 있다.

[153] 화학식 I에서, A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, Cy_2는 C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 또는 S 중 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_2는 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 다른 구체예에서, Cy_2은 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 예컨대, Cy_2는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일 또는 피롤일을 포함할 수 있다.

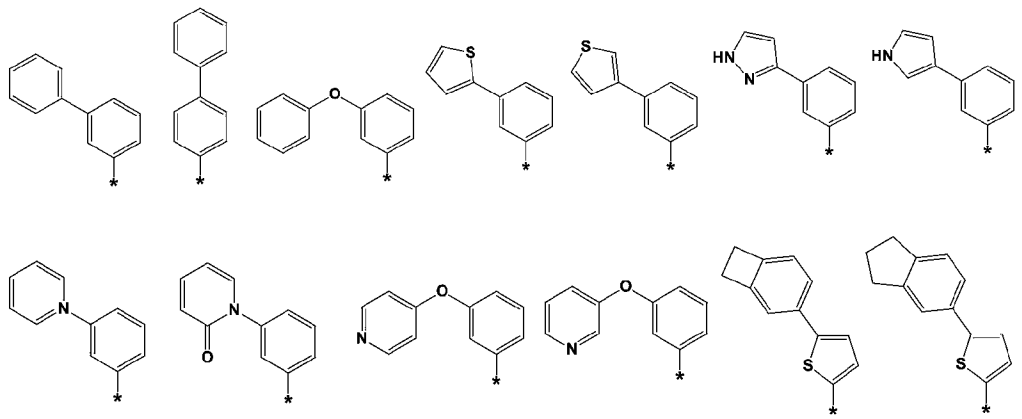
[154] 일 구체예에서, Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; Y는 O 또는 직접 결합이고; Cy_2은 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다.

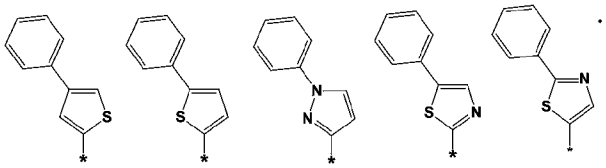
[155] 예컨대, 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, Cy_1은 페닐이고, Cy_2는 페닐, 피롤일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 또는 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일일 수 있

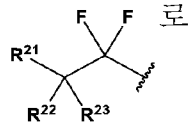
다. 이 경우, Y는 O 또는 직접 결합일 수 있다. 일 구체예에서, Y는 직접 결합일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1는 페닐이고, Y는 O이고, Cy_2는 페닐 또는 피리딘일일 수 있다.

[156] 다른 구체예에서, Cy_1은 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일이고, Cy_2는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일일 수 있다. 예컨대, Cy_1은 티오펜일이고, Cy_2는 페닐일 수 있다.

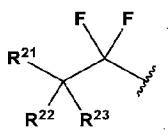
[157] 일 구체예에서, Cy_1-Y-Cy_2는 R^{2a} 및 R^{2b}로 임의로 치환된 하기 고리 구조를 갖는 것일 수 있다:

[158] 

[159] 

[160] 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, 상기 Cy_1 및 Cy_2는 각각 1 내지 3개의 R^2로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^2는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, SF_5, -Si(C_1-C_3 알킬)$_3$, C_1-C_6 알킬설폰일, C_1-C_6 알킬카본일, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노; 할로겐, CN, OH, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노 또는 하이드록시-(C_1-C_6 알킬)아미노-로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬 및  로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^{21}는 H, 할로겐, OH, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실옥시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노 또는 디(C_1-C_6 알킬)아미노이고, R^{22} 및 R^{23}은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_2 알킬일 수 있다.

[161] 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, 상기 Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^{2a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, SF_5, NR^bR^c, -Si(C_{1-3} 알킬)$_3$, -SO_2R^b, -C(O)R^b, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C

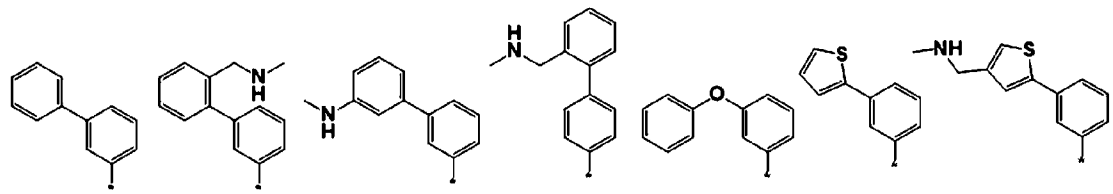
$_6$ 사이클로알킬 및  로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 R^{21}는 H, 할로겐, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 아실옥시이고, R^{22} 및 R^{23}은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_2 알킬일 수 있다. 일 구체예에서, Cy_1은 1개의 R^{2a}로 임의로 치환되고, R^{2a}는 H, 할로겐, OH, CN, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시일 수 있다. 예컨대, R^{2a}는 H, 할로겐, OH 또는 CN을 포함할 수 있다. 예컨대, R^{2a}는 H 또는 할로겐일 수 있다. 예컨대, R^{2a}는 H일 수 있다.

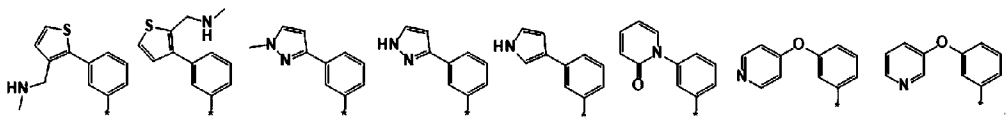
[162] 화학식 I에서 A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, 상기 Cy_2는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환될 수 있다. 예컨대, Cy_2는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환될 수 있다.

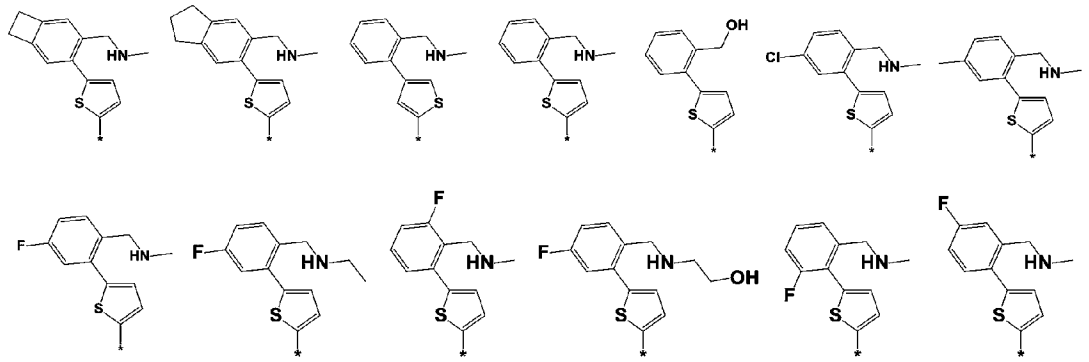
[163] 이 경우, R^{2b}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c; C_1-C_6 알킬; 할로겐, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬; 및 하이드록시-(C_1-C_6 알킬)아미노-로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

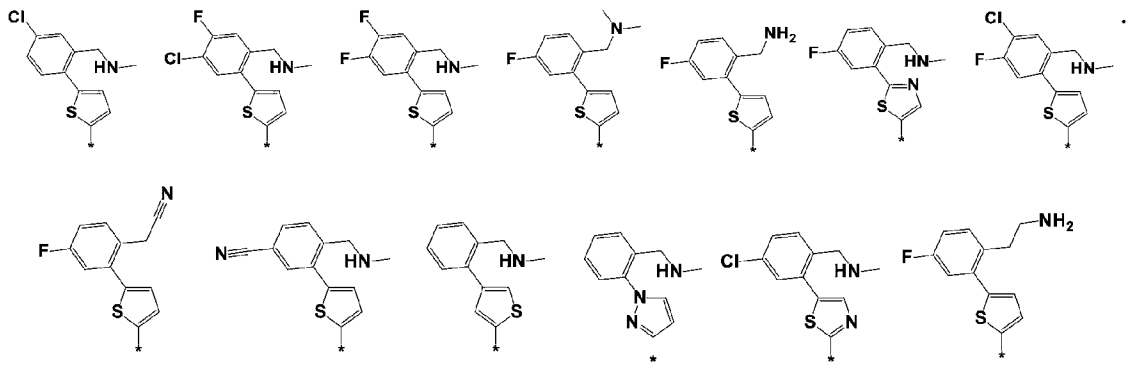
[164] 예컨대, R^{2b}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 아미노, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, $(CH_3)_2NCH_2$- 메틸, 에틸, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 아미노메틸, CH_3NHCH_2-, $C_2H_5NHCH_2$- 또는 $HOC_2H_4NHCH_2$-일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{2b}는 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬; 또는 아미노, C_1-C_6 알킬아미노 또는 디(C_1-C_6 알킬)아미노로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다.

[165] A가 Cy_1-Y-Cy_2인 경우, 본 발명의 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

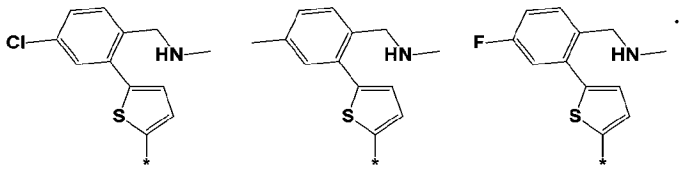
[166] 

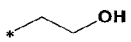
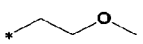
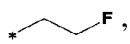
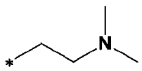
[167] 

[168] 

[169] 

[170] 예컨대, 화학식 I 중 A는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

[171] 

[172] 본 발명의 화학식 I에서, B는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 또는 NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 여기서 Rb 및 Rc는 각각 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 예컨대, B는 H, CH_3, , , , 또는  일 수 있다.

[173] 본 발명의 화학식 I에서, B는 -$(CH_2)_o$-Cy_3일 수 있다. 이 경우, o는 0 또는 1일 수 있다.

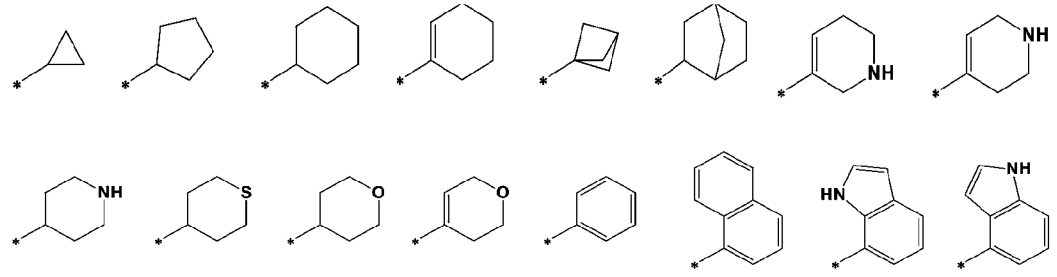
[174] 본 발명의 화학식 I에서, B는 -$(CH_2)_o$-Cy_3일 경우, Cy_3는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

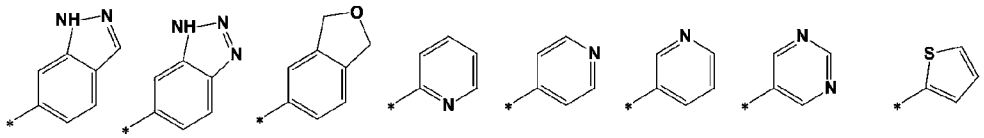
[175] 일 구체예에서, Cy_3는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이

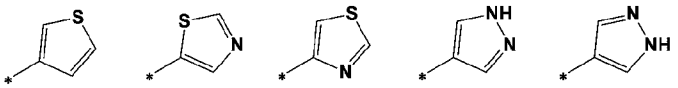
클릭 C_{5-8} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로사이클로알킬이 융합된 페닐, N 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 1개 내지 3개의 N을 포함하는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[176] 예컨대, Cy_3는 C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알켄일, 테트라하이드로피란일, 디하이드로피란일, 티안일, 1,1-디옥소티안일, 피페리딘일, 디하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, C_{6-10} 아릴, 티오펜일, 티아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 디하이드로이소벤조퓨란일, 인돌일, 인다졸일 또는 벤조트리아졸일일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[177] 상기 Cy_3은 하기 고리 구조 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이는 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있다:

[178] 

[179] 

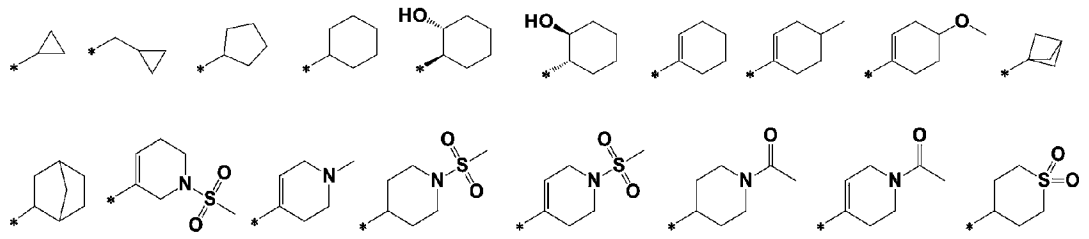
[180] 

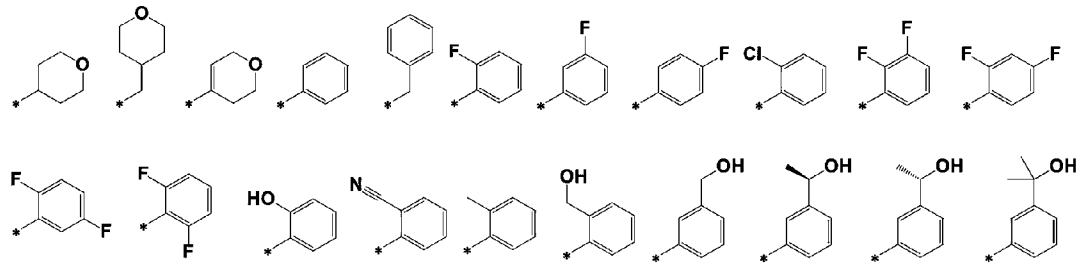
[181] 상기 Cy_3는 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬; 할로겐, OH, CN 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬아미노, C_1-C_6 하이드록시알킬아미노, (C_3-C_6 사이클로알킬)카본일아미노, $-NR^bR^c$, $-NR^bCOR^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-NR^bSO_2R^c$ 및 $-CONR^{b1}R^{c1}$로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 이 경우, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 또한, R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{b1} 및 R^{c1} 중 나머지 하나는 H, C_1-C_6 알킬, NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다.

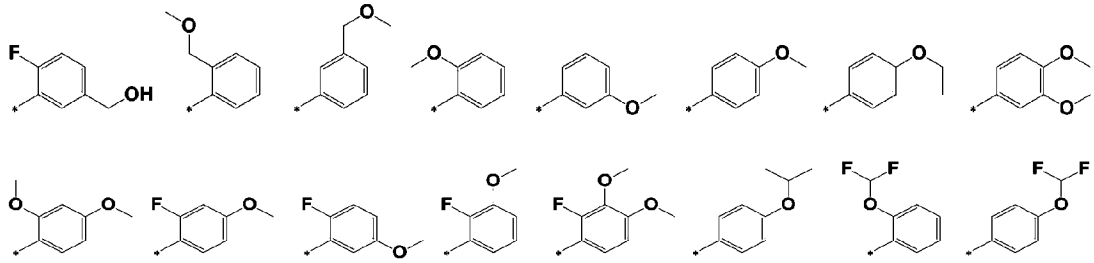
[182] 예컨대, R^{3a}는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 메틸, 에틸, 아미노, CH_3NH-, $(CH_3)_2NH$-, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노, CH_3CONH-, $(CH_3CO)(CH_3)N$-, CH_3OCONH-, 사이클로프로필카본일아미노, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 메톡시메틸, 2-메톡시에

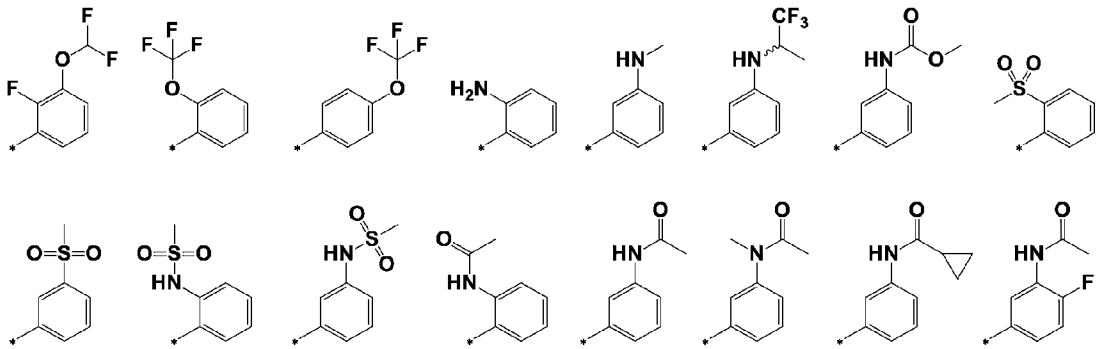
틸, $OCHF_2$, OCF_3, CH_3SO_2-, CH_3CO-, CH_3SO_2NH-, -COOH, $-COOC(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHC_2H_4OCH_3$ 또는 $-CONHC_2H_4N(CH_3)_2$를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

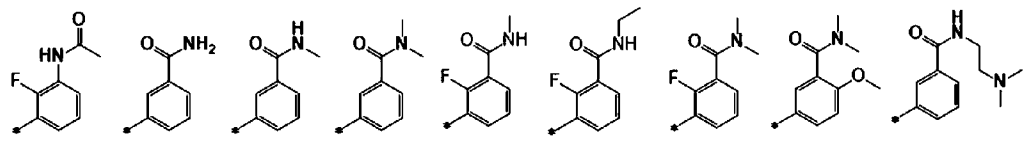
[183] B가 $-(CH_2)_o-Cy_3$인 경우, 본 발명의 화학식 I 중 B는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

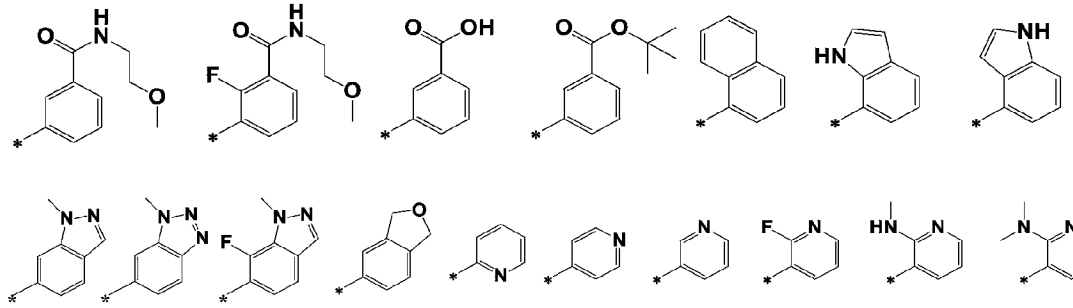
[184] 

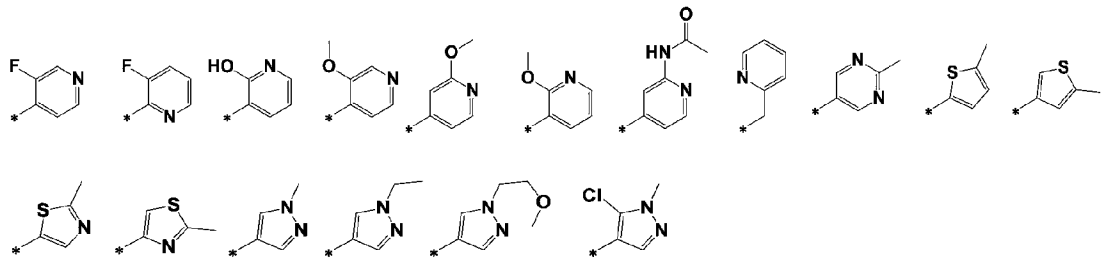
[185] 

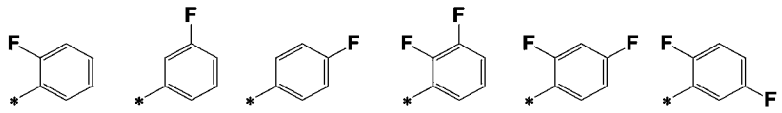
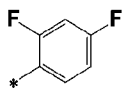
[186] 

[187] 

[188] 

[189] 

[190] 

[191] 예컨대, B는  로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, B는  또는  일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[192] 본 발명의 화학식 I에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$일 수 있다. 이 경우, o은 0 또는 1일 수 있다. 예컨대, o은 0일 수 있다. 또한, W는 NH, C(O) 또는 직접 결합일 수 있다.

[193] B가 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$인 경우, Cy_3는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[194] 일 구체예에서, Cy_3는 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다.

[195] B가 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$인 경우, Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S 로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[196] 일 구체예에서, Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴,

및 N, O 및 S 로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[197] 일 구체예에서, B는 $-(CH_2)_o-Cy_3-W-Cy_4$이고, Cy_3는 페닐 또는 피리딘일일 수 있다. 또한, Cy_4는 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 2-옥소-피롤리딘일, 피페리딘일, 모르폴린일, 이미다졸리딘일, 2-옥소-이미다졸리딘일, 피페라진일, 2-옥소-피페라진일, 헥사하이드로피리미딘일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘일, 페닐, 옥사졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사디아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딘일 또는 2-옥소-피리딘일일 수 있다. 예컨대, Cy_3는 페닐이고, Cy_4는 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸일 또는 테트라졸일일 수 있다. 예컨대, Cy_3는 페닐이고, Cy_4는 트리아졸일일 수 있다. 예컨대, Cy_3는 피리딘일이고, Cy_4는 트리아졸일일 수 있다.

[198] 일 구체예에서, W는 NH, C(O) 또는 직접 결합일 수 있다. 예컨대, W는 직접 결합일 수 있다.

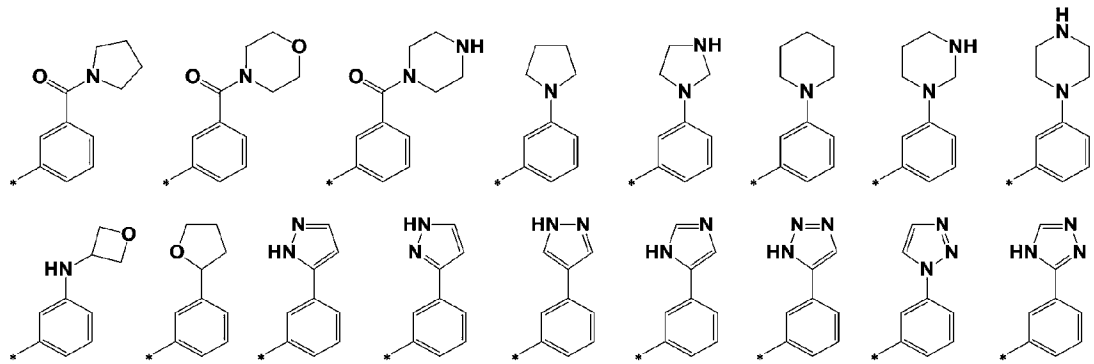
[199] 일 구체예에서, Cy_3는 C_6-C_{10} 아릴이고, Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고, W는 NH 또는 C(O)일 수 있다.

[200] 상기 Cy_3-W-Cy_4는 하기 고리 구조 중 어느 하나를 포함할 수 있고, Cy_3 및 Cy_4에 대응되는 고리는 각각 R^{3a} 및 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있다:

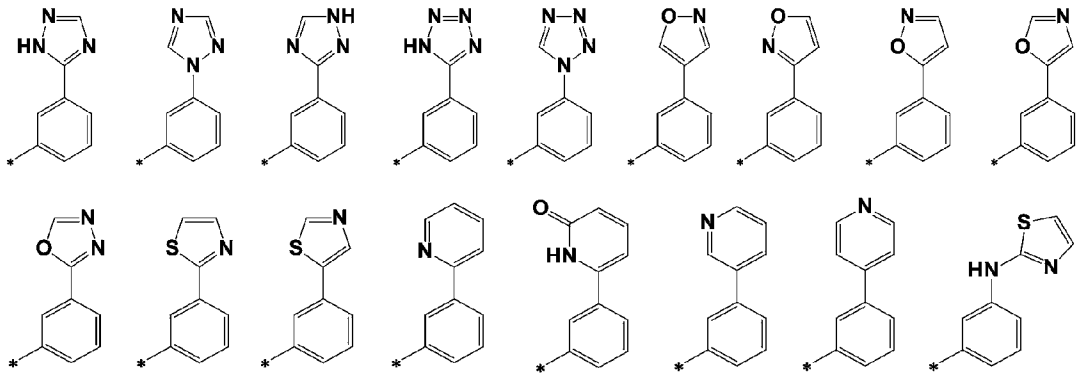
[201]

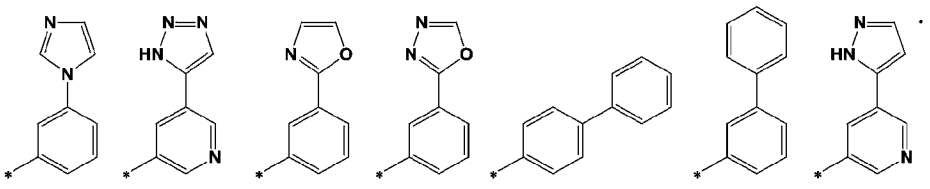
[202]

[203]



[204]



[205] 

[206] 일 구체예에서, 상기 Cy_3 및 Cy_4는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 R^3로 임의로 치환될 수 있다.

[207] B가 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4인 경우, Cy_3 및 Cy_4에 각각 독립적으로 치환되는 상기 R^3는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬아미노, (C_3-C_6 사이클로알킬)카본일아미노, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -$NR^bC(O)OR^c$, -SO_2R^b, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^b$, -$NR^bSO_2R^c$ 또는 -$CONR^{b1}R^{c1}$일 수 있다. 이 경우, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 또한, R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 나머지 하나는 H, C_1-C_6 알킬; 또는 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 알킬)아미노 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다.

[208] 일 구체예에서, Cy_3는 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있다. R^{3a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬; 할로겐, OH, CN 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬아미노, C_1-C_6 하이드록시알킬아미노, (C_3-C_6 사이클로알킬)카본일아미노, -NR^bR^c, -NR^bCOR^c, -$NR^bC(O)OR^c$, -SO_2R^b, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^b$, -$NR^bSO_2R^c$ 및 -$CONR^{b1}R^{c1}$로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{b1} 및 R^{c1} 중 나머지 하나는 H, C_1-C_6 알킬, NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다.

[209] 일 구체예에서, 상기 Cy_3는 1개 또는 2개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^{3a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 할로알콕시일 수 있다. 예컨대, R^{3a}는 H, 할로겐, OH 또는 CN를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3a}는 H 또는 F일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3a}는 H일 수 있다.

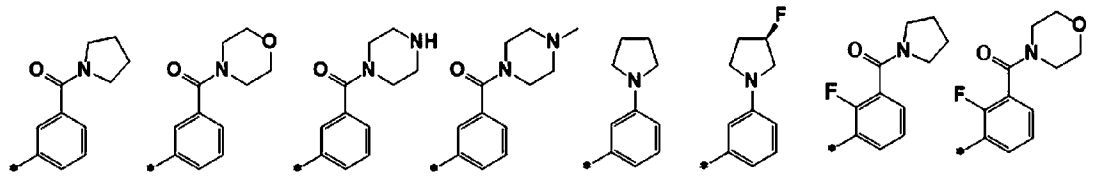
[210] 상기 Cy_4는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있다. 이 경우, R^{3b}는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시일 수 있다. 여기서, R^b 및 R^c는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 예컨대, R^{3b}는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3b}는 H 또는 C_1-C_6 알

킬일 수 있다. 예컨대, R^{3b}는 H, F, 옥소, 메틸, 에틸, CHF_2 및 CD_3를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, R^{3b}는 H 또는 메틸일 수 있다.

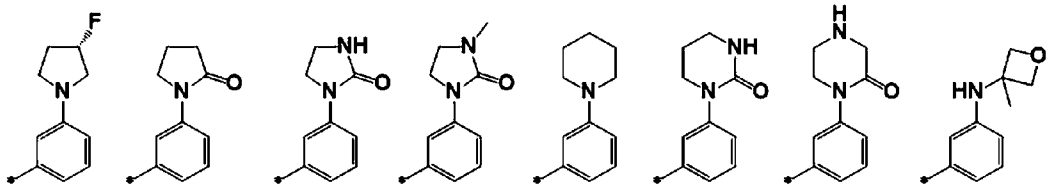
[211] 일 구체예에서, Cy_3는 1개 또는 2개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3a}는 H, 할로겐, OH 또는 CN이고; Cy_4는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3b}는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬일 수 있다.

[212] B가 -$(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4인 경우, 화학식 I 중 B는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

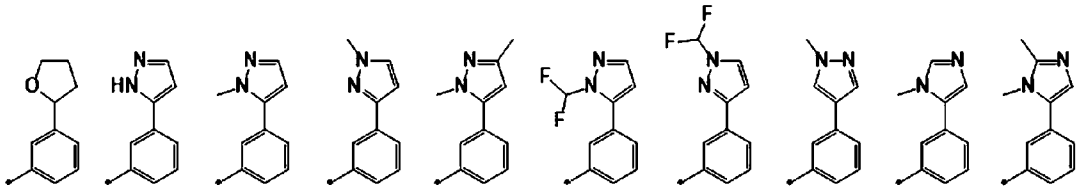
[213]



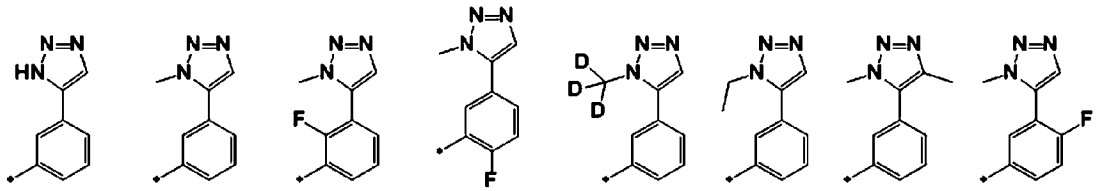
[214]



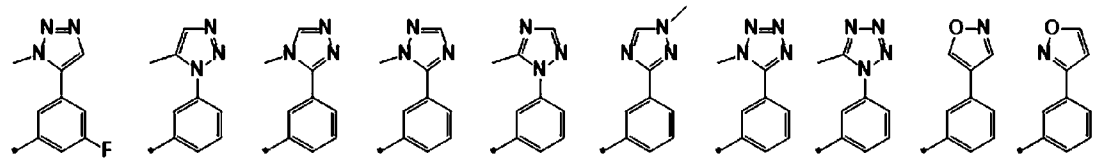
[215]



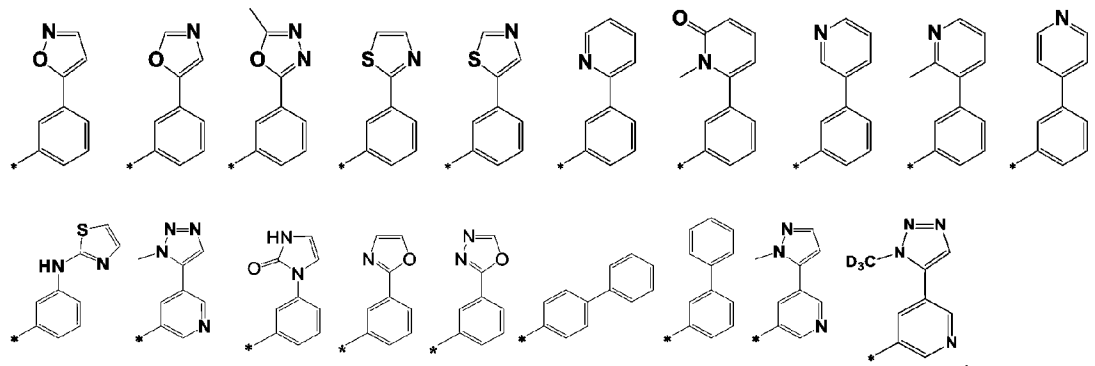
[216]



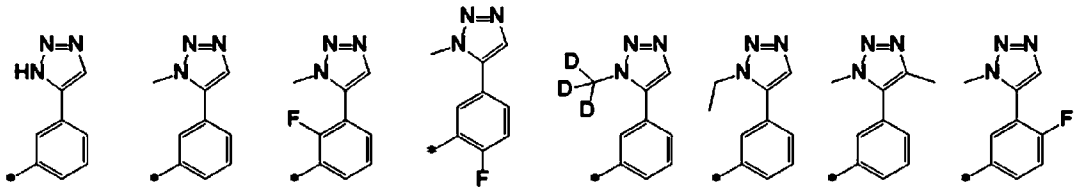
[217]

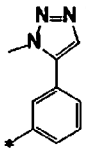


[218]



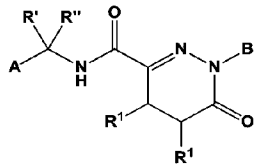
[219] 예컨대, B는 하기 구조로부터 선택될 수 있다:

[220] 

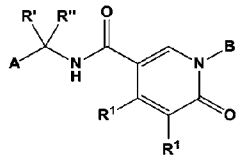
[221] 예컨대, B는 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[222]

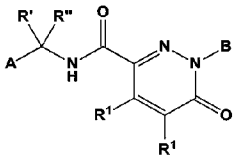
[223] 일 구체예에서, 본 발명의 화학식 I은 하기 I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7 중 어느 하나로 표시될 수 있다:

[224] 

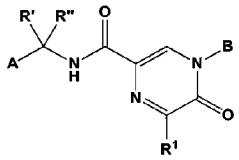
Formula I-1



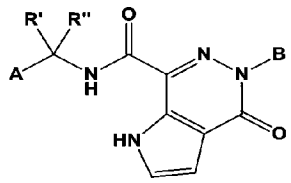
Formula I-2



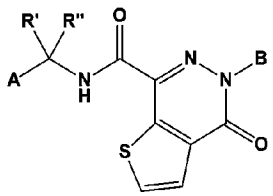
Formula I-3



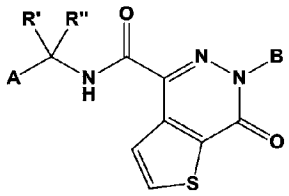
Formula I-4



Formula I-5



Formula I-6

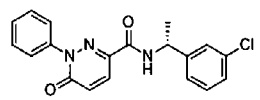
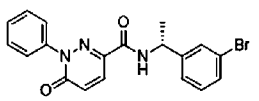
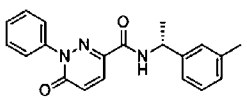


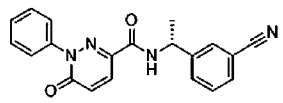
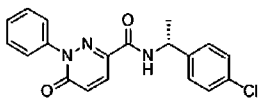
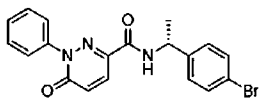
Formula I-7

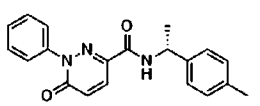
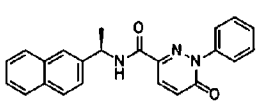
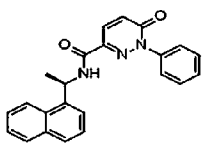
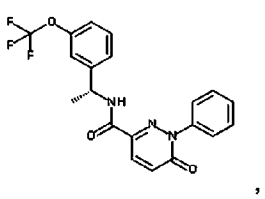
[225] (상기 화학식 I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, 및 I-7에서, A, R', R'', R^1 및 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, 각각의 R^1은 동일 또는 상이할 수 있다.)

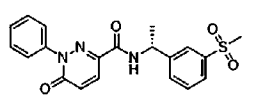
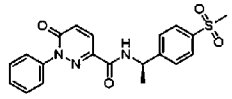
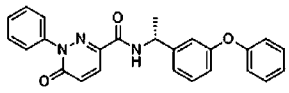
[226]

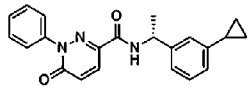
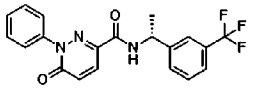
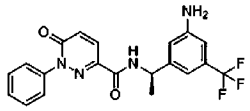
[227] 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다:

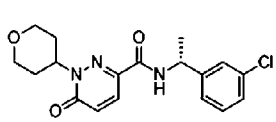
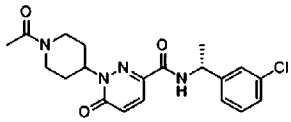
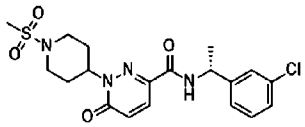
[228] , , ,

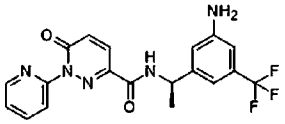
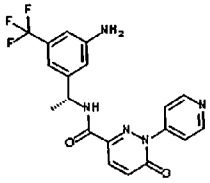
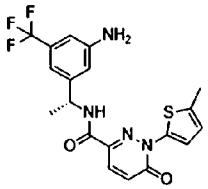
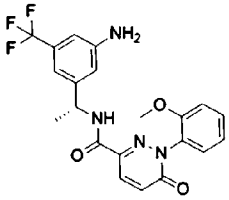
[229] , , ,

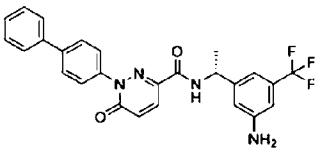
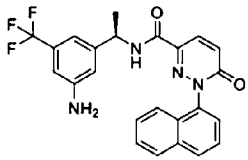
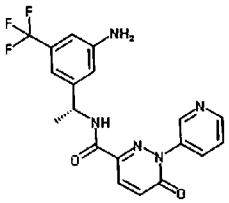
[230] , , , ,

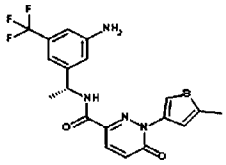
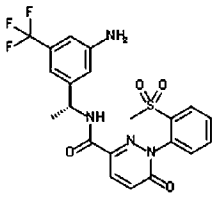
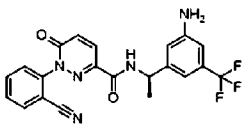
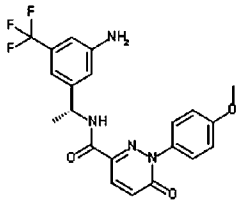
[231]  ,  ,  ,

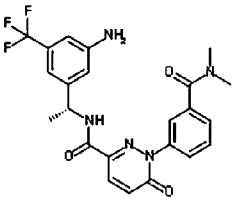
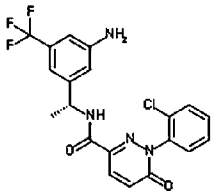
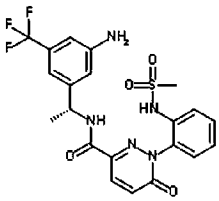
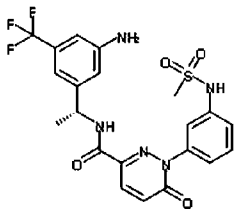
[232]  ,  ,  ,

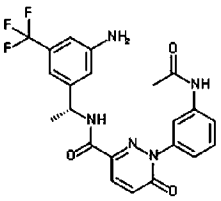
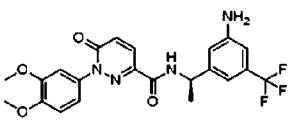
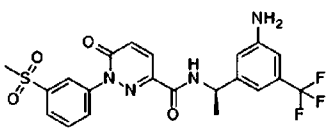
[233]  ,  ,  ,

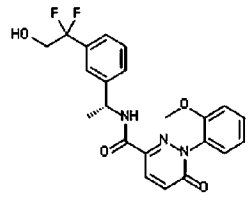
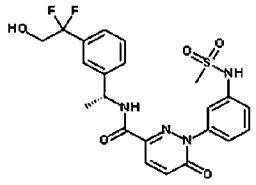
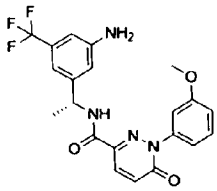
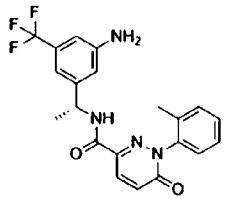
[234]  ,  ,  ,  ,

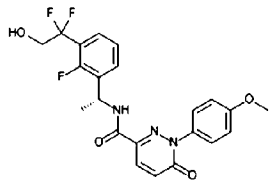
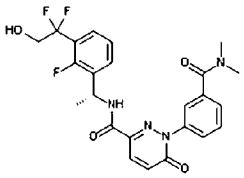
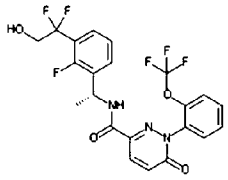
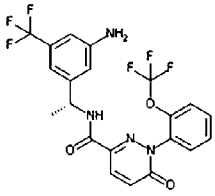
[235]  ,  ,  ,

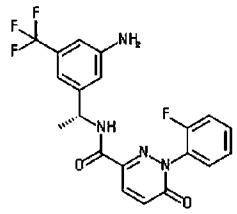
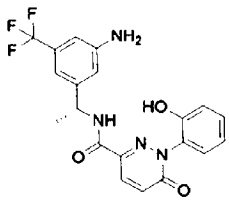
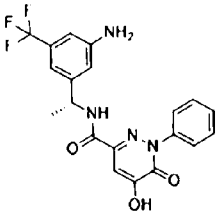
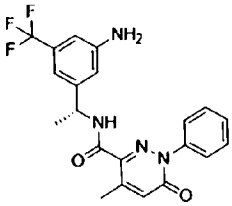
[236]  ,  ,  ,  ,

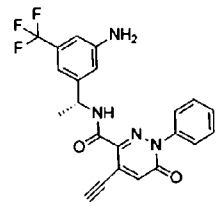
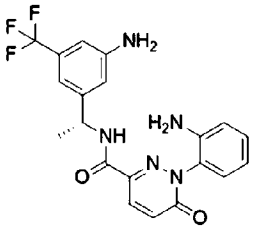
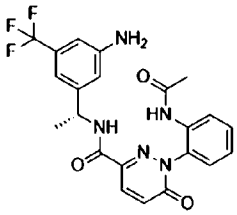
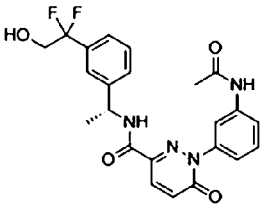
[237]  ,  ,  ,  ,

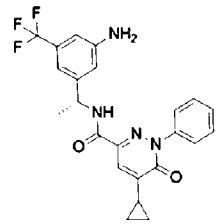
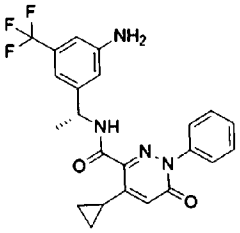
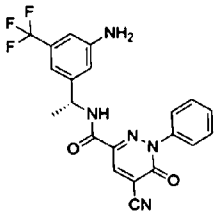
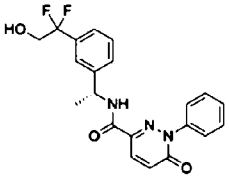
[238]  ,  ,  ,

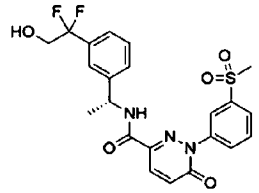
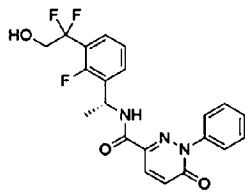
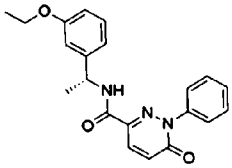
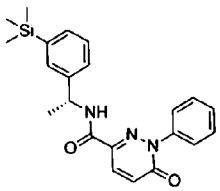
[239]  ,  ,  ,  ,

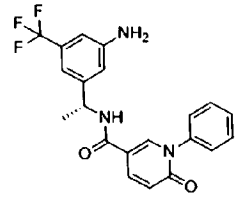
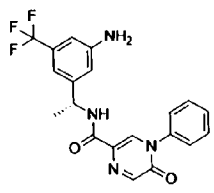
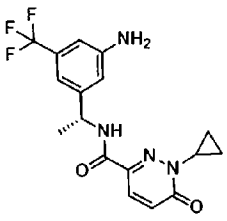
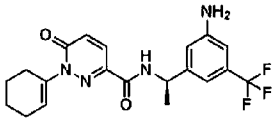
[240]  ,  ,  ,  ,

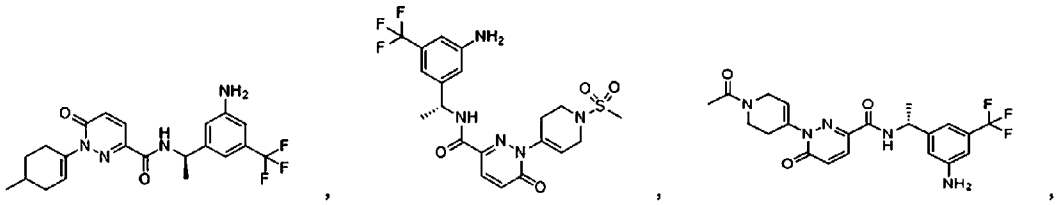
[241]  ,  ,  ,  ,

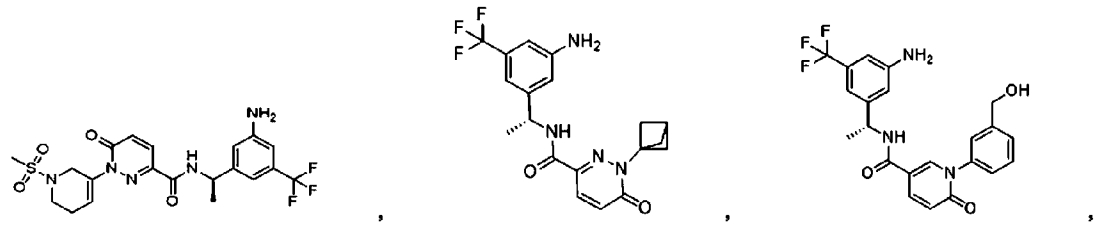
[242]  ,  ,  ,  ,

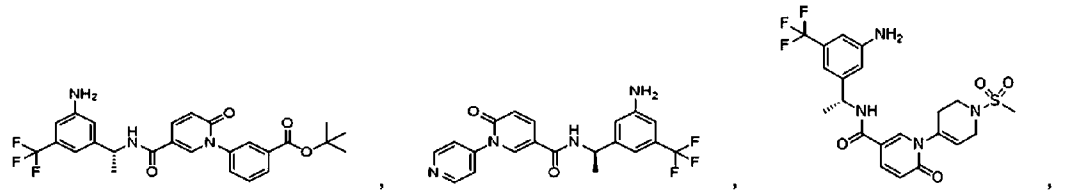
[243]  ,  ,  ,  ,

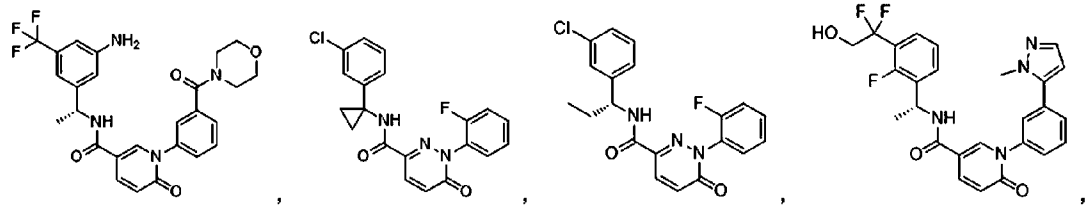
[244]  ,  ,  ,  ,

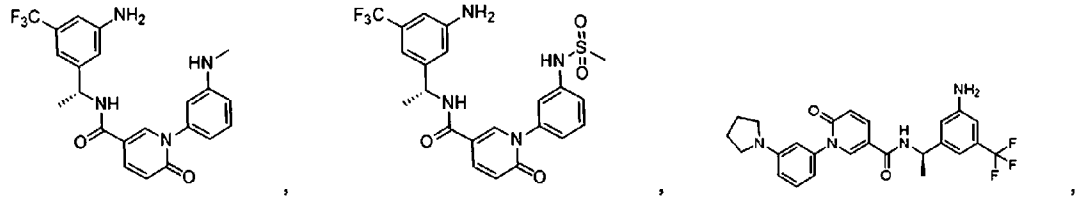
[245]  ,  ,  ,  ,

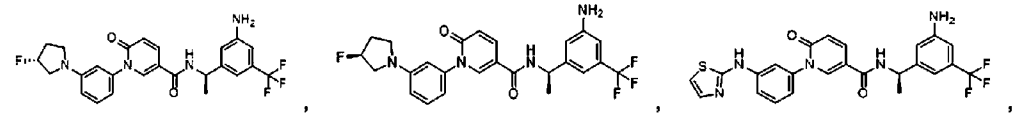
[246] 

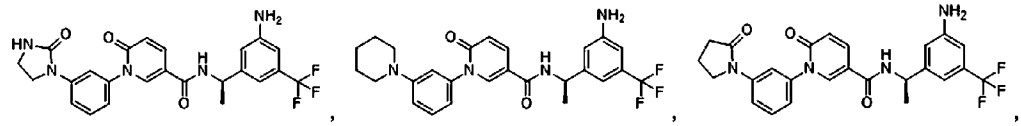
[247] 

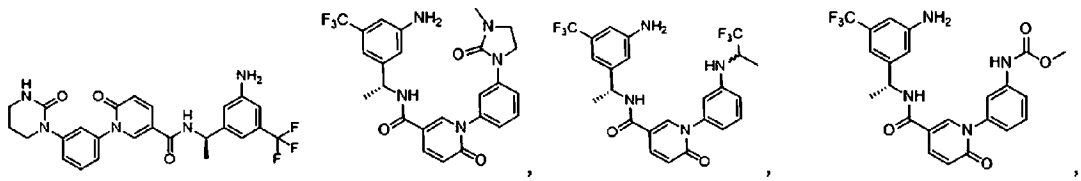
[248] 

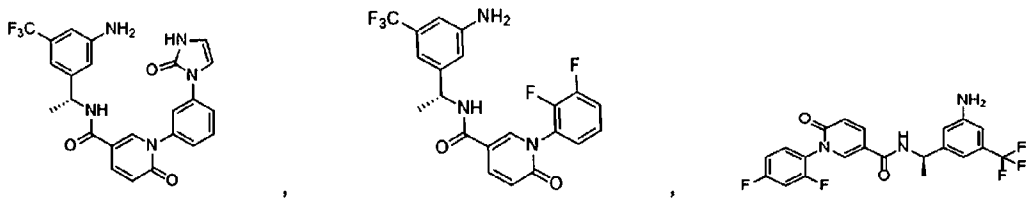
[249] 

[250] 

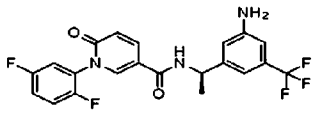
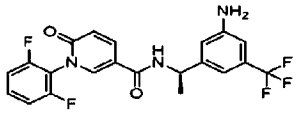
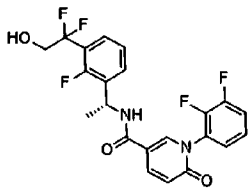
[251] 

[252] 

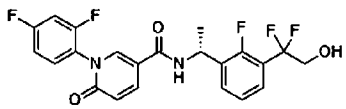
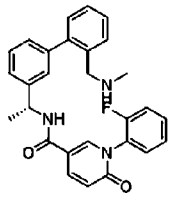
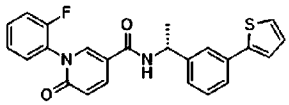
[253] 

[254] 

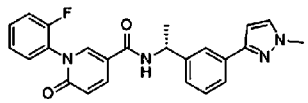
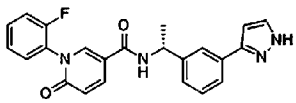
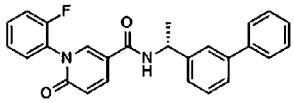
[255]

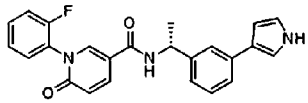
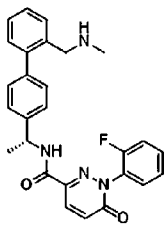
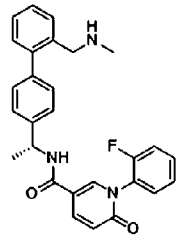
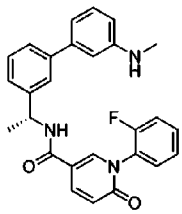
[256]

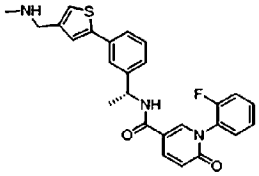
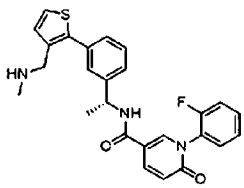
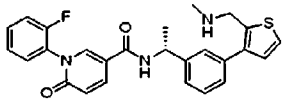
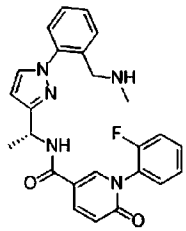
[257]

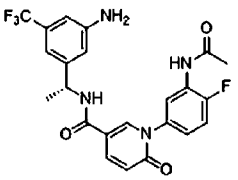
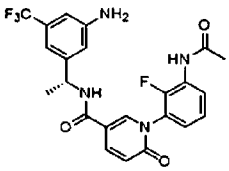
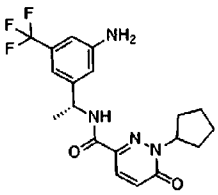
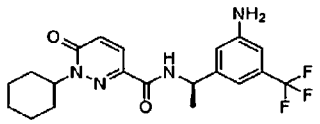
[258]

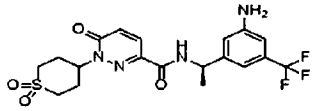
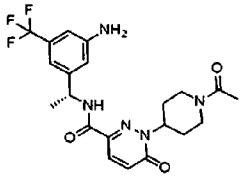
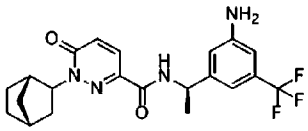
[259]

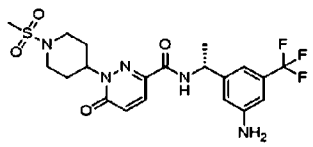
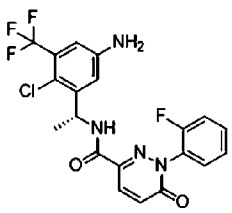
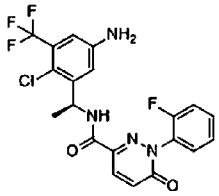
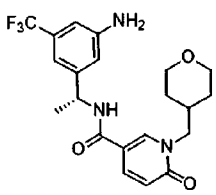
[260]

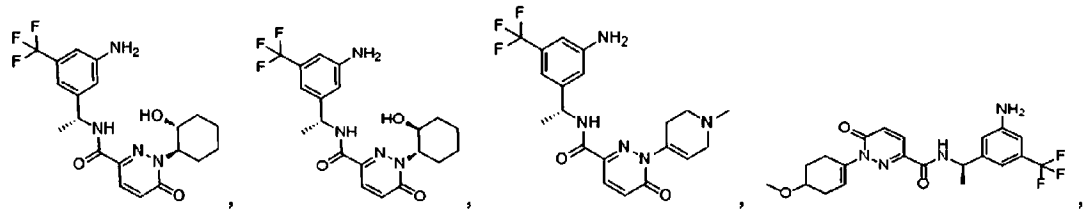





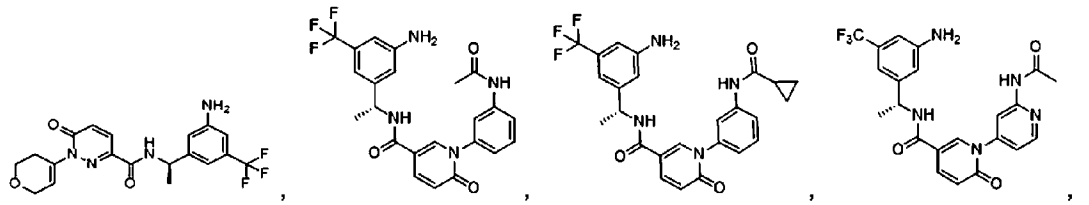
[261]

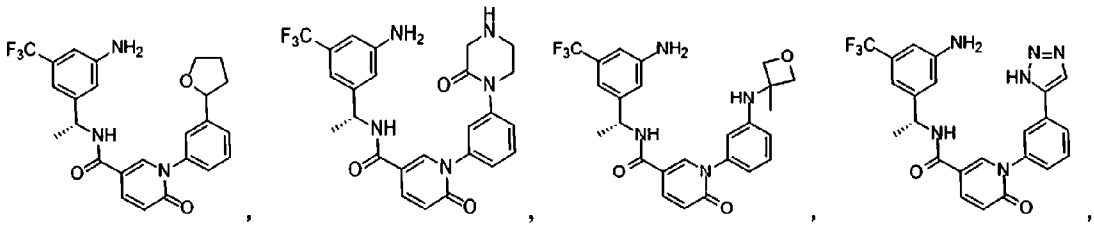




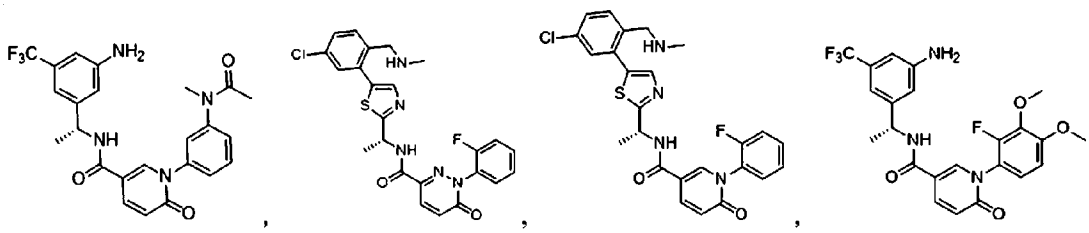
[262]

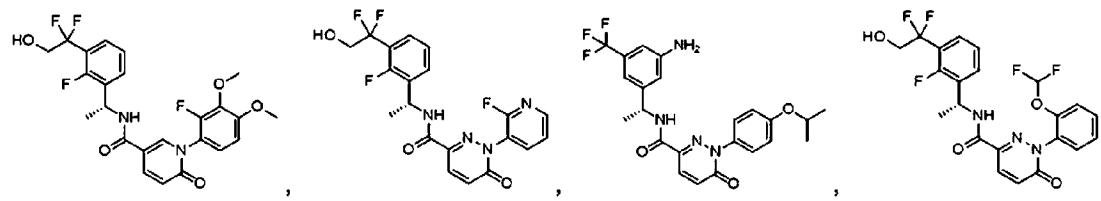





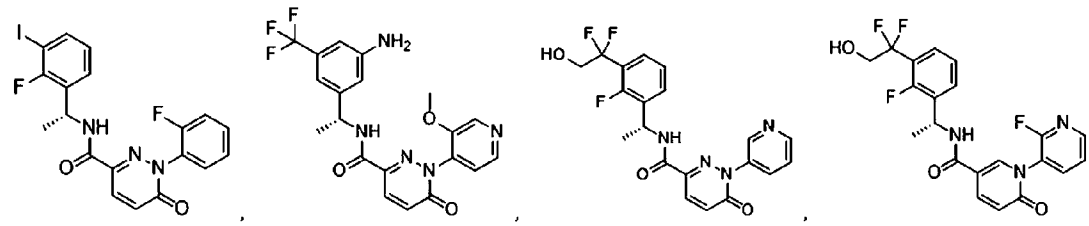
[263] 

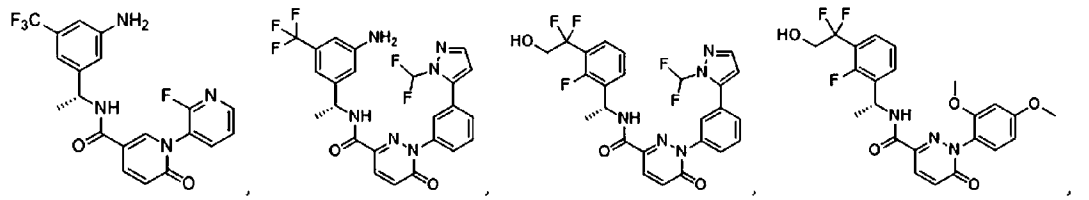
[264] 

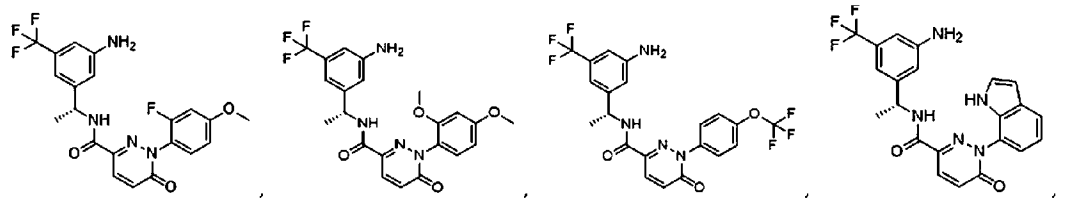
[265] 

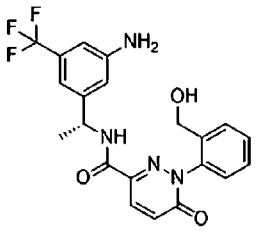
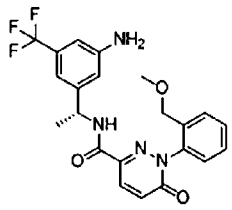
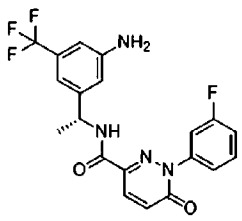
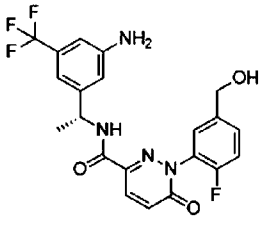
[266] 

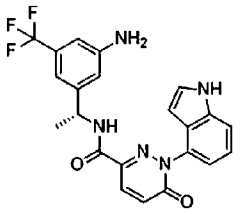
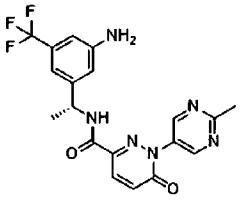
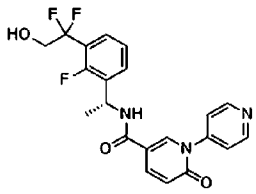
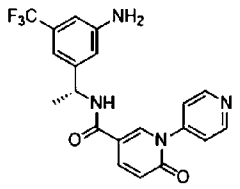
[267] 

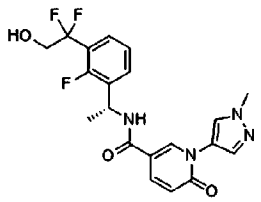
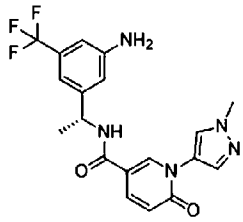
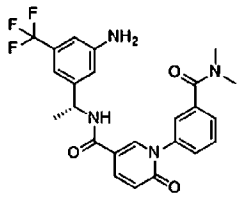
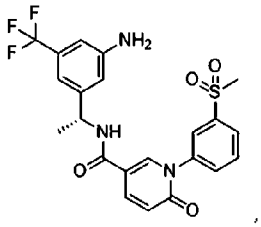
[268] 

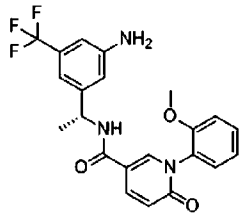
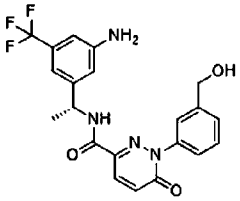
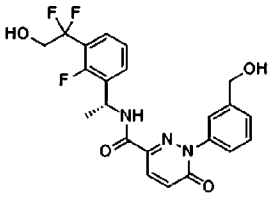
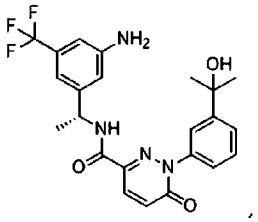
[269] 

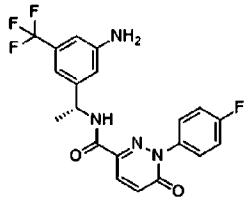
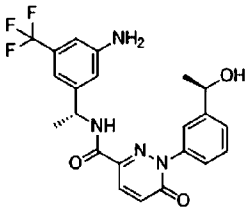
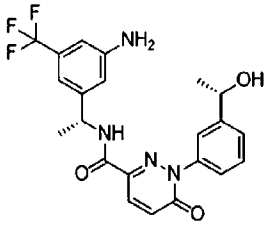
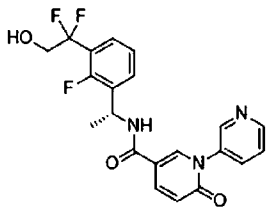
[270] 

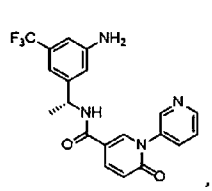
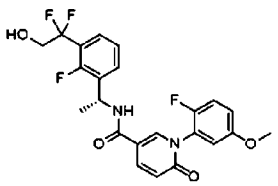
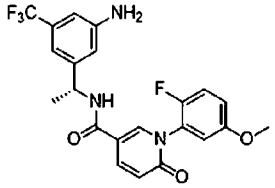
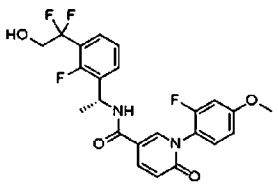
[271]    

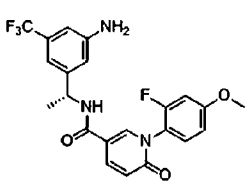
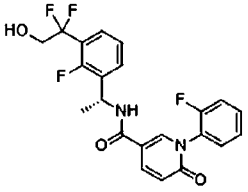
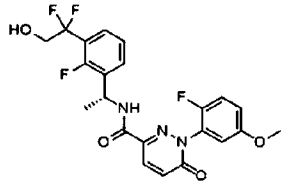
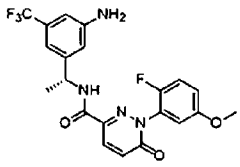
[272]    

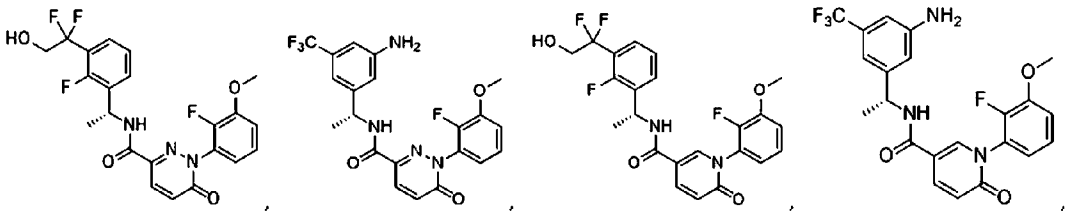
[273]    

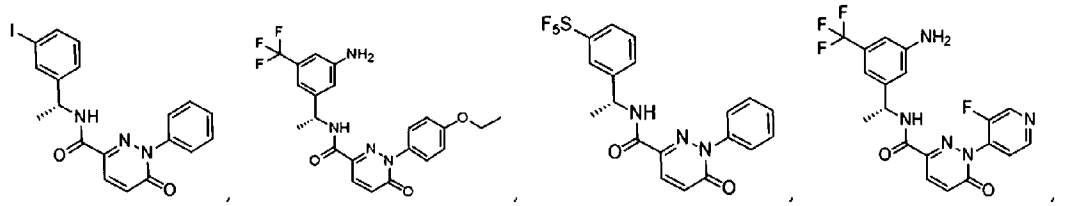
[274]    

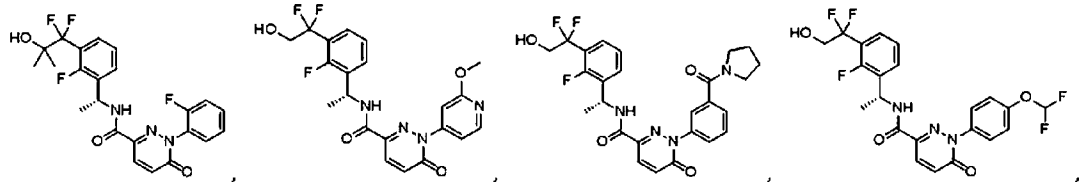
[275]    

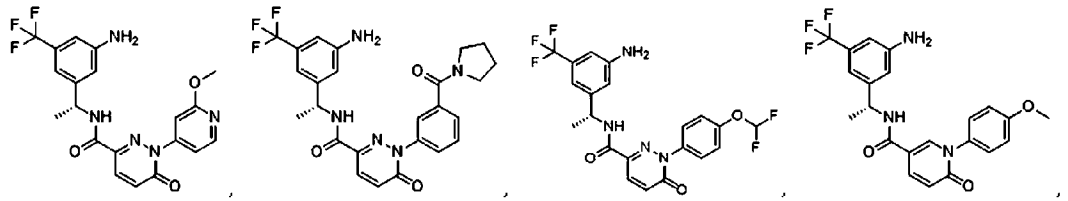
[276]    

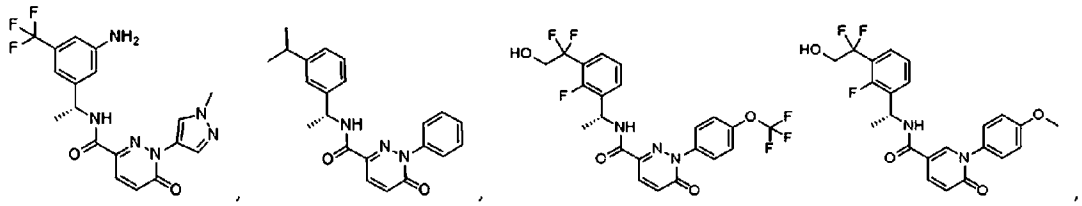
[277]    

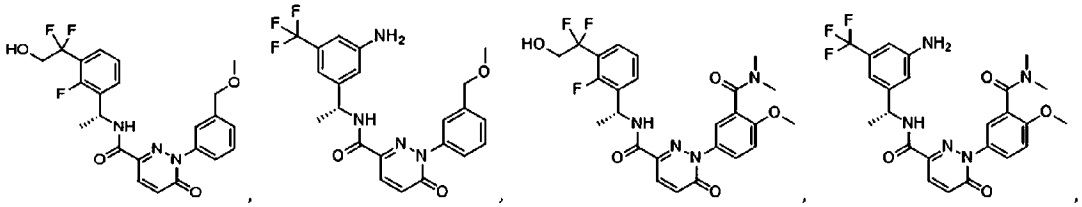
[278] 

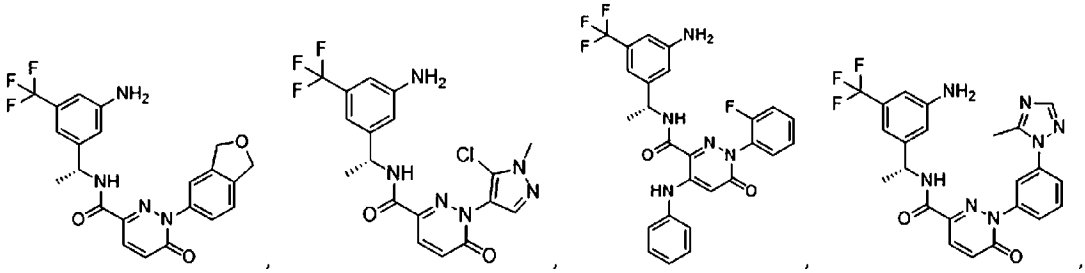
[279] 

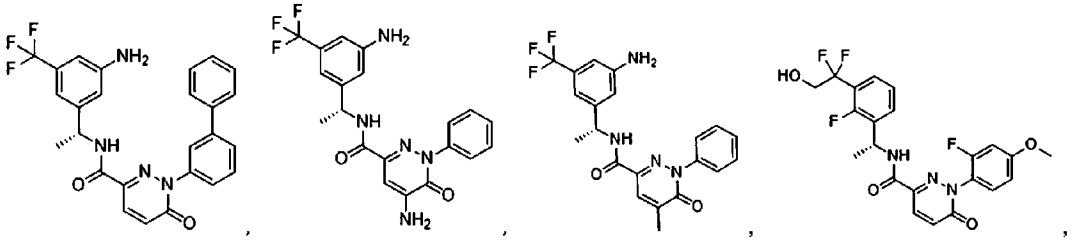
[280] 

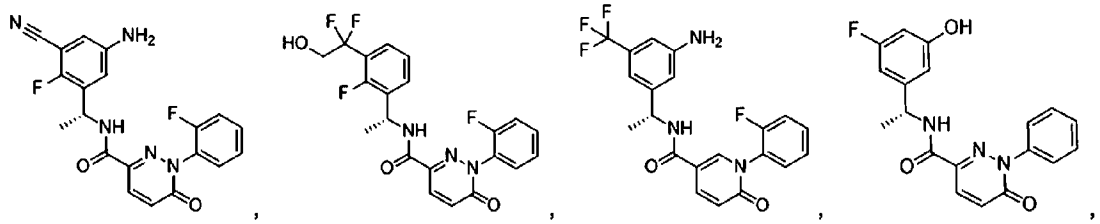
[281] 

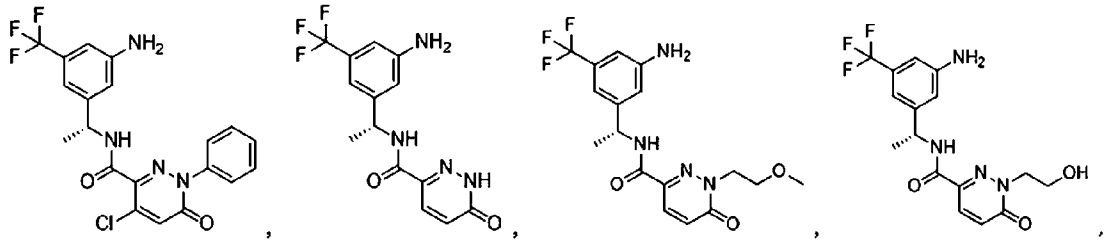
[282] 

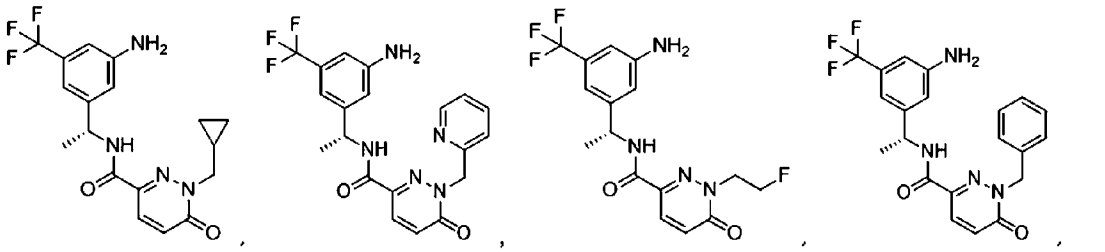
[283] 

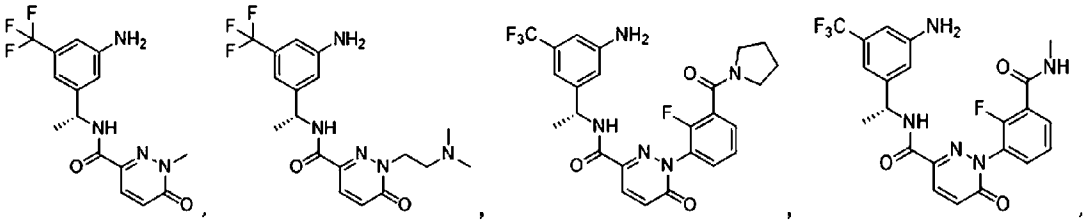
[284] 

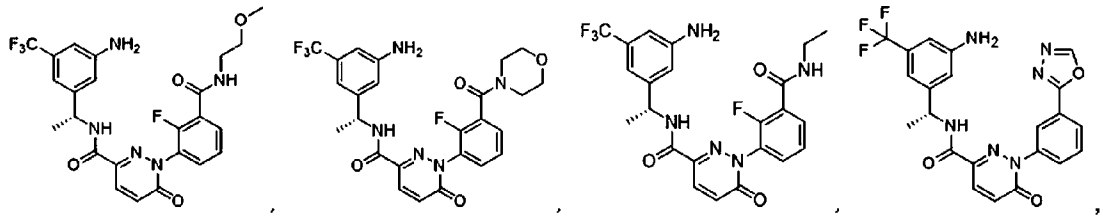
[285] 

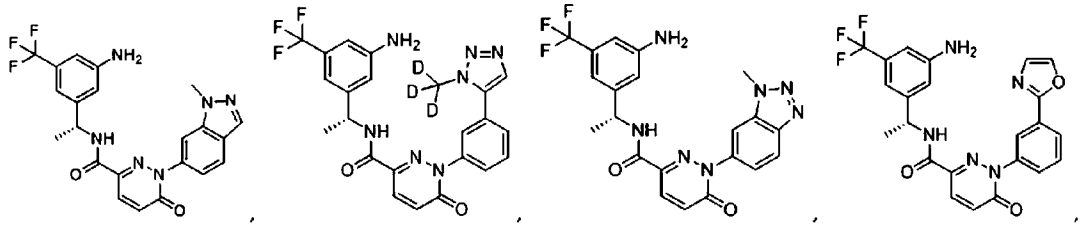
[286] 

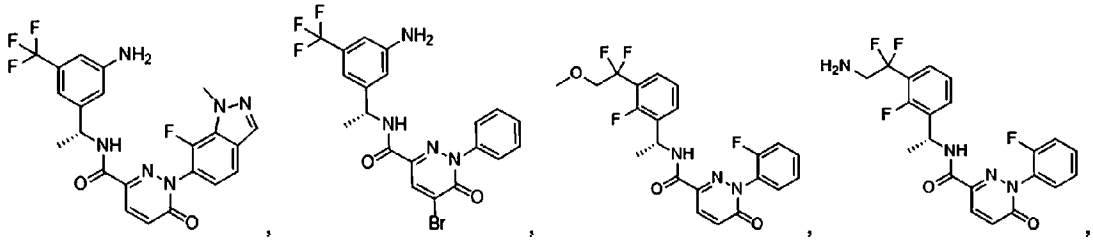
[287] 

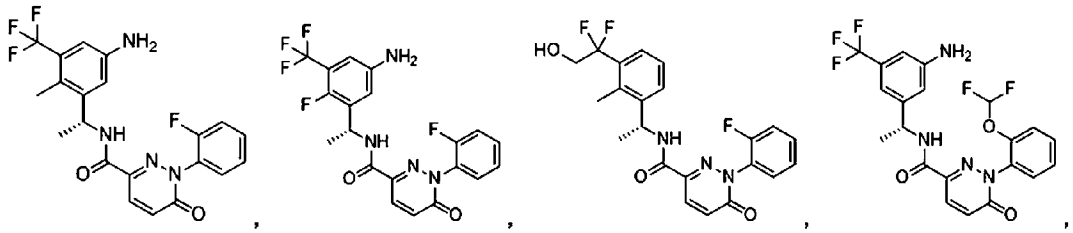
[288] 

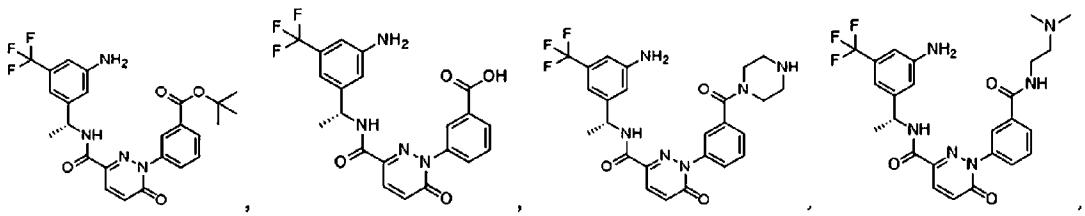
[289] 

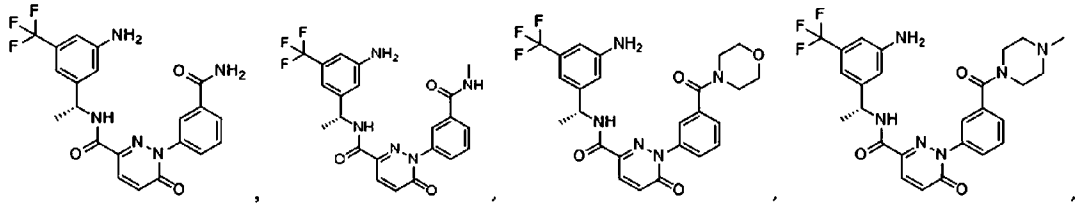
[290] 

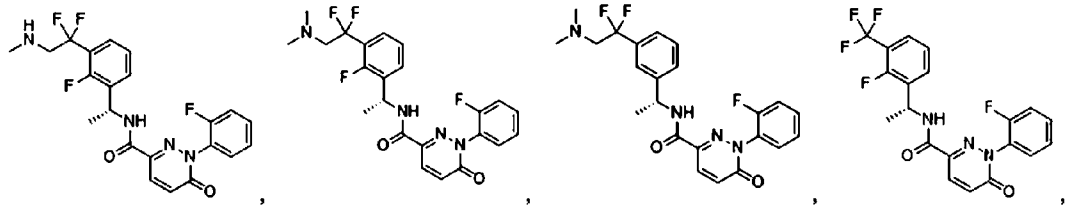
[291] 

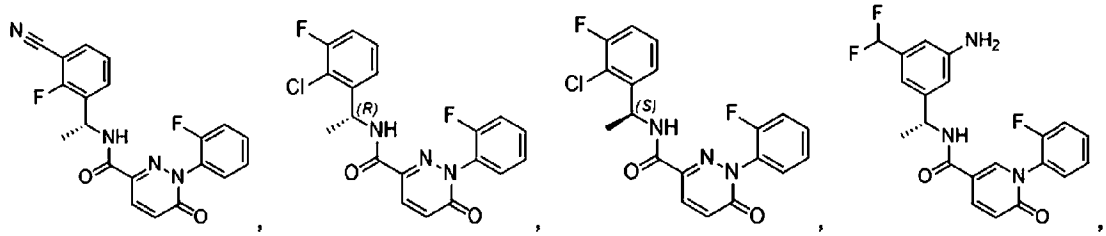
[292] 

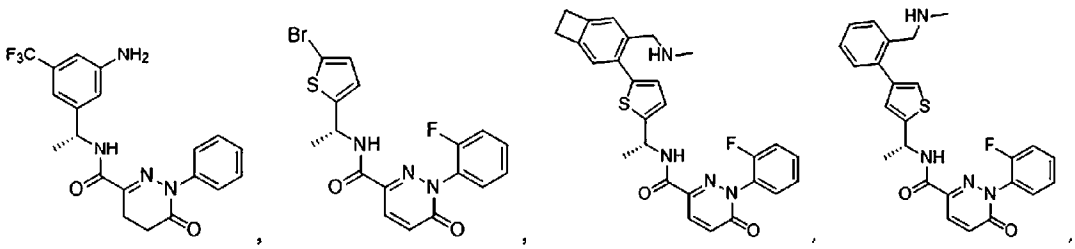
[293] 

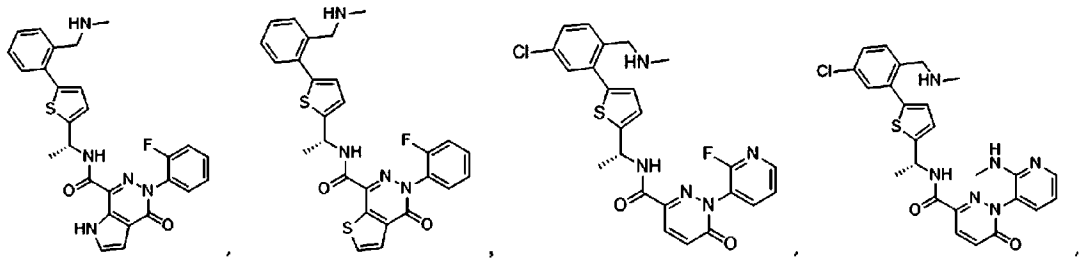
[294] 

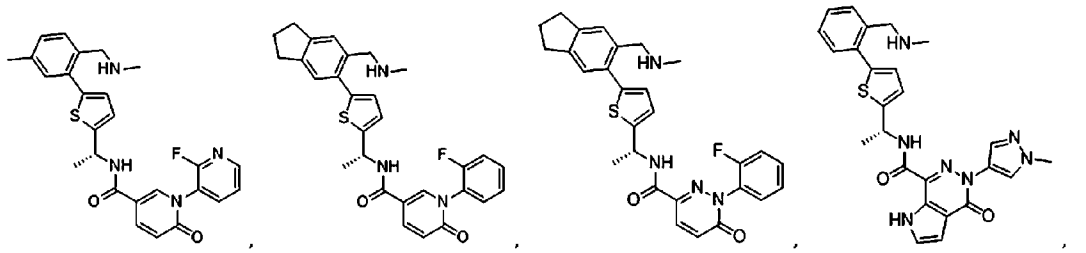
[295] 

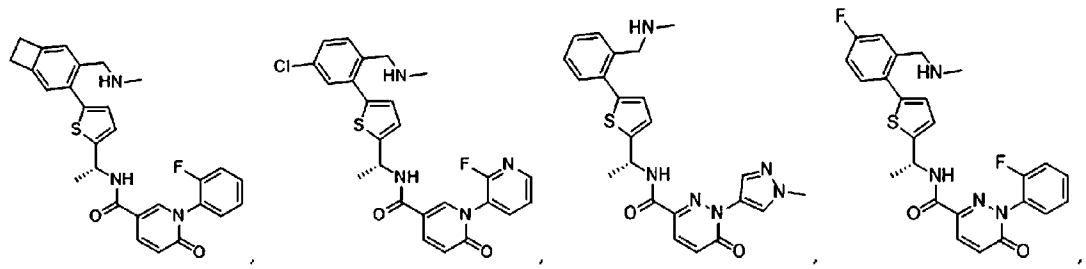
[296] 

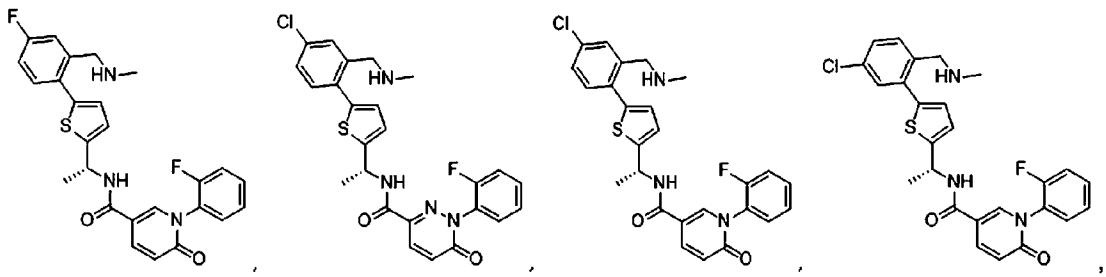
[297] 

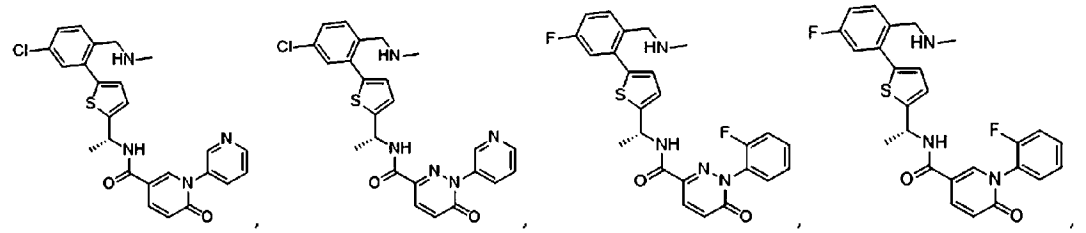
[298] 

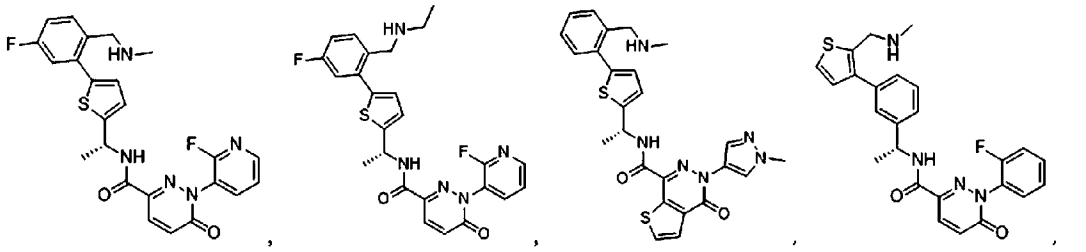
[299] 

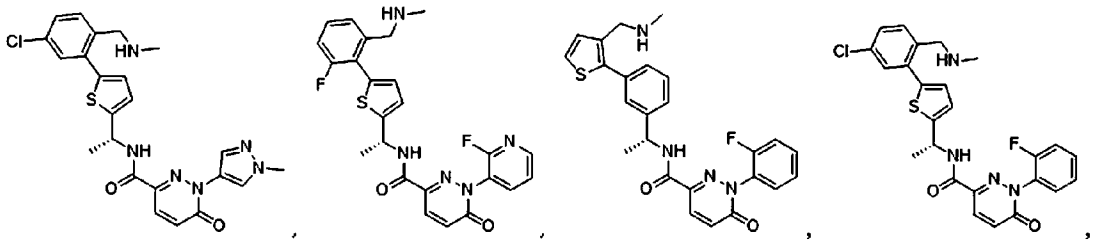
[300] 

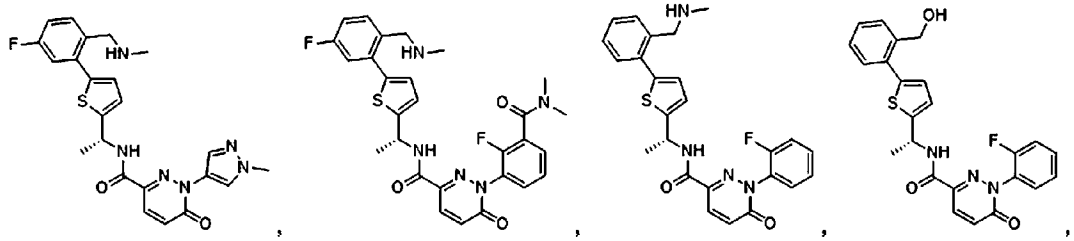
[301] 

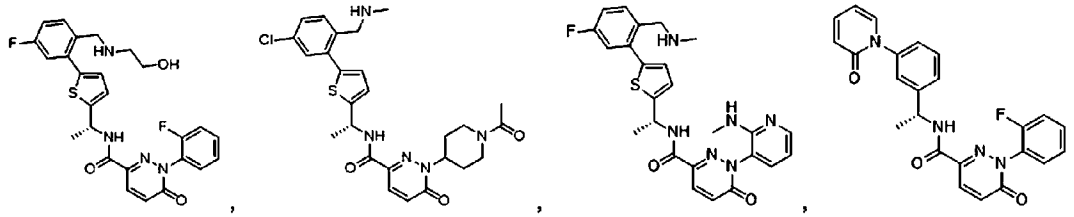
[302] 

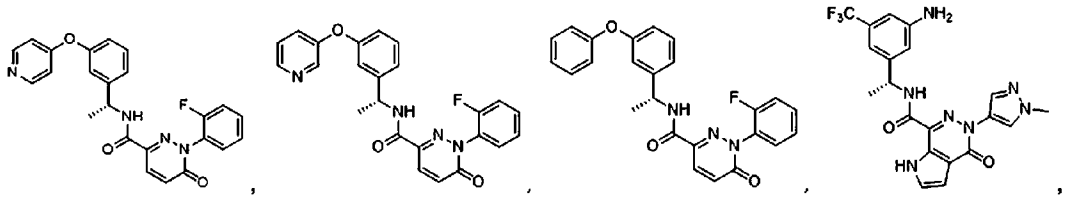
[303] 

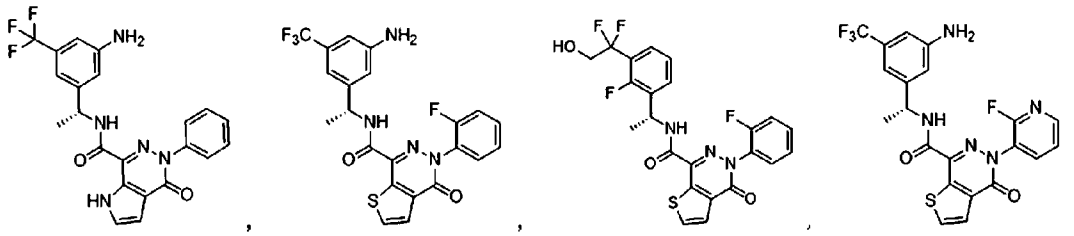
[304] 

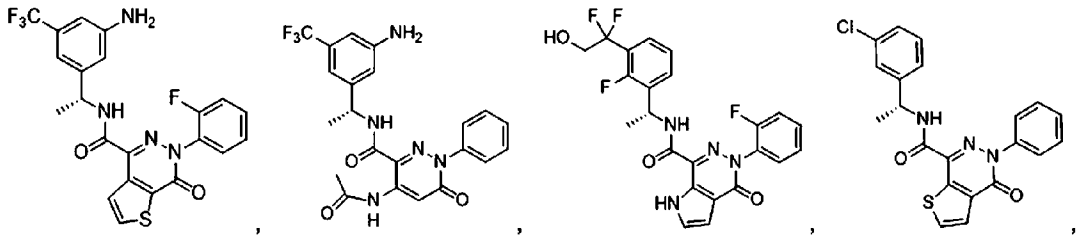
[305] 

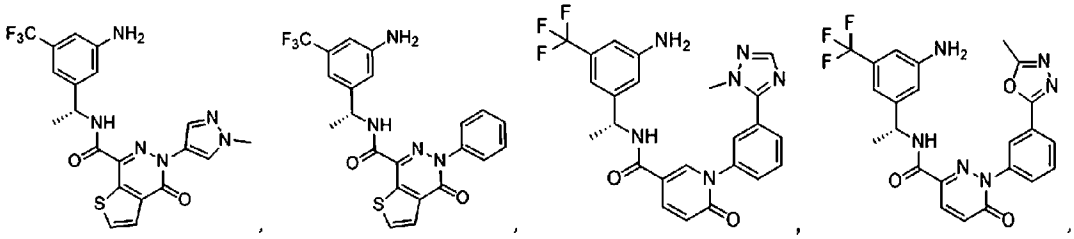
[306] 

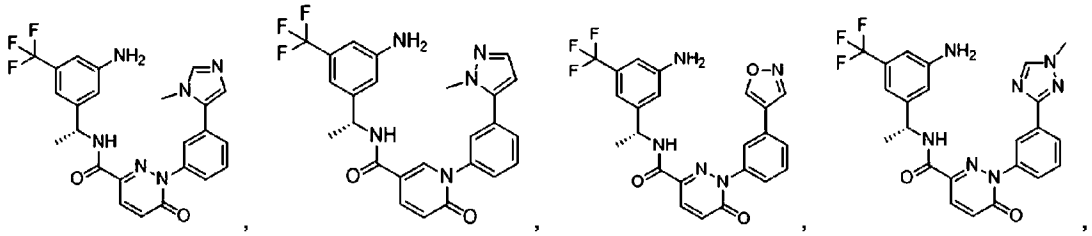
[307] 

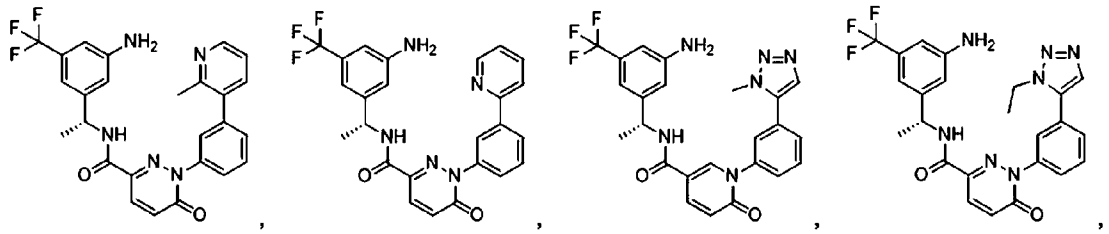
[308] 

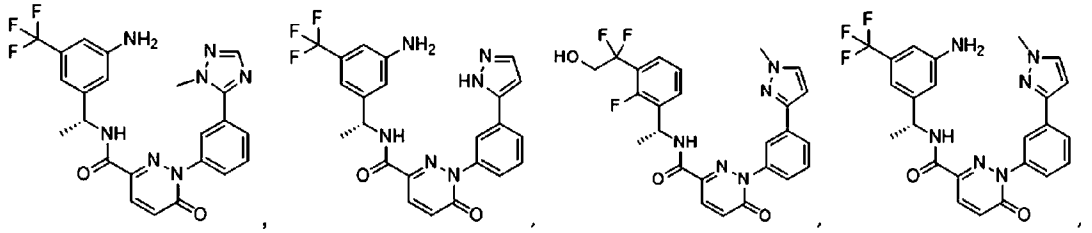
[309] 

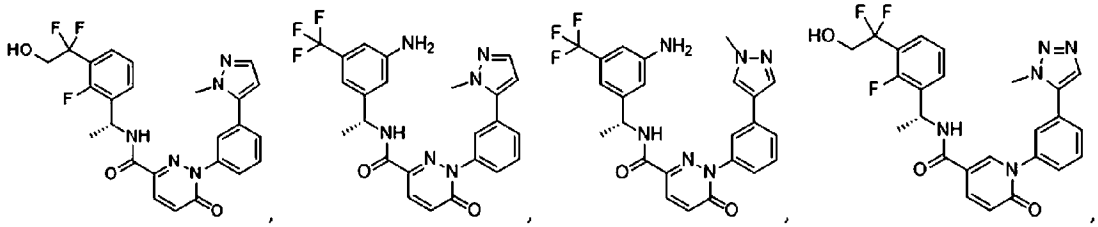
[310] 

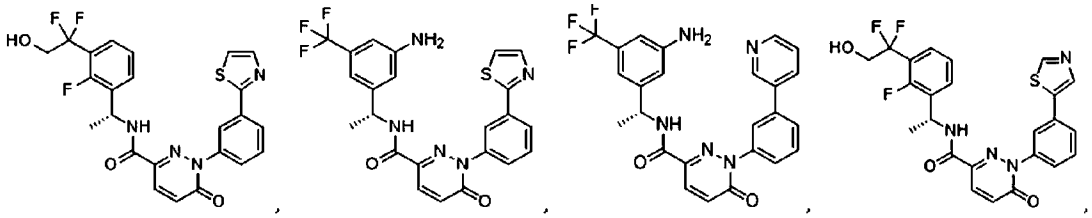
[311] 

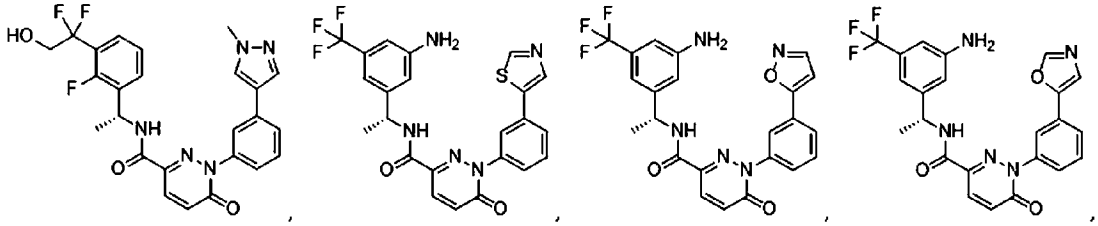
[312] 

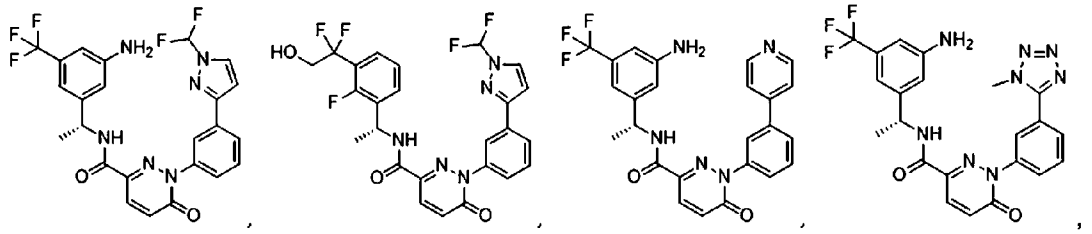
[313] 

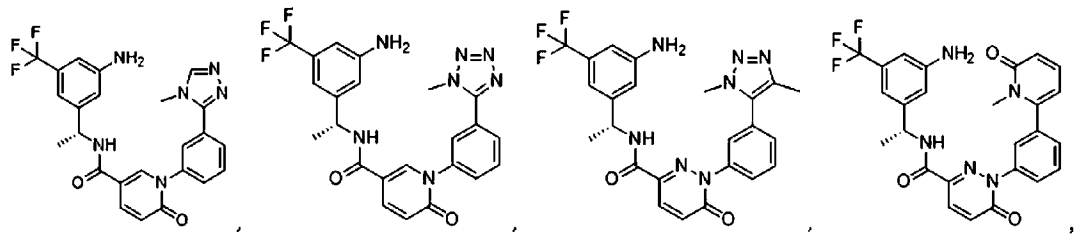
[314] 

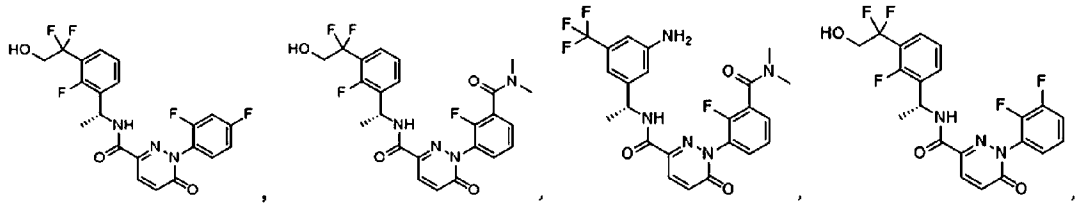
[315] 

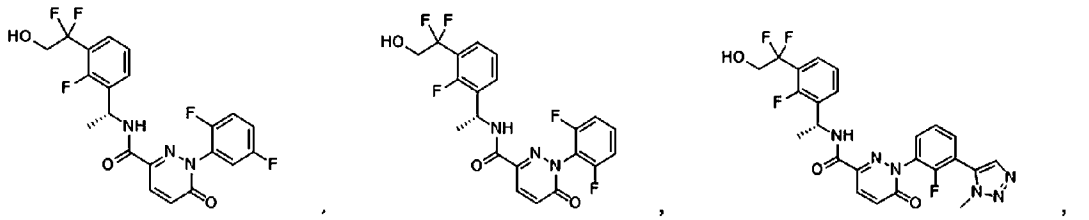
[316] 

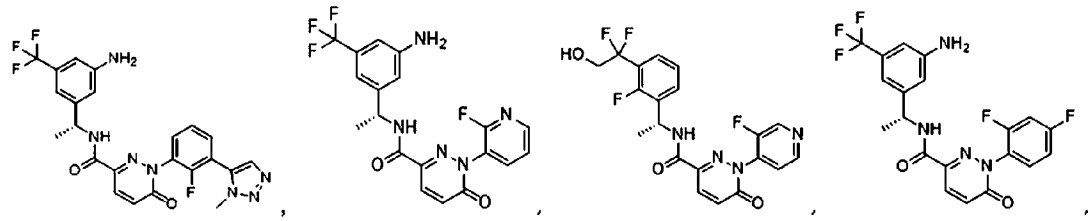
[317] 

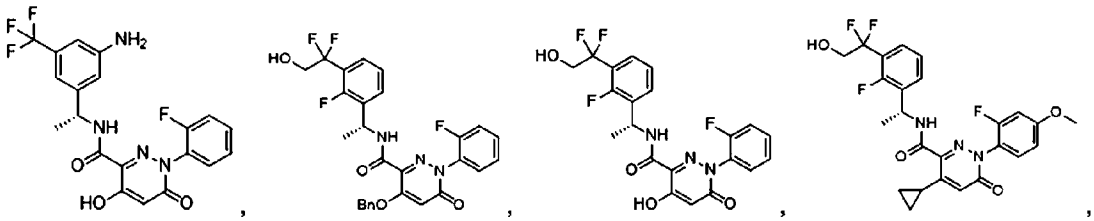
[318] 

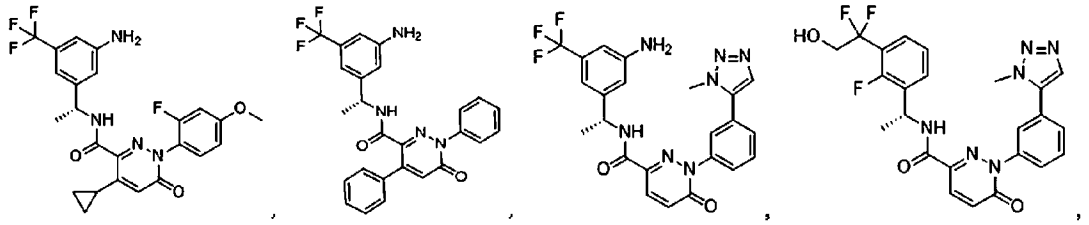
[319] 

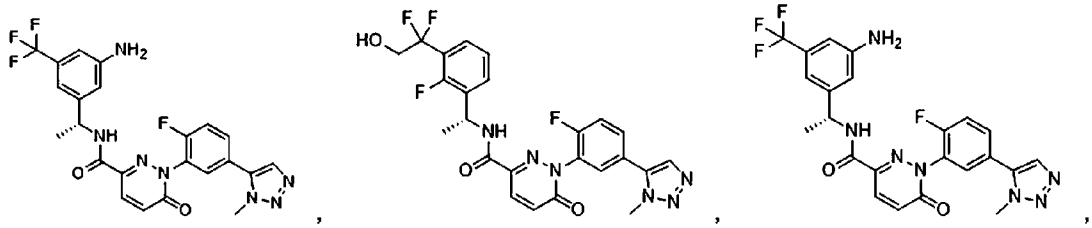
[320] 

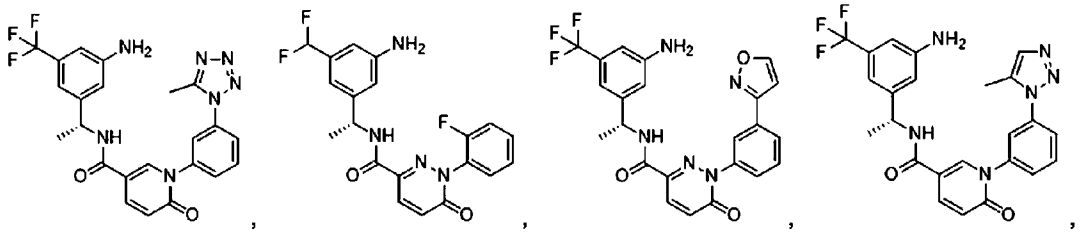
[321] 

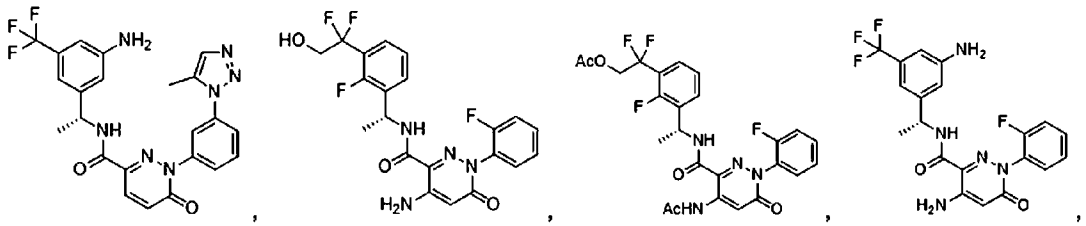
[322] 

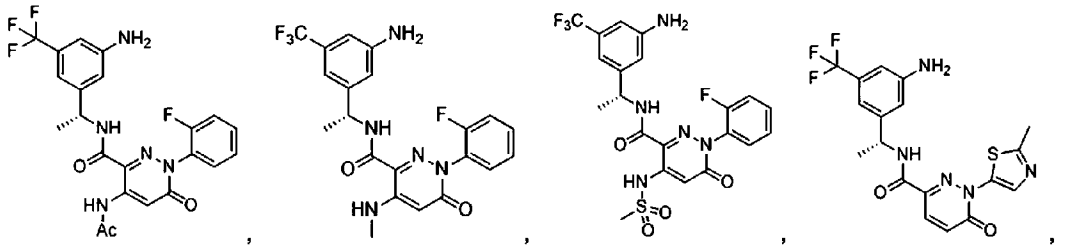
[323] 

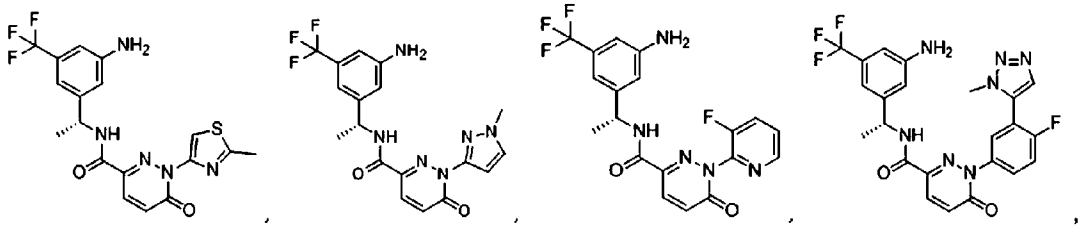
[324] 

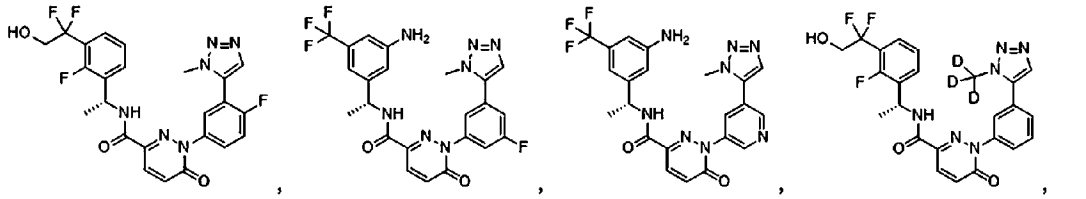
[325] 

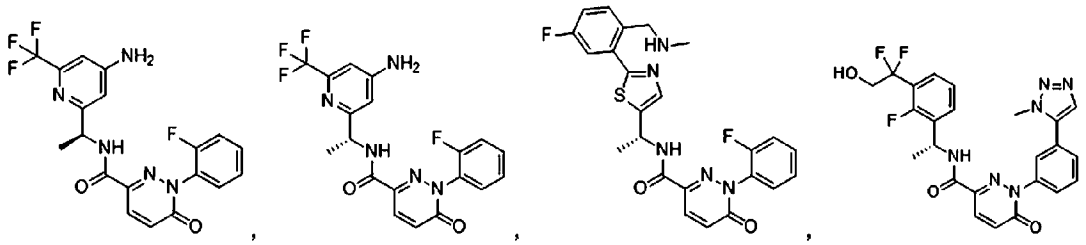
[326] 

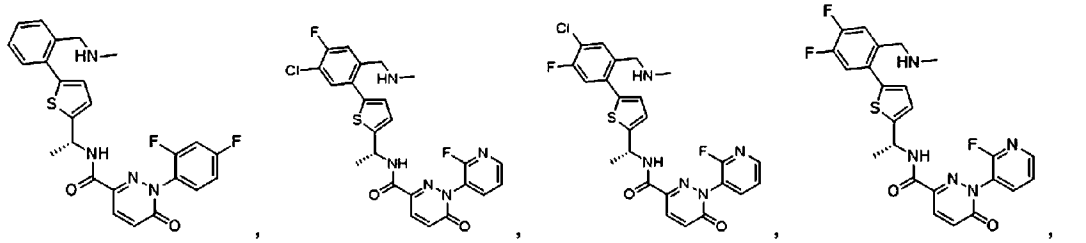
[327] 

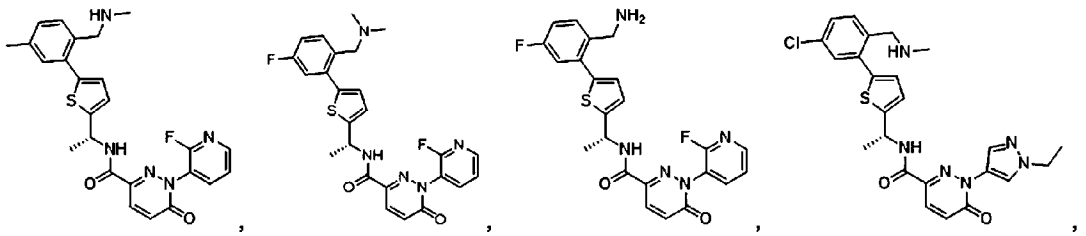
[328] 

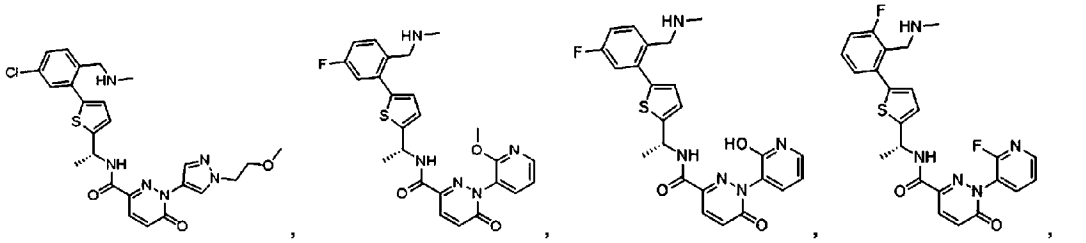
[329] 

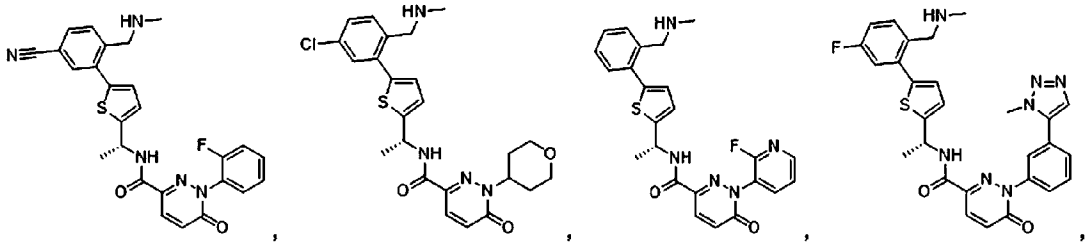
[330] 

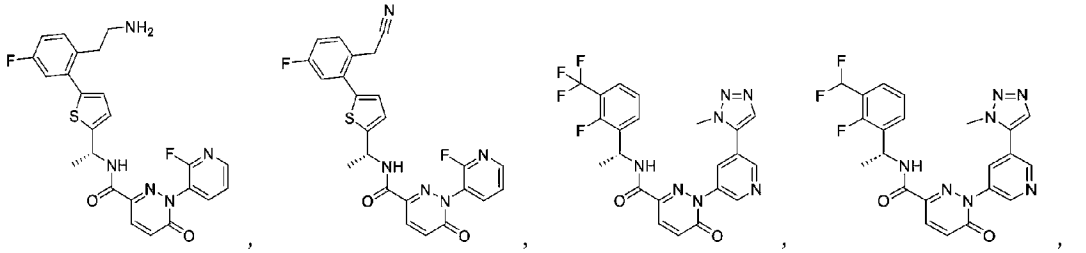
[331] 

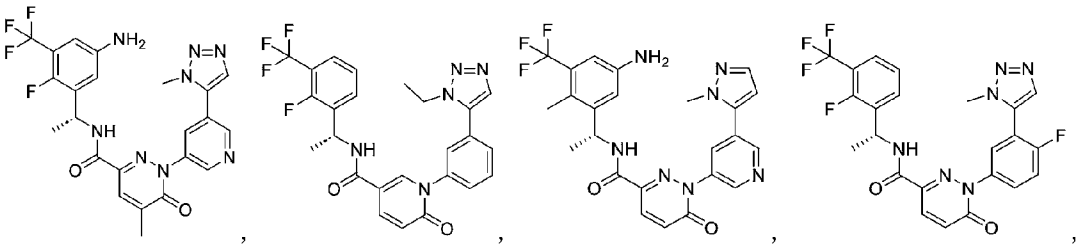
[332] 

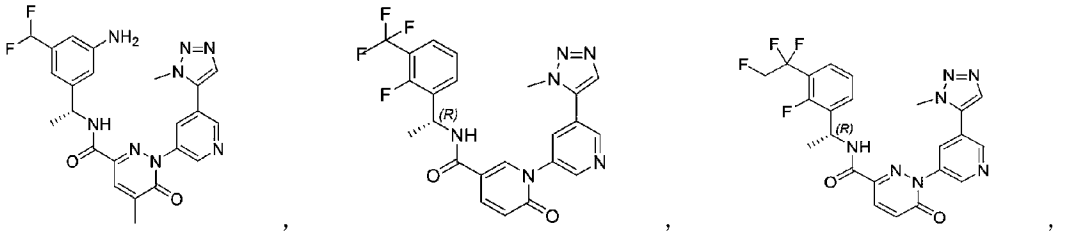
[333] 

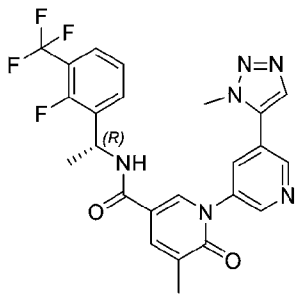
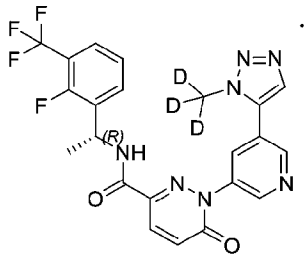
[334] 

[335] 

[336] 

[337] 

[338] 

[339]  및 .

[340]

[341] 정의

[342] 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가지며, 달리 언급되지 않으면, 약리학, 약품 제조학, 질량 분광법, NMR, HPLC, 생화학 등의 종래 기술을 기초로 종래의 측정 방법, 제조 방법, 종래의 성분 또는 물질이 사용된다.

[343] 본원 명세서에 기술되고 예시된 각각의 구현예의 개별적 특징 및 구성 요소는 본 개시의 범위 또는 사상을 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 구현예의 특징 및 구성 요소와 함께 조합될 수 있다.

[344] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, "또는"과 "및"은 "및/또는"을 의미한다. 용어 "포함하다" 및 "포함된"은 개방형의 의미로서, 화합물, 조성물 또는 방법이 열거된 특정 또는 성분 이외에 추가의 특징 또는 성분을 포함할 수 있음을 의미한다.

[345] 본 명세서에서, 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.

[346] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것과, 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 일례로, 용어 “임의로 치환된”은 명시된 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 경우를 모두 포함하는 것을 의미한다.

[347] 화합물

[348] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소를 말한다. 상기 알킬은 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다. 상기 알킬은 하나 이상의 산소 원자 또는 질소 원자로 임의로 중단될 수 있으며, 상기 산소 원자 또는 질소원자로 중단된 알킬기는 알킬 쇄의 탄소 원자 간에 산소 원자 또는 질소 원자가 삽입된 알킬기를 의미한다. 예컨대, 산소 원자 또는 질소 원자로 중단된 알킬은 알콕시알킬, 알킬아미노알킬 등을 포함하며, 하이드록시알킬 또는 아미노알킬과 같이 산소 원자 또는 질소 원자가 치환기의 말단에 위치한 경우를 포함한다. 상기 C_1-C_6 알킬은 C_1 내지 C_6, C_1 내지 C_5, C_1 내지 C_4, C_1 내지 C_3, 또는 C_1 내지 C_2인 알킬기일 수 있다. 상기 알킬의 비제한적인 예로는

메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, iso-아밀, 또는 n-헥실일 수 있다.

[349] 본 명세서에서 용어 "알켄일"은 임의의 위치에 1 이상의 2중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 6, 탄소수 2 내지 5, 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다. 예컨대, 비닐, 프로펜일, 이소프로펜일, 부텐일, 이소부텐일, 프렌일, 부타다이엔일, 펜텐일, 이소펜텐일, 펜타다이엔일, 헥센일, 이소헥센일, 헥사다이엔일 등을 들 수 있다.

[350] 본 명세서에서 용어, "알킨일"은 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 탄화수소기를 지칭하며, 탄소수 2 내지 6, 탄소수 2 내지 5, 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킨일을 포함한다. 예컨대, 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일, 헥신일 등을 들 수 있다.

[351] 본 명세서에서 용어, "알콕시"는 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 잔기가 산소에 의해 다른 화학 구조에 연결되는 치환기를 나타낸다. 상기 알콕시는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시, 또는 이소프로폭시, 이소부톡시, 및 t-부톡시와 같이 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

[352] 본 명세서에서, 용어 "사이클로알킬"은 명시된 수의 탄소원자를 고리 원소로서 갖는 포화 탄화수소 고리를 말한다(즉, C_3-C_8 사이클로알킬은 고리 원소로서 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬기를 말한다). 상기 사이클로알킬은 C_3-C_6 모노사이클릭 또는 C_5-C_{20} 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭)일 수 있다. 예컨대, 모노사이클릭 사이클로알킬은 C_3-C_6, C_3-C_5, 또는 C_3-C_4 사이클로알킬일 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등일 수 있다. 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬은 C_5-C_{18} 사이클로알킬, C_5-C_{15} 사이클로알킬, C_5-C_{11} 사이클로알킬, C_5-C_{10} 사이클로알킬일 수 있다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 2 이상의 사이클로알킬이 가교(bridged), 융합(fused) 또는 스피로(spiro) 결합된 것일 수 있고, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬은 각각의 사이클로알킬 고리가 가교, 융합 및 스피로 결합 중 2 이상의 형태로 결합될 수 있다. 예컨대, 폴리사이클릭 가교, 융합 또는 스피로 사이클로알킬은 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.1.0]헥산일, 바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 바이사이클로[3.3.1]옥탄일, 바이사이클로[3.3.0]옥탄일, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 스피로[2.3]헥산일, 스피로[2.4]헵탄일, 스피로[3.3]헵탄일, 스피로[2.5]옥탄일, 스피로[3.4]옥탄일, 옥타하이드로-1H-인덴일, 데카하이드로나프탈렌일 등을 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 사이클로알킬은 경우에 따라서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이 융합된 것(예컨대, 피라졸, 피페라진 또는 테트라하이드로피란이 융합된 사이클로헥실)

을 포함할 수 있고, 이 경우 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하기 정의된 바와 같다.

[353] 본 명세서에서, 용어 "사이클로알켄일"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 불포화 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 예컨대, 모노사이클릭 사이클로알켄일은 사이클로펜트-1-엔-1-일, 사이클로헥스-1-엔-1-일, 사이클로헥스-1,3-다이엔-1-일 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬의 탄소 수 및 결합 형태에 관한 사항은 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알켄일에도 동일하게 적용된다. 예컨대, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알켄일은 상기 예시된 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 사이클로알킬에서 임의의 위치에 탄소-탄소 이중 결합이 도입된 것들을 포함한다. 본 명세서에서, 사이클로알켄일은 경우에 따라서 이에 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이 융합된 것(예컨대, 피라졸, 피페라진 또는 테트라하이드로피란이 융합된 사이클로헥센일)을 포함할 수 있고, 이 경우 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하기 정의된 바와 같다.

[354] 본 명세서에서, 용어 "아릴"은 단환 또는 다환의 방향족 탄화수소기를 의미한다. 상기 아릴은 인접하는 탄소 원자 또는 적합한 이형 원자들 사이에서 이중 결합이 교대(공명)하는 것으로서, 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 상기 아릴은 예를 들면, C_6-C_{10} 아릴, 또는 C_6-C_9 아릴일 수 있고, 예를 들어, 페닐, 나프탈렌일(나프틸), 톨루일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다. 본 명세서에서 아릴은 사이클로알킬과 융합될 수 있다. 예를 들면, C_{6-10} 아릴은 3원 내지 8원 사이클로알킬과 융합될 수 있다. 이 경우, 페닐과 사이클로부틸이 융합되어 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일을 형성하거나, 페닐과 사이클로펜틸이 융합되어 2,3-디하이드로인덴일을 형성할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 아릴은 경우에 따라서 헤테로사이클로알킬과 융합될 수 있다. 예를 들면, C_{6-10} 아릴은 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬과 융합될 수 있다. 예컨대, 페닐과 테트라하이드로퓨란일이 융합되어 디하이드로벤조퓨란일 또는 디하이드로이소벤조퓨란일을 형성할 수 있다.

[355] 본 명세서에서, 용어 "헤테로아릴"은 B, N, O, S, P(=O), Si 및 P 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 고리-형성 원자로서 포함하는 헤테로사이클릭 방향족기를 의미한다. 상기 헤테로아릴은 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로원자, 1개 또는 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴은 5개 내지 10개, 또는 5개 내지 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테

트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌일, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리진일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 퓨린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨로피리딘일, 옥소크로멘, 디옥소이소인돌린, 이미다조피리딘일, 피롤로피리딘일, 피롤로피리미딘일, 피라졸로피리딘일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 헤테로아릴은 경우에 따라서 이에 사이클로알킬기가 융합된 것(예컨대, 사이클로헥실이 융합된 피라졸릴)을 포함한다. 또한, 헤테로아릴은 고리의 탄소가 옥소, 설파닐디엔(=S), 이미노(=NH 또는 =N(C_{1-6} 알킬)) 등으로 치환되어 고리의 방향족성(aromaticity)이 유지되는 작용기, 예를 들면, 피리딘온일(피리돈일), 피리다진온일, 피리미딘온일(피리미돈일), 피라진온일 등을 포함할 수 있다. 헤테로아릴이 고리에 N, B 또는 P를 포함할 경우, 헤테로아릴의 N, B 또는 P가 다른 잔기에 연결될 수 있다.

[356] 본 명세서에서, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 다른 언급이 없으면, B, N, O, S, P(=O), Si 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 명시된 수의 고리 원소를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 또는 부분 불포화 고리 시스템을 지칭한다(즉, 3원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 헤테로원자를 포함하여 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리원소를 갖는 헤테로사이클로알킬기를 말한다). 폴리사이클릭 헤테로사이클로알킬은 2 이상의 헤테로사이클로알킬 고리가 서로 단순 부착(pendant)되거나 가교 또는 축합되거나, 또는 스피로 형태도 포함할 수 있다. 상기 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 헤테로 원자, 1개 또는 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 또한, 상기 헤테로사이클로알킬은 5개 내지 10개, 4개 내지 7개, 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 헤테로사이클로알킬기는 비제한적으로 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 피롤리딘일, 피롤린, 디하이드로퓨란, 테트라하이드로퓨란일(옥산일), 디하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오펜일, 설폴란일(sulfolanyl), 티안일, 디옥솔란일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 이소티아졸린일, 이소티아졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 이속사졸린일, 이속사졸리딘일, 트리아졸린일, 트리아졸리딘일, 테트라졸린일, 테트라졸리딘일, 피란일, 디하이드로피란일, 테트라하이드로피란일, 티오피란일, 테트라하이드로 2H-티오피란일, 디하이드로티오피란일, 디옥산일, 테트라하이드로트리아진일, 헥사하이드로트리아진일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 피페리딘일, 디하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페라진일, 헥사하이드로피리미딘일, 테트라하이드로피리미딘일, 디하이드로피리미딘일, 디하이드로피리다진일, 테트라하이드로피리다진일, 테트라하이드로옥사진일, 헥사하이드로아제핀일, 퍼

하이드로아제핀일, 퍼하이드로옥세핀일, 인돌린일, 이소인돌린일, 디하이드로벤즈이미다졸릴, 디하이드로벤조퓨란일, 디하이드로벤족사졸릴, 디하이드로벤조티아졸릴, 크로만, 이소크로만, 3-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일, 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 3-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.1]헵탄일, 7-아자바이사이클로[4.1.0]-헵탄일, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 트로판일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄일, 및 이들의 N-옥사이드, 설폰 또는 설폭사이드를 포함한다. 본 명세서에서 헤테로사이클로알킬은 경우에 따라서 이에 사이클로알킬기가 융합된 것(예컨대, 사이클로헥실이 융합된 피페리딘일)을 포함한다. 헤테로사이클로알킬이 고리에 N, B 또는 P를 포함할 경우, 헤테로사이클로알킬의 N, B 또는 P가 다른 잔기에 연결될 수 있다.

[357] 본 명세서에서 고리 원자 간의 화학 결합을 나타내기 위해 사용된 "------"은 2개의 원자가 단일 결합 또는 이중 결합으로 결합됨을 나타내며, 각 원자는 원자가가 허용하는 수의 H 또는 치환기를 가질 수 있다. 예컨대, ------이 2개의 고리 탄소 원자를 연결하기 위해 사용되는 경우, -CH=CH- 또는 $-CH_2-CH_2-$를 나타내며, 각 H는 적절한 치환기로 치환될 수 있다.

[358] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로겐"은 주기율표의 17족에 속하는 원자를 말한다. 할로겐 원자는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 등을 포함하며, 할로겐으로 구성된 1가 작용기를 의미하는 용어 "할로"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[359] 본 명세서에서 사용된 용어 "시아노"는 -CN으로서, 탄소 원자와 질소 원자 사이에 삼중결합으로 이루어진 작용기를 말한다.

[360] 본 명세서에서 사용된 용어 "하이드록시"는 -OH 기능기(수산기)를 말한다.

[361] 본 명세서에서 사용된 용어 "옥시"는 -O-의 2가 작용기를 말한다.

[362] 본 명세서에서, 용어 "옥소"는 구조 =O를 갖는 치환체를 지칭하며, 치환체가 결합되는 원자와 산소 원자 사이에 이중 결합이 존재한다.

[363] 본 명세서에서 사용된 용어 "카보닐"은 -C(=O)-의 2가 작용기를 말한다.

[364] 본 명세서에서 사용된 용어 "아실(acyl)"은 알킬의 1번 위치의 탄소가 옥소로 치환된 작용기를 지칭하며, "포르밀"과 "알킬카본일"을 포함한다. 예를 들면, C_{1-6} 아실은 C_{1-6} 알킬의 1번 위치의 탄소가 옥소로 치환된 것으로서, 포르밀($HC(O)$-), 아세틸($CH_3C(O)$-), 프로피온일($CH_3CH_2C(O)$-), 부타노일($CH_3CH_2CH_2C(O)$-), 펜타노일($CH_3CH_2CH_2CH_2CO$-), 헥사노일($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$-) 등을 포함할 수 있다.

[365] 본 명세서에서 사용된 용어 "아실옥시"는 옥시의 일 말단에 아실이 결합된 작용기를 지칭하며, "포르밀옥시"와 "알킬카본일옥시"를 포함한다. 예를 들면, C_{1-3} 아실옥시는 포르밀옥시, 아세틸옥시(아세톡시), 프로피온일옥시 등을 포함할 수 있다.

[366] 본 명세서에서 사용된 용어 “카복시”는 -COOH를 말한다.

[367] 본 명세서에서 사용된 용어 “설폰일”은 $-S(O)_2-$의 2가 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬설폰일은, 메틸설폰일, 에틸설폰일, 프로필설폰일, 부틸설폰일, 펜틸설폰일, 헥실설폰일 등을 포함할 수 있다.

[368] 본 명세서에서 사용된 용어 "아미노"는 $-NH_2$를 의미한다.

[369] 본 명세서에서 사용된 용어 “알킬아미노” 아미노의 1개 수소가 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬아미노는 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)로서 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.

[370] 본 명세서에서 사용된 용어 “디알킬아미노”는 아미노의 2개 수소가 각각 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 이 경우, 치환된 알킬은 서로 같거나 상이할 수 있다. 예를 들면, 디(C_{1-6} 알킬)아미노는 $-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$로서 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, 에틸메틸아미노, 메틸프로필아미노, 에틸프로필아미노 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.

[371] 본 명세서에서 사용된 용어 “아실아미노”는 알킬아미노 중 알킬의 1번 위치의 탄소가 옥소로 치환된 작용기를 의미하며, “포르밀아미노”와 “알킬카본일아미노”를 포함한다.

[372] 본 명세서에서 사용된 용어 “카바모일”은 $-CONH_2$를 말한다.

[373] 본 명세서에서 사용된 용어 “알킬카바모일”은 카바모일의 1개 수소가 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬카바모일은 $-CONH(C_{1-6}$ 알킬)로서 $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH_2CH_2CH_3$, $-CONHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.

[374] 본 명세서에서 사용된 용어 “디알킬카바모일”은 카바모일의 2개 수소가 각각 알킬로 치환된 작용기를 말한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬카바모일은 $-CON(C_{1-6}$ 알킬$)_2$로서 $-CON(CH_3)_2$, $-CON(CH_2CH_3)_2$, $-CON(CH_3)(CH_2CH_3)$ 등을 비제한적으로 포함할 수 있다.

[375] 본 명세서에서 용어, "치환된" 기는 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비-수소원자기로 대체된 것이나, 단 원자가(valence) 요구조건이 만족되어야 하고 화학적으로 안정한 화합물이 치환으로부터 발생되어야 한다. 본 명세서 내에서, 명시적으로 "비치환된"이라고 기재되지 않은 한, 모든 치환기는 치환 또는 비치환될 수 있는 것으로 해석되어야 한다.

[376] 본 명세서에서 특정 치환기의 한정 없이 언급된 “임의로 치환된”은 임의의 치환기로 치환 또는 비치환된 모이어티를 포괄할 수 있다. 예컨대, “임의로 치환된” 모이어티는 하기 치환기로 치환된 모이어티를 지칭할 수 있다:

[377] (i) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1-C_6$ 알킬), 또는 $N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$;

[378] (ii) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1-C_6$ 알킬) 및 $N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬;

[379] (iii) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1-C_6$ 알킬) 및 $N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕시; 또는

[380] (iv) 할로겐, OH, CN, 옥소, NH_2, $NH(C_1-C_6$ 알킬) 및 $N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬.

[381] 본 명세서에서, 치환기의 조합이 하나의 기, 예를 들어, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬 등과 같이 지칭될 경우, 일반적으로 마지막으로 언급된 기가 분자의 마지막에 부착된 원자를 함유한다.

[382] 본 명세서에서 "$\sim$", "*" 또는 "-" 는 치환기가 화합물의 나머지 잔기에 결합하는 위치를 나타내기 위해 사용된다. 예컨대, 치환기의 말단에 -가 표시된 경우, 그 말단이 화합물의 나머지 잔기에 결합됨을 의미한다. 또한, 2개 이상의 치환기가 "-"로 연결된 경우, "-" 직전의 치환기가 "-" 직후의 치환기의 치환 가능한 원자에 결합됨을 의미한다.

[383] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들일 수 있다.

[384] 본 명세서에서 사용된 용어, "입체이성질체(stereoisomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 광학적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있고, 구체적으로, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 기하이성질체일 수 있다.

[385] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하여, 라세미체, 단일 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 단일 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 등의 형태일 수 있다. 일 실시예에서, 비대칭 중심의 성질 또는 제한된 회전으로 인하여 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다.

[386] 2 이상의 비대칭 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 본원에 개시된 화학 구조의 여러 부분입체이성질체 및 거울상 이성질체가 존재할 수 있으며, 순수한 이성질체, 분리된 이성질체, 부분적으로 순수한 이성질체, 또는 라세미 혼합체 등이 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[387] 상기 이성질체의 정제 및 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다. 예컨대, 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 공정 또는 결정화에 의해 각각의 부분입체이성질체로 분리될 수 있고, 라세미체는 키랄 상의 크로마토그래피 공정 또는 분할에 의해 각각 거울상 이성질체로 분리될 수 있다.

[388] 본 발명의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 사용될 수 있으며, 예를 들면 상기 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산,

푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 톨루엔술폰산 등으로부터 유도된 염일 수 있다.

[389] 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 화학식 I의 화합물을 수혼화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[390]

[391] **화합물의 일반적 제조방법**

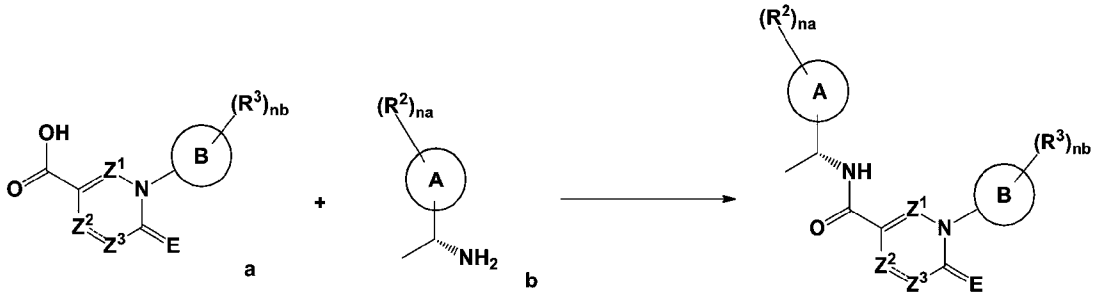
[392] 본 발명에 따른 화합물은 하기에 대표적으로 도시된 방법에 따라 유기/의약 화학 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 화학적 변경을 통하여 제조할 수 있다.

[393] 하기 일반 반응식은 화학식 I의 화합물의 대표적인 제조 방법을 일반적으로 예시한 것으로서, 통상의 기술자라면 본원 실시예에 구체적으로 개시된 제조방법을 기초로, 목적하는 화합물에 적합한 출발물질, 반응 온도, 반응 조건, 촉매, 용매, 처리방법 등을 적절히 선택하여 화학식 I의 화합물을 용이하게 제조할 수 있을 것이다. 이하, 반응식 1 내지 9에서 화학식 I의 각 치환기의 표시는 달리 한정되지 않는 한, 화학식 I에서 대응 위치의 치환기의 표시와 동일하다. 또한, 반응식 1 내지 9에서 동일한 변수는 동일하게 정의되며, 반복된 정의는 기재를 생략한다.

[394] 일 양상으로, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1의 방법에 따라서 중간체 a 및 중간체 b를 반응시켜서 제조할 수 있다.

[395] [반응식 1]

[396]



Compound of Formula 1

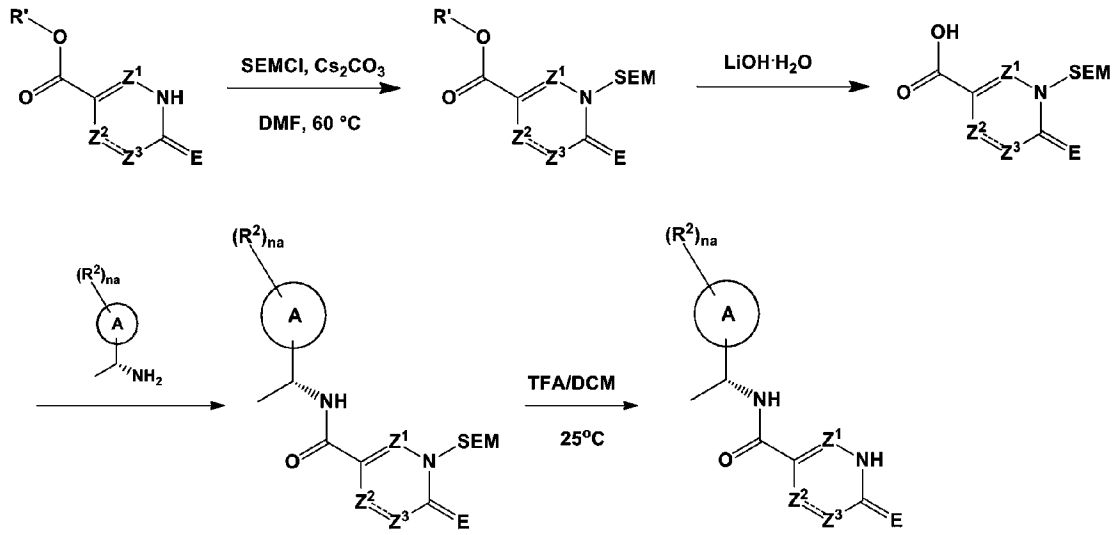
[397] (반응식 1에서, na 및 nb는 각각 독립적으로 상기 화학식 I에 정의된 R^2 및 R^3의 갯수를 만족하는 적절한 정수이다.)

[398] 예컨대, 중간체 화합물 a를 중간체 화합물 b와 HATU를 사용한 아미드 커플링 반응을 통하여 결합시켜서 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 일 구체예에서, R^2가 NO_2기인 경우, 환원 반응 조건 하에서 NH_2기로 환원시켜서, 고리 B에 NH_2 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[399] 통상의 기술자는 관련 분야의 기술 상식을 기초로 하여 상기 반응식 1에서 사용된 반응 시약을 아미드 커플링 반응을 수행하기 위한 다양한 시약으로 변경할 수 있고, 이에 따라서 적절한 반응시간 및 반응 온도 등의 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 일 구체예에서, 중간체 a 및 b는 HATU, TEA 및 DMF 중에서 약 20℃ 내지 약 실온에서 약 2시간 내지 약 3시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 HATU, DIEA 및 DMF 중에서 약 10℃ 내지 약 30℃에서 약 2시간 내지 약 15시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 EDCI, HOBT, DMAP 및 DCM 중에서 약 10℃ 내지 약 20℃에서 약 10시간 내지 약 15시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 TEA, HOBT, EDCI 및 DCM 중에서 약 20℃ 내지 약 30℃에서 약 2시간 내지 약 5시간 동안 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 중간체 a 및 b는 DIEA, HOBT, EDCI 및 DMF 중에서 약 15℃ 내지 약 25℃에서 약 2시간 내지 약 15시간 동안 반응시킬 수 있다.

[400] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1A의 반응에 따라 제조될 수 있다.

[401] [반응식 1A]

[402] 

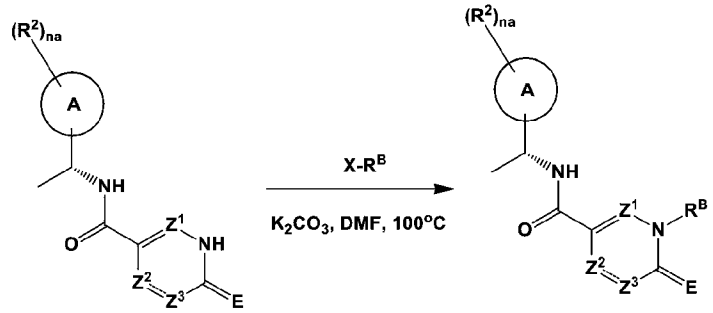
[403] (반응식 1A에서, R'은 알킬이다.)

[404] 예컨대, 반응식 1A에 따라 중간체 a의 고리 중 질소 원자를 SEM으로 보호하고 중간체 b와 반응시킨 후, SEM을 제거하여 고리의 질소 원자가 비치환된 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[405] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1B의 반응에 따라 제조될 수 있다.

[406] [반응식 1B]

[407]



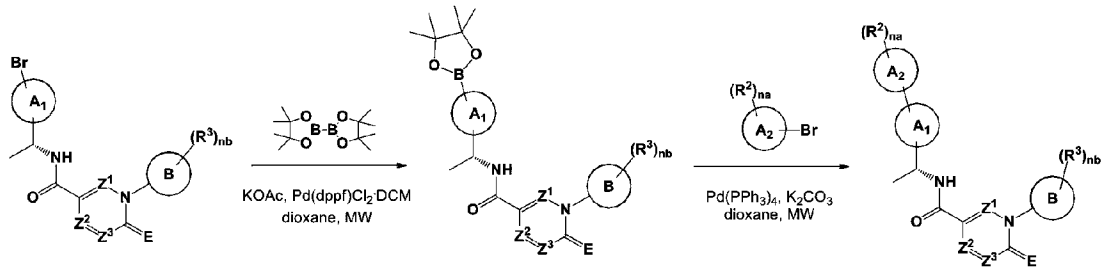
[408] (반응식 1B에서, R^B는 예컨대, 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴 또는 사이클로알킬로 임의로 치환된 알킬이다.)

[409] 예컨대, 반응식 1A에 따라 제조된 화합물을 R^B의 할로겐화물과 반응시켜 상기 질소 원자에 R^B를 도입할 수 있다.

[410] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1C의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[411] [반응식 1C]

[412]



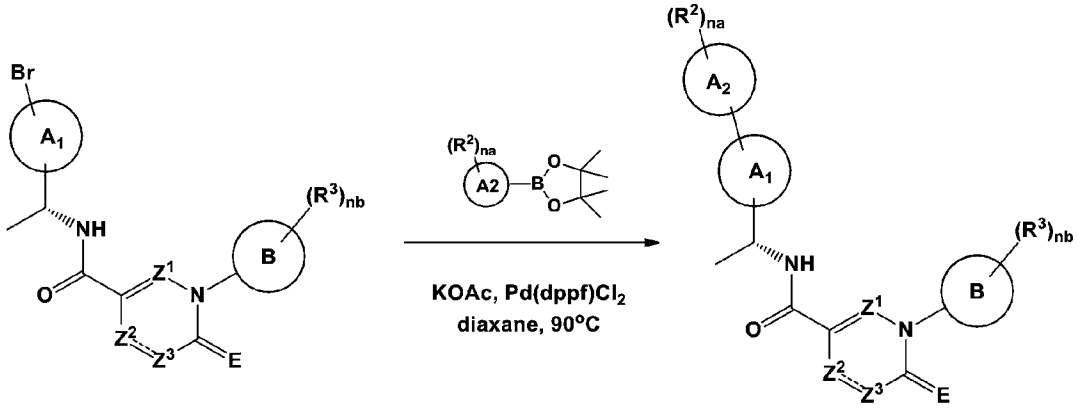
[413] (반응식 1C에서, A^1 및 A^2는 각각 화학식 I의 Cy^1 및 Cy^2에 대응되는 구조이다.)

[414] 예컨대, 반응식 1C에 따르면, 고리 A_1이 할로겐화된 출발 물질을 비스(피나콜라토)디보란과 적절한 촉매(예를 들면, $Pd(dppf)Cl_2$) 하에서 커플링하여 피나콜보란 화합물을 합성한 후, 이를 고리 A_2의 할로겐화물과 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[415] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1D의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[416] [반응식 1D]

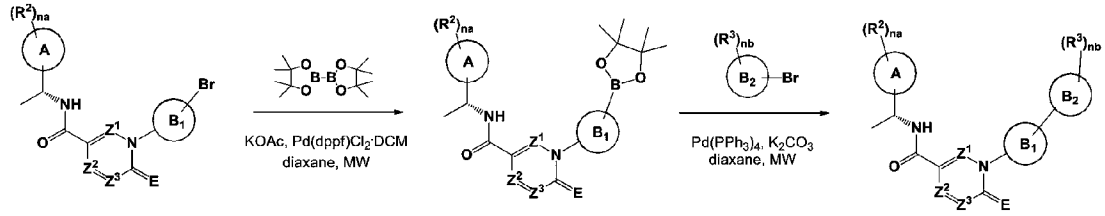
[417]



[418] 예컨대, 반응식 1D에 따라 고리 A_1이 할로겐화된 출발 물질을 고리 A_2의 피나콜 보란 또는 보론산 유도체와 적절한 촉매(예를 들면, $Pd(dppf)Cl_2$) 하에서 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[419] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1E의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[420] [반응식 1E]

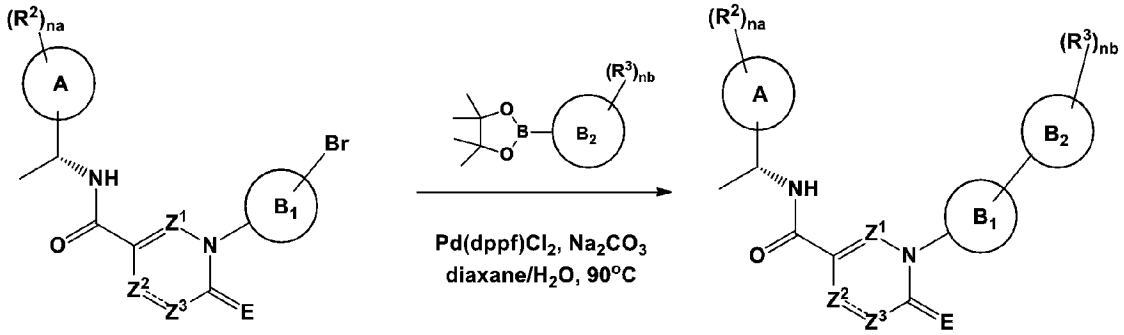
[421] 

[422] (반응식 1E에서, B_1 및 B_2는 각각 화학식 I의 Cy^3 및 Cy^4에 대응되는 구조이다.)

[423] 예컨대, 반응식 1E에 따라 고리 B_1이 할로겐화된 출발 물질을 비스(피나콜라토) 디보란과 적절한 촉매(예를 들면, $Pd(dppf)Cl_2$) 하에서 커플링하여 피나콜보란 화합물을 합성한 후, 이를 고리 B_2의 할로겐화 유도체와 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[424] 일 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1F의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[425] [반응식 1F]

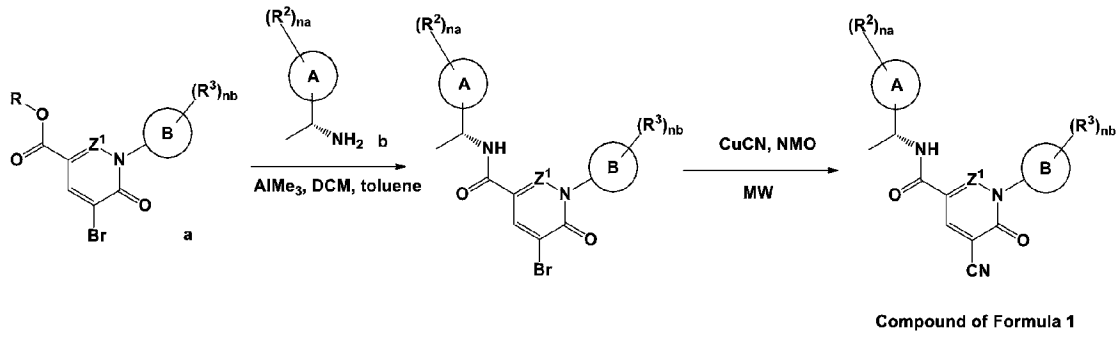
[426] 

[427] 예컨대, 반응식 1F에 따라 고리 B_1이 할로겐화된 출발 물질을 고리 B_2의 피나콜 보란 또는 보론산 화합물과 적절한 촉매(예를 들면, $Pd(dppf)Cl_2$) 하에서 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[428] 일 실시태양에서, 화학식 I의 R^1기는 중간체 b가 중간체 a와 커플링된 후에 도입될 수 있다. 예컨대, 하기 반응식 2에 예시된 바와 같이, R^1이 CN인 경우, 고리 B가 결합된 적절한 할로겐화 중간체 a를 적절한 용매 (예: DCM, 톨루엔) 중에서 필요하다면 적절한 촉매(예: $AlMe_3$) 존재 하에서 중간체 b와 커플링시킨 후, 적절한 용매(예: N-메틸-2-피롤리돈) 하에 CuCN을 이용하여 CN이 치환된 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

[429] [반응식 2]

[430]

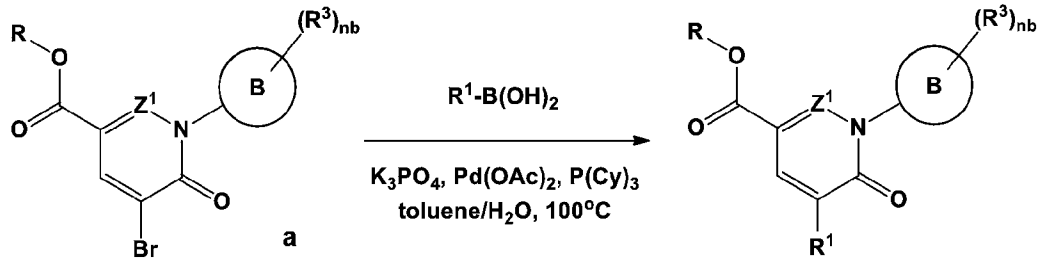


[431] (반응식 2에서 R은 H 또는 알킬이다.)

[432] 일 실시태양에서, R^1이 치환된 중간체 a는 하기 반응식 2A의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[433] [반응식 2A]

[434]



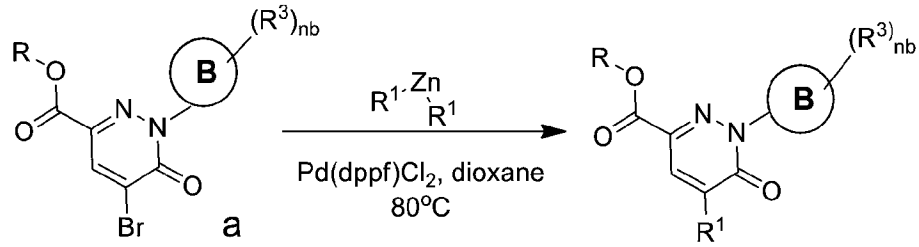
[435] (반응식 2A에서, R은 H 또는 알킬이다.)

[436] 예컨대, 반응식 2A에 따라서 고리 B가 결합된 적절한 할로겐화 중간체 a를 R^1의 보론산 화합물과 반응시켜서, R^1이 도입된 중간체 a를 제조할 수 있다.

[437] 다른 실시태양에서, R^1이 알킬인 중간체 a는 하기 반응식 2B의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[438] [반응식 2B]

[439]



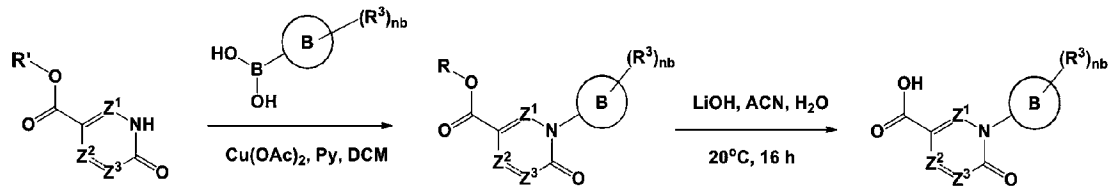
[440] (반응식 2B에서 R^1은 알킬이다.)

[441] 예컨대, 적절한 용매(예: THF, 디옥산 등) 중에서 적절한 촉매(예: $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ 등)의 존재 하에 고리 B가 결합된 적절한 할로겐화 중간체 a를 디알킬 아연과 반응(Zn Negishi 반응)시켜서 R^1으로서 알킬기를 도입한 중간체 a를 제조할 수 있다.

[442] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 3의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[443] [반응식 3]

[444]

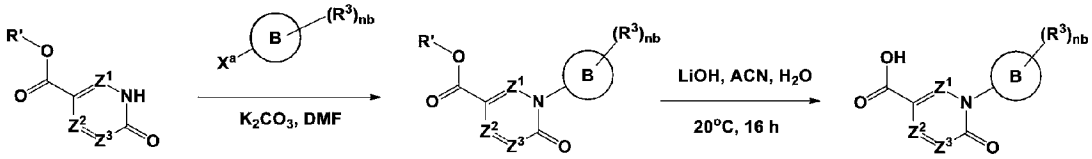


[445] 예컨대, 적절한 출발 물질을 용매(예컨대 DCM)에 용해시키고, 적당량의 염기(예컨대 피리딘)과 $Cu(OAc)_2$를 첨가한 후, 고리 B의 보론산 또는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(피나콜보란) 유도체와 반응시키고, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[446] 다른 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 4의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[447] [반응식 4]

[448]



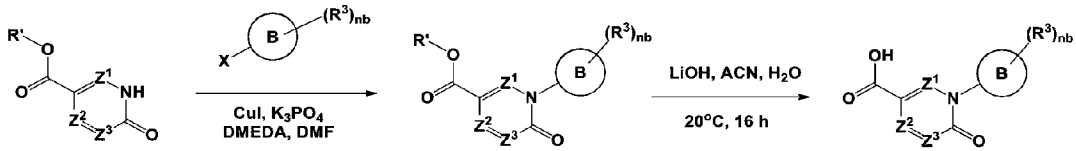
[449] (상기 반응식 4에서, X^a는 할로겐, 메틸설포닐옥시 또는 트리플루오로메틸설포닐옥시이다.)

[450] 예컨대, 적절한 출발 물질을 용매(예컨대 DMF)에 용해시키고, 적당량의 염기(예컨대 K_2CO_3)를 첨가한 후, 고리 B의 할라이드, 메틸설포네이트 또는 트리플루오로메틸설포네이트 유도체와 반응시키고, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[451] 다른 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 5의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[452] [반응식 5]

[453]



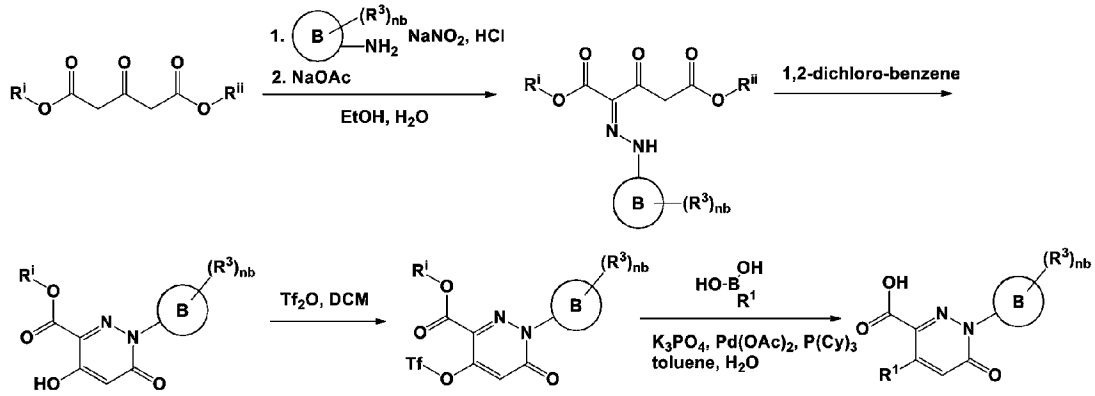
[454] (상기 반응식 5에서, X는 할로겐이다.)

[455] 예컨대, 적절한 출발 물질을 용매(예컨대 DMF)에 용해시키고, 적당량의 DMEDA, K_3PO_4, CuI를 첨가한 후, 고리 B의 할라이드 화합물과 반응시키고, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[456] 다른 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[457] [반응식 6]

[458]



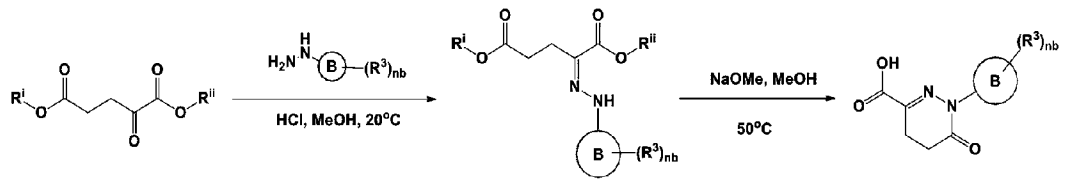
[459] (상기 반응식 6에서, R^i 및 R^{ii}은 각각 알킬이다.)

[460] 예컨대, 아민화된 고리 B 화합물, 물 및 HCl의 혼합물을 $NaNO_2$로 처리하고, 적절한 용매(예: EtOH, 물) 중의 NaOAc와 3-옥소펜탄디오에이트에 가하여 하이드라존 화합물을 형성시킨 후, 적절한 용매(예: 1,2-디클로로벤젠) 중에 교반하여 하이드록시기 치환된 디하이드로피리다지논 고리를 형성시킨다. 그 다음 적절한 용매(예: DCM) 중에 Tf_2O를 가하여 트리플루오로메틸설포닐옥시기를 도입하고, R^1의 보론산 화합물과 반응시켜서 중간체 a를 제조할 수 있다.

[461] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6A의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[462] [반응식 6A]

[463]

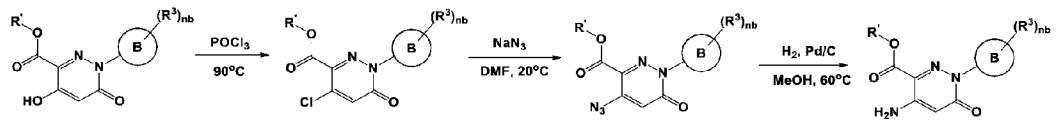


[464] 예컨대, 하이드라진화된 고리 B 화합물과 2-옥소펜탄디오에이트를 MeOH 및 HCl의 존재 하에서 반응시켜 하이드라존 화합물을 형성시킨 후, NaOMe와 MeOH 하에서 교반하여 테트라하이드로피리다지논 고리를 형성시킴으로써 중간체 a를 제조할 수 있다.

[465] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6B의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[466] [반응식 6B]

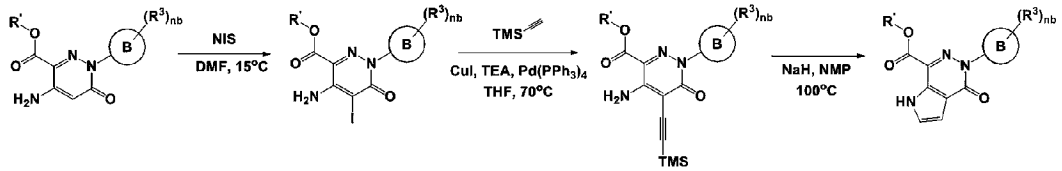
[467]



[468] 예컨대, 반응식 6B에 따라 하이드록시 치환된 디하이드로피리다지논 에스테르 화합물을 $POCl_3$ 및 NaN_3와 순차 반응시켜, 하이드록시기를 클로로기를 거쳐 아지도기로 변경하고, 아지도기를 Pd/C 촉매 하에서 환원시켜 R^1으로서 아미노기가 도입된 중간체 a를 제조할 수 있다.

[469] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6C의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

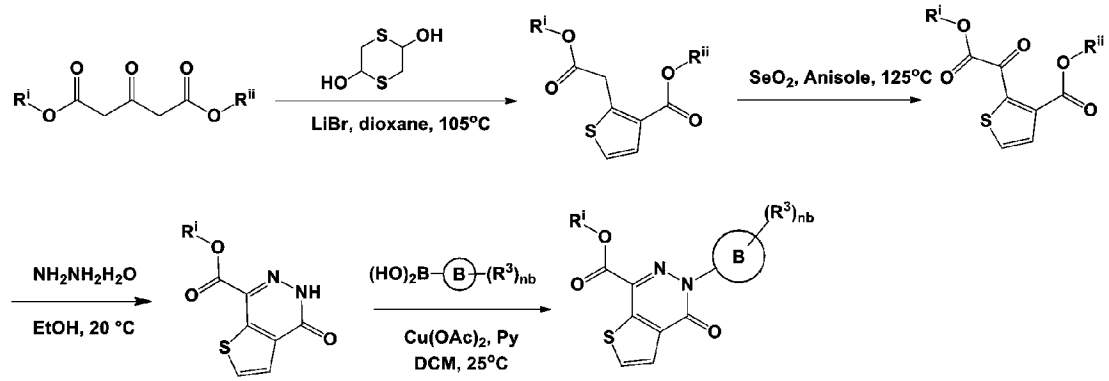
[470] [반응식 6C]

[471] 

[472] 예컨대, 상기 반응식 6B에 따라서 제조된 중간체 a를 NIS와 반응시켜 요오도기를 도입하고, 에티닐(트리메틸)실란과 커플링하여 트리메틸실릴에티닐기가 도입된 화합물을 합성할 수 있다. 그 후, NaH 및 NMP 조건에서의 고리화 반응을 통해 피롤로디하이드로피리다지논 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[473] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6D의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

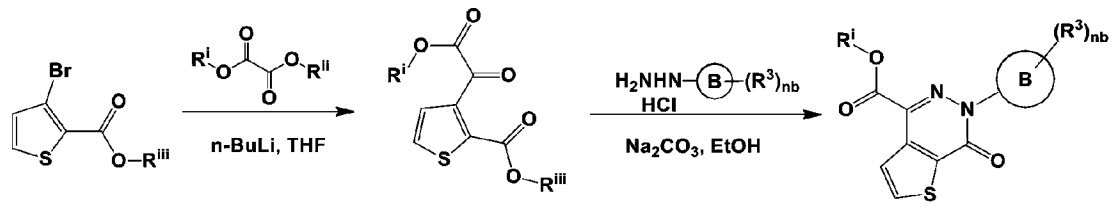
[474] [반응식 6D]

[475] 

[476] 예컨대, 반응식 6D에 따라 3-옥소펜탄디오에이트 화합물을 LiBr 존재 하에1,4-디티안-2,5-디올과 반응시켜 티오펜 디에스테르 화합물을 형성할 수 있다. 티오펜 디에스테르 화합물을 아니솔 용매 중에서 SeO_2와 반응시켜 티오펜 디에스테르 화합물에 옥소기를 추가로 도입하고, 하이드라진으로 고리화 반응 후, 고리 B의 보론산 유도체와 반응시켜 티에노디하이드로피리다지논 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[477] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 6E의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[478] [반응식 6E]

[479] 

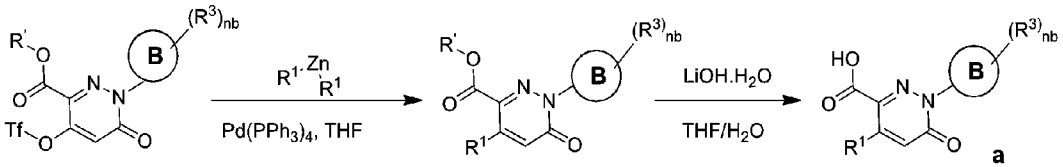
[480] (상기 반응식 6E에서, R^i 내지 R^{iii}은 알킬이다.)

[481] 예컨대, 반응식 6E에 따라 브롬화된 티오펜 에스테르 화합물을 n-BuLi 존재하에 옥살레이트와 반응시켜 티오펜 옥소디에스테르 화합물을 합성한 후, 하이드라진으로 치환된 고리 B 화합물과 반응시켜 티에노디하이드로피리다지논 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[482] 다른 실시태양에서, R^1이 알킬인 중간체 a는 하기 반응식 7의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[483] [반응식 7]

[484]

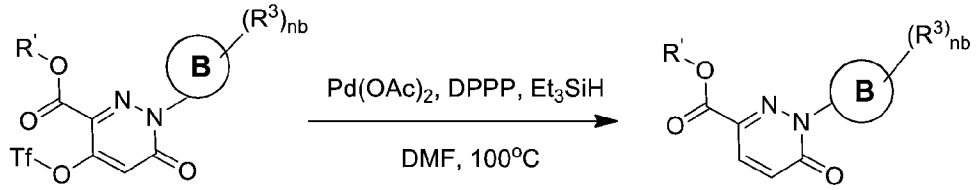


[485] 반응식 6의 방법에서 제조된 트리플루오로메틸설포닐옥시기가 도입된 화합물을 적절한 용매(예: THF, 디옥산 등) 중에서 적절한 촉매(예: $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ 등)의 존재 하에 디알킬 아연과 반응(Zn Negishi 반응)시켜서 디하이드로피리다지논 고리에 알킬기를 도입시킨 후, 적절한 염기(예컨대 LiOH)를 첨가하여 에스테르기를 가수분해하여 중간체 a를 제조할 수 있다.

[486] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 7A의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[487] [반응식 7A]

[488]

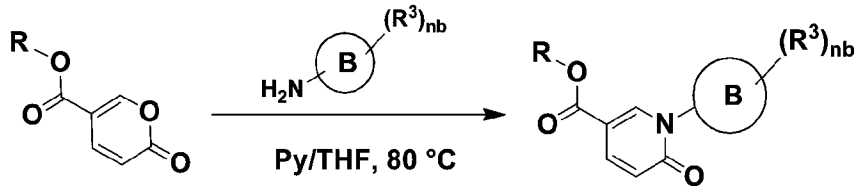


[489] 반응식 7A에 따라 트리플루오로메틸설포닐옥시기가 도입된 화합물을 적절한 용매(예: DMF) 중에서 적절한 촉매(예: $Pd(OAc)_2$)의 존재 하에서 DPPP 및 Et_3SiH와 반응시켜 트리플루오로메틸설포닐옥시기를 제거할 수 있다.

[490] 일 실시태양에서, 중간체 a는 하기 반응식 8의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[491] [반응식 8]

[492]

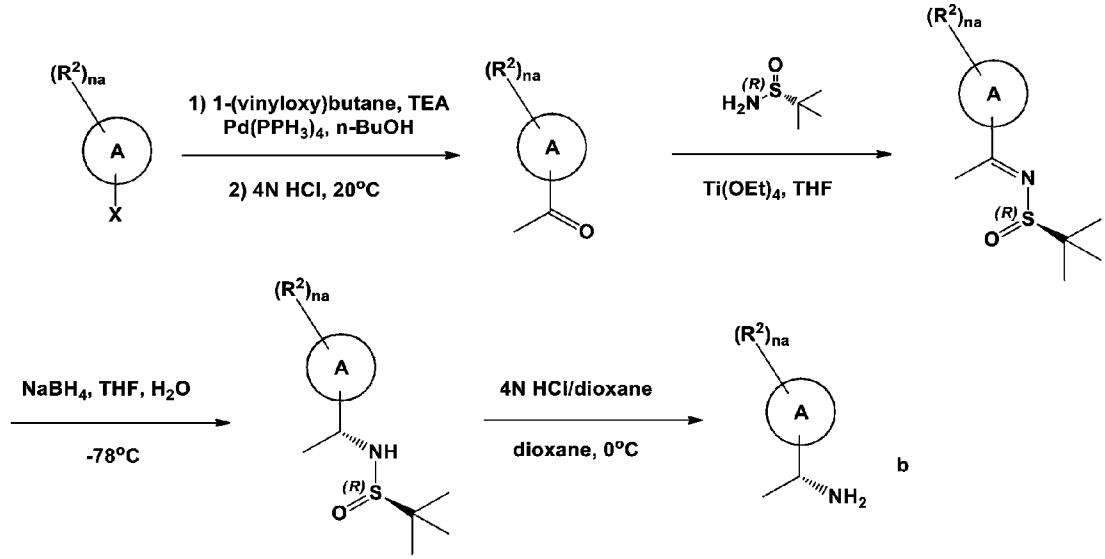


[493] 예컨대, 반응식 8에 따라 쿠말레이트 화합물을 고리 B의 아민 화합물과 피리딘의 존재 하에서 반응시켜 피리딘온 코어를 갖는 중간체 a를 제조할 수 있다.

[494] 일 실시태양에서, 중간체 b는 하기 반응식 9의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[495] [반응식 9]

[496]

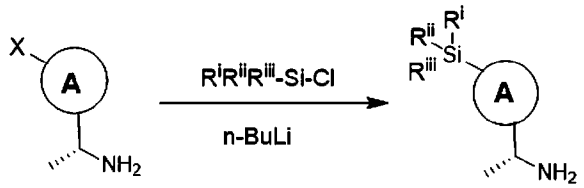


[497] 예컨대, 할로겐화된 고리 A 화합물을 헥(Heck) 반응 조건 하에서 1-비닐옥시부탄 또는 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난과 반응시킨 후, 산으로 처리하여 아세틸화된 고리 A 화합물을 수득한다. 상기 반응은 $Pd(PP_3)_4$ 또는 $Pd(PP_3)_2Cl_2$의 존재 하에서 수행될 수 있으며, TEA, 부탄올, 디옥산 등의 용매가 사용될 수 있다. 이어서 아세틸화된 고리 A 화합물을 티타늄 알콕사이드 존재 하에서 (R) 배향을 갖는 tert-부틸 설핀아미드와 반응시키고, 이민 결합을 아민 결합으로 환원시키고, 산 처리하여 중간체 b를 제조할 수 있다.

[498] 일 실시태양에서, R_2가 알킬실란기인 경우, 중간체 b는 하기 반응식 10의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[499] [반응식 10]

[500]



[501] (상기 반응식 10에서, R^i, R^{ii} 및 R^{iii}는 각각 알킬기이며, R^i, R^{ii} 및 R^{iii} 중 2개는 임의로 서로 결합하여 사이클로알킬을 형성할 수 있다.)

[502] 예컨대, 할로겐화된 고리 A 화합물을 n-BuLi 존재 하에 적절한 알킬 실란 할라이드 화합물을 이용하여 고리 A에 알킬실란기를 도입할 수 있다.

[503]

[504] <u>항암제</u>

[505] 본 발명의 상기 항암제는 화학항암제, 표적항암제, 항암 바이러스, 항체치료제, 세포치료제, 면역관문 억제제 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[506] 본 명세서에서, 용어 "화학항암제"는 항종양 약물(Antineoplastic agent) 또는 세포독성 약물(Cytotoxic agent)라고도 한다. 주로 DNA에 직접 작용하여 DNA의 복제, 전사, 번역과정을 차단하거나 대사경로에 핵산 전구체의 합성을 방해하고 세

포분열을 저해함으로써 항암활성을 나타내는 약물을 총칭하는 것이다. 상기 항종양 약물은 종양세포 뿐 아니라, 정상세포에도 작용하여 세포독성을 나타낸다. 화학항암제는 유지요법(Maintenance therapy)에 사용될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어, "유지요법"은 초기 항암치료 후 약물로 암을 치료하는 것으로, 암의 재발을 예방하거나 지연시키기 위하여 실시하는 치료방법을 의미한다.

[507] 구체적으로, 화학항암제는 Alkylating Agent, Microtubule Inhibitor, Antimetabolite 및 Topoisomerase Inhibitor으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. Alyklating Agent는 Mechlorethamine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Thiotepa, Altretamine, Procarbazine, Busulfan, Streptozotocin, Carmustine, Lomustine, Dacarbazine, Cisplatin, Carboplatin 및 Oxaliplatin으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. Microtubule Inhibitor는 Docetaxel, Paclitaxel, Velban, Oncovin 및 Navelbine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. Anti-metabolite은 Fluorouracil, Capecitabine, Cytarabine, Gemcitabine, Fludarabine, Methotrexate, Pemetrexed, 6-thioguanine 및 Mercaptopurine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다. Topoisomerase Inhibitor는 Hycamtin, Camptosar, Vepesid, Blenoxane, Adriamycin, SN-38, Doxorubicin 및 Cerubidine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다.

[508] 본 명세서에서, 용어 "표적항암제"는 암세포에만 많이 나타나는 특정 단백질이나 특정 유전자 변화를 표적으로 암의 성장과 발생에 관여하는 신호를 차단하여 암세포 특이적으로 사멸시키는 치료제이다. 세포 외부에서 반응하는 단일클론항체와 세포 내부에서 작용하는 저분자(Small molecule) 물질로 분류된다. 단일클론항체는 세포 외부에 전달되는 암세포 유도신호를 차단하는 항암제로 증식, 사멸 등과 관련된 개시 신호에 작용하며, 저분자 물질은 세포 내부에서 발생하는 복잡한 신호전달에 작용한다.

[509] 구체적으로, 표적이 되는 단백질은 mTOR, PI3K, EGFR, VEGFR, CD20, CD38, RNAK-L, BTK, Bcr-abl, PDGFR/FGFR 계열, MEK, KRAS, ERK1/2, HER2/Neu, Ubiquitin, JAK, ALK, PARP, TGFβR, Proteasome, Bcl-2, C-Met, VR1, VR2, VR3, c-kit, AXL, RET, BRAF, pan-RAF, SHP2, SRC, LCK, DNMT, CDK4/6, CDK9, BET, MDM2, IGF1/2 또는 IGF1-R, ROS1, NTRK1, PIK, DHFR, pan Aurora, Aurora A, WEE1, HSP90, A3AR, EZH2, ARID1A, Chk1, ATR, HDAC1/3, Akt, PLK1, SUMOylation 관련 단백질, STING 등 일 수 있다.

[510] 상기 표적항암제는 Rapamycin, Sirolimus, Temsilorimus, Everolimus, Ridaforolimus, INK-128, Alpelisib, Cetuximab, Trastuzumab, Pertuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib, Lazertinib, Panitumumab, Axitinib, Lenvatinib, Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept, Rituximab, Obinutuzumab, Daratumumab, Denosumab, Ibrutinib, Dasatinib, Nilotinib, Imatinib, Bosutinib, Galunisertib, Vactosertib, Futibatinib, Nintedanib, Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib, Regorafenib, Masitinib,

Semaxanib, Tivozanib, Vandetanib, Pazopanib, Dabrafenib, Sotorasib, Adagrasib, JDQ443, MRTX1133, Ulixertinib, Afatinib, Lapatinib, Neratinib, Lenalidomide, Ixazomib, Ruxolitinib, Lestaurtinib, Pacritinib, Trametinib, Cobimetinib, Selumetinib, Binimetinib, Alectinib, Lorlatinib, Crizotinib, Venetoclax, Bemcentinib, Gilteritinib, Selpercatinib, Pralsetinib, Encorafenib, Vemurafenib, Belvarafenib, RMC-4630, Batoprotafib, WH-4-023, Olaparib, Talazoparib, Niraparib, Rucaparib, Azacitidine, Decitabine, Guadecitabine, Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib, CDNs, SB11285, Rineterkib, Repotrectinib, Tepotinib, Alrizomadlin, JQ1, NVP-ADW742, Duvelisib, Irbinitinib, Danusertib, MK-1775, AMG-900, BIIB021, Reversine, MLN-7243, ABT-737, MK-5108, GSK-343, 2-D08, SCH-900776, Entinostat, Carfilzomib, Apitolisib, Ipatasertib, Volasertib, AT-7519, Methotrexate, Wortmannin, ERAS-007, PYR-41, MLN4924, RO-5503781, MK-8242, SAR-405838, CGM097, DS3032b, Lactacystin, Disulfiram, Epigallocatechin-3-gallate, Marizomib, Oprozomib, Delanzomib, Epoxomicin, MG132, Beta-hydroxy beta-methylbutyrate, Bortezomib, Navitoclax, Naporafenib, PF-07284892, TNO155, Hesperadin, LY3295668 , Tozasertib, Azenosertib, ZNL-02-096, RP-6306, GSK-1520489A, BIIB028, MPC-3100, PU-H71, Debio093, SNX-5422, AUY922, KF-26777, MRS-545, CAY10498, DZNep, EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, Tazemetostat, Sinefungin, GSK-343 , Davidiin, CID9549553, SRA737, V158411, PF-477736, AZD7762, Prexasertib, Berzosertib, Gartisertib, Ceralasertib, Panobinostat, Mocetinostat, Trichostatin A, CBUD-1001, Abexinostat, VQD-002, Perifosine, Miltefosine, MK-2206, AZD5363, Rigosertib, I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, Olinone, RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645, Figitumumab, Mecasermin, rhIGF-1, BI 885578, Buparlisib, Copanlisib, Dactolisib, Idelalisib, Parsaclisib, Paxalisib, Taselisib, Zandelisib, Inavolisib, AZD4573, Atuveciclib, VIP152, A-1592668, JSH-150, SLS009, Roscovitine 및 DMXAA로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다.

[511] 본 명세서에서, 용어 “mTOR(포유류 라파마이신 표적, mammalian target of rapamycin)”은 기작론적 라파마이신 표적(mechanistic target of rapamycin) 또는 FRAP1(FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1)로도 불리우며, PIKK(phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase) 계열에 속하는 단백질이다. mTOR는 인간에서 FRAP1 유전자에 의해 암호화되고 세린/트레오닌 단백질 인산화효소로써 세포 성장, 세포 증식, 세포 운동성, 세포 생존, 단백질 합성, 전사를 조절한다. mTOR 억제제는 자가 포식, 지방 생성, 증식, 단백질 합성 등을 억제하여 종양의 생존을 억제할 수 있다. mTOR 억제제는 예를 들어, Rapamycin, Sirolimus, Temsilorimus, Everolimus, Ridaforolimus 또는 INK-128(Sapanisertib, MLN0128, TAK-228)일 수 있다.

[512] 본 명세서에서, “PI3K(Phosphoinositide 3-kinase)”는 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase)로도 불리우며, 세포 성장, 증식, 분화, 운동성, 생존 및 세포내 신호 조절과 같은 세포 기능에 관여하는 효소로서 암과 관련이 있다. PI3K는 p110-α/β/γ/δ(PI3Kα/β/γ/δ) 등의 서브유닛을 포함한다. PI3K 표적 항암제는 Alpelisib, Wortmannin, LY294002, Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib, Apitolisib(GDC-0980, RG7422, GNE 390) 등을 포함할 수 있다.

[513] 본 명세서에서, 용어 "표피생장인자 수용체(Epidermal growth factor receptor, EGFR)"은 세포의 성장, 분열, 생존 및 사멸을 조절하는 세포막 수용체로서, 다양한 암에서 종양 조직 내에 EGFR의 발현이 증가되어 있다. 상기 EGFR이 증가된 종양조직은 침습, 전이 및 항암제 내성이 높은 것으로 알려져 있다. EGFR 억제제로서 상기 EGFR을 저해하는 물질은, 일 구체예로 Cetuximab, Trastuzumab, Pertuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib, Lazertinib 또는 Panitumumab 일 수 있다.

[514] 본 명세서에서, 용어 "혈관생성인자수용체(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)"는 혈관신생을 유도하는 혈관생성인자의 세포막 수용체로서, VEGFR 억제제는 상기 혈관신생을 저해하여 종양의 성장 및 전이를 억제한다. VEGF 억제제 또는 VEGFR 억제제의 일 구체예로, Axitinib, Lenvatinib, Bevacizumab, Ramucirumab 또는 Aflibercept 일 수 있다.

[515] 본 명세서에서, 용어 "CD20(B lymphocyte antigen CD20)"은 B 세포 표면에 발현된 단백질로서 B 세포 림프종 치료를 위한 표적 단백질로 사용되고 있다. CD20 표적억제제는 Rituximab 또는 Obinutuzumab 일 수 있다.

[516] 본 명세서에서, 용어 "CD38(Cluster of differentiation 38)"은 면역세포에서 신호전달계 수용체 역할을 하면서 세포의 증식 및 사멸을 조절하는 단백질로서, 이를 표적으로 하는 억제제는 Daratumumab 일 수 있다.

[517] 본 명세서에서, 용어 "RNAK-L(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)"은 파골세포의 표면에서 발현되는 RANK 수용체로, 리간드와 결합하여 활성화되면 뼈의 파괴를 일으키는 작용을 한다. RANK-L 억제제는 골전이나 골다공증에 의해 고통받는 암환자에게 주로 사용하며, 구체적으로 Denosumab 일 수 있다.

[518] 본 명세서에서, 용어 "BTK(Bruton's tyrosine kinase)"는 B 세포의 증식에 관여하는 효소로서 과발현시 혈액암으로 발전할 수 있다. BTK 표적억제제의 일 구체예는 Ibrutinib 일 수 있다.

[519] 본 명세서에서, 용어 "Bcr-abl"은 만성골수성백혈병 환자에서 많이 발현되는 융합 단백질로서, 혈액 세포의 비정상적인 증식을 유도하는 것으로 알려져 있다. 구체적으로, 상기 단백질의 억제제는 Dasatinib, Nilotinib, Imatinib 또는 Bosutinib 일 수 있다.

[520] 본 명세서에서, 용어 "종양성장인자β수용체(Tumor growth factor β receptor, TGFβR)"는 종양성장인자의 세포막 수용체로서, 상피세포와 조혈세포의 성장,

이동, 분화 및 사멸 등을 조절한다. 상기 TGFβR 표적억제제에는 Galunisertib 또는 Vactosertib 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[521] 본 명세서에서, 용어 "PDGFR(Platelet derived growth factor)"는 암세포에서 빈도 높게 발현되는 PDGF의 세포막 수용체로서, 혈관 신생에 관여하여 암의 성장, 전이, 약물 내성을 조절하는 것으로 알려져 있다. FGFR(Fibroblast growth factor receptor)은 섬유아세포 성장인자(FGF)의 수용체로서, 세포성장, 분화 및 이동 등을 포함한 다양한 생물 과정들을 조절한다. FGFR 유전자는 돌연변이가 잘 일어나며, 이러한 변이체는 유방암, 자궁암, 난소암, 자궁경부암 등에서 흔히 관찰된다. PDGFR 또는 FGFR을 표적으로 하는 억제제는 Futibatinib, Nintedanib, Sunitinib, Imatinib, Sorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib, Regorafenib, Masitinib, Semaxanib, Tivozanib, Vandetanib, Axitinib 또는 Pazopanib 일 수 있다.

[522] 본 명세서에서, 용어 “MEK(Mitogen-activated protein kinase kinase)”는 MAP2K, MEK 또는 MAPKK로도 불리우는 MAPK(mitogen-activated protein kinase)를 인산화시키는 이중 특이성 키나아제 효소로서, MEK가 억제되면 세포 증식이 차단되고 세포 사멸이 유도된다. MEK 표적항암제는 Cobimetinib, Selumetinib, Trametinib 또는 Binimetinib일 수 있다.

[523] 본 명세서에서, 용어 “KRAS(Kirsten rat sarcoma virus)”는 RAS/MAPK 경로의 일부인 K-Ras라는 단백질을 만드는 유전자로서, 세포의 성장, 분열, 증식, 분화 신호를 지시하는 하도록 지시하는 발암 유전자이다. KRAS 표적항암제는 Sotorasib, Adagrasib, JDQ443 또는 MRTX1133일 수 있다.

[524] 본 명세서에서, 용어 “ERK1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2)” 세포에서 감수분열, 유사분열 및 유사분열 후 기능의 조절을 포함하는 기능에 관여하는 광범위하게 발현되는 단백질 키나아제 세포내 신호 분자로서, ERK 경로의 붕괴는 암에서 흔하게 관찰된다. ERK1/2 표적항암제는 Rineterkib, Ulixertinib (BVD-523) 또는 ERAS-007일 수 있다.

[525] 본 명세서에서, 용어 "HER-2/neu(Human epidermal growth factor receptor 2)는 PI3K/AkT를 활성화를 통해 세포 증식을 조절한다. 전이성 유방암 및 난소암 등에서 과발현 되어 있고 항암제 내성을 유발하는 것으로 알려져 있다. Her2/neu 표적항암제는 Trastuzumab, Afatinib, Lapatinib, Irbinitinib(Tucatinib) 또는 Neratinib 일 수 있다.

[526] 본 명세서에서, 용어 "유비퀴틴(Ubiquitin)"은 다른 단백질에 결합하여 단백질 분해효소인 프로테아좀(Proteasome)에 의한 단백질 분해(Ubiquitin-proteasome system, UPS)를 유도함으로써 세포 항상성을 유지시킨다. 상기 UPS의 비정상적인 발현 또는 활성이 다양한 종양에서 관찰되며, 이들의 억제제는 항암활성을 나타낸다. 예를 들면, 유비퀴틴 E1 효소 표적 억제제는 MLN-7243(TAK-243), PYR-41, MLN4924 등을 포함할 수 있고, MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 억제제로는 RO-5503781(Idasanutlin), MK-8242, SAR-405838, CGM097, DS3032b 등을 포함할 수 있다.

[527] 본 명세서에서, “프로테아좀 억제제”는 단백질을 분해하는 세포 복합체인 프로테아좀의 작용을 차단함으로써 암을 치료할 수 있다. 프로테아좀 억제는 p53 단백질과 같은 세포사멸 촉진 인자의 분해를 방지하여 세포사멸 촉진 경로의 억제에 의존하는 종양 세포에서 프로그램된 세포 사멸을 활성화한다. 프로테아좀 억제제는 Lactacystin, Disulfiram, Epigallocatechin-3-gallate, Marizomib(salinosporamide A), Oprozomib(ONX-0912), Delanzomib(CEP-18770), Epoxomicin, MG132, Beta-hydroxy beta-methylbutyrate, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib 등을 포함할 수 있다.

[528] 본 명세서에서, 용어 "JAK(Janus kinase)"은 세포증식, 세포생존, 세포의 이동 및 면역반응를 조절하는 전사인자인 STAT의 상위 단백질로서, JAK의 억제제는 STAT의 활성 억제를 통해 세포증식을 감소시키고 세포사멸을 유도하는 것으로 알려져있다. JAK는 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2(티로신 키나제 2)를 포함한다. 상기 JAK 표적억제제는 Ruxolitinib, Lestaurtinib 또는 Pacritinib 일 수 있다.

[529] 본 명세서에서, 용어 "ALK(Anaplastic lymphoma kinase, 역형성림프종 키나제)"는 세포증식, 세포의 이동, 혈관신생성을 촉진하고, 세포사멸을 억제하는 신호 전달 메개체로 다양한 암조직에서 과활성 되어있다. ALK 표적억제제는 Alectinib, Lorlatinib 또는 Crizotinib 일 수 있다.

[530] 본 명세서에서, 용어 "Bcl-2"는 세포사를 억제하는 단백질로, 다양한 암조직에서 과발현 또는 과활성 되어 있다. Bcl-2를 표적으로 하는 억제제는 Venetoclax, ABT-737, Navitoclax(ABT-263) 등을 포함할 수 있다.

[531] 본 명세서에서, 용어 "C-Met"은 간세포성장인자(Hepatocyte growth factor, HGF)의 수용체로서, 세포성장, 형성, 운동성, 생존 및 혈관 신생 등에 관련된 신호전달을 활성화한다. C-Met 표적항암제는 Crizotinib, Tepotinib 또는 Cabozantinib 일 수 있다.

[532] 본 명세서에서, 용어 "VR(Vanilloid receptor)는 TRPV(Transient receptor potential vanilloid)로도 알려져 있으며, VR1, VR2, VR3, VR4, VR5 및 VR6 형태로 존재한다. VR은 암 진행 과정에서 각 단계별로 암세포의 증식, 사멸, 이동, 침윤 및 혈관신생을 조절하는 것으로 알려져 있다.

[533] 본 명세서에서, 용어 "c-kit"는 CD117로도 알려져 있으며, 세포생존, 증식 및 분화를 활성화하는 신호 전달을 유도한다. c-kit은 원종양 유전자(proto-oncogene)로 상기 유전자의 과발현 또는 돌연변이는 암 발병과 관련이 있다. c-kit 표적 항암제의 일 구체예는 Imatinib, Dasatinib 또는 Regorafenib 일 수 있다.

[534] 본 명세서에서, 용어 "AXL(Yyrosin-protein kinase receptor UFO)"는 세포표면에 존재하는 티로신 키나아제 수용체로서, 세포증식 및 생존에 관여하는 신호 전달을 매개한다. 항암치료에 있어 항암제 내성에 관여하는 것으로 알려져있다. AXL 표적항암제의 일 구체예는 Bemcentinib 또는 Gilteritinib 일 수 있다.

[535] 본 명세서에서, 용어 "RET(Rearragned during transfection)"는 세포증식, 세포사멸 및 생존에 관여하는 신호를 매개하는 수용체로, RET의 돌연변이는 암발생에

관여하는 것으로 알려져 있다. RET의 표적 억제제는 Selpercatinib 또는 Pralsetinib 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[536] 본 명세서에서, 용어 "BRAF"는 세포증식, 세포주기 조절, 세포생존, 혈관 신생, 세포의 이동 등에 관여하는 MAPK 신호 전달 매개체로서, 암세포에서 유전적 변이가 관찰된다. BRAF를 표적으로 하는 억제제는 Dabrafenib, Encorafenib(LGX818) 또는 Vemurafenib일 수 있다.

[537] 본 명세서에서, 용어 "pan-RAF"는 BRAF, ARAF, CRAF 등의 RAF 계열 물질을 포괄하며, pan-RAF를 표적으로 하는 억제제는 Naporafenib, Belvarafenib 또는 Sorafenib일 수 있다.

[538] 본 명세서에서, 용어 “SHP2(Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2: Src 상동성 영역 2 도메인 함유 포스파타제-2)”는 티로신-프로틴 포스파타제 비-수용체 유형 11(Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11: PTPN11) 또는 프로틴-티로신 포스파타제 1D/2C(Protein-tyrosine phosphatase 1D/2C: PTP-1D/2C)로도 불리우며, 세포 성장, 분화, 유사분열 주기 및 발암성 형질전환을 비롯한 다양한 세포 과정을 조절하는 신호 분자로 알려져 있다. 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 폐암, 대장암 등에서 SHP2 돌연변이의 활성화가 발견된다. SHP2를 표적으로 하는 억제제는 예를 들어, PF-07284892, RMC-4630(SHP2-IN-7) 또는 Batoprotafib(TNO155)을 포함할 수 있다.

[539] 본 명세서에서, 용어 "SRC(Proto-oncogene tyrosine-protein kinase: 원발암유전자 티로신-단백질 키나아제)"는 c-Src로도 알려져 있는 비수용체 티로신 키나아제 단백질로서, 배아 발달과 세포 성장을 조절하며 이의 활성 수준 상승은 암 진행과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. SRC 억제제는 예를 들면, Dasatinib 또는 Bosutinib일 수 있다.

[540] 본 명세서에서, 용어 "LCK(Lymphocyte-specific protein tyrosine Kinase: 림프구-특이 단백질 티로신 키나아제)"는 SFK(Src 키나아제 계열)에 속하며 T 세포 수용체 신호 전달을 활성화시킨다. LCK의 돌연변이 및 기능 장애는 T 세포 활성화를 저해하며, 암, 천식, 당뇨병 1, 류마티스 관절염, 건선, 전신성 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 대장염) 등은 LCK의 과발현과 관련된 것으로 알려져 있다. LCK를 표적으로 하는 억제제는 예를 들어, WH-4-023일 수 있다.

[541] 본 명세서에서, 용어 "PARP(Poly[ADP-ribose]polymerase)"는 핵에서 손상된 DNA를 인지해 활성화된 후 DNA 수선 관련 단백질을 활성화시키는 단백질이다. PARP 표적억제제는 암세포의 DNA 수선을 저해하여 암세포의 증식을 억제한다. 상기 PARP 표적억제제의 일 구체예는 Olaparib, Talazoparib, Niraparib 또는 Rucaparib 일 수 있다.

[542] 본 명세서에서, 용어 "DNA 메틸 전이효소(DNA methyltransferase, DNMT)"는 DNA를 감고 있는 히스톤 단백질에 메틸기를 붙이는 효소로, 상기 과정을 통해 유전자의 발현이 억제된다. 상기 DMNT 표적억제제는 암 억제 유전자 과메틸화

를 저해해 암 억제 유전자의 정상적 발현을 유도함으로써 항암활성을 나타낸다. DNMT 표적억제제의 일 구체예는 Azacitidine, Decitabine, Guadecitabine 일 수 있다.

[543] 본 명세서에서, 용어 "CDK(Cyclin dependent kinase) 4/6"는 세포주기를 조절하여 세포 성장을 촉진시키는 단백질로서, 다양한 악성 종양의 발생 및 진행 단계에서 과활성 되어있다. CDK4/6 표적억제제는 암세포의 세포주기를 저해하여 세포 증식을 억제하고 세포사멸을 유도함으로써 항암 활성을 나타낸다. CDK4/6 표적억제제는 Abemaciclib(LY2835219), Ribociclib 또는 Palbociclib 일 수 있다.

[544] 본 명세서에서, “Aurora 키나제”는 세포 증식에 필수적인 세린/트레오닌 키나제로서 분열하는 세포가 유전 물질을 딸 세포에 분배하도록 돕는 포스포트랜스퍼라제 효소이다. Aurora 키나제는 염색 분체 분리를 제어함으로써 세포 분열에서 중요한 역할을 하며, 분리의 결함은 종양 형성을 유발할 수 있다. Aurora A(Aurora 2)는 유사분열 전기 동안 기능하며 중심체(진핵 세포의 미세소관 구성 센터)의 올바른 복제 및 분리에 관여한다. Aurora B(Aurora 1)는 유사분열 방추를 동원체에 부착하는 역할을 한다. Aurora C(AURKC)는 생식세포에서 작용한다. Aurora A 표적 억제제는 MK-5108, Hesperadin, LY3295668 등을 포함할 수 있다. pan-Aurora 표적 억제제는 Danusertib, AMG-900, Reversine, Tozasertib(VX-680) 등을 포함할 수 있다.

[545] 본 명세서에서, “WEE1”은 유사분열(Mitosis) 억제제 단백질 키나제 Wee1로도 불리우는 Ser/Thr 단백질 키나제 계열에 속하는 96 kDa의 핵 키나제이다. 유사분열 촉진 인자(MPF)는 DNA 손상으로 인한 세포사멸을 조절하는데, WEE1에 의한 MPF의 음성 조절은 비정상적인 유사분열을 유발하여 DNA 손상으로 인한 세포사멸에 대한 저항성을 유발한다. WEE1 표적 억제제는 WEE1을 조절하여 암세포에서 DNA 손상으로 인한 세포사멸에 대한 민감도를 감소시킬 수 있다. WEE1 표적 억제제는 MK-1775(Adavosertib), Azenosertib(ZN-C3), ZNL-02-096 등을 포함할 수 있다.

[546] 본 명세서에서, “PKMYT1(단백질 키나제, 막관련 티로신/트레오닌 1)”은 Wee1 단백질 키나제 계열에 속하며, CDK1 인산화의 조절인자로서 CCNE1 증폭의 함성 치사를 통한 특정 유형의 DNA 손상 반응 암 치료를 위한 강력한 치료 표적이다. PKMYT1 표적 억제제는 RP-6306, GSK-1520489A 등을 포함할 수 있다.

[547] 본 명세서에서, “HSP90(열 충격 단백질 90)”은 다른 단백질이 적절하게 접히도록 돕고 열 스트레스로부터 단백질을 안정화시키며, 단백질 분해를 돕는 샤페론 단백질로서, 종양 성장에 필요한 다수의 단백질을 안정화시켜 항암 효능을 나타낼 수 있다. HSP90 억제제는 BIIB021, BIIB028, MPC-3100, PU-H71, Debio093, SNX-5422, AUY922 등을 포함할 수 있다.

[548] 본 명세서에서, “A3AR(아데노신 A3 수용체; ADORA3)”는 Gi/Gq에 결합하고 다양한 세포내 신호전달 경로 및 생리학적 기능에 관여하는 G 단백질 결합 수용체로서 병리학적 인간 세포에서 과발현되며, 세포 증식과 세포사멸을 중재할 수

있다. A3AR 표적 치료제는 Reversine, KF-26777, MRS-545, CAY10498 등을 포함할 수 있다.

[549] 본 명세서에서, “EZH2(제스트 동족체 2 강화제)”는 EZH2 유전자에 의해 암호화된 히스톤-리신 N-메틸트랜스퍼라제 효소로, 히스톤 메틸화와 궁극적으로는 전사 억제에 참여한다. EZH2는 암세포의 분열과 증식을 돕기 때문에 항암치료의 매력적인 표적이며, 유방암, 전립선암, 방광암, 자궁암, 신장암은 물론 흑색종과 림프종을 포함한 광범위한 암에서 건강한 세포보다 더 많은 양이 발견된다. EZH2 표적 억제제는 DZNep, EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, Tazemetostat, Sinefungin, 등을 포함할 수 있다.

[550] 본 명세서에서, “ARID1A(AT-풍부 인터렉티브 도메인 함유 단백질 1A)”는 SWI/SNF 계열의 구성원으로, 헬리카제 및 ATPase 활성을 가지며 해당 유전자 주변의 염색질 구조를 변경하여 특정 유전자의 전사를 조절한다. ARID 도메인은 베타-글로빈 유전자좌에서 SWI/SNF 복합체에 의해 인식되는 것으로 알려진 AT 풍부 DNA 서열에 특이적으로 결합할 수 있는 DNA 결합 도메인이고, 단백질의 C-말단은 글루코코르티코이드 수용체 의존성 전사 활성화를 자극할 수 있다. 이 유전자는 위암, 난소 투명 세포 암종, 췌장암에서 흔히 돌연변이가 발견된다. EZH2/ARID1A를 표적으로 하는 억제제는 GSK-343 등을 포함할 수 있다.

[551] 본 명세서에서 “SUMOylation”은 작은 유비퀴틴 유사 변형자(SUMO) 폴리펩티드를 표적 단백질의 라이신 잔기에 공유 부착하는 번역 후 변형이다. SUMOylation의 효소 경로는 유비퀴틴화와 매우 유사하며 활성화 효소, 접합 효소, 리가제 및 탈접합 효소를 포함한다. SUMOylation 경로의 조절 장애는 암과 신경계 질환에서 관찰되며, 많은 암에서 SUMO 효소가 상향 조절되고 SUMO 수준은 예후 및 질병 진행과 직접적인 상관관계가 있다. SUMOylation 억제제는 Davidiin, CID9549553, 2-D08 등을 포함할 수 있다.

[552] 본 명세서에서 “Chk1(체크포인트 키나제 1; CHEK1)”은 세린/트레오닌 특이적 단백질 키나제로서 DNA 손상 반응(DDR)과 세포 주기 체크포인트 반응을 조정한다. Chk1의 활성화는 세포 주기 체크포인트의 시작, 세포 주기 정지, DNA 복구 및 세포 사멸을 초래하여 손상된 세포가 세포 주기를 통해 진행하는 것을 방지한다. Chk1은 유방암, 결장암, 간암, 위암, 비인두암 등 수많은 종양에서 과발현되고 Chk1 발현과 종양 등급 및 질병 재발 사이의 양의 상관관계는 Chk1이 종양 성장을 촉진할 수 있음을 시사한다. Chk1 표적 억제제는 SCH-900776, SRA737, V158411, PF-477736, AZD7762, LY2880070(Prexasertib) 등을 포함할 수 있다.

[553] 본 명세서에서, 용어 "ATR(Ataxia telangiectasia mutated (ATM) 및 RAD3 관련 키나아제)”는 소정의 형태의 DNA 손상 (예를 들어, 이중 가닥 파괴 및 복제 스트레스)에 대한 세포 응답에 연루된 단백질 키나아제이다. 정상세포는 DNA 손상 응답(DNA Damage Response; "DDR")으로 칭해지는 이중 가닥 DNA 파괴 및 복제 스트레스에 대한 세포 응답을 조절하는 ATM/ATR 신호전달계를 이용해서 파괴된 DNA를 복구한다. 반면, 다수의 암세포는 DNA 복구 과정에서 ATM

의 결함으로 인해 ATR을 포함하는 DNA 복구 단백질에 대하여 높은 의존도를 나타낸다. ATR 표적 억제제는 Berzosertib(VX-970), Gartisertib(VX-803) 또는 Ceralasertib(AZD6738)일 수 있다.

[554] 본 명세서에서 "HDAC(히스톤 탈아세틸화효소)"는 히스톤 및 비히스톤 단백질의 ε-N-아세틸 리신 아미노산에서 아세틸 그룹을 제거하는 효소이며 히스톤이 DNA를 더욱 단단히 감싸 DNA의 발현을 아세틸화 및 탈아세틸화에 의해 조절한다. HDAC는 HDAC1, HDAC2, HDAC3 등의 클래스 I, HDAC4, HDAC5, HDAC7 등의 클래스 IIA와 같은 하위 그룹을 포함한다. HDAC 억제제는 췌장암, 식도 편평 세포 암종(ESCC), 다발성 골수종, 전립선 암종, 위암, 백혈병, 유방암, 간암, 난소암, 비암, 호지킨 림프종, 신경모세포종 등에 대한 연구에서 항암 효능을 나타낸다. HDAC 표적 억제제는 Panobinostat(LBH589), Entinostat, Mocetinostat, Trichostatin A, CBUD-1001, Abexinostat(PCI-24781, CRA-024781) 등을 포함할 수 있다.

[555] 본 명세서에서 "Akt(단백질 키나제 B: PKB)"는 포도당 대사, 세포사멸, 세포 증식, 전사 및 세포와 같은 여러 세포 과정에서 핵심 역할을 하는 세린/트레오닌-특정 단백질 키나제 세트로서, 종양 세포 생존, 증식 및 침습성과 관련있다. Akt의 활성화는 인간의 암과 종양 세포에서 흔히 관찰되며 종양 세포는 생존을 위해 Akt에 의존한다. Akt 표적 억제제는 VQD-002, Perifosine, Miltefosine, MK-2206, AZD5363, Ipatasertib 등을 포함할 수 있다.

[556] 본 명세서에서 "PLK1(폴로형 키나제 1)"은 세린/트레오닌-단백질 키나아제 1 또는 세린/트레오닌-단백질 키나아제 13(STPK13)으로도 불리우며, 603 개 아미노산으로 구성된 66 kDa의 효소이다. 많은 대장암과 폐암은 K-RAS 돌연변이로 인해 발생하며, PLK1에 의존하는 것으로 알려져 있다. 세포 배양에서 RNA 간섭으로 PLK1 발현이 침묵되면 정상 세포에 해를 끼치지 않고 K-RAS 세포가 선택적으로 사멸될 수 있다. PLK1 표적 억제제는 Volasertib, Rigosertib 등을 포함할 수 있다.

[557] 본 명세서에서, "BET(Bromodomain and extraterminal domain protein)"은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT을 포함하는 아세틸화된 리신 잔기를 인식하는 약 110개의 아미노산 단백질로 구성된 브로모도메인으로서 아세틸화된 라이신 잔기에 의해 전달되는 신호를 변환하고 이를 다양한 정상 또는 비정상 표현형으로 변환한다. 브로모도메인은 조절되지 않은 세포 아세틸롬(acetylome)을 질병 표현형으로 번역하며, BET는 암과 다발성 경화증의 표적이다. BET 표적 억제제는 JQ1, I-BET 151(GSK1210151A), I-BET 762(GSK525762), OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, Olinone, RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645 등을 포함할 수 있다.

[558] 본 명세서에서, "IFG(인슐린 유사 성장 인자)"은 인슐린과 서열 유사성이 높은 단백질로서 세포와 생리적 환경 사이 통신에 관여하며, IGF1/2, IGF-1R, IGF-2R 등을 포함한다. IGF-1은 전립선암과 유방암 세포의 성장을 자극하며 암이나 당

뇨병과 같은 질병에서 IGF가 연관된 것으로 밝혀지고 있다. IGF1/2 또는 IGF-1R 표적 억제제는 NVP-ADW742, Figitumumab, Mecasermin, rhIGF-1, BI 885578 등을 포함할 수 있다.

[559] 본 명세서에서, "PIK(포스파티딜이노시톨 키나제)"는 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 포스파티딜이노시톨 4-키나제(PI4K)로 구성된다. PI3K는 이노시톨 고리의 3-하이드록실 그룹에 있는 포스포이노시티드를 인산화시키 세포 신호 전달에 관여하고 PI4K는 포스파티딜이노시톨(PI)에 작용하여 2차 전달자인 이노시톨-1,4,5-트리스포스페이트를 생산하며, 이들의 이상은 암과 연관된다. PIK 표적 억제제는 Duvelisib, Buparlisib, Copanlisib, Dactolisib, Idelalisib, Parsaclisib, Paxalisib, Taselisib, Zandelisib, Inavolisib 등을 포함할 수 있다.

[560] 본 명세서에서, "CDK9(사이클린 의존성 키나제 9)"는 P-TEFb와 연관된 사이클린 의존성 키나제로서 세포 주기 조절자이다. CDK9는 암의 전사 조절 완화에 종종 관여하는 여러 단백질-단백질 상호 작용 네트워크에 관여한다. CDK9 표적 억제제는 예를 들면, AZD4573, atuveciclib, VIP152, A-1592668, JSH-150, SLS009, AT-7519, Roscovitine 등을 포함할 수 있다.

[561] 본 명세서에서, "DHFR(디하이드로엽산 환원효소)"는 NADPH를 전자 공여체로 사용하여 디하이드로엽산을 테트라히드로엽산으로 환원시키는 효소로서, RNA 폴리머라제 II의 가장 큰 서브유닛의 C-말단 도메인을 인산화함으로써 RNA 폴리머라제 II에 의한 전사 및 기능을 위한 연장 인자인 다중단백질 복합체 TAK/P-TEFb의 구성요소이다. DHFR은 세포 내 테트라하이드로엽산의 수준을 담당하며, DHFR을 억제하여 암 및 박테리아 감염의 특징인 세포의 성장과 증식을 제한할 수 있다. DHFR 표적 억제제는 Methotrexate, Pralatrexate, Pemetrexed, Raltitrexed, Trimetrexate, Nolatrexed, Piritrexim, Talotrexin 등을 포함할 수 있다.

[562] 본 명세서에서, 용어 "STING(Stimulator of Interferon Genes)"은 암세포에서 나오는 DNA 조각들을 인식하는 생체 내 센서로, 인터페론 유전자를 자극시켜 수지상세포와 같은 체내 면역세포를 활성화시킨다. 상기 STING의 작용제(agonist)는 면역 증강효과 및 암혈관신생 억제 효과를 나타내며, 예를 들어, STING agonist는 CDNs, SB11285, DMXAA 등 일 수 있다.

[563] 본 발명의 화학식 I 화합물은 상술한 다른 표적 억제제와 함께 사용되어 표적 억제제의 작용을 강화함으로써, 표적 단백질 또는 유전자의 발현 및 활성을 크게 저해할 수 있다. 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 자체의 항암 효능을 가질 뿐 아니라 상기 표적 억제제의 항암 효능을 향상시킬 수 있다. 따라서, 화합물 1 및 상기 표적 억제제를 함께 사용할 경우 이들을 각각 단독으로 사용하는 경우의 항암 효능의 합보다 우수한 항암 효능을 나타낼 수 있다.

[564] 본 명세서에서, 용어 "항암바이러스 치료제"는 증식이 가능하고 감염력이 있는 바이러스에 암 세포를 타겟팅하는 특정 유전자를 삽입하여 암을 사멸시키는 치료제이다. 상기 항암바이러스 치료제는 Talimogene Laherparepvec일 수 있다.

[565] 본 명세서에서, 용어 "항체 치료제"는 암세포의 특이적 단백질을 항원으로 인식하는 항체를 이용하여 항암효과를 나타내는 치료제이다. 항체치료제는 Cetuximab, Trastuzumab, Emtansine, Emtansine, Rituximab, Ibritumomab, Tositumomab, Brentuximab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Necitumumab, Bevacizumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Ipilimumab 등 일 수 있다.

[566] 본 명세서에서, 용어 "면역세포치료제"는 수지상세포(Dendritic cell), 자연 살해 세포(Natural killer cell), T 세포 등 면역세포를 이용하여 체내의 면역반응을 활성화시켜 항암 효과를 나타내는 치료제이다. 면역세포치료제는 체내 면역세포를 추출해 강화시키거나 유전공학적으로 변형시킨 다음 체내에 다시 주입하여 사용한다. 대표적인 면역세포치료제로 T 수용체 발현 T 세포(T cell receptor-modified T cells, TCR-T), 키메릭 항원 수용체 발현 T 세포(Chimeric antigen receptor-modified T cells, CAR-T) 등이 있다. 구체적으로, Tisagenlecleucel 또는 Axicabtagene Ciloleucel 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[567] 본 명세서에서, 용어 "면역관문 억제제"는 면역세포의 분화, 증식, 활성을 억제하는 면역관문 단백질(Immune checkpoint protein)의 활성을 저해하는 하는 물질로, 암세포가 면역시스템을 회피하는 기능을 발휘하는 것을 막음으로써 암세포를 제거하는 것으로 알려져 있다. 상기 면역관문 억제제는 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-B7-H4 항체, 항-HVEM 항체, 항-TIM3 항체, 항-GAL9 항체, 항-LAG3 항체, 항-VISTA 항체, 항-KIR 항체, 항-BTLA 항체 및 항-TIGIT 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다. 일 구체예로, 상기 면역관문 억제제는 Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Avelumab 및 Durvalumab 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[568] 본 명세서에서, 용어 "ADC(Antibody drug conjugate)"는 항체와 세포 독성 약물을 화학적으로 결합하여 표적 전달을 통해 높은 항암 효과를 보이는 치료제이다. Gemtuzumab-Ozogamicin, Brentuximab-Vedotin, Trastuzumab-Emtansine, Inotuzumab-Ozogamicin 및 Eribulin-Mesylate 등 일 수 있다.

[569] 상기 항암제는 하나 이상의 항암제를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 2개의 항암제와 함께 상용될 수 있다. 예를 들면, 화학 항암제 및 표적항암제; 화학 항암제 및 항암 바이러스; 표적 항암제 및 항체 치료제; 화학 항암제 및 세포 치료제; 및 화학 항암제 및 면역관문 억제제일 수 있다. 또한, 표적항암제 및 항암 바이러스; 표적 항암제 및 항체 치료제; 표적 항암제 및 세포치료제; 표적항암제 및 면역관문 억제제일 수 있다. 또한, 항암 바이러스 및 항체 치료제; 항암 바이러스 및 세포 치료제; 및 항암 바이러스 및 면역관문 억제제 일 수 있다. 또한, 항체 치료제 및 세포 치료제; 및 항체 치료제 및 면역관문 억제제일 수 있다.

[570] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 3개의 항암제와 함께 사용될 수 있다. 상기 2개의 항암제에 상이한 항암제를 추가로 더 포함하여 사용될 수 있다.

[571] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 4개의 항암제와 함께 사용될 수 있다. 상기 3개의 항암제에 상이한 항암제를 추가로 더 포함하여 사용될 수 있다.

[572] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 5개의 항암제와 함께 사용될 수 있다. 상기 4개의 항암제에 상이한 항암제를 추가로 더 포함하여 사용될 수 있다.

[573] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 6개의 항암제와 함께 사용될 수 있다.

[574] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 항암 백신과 병행하여 이용할 수 있다.

[575] 본 명세서에서, 용어 "항암 백신"은 암세포가 지니는 암특이항원(tumor-specific antigen; TSA)을 암환자에게 투여하여 면역시스템을 활성화시킴으로써 생체 내 면역기능을 강화하여 암세포를 제거하는 능동적 면역치료법이다. 항암 백신은 항원의 종류 및 항원 전달방법에 따라 DNA 백신, peptide 백신, 세포 백신 등이 있으며, 현재 항원을 도입시켜 개발하는 세포 백신 및 DNA 백신이 대표적으로 개발되고 있다.

[576] 상기 화합물, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 항암제 및 항암 백신과 병행하여 이용할 수 있다. 여기서, 상기 화합물 및 항암제는 상술한 바와 동일하다.

[577]

[578] <u>의약적 용도, 약학적 조성물 및 투여방법</u>

[579] 상기 화학식 1 또는 상기 화학식 I의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료용으로 사용된다. 상기 화학식 I의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같다.

[580] 본 명세서에서 용어, "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

[581] 본 명세서에서 용어, "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것 즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막는 것, 또는 질환을 개선시키는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는

것 즉, 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것, 예컨대 질환 중증도를 감소시키는 것을 말한다.

[582] 상기 SOS1 매개된 질환은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 억제함으로써 예방 또는 치료 가능한 질환을 포함할 수 있다. SOS1 매개된 질환은 SOS1 및/또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성과 관련된 질환을 포함할 수 있다. SOS1 매개된 질환은 예를 들어 암일 수 있다. 상기 암은 예를 들어 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 또는 육종일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 암은 췌장암, 폐암 (예컨대, 비소세포폐암), 담관암 또는 결장직장암일 수 있다.

[583] 상기 암은 예를 들어 RAS 패밀리 및 MAPK 신호 전달 경로에 의존적인 암일 수 있다. 이러한 암은 예컨대, KRAS, NRAS, HRAS, 수용체 티로신 키나제 (예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), GAP (예컨대 NF1) 및 SOS1와 같은 RAS 패밀리 및 MAPK 신호 전달 경로에서 단백질 또는 유전자의 돌연변이, 유전자 증폭 및/또는 과발현(예컨대 RAF, MEK의 돌연변이, 증폭 또는 과발현)을 나타내는 암을 포함할 수 있다. 또한, 상기 암은 RAC1 의존적 암일 수 있다.

[584] SOS1 매개된 질환은 예를 들어, RAS 패밀리 단백질 경로 조절 이상과 관련된 질환, 즉 RAS병증(RASopathy)일 수 있다. 상기 RAS병증은 신경섬유종증 1형(Neurofibromatosis type 1, NF1), 누난 증후군(Noonan Syndrome), 다발성 흑자를 갖는 누난 증후군(Noonan Syndrome with Multiple Lentigines(NSML), 레오파드 증후군으로도 불리움), 모세관 기형-뇌동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome, CM-AVM), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome), CFC 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레기우스 증후군(Legius Syndrome, NF1-유사 증후군이라고도 함) 또는 유전성 치은 섬유증(Hereditary gingival fibromatosis)을 포함할 수 있다.

[585] 일 실시예에 따르면, 화학식 I의 화합물은 SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 억제하여, SOS1 또는 RAS 패밀리 단백질의 비정상적인 활성, 또는 RAS 패밀리 단백질의 경로 조절 이상과 관련된 질환을 치료하는데 사용할 수 있다.

[586] 암 치료에 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 항암 요법, 예컨대, 방사선 치료, 탁산 유도체(예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀), 백금 화합물(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴), 항대사물질(예컨대, 5-FU, 젬시타빈, 시타라빈, 6-티오구아닌), CDK4/6 억제제(예컨대, 아베마시클립, 팔보시클립), 면역요법제(예컨대, 항 CTLA4 항체, 항 PD1 항체), 신생혈관 형성 억제제(예컨대, 베바시주맙, 닌테다닙, 레고라페닙), 토포이소머라제 억제제(예컨대, 이리노테칸,

SN-38, 독소루비신), ERK 억제제(예컨대, 울릭세르티닙, 리네테르킵), MDM2 억제제(예컨대, 알리조마들린), PARP 억제제(니라파립), MCL-1 억제제, mTOR 억제제(예컨대, 라파마이신, 템시롤리무스, INK-128(사파니서팁), 에버롤리무스), BET 억제제(JQ1), CDK9 억제제(예컨대, AT-7519), IGF1/2 또는 IGF1-R 억제제(NVP-ADW742), PIK 억제제(두벨리십), EGFR 억제제(예컨대, 아파티닙, 오시머티닙, 세툭시맙, 레이저티닙, 게피티닙, 네라티닙), ErbB2(HER2) 억제제(예컨대, 트라스투주맙, 이르비니티닙, 네라티닙), ALK 억제제(예컨대, 크리조티닙, 알렉티닙), MEK 억제제(예컨대, 트라메티닙, 코비메티닙), BCR-ABL 억제제(예컨대, 이마티닙, 닐로티닙, 다사티닙), FGFR1, FGFR2 또는 FGFR3 억제제(예컨대, 닌테다닙), ROS1 억제제(예컨대, 크리조티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙), c-MET 억제제(예컨대, 테포티닙), AXL 억제제(예컨대, 벰센티닙), NTRK1 억제제(예컨대, 레포트렉티닙), RET 억제제(예컨대, 프랄세티닙), KRAS G12C 억제제(예컨대, 소토라십, 아다그라십, 트라메티닙, JDQ443), KRAS G12D 억제제(예컨대, MRTX1133), SHP2 억제제(예컨대, TNO155), mutBRAF 억제제(예컨대, 다브라페닙), PI3K 억제제(예컨대, 알펠리십, 아피톨리십), Aurora A 억제제(예컨대, MK-5108), pan Aurora 억제제(예컨대, 다누세르팁, AMG-900, 리버신), BTK 억제제(예컨대, 이브루티닙), Wee1 억제제(예컨대, MK-1775), DHFR 억제제(예컨대, 메토트렉세이트), HSP90 억제제(예컨대, BIIB021), A3AR 길항제(예컨대, 리버신), 유비퀴틴 E1 효소 억제제(예컨대, MLN-7243), Bcl-2 억제제(예컨대, ABT-737), EZH2 억제제(예컨대, GSK-343), ARID1A 억제제(예컨대, GSK-343), SUMOylation 억제제(예컨대, 2-D08), Chk1 억제제(예컨대, SCH-900776), HDAC 억제제(예컨대, 엔티노스탯), JAK1/2 억제제(예컨대, 룩솔리티닙), Proteasome 억제제(예컨대, 카르필조밉), Akt 억제제(예컨대, 이파타세르팁), GR 억제제(예컨대, 프레드니솔론), PLK1 억제제(예컨대, 볼라세르팁) 또는 pan-RAF 억제제(예컨대, 소라페닙) 등과 병용하여 투여할 수 있다.

[587] 본 발명의 화학식 I 화합물은 상술한 다른 항암 요법과 함께 사용되어 항암 요법의 작용을 강화함으로써, 표적 단백질 또는 유전자의 발현 및 활성을 크게 저해할 수 있다. 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 자체의 항암 효능을 가질 뿐 아니라 상기 표적 억제제의 항암 효능을 향상시킬 수 있다. 따라서, 화합물 1 및 상기 항암 요법을 함께 사용할 경우 이들을 각각 단독으로 사용하는 경우의 항암 효능의 합보다 우수한 항암 효능을 나타낼 수 있다.

[588] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 통상적인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캅셀제, 시럽, 에멀젼, 마이크로에멀젼 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 단일 조성물 또는 별도의 조성물일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 일 양상에 따른 화합물, 입체이성질체,

용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 약학적 조성물의 유효 성분으로 포함한다.

[589] 상기 약학적 조성물이 경구 제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가제 또는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 덱스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 첨가제 또는 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

[590] 상기 약학적 조성물의 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절하 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다. 관련 기술 분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료효과를 달성하는데 요구되는 것보다 낮은 수준에서 출발하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[591] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 유효 성분으로서 치료적 유효량의 일 구체예에 따른 화합물 중 적어도 하나를 단독으로, 또는 제약 담체와의 조합으로 포함하는 제약 조성물을 그의 범주내에 포함한다. 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 유익하거나 원하는 임상 결과를 가져오기에 충분한 양, 예컨대, 질환의 진행을 경감, 개선, 안정화, 역전, 둔화 또는 지연시키기에 충분한 양을 의미한다.

[592] 임의로, 일 실시예에 따른 화합물은 단독으로, 다른 구체예에 따른 화합물과 조합으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제들, 예를 들어 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 병용 투여될 수 있다. 상기 병용 투여될 수 있는 항암제의 예는 전술한 바와 같다.

[593]

[594] 다른 양상은 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[595] 상기 방법에 대한 설명에서 언급된 용어 또는 요소 중 앞서 언급된 것과 동일한 것은 전술한 바와 같다.

[596] 상기 투여는 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절하 가감될 수 있다.

[597] 본 명세서에서 용어, "개체"는 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[598]

[599] 다른 양상은 SOS1 매개된 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 의약적 용도; 또는 SOS1 매개된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 상기 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[600] 상기 방법 또는 용도에 대한 설명에서 언급된 용어 또는 요소 중 이미 언급된 것과 동일한 것은 전술한 바와 같다.

발명의 효과

[601] 화학식 I의 화합물, 이의 용매화물, 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염은 SOS1에 대해 유효한 억제 활성을 가지며, 구체적으로, SOS1과 RAS 패밀리 단백질, 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해한다. 또한, 다른 항암제와 병용 투여 시 폐암, 췌장암, 위암 및 대장암 세포의 성장 억제에 있어서 시너지 효과를 발휘한다. 따라서, 상기 신규 화합물 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 약학 조성물은 암 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[602] 도 1은 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 INK-128 단독 투여 또는 INK-128과 실시예 295 화합물의 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[603] 도 2는 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 Sotorasib 단독 투여 또는 Sotorasib과 실시예 295 화합물의 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[604] 도 3은 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 실시예의 화합물들 및 Sotorasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[605] 도 4는 췌장암 세포 MIA PaCa-2에 대하여 실시예의 화합물들 및 Sotorasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[606] 도 5는 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 실시예의 화합물들 및 Adagrasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[607] 도 6은 췌장암 세포 MIA PaCa-2에 대하여 실시예의 화합물들 및 Adagrasib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다

[608] 도 7 및 도 8은 폐암 세포 NCI-H358에 대하여 실시예의 화합물들 및 Trametinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[609] 도 9 및 도 10은 위암 세포 SNU1에 대하여 실시예의 화합물들 및 Trametinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[610] 도 11 및 도 12는 대장암 세포 SW480에 대하여 실시예의 화합물들 및 Trametinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[611] 도 13은 폐암 세포 H1975에 대하여 실시예의 화합물들 및 Osimertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[612] 도 14는 폐암 세포 HCC827에 대하여 실시예의 화합물들 및 Osimertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[613] 도 15는 폐암 세포 H1975에 대하여 실시예의 화합물들 및 Lazertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[614] 도 16은 폐암 세포 HCC827에 대하여 실시예의 화합물들 및 Lazertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[615] 도 17은 PIK3CA 돌연변이 유방암 세포 MCF7에 대하여 실시예의 화합물 및 Alpelisib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[616] 도 18은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 JDQ443의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[617] 도 19는 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 TNO155의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[618] 도 20은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Cisplatin의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[619] 도 21은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Rineterkib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[620] 도 22는 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Ulixertinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[621] 도 23은 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Pralsetinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[622] 도 24는 KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포 H358에 대하여 실시예의 화합물 및 Repotrectinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[623] 도 25는 c-Met 과발현 위암 세포 SNU-5에 대하여 실시예의 화합물 및 Tepotinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[624] 도 26은 AXL 발현이 높은 폐암 세포 PC-9에 대하여 실시예의 화합물 및 Bemcentinib의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[625] 도 27은 KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포 A549에 대하여 실시예의 화합물 및 Alrizomadlin의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[626] 도 28은 KRAS G13D 변이형을 갖는 대장암 세포 LoVo에 대하여 실시예의 화합물 및 Everolimus의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[627] 도 29는 KRAS G12D 변이형을 갖는 폐암 세포 AsPC-1에 대하여 실시예의 화합물 및 MRTX1133의 단독 또는 병용 투여에 따른 세포 생존성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[628] 도 30a 내지 도 30c는 SynergyScreen을 이용하여 폐암 세포 H358에 대한 실시예 화합물의 병용 투여 시너지를 평가한 결과 그래프이다.

[629] 도 31a 내지 도 31c는 SynergyScreen을 이용하여 폐암 세포 H358에 대한 실시예 화합물의 병용 투여 시너지를 평가한 결과 그래프이다.

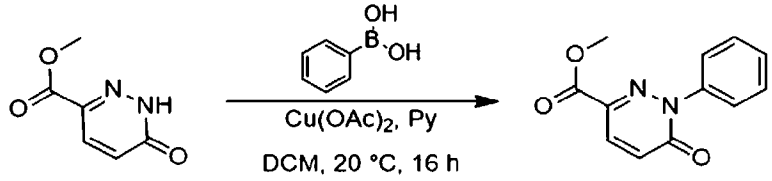
발명의 실시를 위한 형태

[630] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[631] **[제조예]**

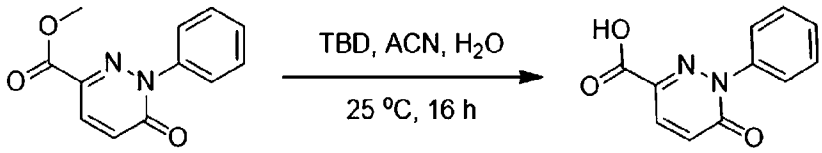
[632] **제조예 1: 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산**

[633] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[634] 

[635] DCM (10 mL) 중의 페닐보론산 (380 mg, 3.1 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (504 mg), $Cu(OAc)_2$ (113 mg, 623 μmol), 피리딘 (1.6 g, 19.8 mmol) 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (21% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (450 mg, 62.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 231.0 $[M+H]^+$.

[636] 단계 2: 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성

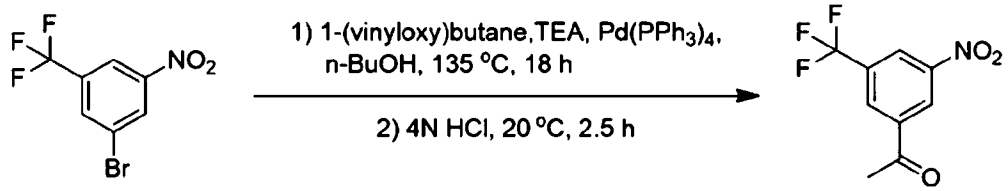
[637] 

Intermediate A

[638] ACN (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (450 mg, 2.0 mmol) 용액에 3,4,6,7,8,9-헥사하이드로-2H-피리미도[1,2-a]피리미딘 (544 mg, 3.9 mmol)을 첨가하고, 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하고, 물 (20 mL)을 첨가하고 1N HCl 수용액으로 산성화(pH = 2.0)한 후, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 중간체 A (410 mg, 조생성물, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz,1H), 7.52 (m, 5H), 7.13(d, J = 10.0 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 217.0 $[M+H]^+$.

[639] **제조예 2: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민**

[640] 단계 1: 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

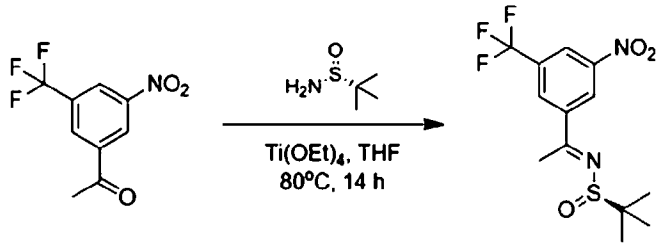
[641] 

[642] 1-비닐옥시부탄 (74.2 g, 741 mmol) 및 TEA (11.2 g, 111 mmol)를 n-BuOH (200 mL) 중의 1-브로모-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (20.0 g, 74.1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (4.3 g, 3.7 mmol)의 혼합물에 점적하고, 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 135 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4N HCl 용액 (120 mL) 및 THF (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (600 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염

수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 3% EtOAc)로 정제하여 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (20.45 g, 47.37% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 2.75 (s, 3H).

[643] 단계 2: (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설핀아미드의 합성

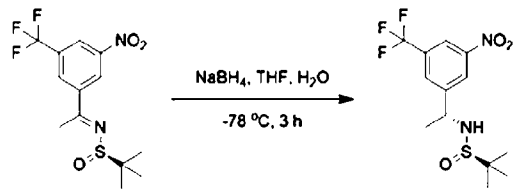
[644]



[645] THF (200 mL) 중의 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에타논 (20.5 g, 87.7 mmol) 용액에 $Ti(OEt)_4$ (50.0 g, 219 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (13.8 g, 114 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 80 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 얼음물 (300 mL)로 퀜칭시키고, 침전물을 EtOAc (500 mL)에 용해시키고 여과하였다. 유기층을 진공에서 농축하여 잔사를 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (15-20% EtOAc in PE)로 정제하여 (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설핀아미드 (20.4 g, 69.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 337.0 $[M+H]^+$.

[646] 단계 3: (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드의 합성

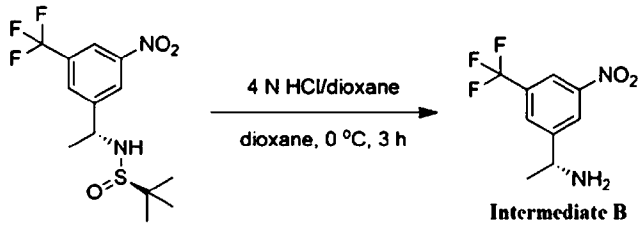
[647]



[648] THF (200 mL) 및 H_2O (4 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설핀아미드 (20.4 g, 60.5 mmol) 용액에 $NaBH_4$ (1.6 g, 42.4 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 -78°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (150 mL)으로 퀜칭시킨 후, EtOAc (100 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모으고 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 95:5 비율의 2개의 부분입체이성질체(diastereomer)를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 주요 생성물인 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-

(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (14.3 g, 69.9% 수율, >99% ee)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 339.0 $[M+H]^+$.

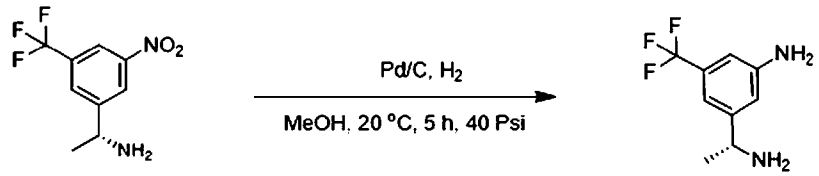
[649] 단계 4: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[650] 

Intermediate B

[651] 디옥산 (50 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (14.3 g, 42.3 mmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 용액 (50 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 0°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하고, 20°C에서 20분 동안 MTBE (200 mL)로 연화(trituration)시킨 후, 혼합물을 여과하여 중간체 B (8.4 g, 73.4% 수율)의 HCl 염을 오프 화이트색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (br s, 3H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 4.75 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 235.1 $[M+H]^+$.

[652] **제조예 3: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아닐린**

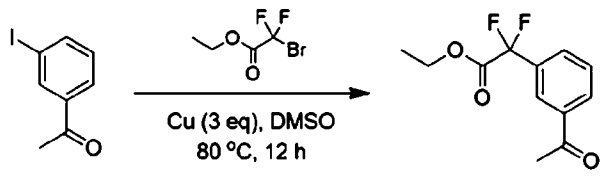
[653] 

Intermediate B Intermediate C

[654] MeOH (30 mL) 중의 중간체 B (3.00g, 11.09 mmol, HCl염) 용액에 Pd/C (600 mg, 10% 순도)를 첨가하고, H_2 (40 Psi) 하에 5시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 중간체 C(2.5 g, 93.72% 수율, HCl 염)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (brs, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (brd, J = 5.2 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.44-4.24 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 205.0 $[M+H]^+$.

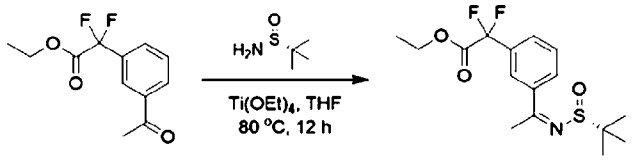
[655] **제조예 4: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-디플루오로에탄올**

[656] 단계 1: 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[657] 

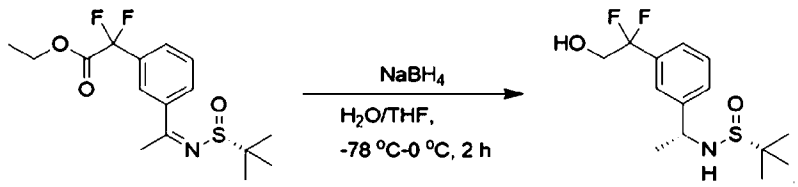
[658] DMSO (50 mL) 중의 1-(3-요오도페닐)에탄온 (5.0 g, 20.32 mmol)의 용액에 Cu (3.87 g, 60.96 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (12.37 g, 60.96 mmol)을 첨가하고, N_2 하의 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 무색 오일의 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (2.93 g, 52.38% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 243.0 $[M+H]^+$.

[659] 단계 2: 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[660] 

[661] THF (30 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (2.93 g, 12.10 mmol)용액에 $Ti(OEt)_4$ (6.90 g, 30.24 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (1.91 g, 15.73 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 얼음물 (80 mL)로 퀜칭시키고, 침전물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 여과하였다. 유기층을 진공에서 농축하여 잔사를 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (3.0g, 63.90% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.34 (s, 12H); LC/MS (ESI) m/z = 346.0 $[M+H]^+$.

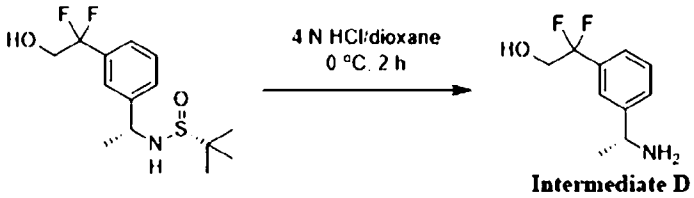
[662] 단계 3: (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[663] 

[664] THF (10 mL) 중의 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (1 g, 2.90 mmol) 용액에 -78°C에서 $NaBH_4$ (240.97 mg, 6.37 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 20°C에서 NH_4Cl 포화 수용액 (40 mL) 용액으로 퀜칭하고, EtOAc (30 mL)로

희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 약 3:1의 비율로 생성된 부분입체이성질체를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (22% EtOAc in petroleum ether)로 1차 정제하여 생성물을 수득하였다. 생성물은 prep-HPLC (Xtimate C18 150*40 mm*10 μM, 이동상: [물 (NH_3H_2O)-ACN]; B%: 25%-55%, 10분)를 이용하여 주요 생성물을 분리한 후, CH_3CN을 감압 하에서 제거하고 남은 용매를 동결건조로 제거하여 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (613 mg, 46.17% 수율, 99.90% 순도, 94.9% ee)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.95 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 306.3 $[M+H]^+$.

[665] 단계 4: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

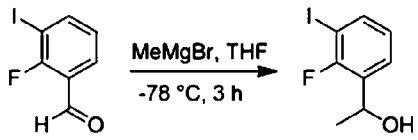
[666] 

Intermediate D

[667] 디옥산 (5 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (613 mg , 2.01 mmol) 용액에 4N HCl/디옥산 용액 (5 mL)을 첨가하고 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 D (400 mg, 미정제)를 담황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 202.0 $[M+H]^+$.

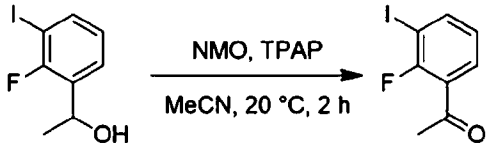
[668] **제조예 5: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올**

[669] 단계 1: 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올의 합성

[670] 

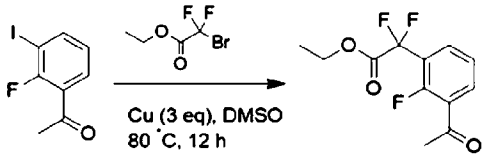
[671] THF (40 mL) 중의 2-플루오로-3-요오도-벤즈알데히드 (4.0 g, 16.00 mmol)의 용액에 MeMgBr (3 M, 8.00 mL)를 -78°C에서 적가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액 (50 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (7% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (4.45 g, 83.63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[672] 단계 2: 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄온의 합성

[673] 

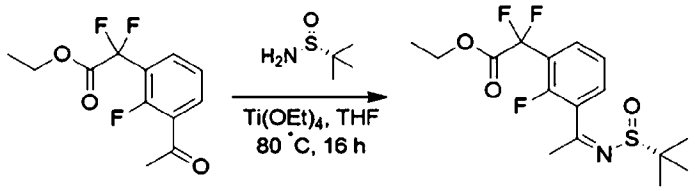
[674] MeCN (50 mL)에 중의 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄올 (4.45 g, 16.73 mmol) 용액에 TPAP (587.80 mg, 1.67 mmol) 및 NMO (2.94 g, 25.09 mmol)를 첨가하고, 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 조생성물을 수득한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄온 (3.8 g, 12.95 mmol, 77.44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.97-7.88 (m, 1H), 7.85-7.78 (dm, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[675] 단계 3: 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[676] 

[677] DMSO (30 mL) 중의 1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에탄온 (3.0 g, 11.36 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.92 g, 34.09 mmol, 4.38 mL) 용액에 Cu (2.17 g, 34.09 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.8 g, 56.05% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 261.0 $[M+H]^+$.

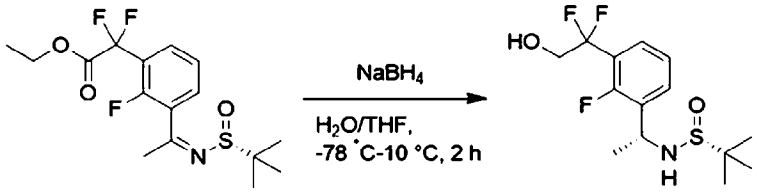
[678] 단계 4: 에틸 2-[3-[[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[679] 

[680] THF (20 mL) 중의 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.8 g, 6.92 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (1.26 g, 10.38 mmol) 용액에 $Ti(OEt)_4$ (4.73 g, 20.75 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)에 붓고 여과하고 여액을 EtOAc

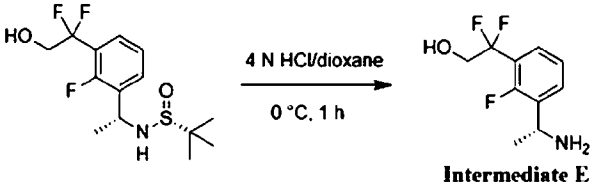
로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 2-[3-[[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (1.9 g, 74.09% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.86-7.72 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 364.0 $[M+H]^+$.

[681] 단계 5: (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[682] 

[683] THF (10 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중의 에틸 2-[3-[[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (900 mg, 2.48 mmol) 용액에 -78°C에서 $NaBH_4$ (210 mg, 5.55 mmol)를 첨가하고, 10°C로 천천히 가온한 다음 10°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(30 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in petroleum ether)로 1차 정제한 다음, 2개의 부분입체이성질체(약 3:1 비율)를 prep-HPLC (Xtimate C18150*40mm*10um, 이동상: [물 (NH_3H_2O)-ACN]; B % : 25%-55%, 10분)을 이용하여 분리 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 주요 생성물인 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (440 mg, 50.90% 수율, 92.65% 순도, >99% ee)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 324.3 $[M+H]^+$.

[684] 단계 6: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

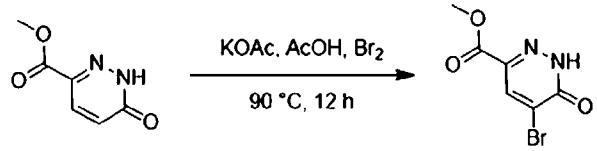
[685] 

Intermediate E

[686] 디옥산 (4 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (440 mg, 1.36 mmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 (2 mL)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 E (347 mg, 100% 수율, HCl 염)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 220.0 $[M+H]^+$.

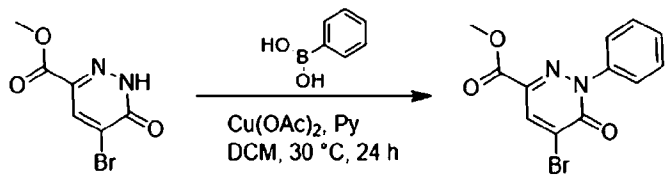
[687] **제조예 6: 메틸 5-브로모-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트**

[688] 단계 1: 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[689] 

[690] AcOH (60 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.0g, 19.46 mmol)의 용액에 KOAc (6.69g, 68.13 mmol) 및 Br_2 (6.84g, 42.82 mmol, 2.21 mL)를 첨가하고, 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHSO_3$ 수용액 (500 mL, 3 mol/L)을 첨가하여 퀜칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.0g, 54.24% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.94 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 232.9 $[M+H]^+$.

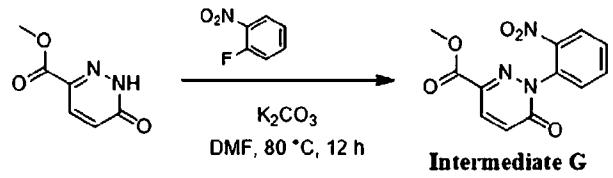
[691] 단계 2: 메틸 5-브로모-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[692] 

Intermediate F

[693] DCM (40 mL) 중 메틸 5-브로모-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.00g, 12.87 mmol) 및 페닐보론산 (2.35g, 19.31 mmol)의 용액에 피리딘 (6.62g, 83.68 mmol) 및 $Cu(OAc)_2$ (1.17g, 6.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하여, 조합한 유기층을 염수로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(15% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 F (2.5g, 57.43% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 309.0 $[M+H]^+$.

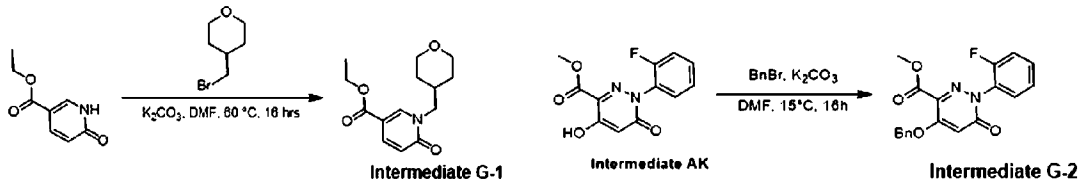
[694] **제조예 7: 메틸 1-(2-니트로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트**

[695] 

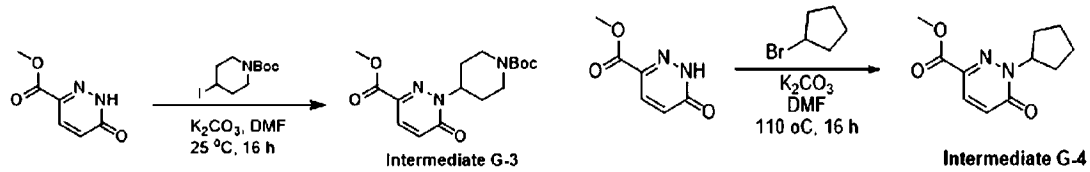
Intermediate G

[696] DMF (10 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (1g, 6.49 mmol), 1-플루오로-2-니트로-벤젠(1.10g, 7.79 mmol), K_2CO_3 (1.35g, 9.73 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (40% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 G (1.2 g, 57.34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 275.9 $[M+H]^+$).

[697] 또한, 중간체 G와 유사한 방법으로 하기 중간체 G-1 내지 G-4를 제조하였다.

[698] 

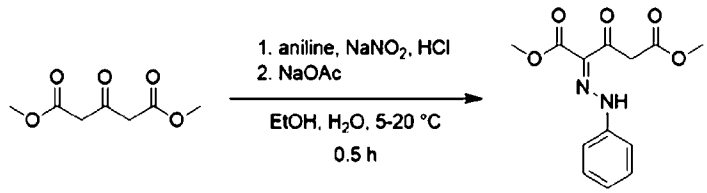
Intermediate G-1 Intermediate AK Intermediate G-2

[699] 

Intermediate G-3 Intermediate G-4

[700] **제조예 8: 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트**

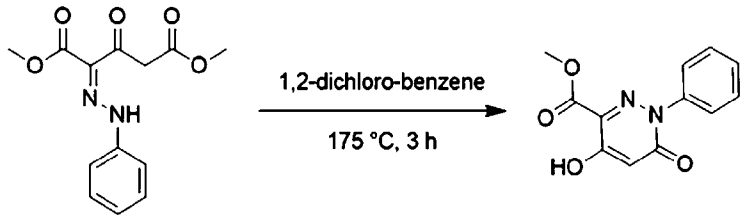
[701] 단계 1: 디메틸 3-옥소-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트의 합성

[702] 

[703] HCl (10.20g, 100.71 mmol, 10 mL, 36% 순도), 증류수 (20 mL) 및 아닐린 (1.86g, 19.98 mmol, 1.82 mL)의 혼합물을 5°C에서 증류수 (15 mL) 중의 $NaNO_2$ (1.38g, 19.98 mmol) 용액으로 처리하였다. 용액을 EtOH (12 mL) 중의 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(3.48g, 19.98 mmol, 2.88 mL) 및 증류수 (40 mL) 중의 NaOAc(12g, 146.28 mmol)의 혼합물에 붓고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 디메틸 3-옥소-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트 (5.5g, 89.02% 수율)를 황색 오일로

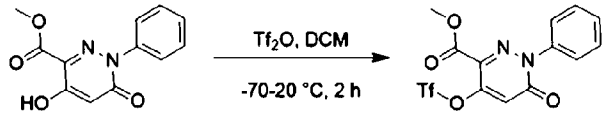
서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

[704] 단계 2: 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐피리다진-3-카복실레이트의 합성

[705] 

[706] 1,2-디클로로벤젠 (50 mL) 중 디메틸 3-옥소-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트 (5.30g, 19.05 mmol)의 용액을 175°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(35% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (2.6g, 52.67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.10-10.54 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 3.88-3.78 (m, 3H).

[707] 단계 3: 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트의 합성

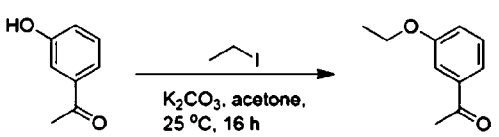
[708] 

Intermediate H

[709] -70°C에서 DCM (4 mL) 중 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 812.29 μmol)의 용액에 DCM (10 mL) 중의 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (Tf_2O, 297.93 mg, 1.06 mmol, 174.23 uL)을 적가하고 혼합물을 20° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출한 다음, 조합한 유기층을 염수로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (12% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 H (220 mg, 71.60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 379.0 $[M+H]^+$).

[710] **제조예 9: (1R)-1-(3-에톡시페닐)에탄아민**

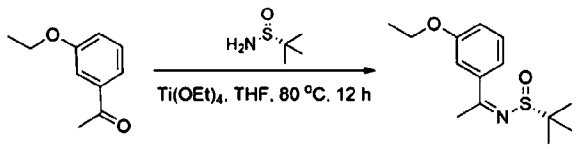
[711] 단계 1: 1-(3-에톡시페닐)에탄온의 합성

[712] 

[713] 아세톤 (50 mL) 중 1-(3-하이드록시페닐)에탄온 (5.00g, 36.7 mmol) 및 요오도에탄(10.5g, 67.2 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (10.2g, 73.5 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(6% EtOAc in

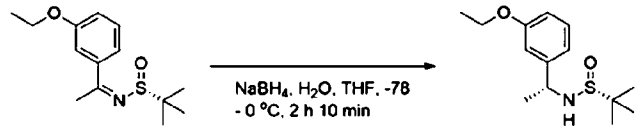
petroleum ether)로 정제하여 1-(3-에톡시페닐)에탄온 (5.65g, 93.69% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.52 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.60-2.58 (m, 3H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[714] 단계 2: (R)-N-[1-(3-에톡시페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[715] 

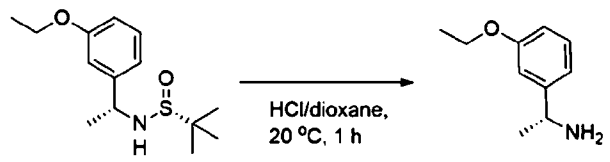
[716] THF (20 mL) 중 1-(3-에톡시페닐)에탄온 (1.50g, 9.14 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (1.66g, 13.7 mmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$ (6.25g, 27.4 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 부은 다음, 다량의 백색 고체를 수득하고, 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척한 다음, 여액을 모아서 분리하고, 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-18% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (R)-N-[1-(3-에톡시페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (2.20g, 90.07% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.50-7.36 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 268.1 $[M+H]^+$.

[717] 단계 3: (R)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[718] 

[719] -78°C에서 THF (10 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중의 (R)-N-[1-(3-에톡시페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (900 mg, 3.37 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (285 mg, 7.53 mmol)를 적가한 후, -78°C에서 10분 동안 교반하고, 0°C로 가온하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 부분입체이성질체의 혼합물의 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-17% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 주요 생성물로서 (R)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (716 mg, 78.96% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.29 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.45 (brs, 1H), 1.29-1.79 (m, 15H); LC/MS (ESI) m/z = 270.1 $[M+H]^+$.

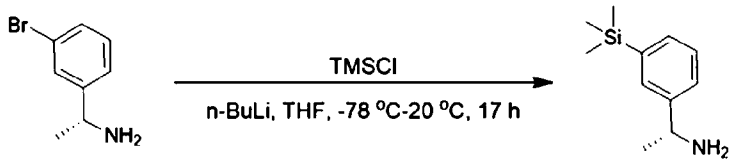
[720] 단계 4: (1R)-1-(3-에톡시페닐)에탄아민의 합성

[721] 

Intermediate I

[722] 4 N HCl/디옥산 (1 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (60.0 mg, 223 μmol) 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 중간체 I (53 mg, 미정제, HCl염)를 무색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 166.1 $[M+H]^+$.

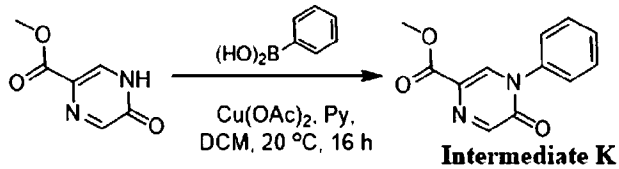
[723] **제조예 10: (1R)-1-(3-트리메틸실릴페닐)에탄아민**

[724] 

Intermediate J

[725] THF (2 mL) 중의 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 (100 mg, 499.81 μmol) 용액에 -78°C에서 n-BuLi (2.5M, 899.66 μL)를 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 트리메틸실릴 클로라이드 (135.75 mg, 1.25 mmol, 158.59 μL)을 -78°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(25% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 중간체 J (22 mg, 22.76% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.28 (s, 9H).

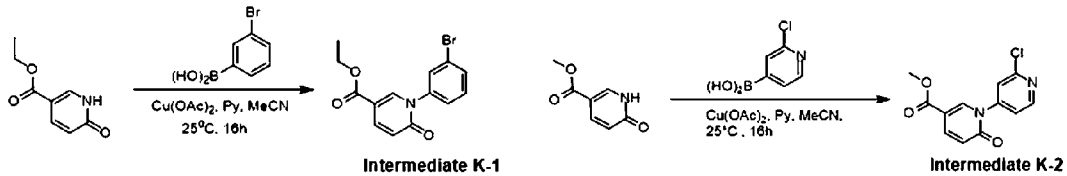
[726] **제조예 11: 메틸 5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복실레이트**

[727] 

Intermediate K

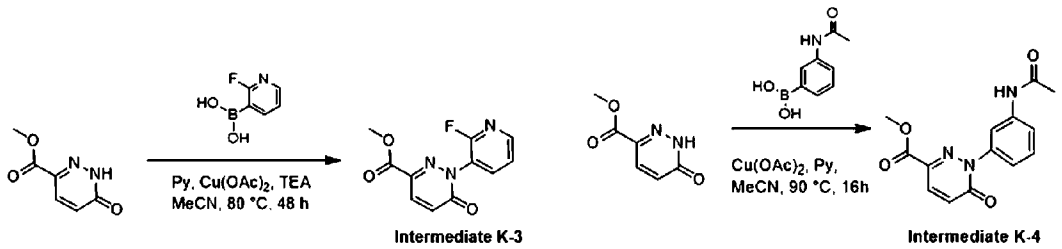
[728] 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 대신에, 메틸 6-옥소-1H-피라진-3-카복실레이트를 사용한 점을 제외하고, 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 중간체 K를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 231.0 $[M+H]^+$.

[729] 또한, 중간체 K와 유사한 방법으로 하기 중간체 K-1 내지 K-22를 제조하였다.

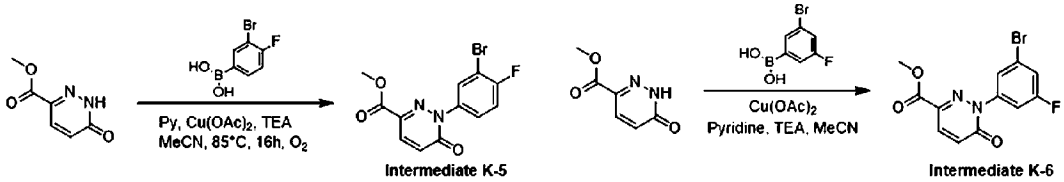
[730] 

Intermediate K-1 **Intermediate K-2**

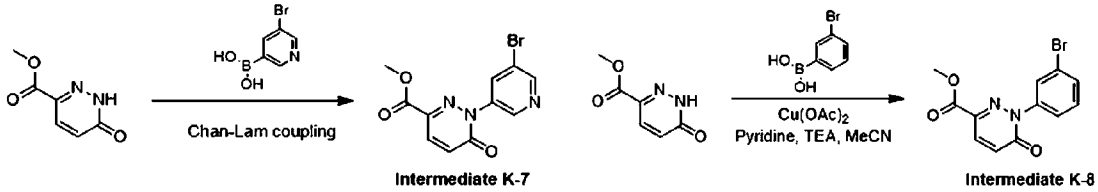
[731]



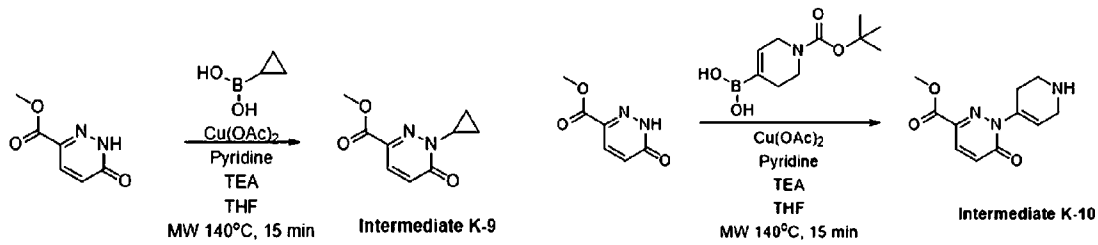
[732]



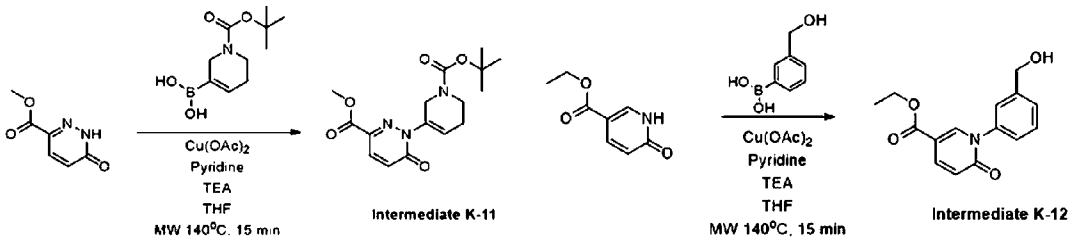
[733]



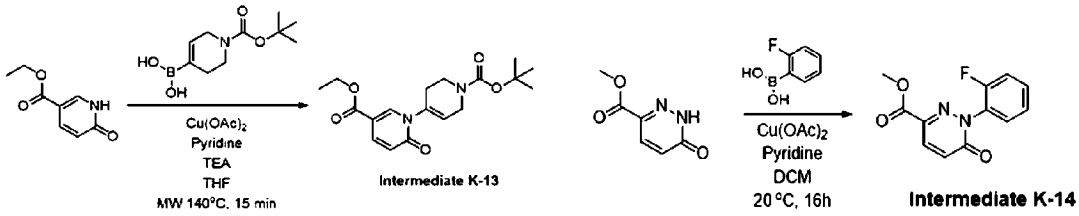
[734]



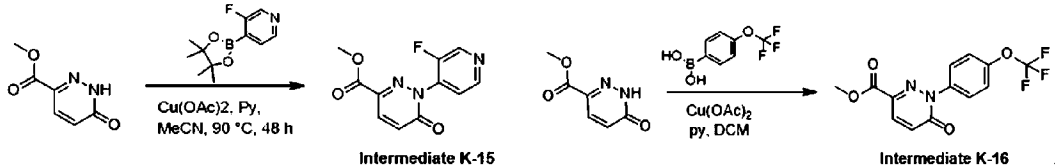
[735]



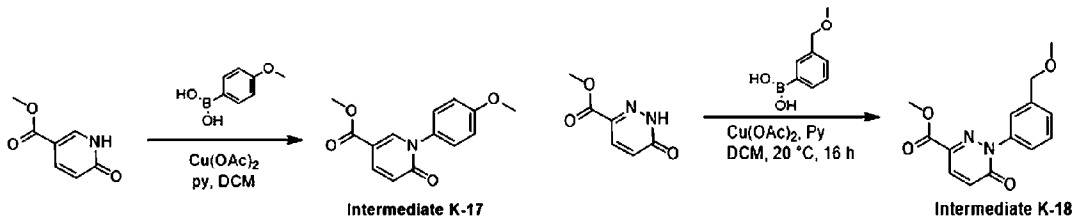
[736]



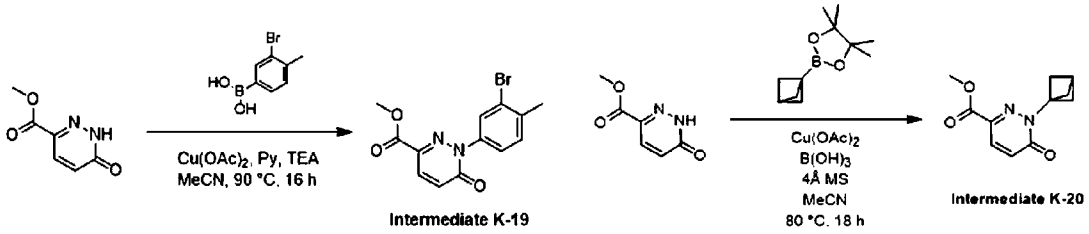
[737]



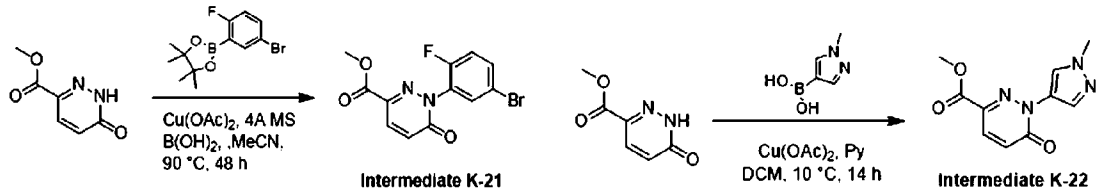
[738]



[739]

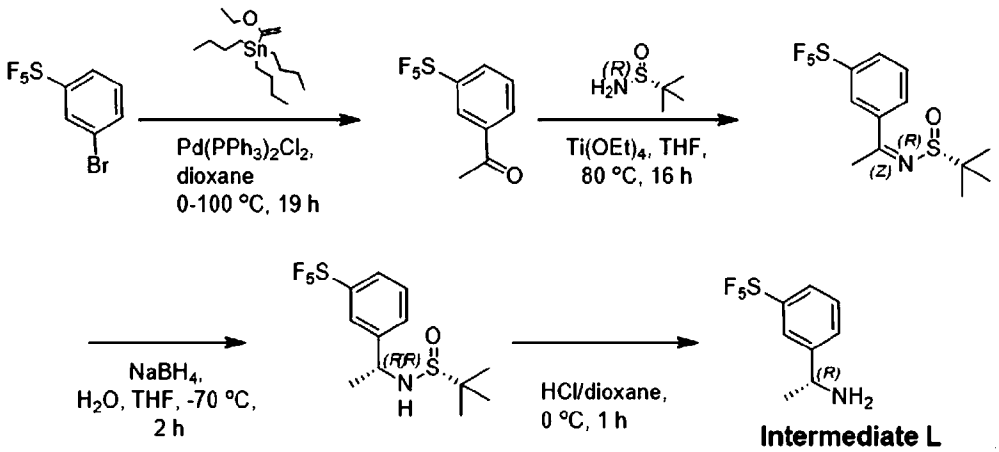


[740]



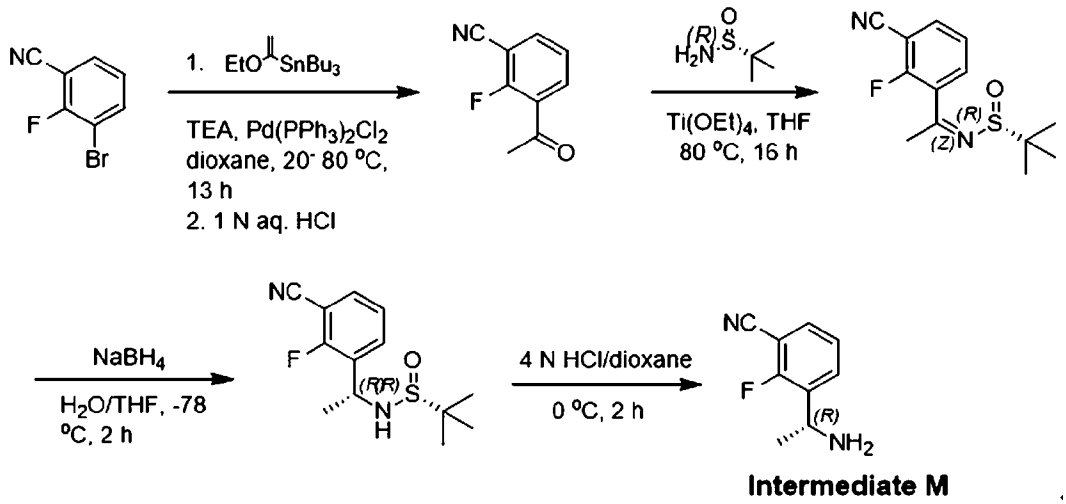
[741] 제조예 **12: (1R)-1-[(3-**펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]에탄아민

[742]



[743] 제조예 2의 단계 1의 출발 물질 및 시약을 1-브로모-3-펜타플루오로-λ^6-설파닐벤젠, 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 및 디옥산으로 변경하여 제조예 2의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 L을 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 247.1 $[M+H]^+$.

[744] 제조예 **13: (R)-3-(1-**아미노에틸)**-2-**플루오로벤조니트릴

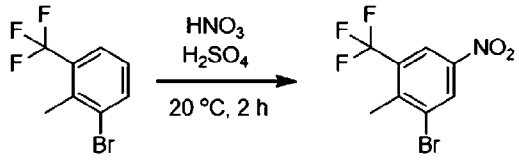
[745] 

Intermediate M

[746] 제조예 12와 유사한 방법으로 중간체 M를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 164.1 $[M+H]^+$.

[747] **제조예 14: (R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민**

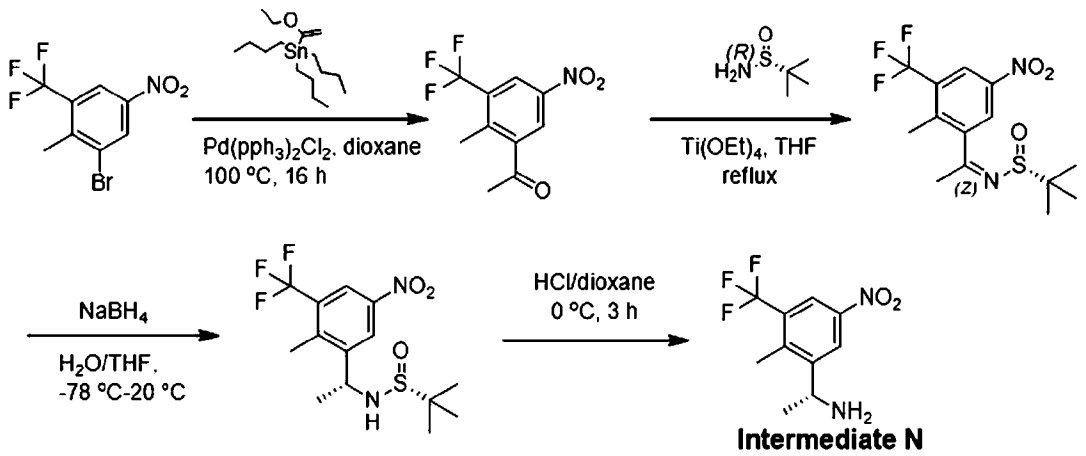
[748] 단계 1: 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

[749] 

[750] H_2SO_4 (80 mL) 중 1-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (10 g, 41.84 mmol)의 혼합물에 HNO_3 (54.480 g, 864.59 mmol, 38.91 mL)를 혼합물 내로 0 °C에서 천천히 첨가하고, 20°C에서 2 시간 동안 N2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 퀜칭하고 (100 ml) 및 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (0% EtOAc in PE) 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (6 g, 50.49% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

[751] 단계 2 내지 5: (R)-1-(2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민의 합성

[752]

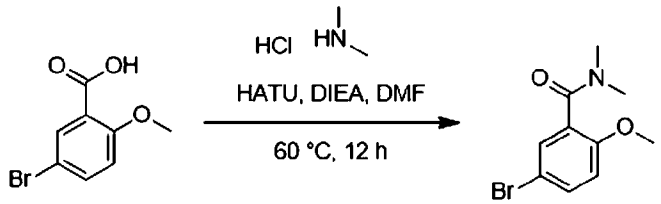


[753] 출발물질로 1-브로모-2-메틸-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 중간체 N을 수득하였다. MS (ESI) m/z = 248.08 [M+H]$^+$.

[754] **제조예 15: 1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산**

[755] 단계 1: 5-브로모-2-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

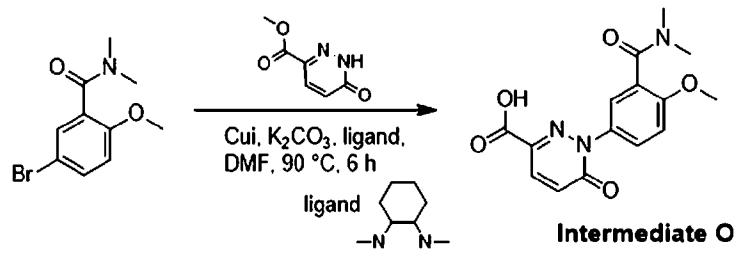
[756]



[757] DMF (15 mL) 중 5-브로모-2-메톡시-벤조산 (1 g, 4.33 mmol)의 용액에 DIEA (2.24 g, 17.31 mmol, 3.02 mL) 및 HATU (2.47 g, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. N-메틸메탄아민;염산염 (1.06 g, 12.98 mmol)을 추가하고, 생성된 혼합물을 60 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 (20 mL) 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in PE)로 정제하여 5-브로모-2-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드 (930 mg, 83.25% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 258.0 [M+H]$^+$).

[758] 단계 2: 1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

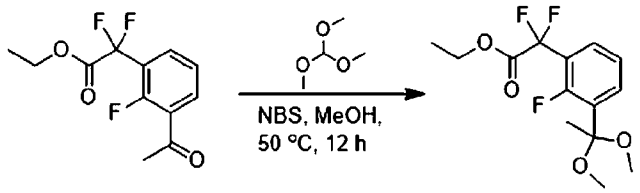
[759]



[760] DMF (3 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (89.57 mg, 581.14 umol), 5-브로모-2-메톡시-N,N-디메틸벤즈아미드 (100 mg, 387.43 umol), CuI (73.79 mg, 387.43 umol), (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (110.22 mg, 774.86 umol) 및 K_2CO_3 (160.64 mg, 1.16 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 90 ℃에서 6 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 폐기하였다. 수성층을 1 N aq. HCl로 pH = 3-4로 조절하고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 중간체 O (50 mg, 40.67% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 318.1 $[M+H]^+$).

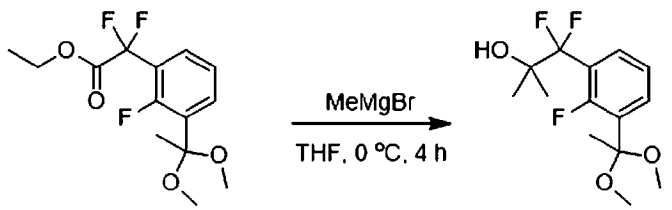
[761] **제조예 16: (R)-1-(3-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-올**

[762] 단계 1: 에틸 2-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트의 합성

[763] 

[764] 제조예 5의 단계 3에서 수득된 에틸 2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트 (7.1 g, 27.29 mmol)의 MeOH (100 mL) 중의 용액에 트리메톡시메탄 (8.69 g, 81.86 mmol, 8.97 mL) 및 NBS (291.39 mg, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 2-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.42 g, 76.82% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

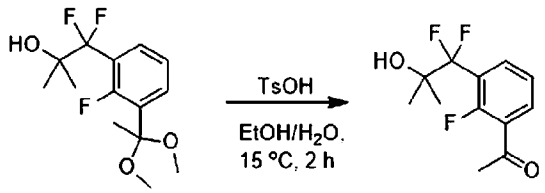
[765] 단계 2: 1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올의 합성

[766] 

[767] THF (65 mL) 중 에틸 2-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-아세테이트 (6.42 g, 20.96 mmol), MeMgBr (1 M, 62.88 mL)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 0 ℃에서 퍼징한 후, 혼합물을 0℃에서 4 시간 동안 N_2 분위기 하

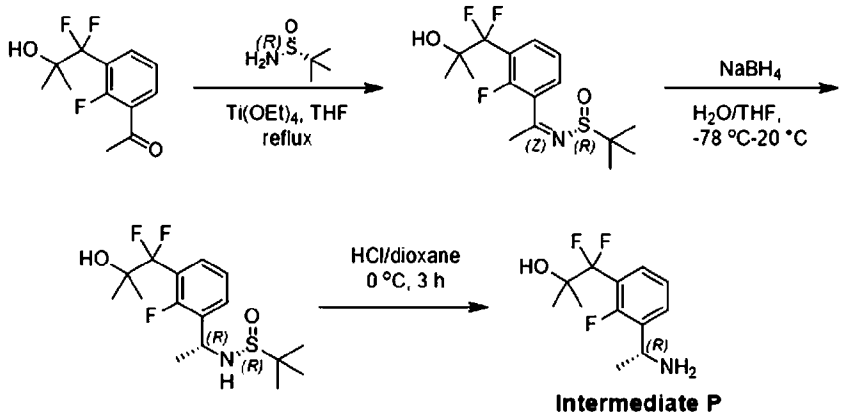
에서 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl (100 mL)을 20°C에서 추가하여 퀜칭한 후, EtOAc (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올 (4.5 g, 73.45% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

[768] 단계 3: 1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올의 합성

[769] 

[770] H_2O (4.5 mL) 및 EtOH (45 mL) 중 1-[3-(1,1-디메톡시에틸)-2-플루오로-페닐]-1,1-디플루오로-2-메틸-프로판-2-올 (4.5 g, 15.40 mmol) 및 TsOH (5.30 g, 30.79 mmol)의 용액을 준비하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 오일의 조생성물 1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-플루오로-페닐]에탄온 (3.7 g, 97.61% 수율)을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 3H), 1.22 (s, 6H).

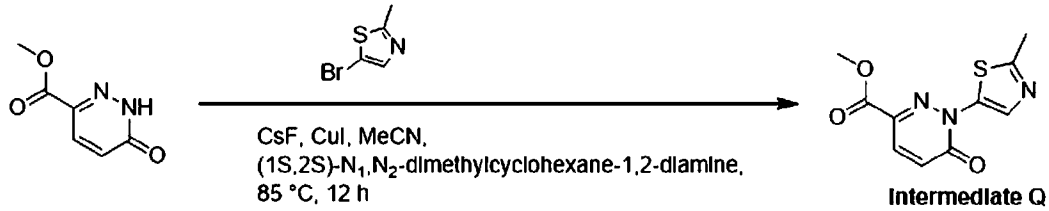
[771] 단계 4 내지 6: (R)-1-(3-(1-아미노에틸)-2-플루오로페닐)-1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-올의 합성

[772] 

[773] 제조예 5의 단계 4 내지 6과 동일한 방법으로 중간체 P를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 247.1 $[M+H]^+$.

[774] **제조예 17: 메틸 1-(2-메틸티아졸-5-일)-6-옥소피리다진-3-카르복실레이트**

[775]

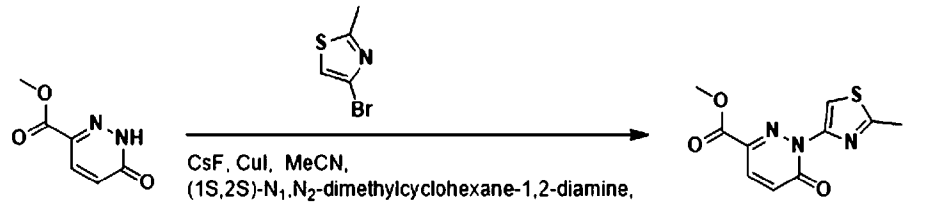


Intermediate Q

[776] 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카르복실레이트 (150 mg, 973.25 μmoL), 5-브로모-2-메틸-티아졸 (207.94 mg, 1.17 mmol), CuI (18.54 mg, 97.32 μmoL), CsF (443.52 mg, 2.92 mmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-다이아민 (27.69 mg, 194.60 μmoL)의 MeCN (3 mL) 중의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 이를 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE 중 45% EtOAc)로 정제하여 중간체 Q (70 mg, 16.89% 수율)를 오프화이트색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 252.1 $[M+H]^+$

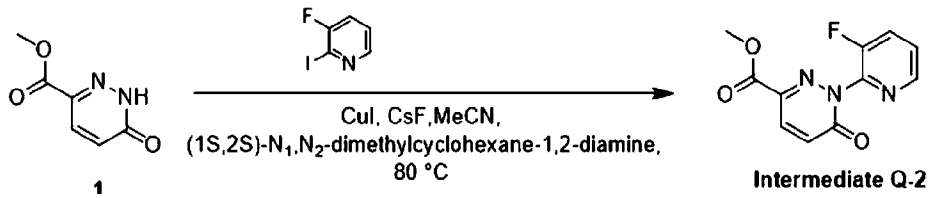
[777] 하기 중간체 Q-1, Q-2, Q-3도 유사한 방식으로 제조하였다.

[778]



Intermediate Q-1

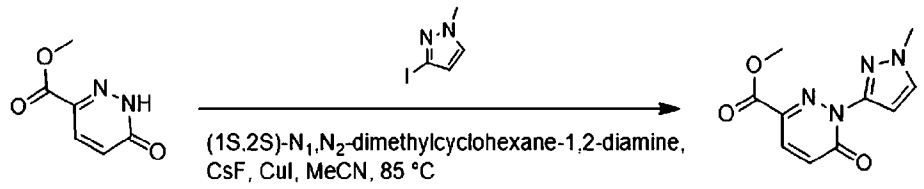
[779]



1

Intermediate Q-2

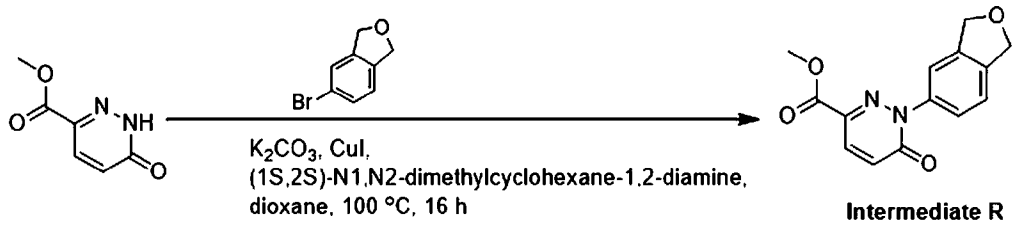
[780]



Intermediate Q-3

[781] **제조예 18: 메틸 1-(1,3-디하이드로이소벤조퓨란-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트**

[782]

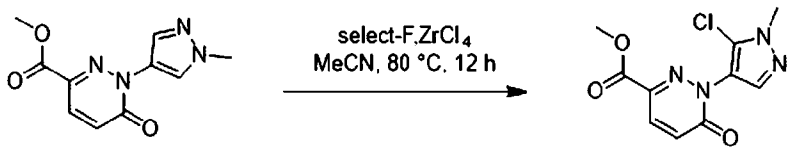


Intermediate R

[783] 디옥산 (3 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (150.99 mg, 979.65 μmol), 5-브로모-1,3-디하이드로이소벤조퓨란(194.99 mg, 979.65 umol, 1.0 *eq*), K_2CO_3 (406.18 mg, 2.94 mmol), CuI (186.58 mg, 979.65 μmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민 (278.70 mg, 1.96 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3 회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (32% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 R (60 mg, 14.32% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 273.1 $[M+H]^+$.

[784] **제조예 19: 메틸 1-(5-클로로-1-메틸-피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트**

[785]

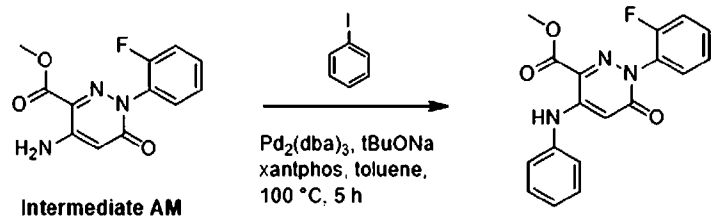


Intermediate K-22 Intermediate S

[786] MeCN (6 mL) 중 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트, K-22 (300 mg, 1.28 mmol) Select F (680.66 mg, 1.92 mmol) 및 $ZrCl_4$ (59.70 mg, 256.18 umol, 21.32 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 S (123 mg, 35.74% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 269.1 $[M+H]^+$.

[787] **제조예 20: 메틸 4-아닐리노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트**

[788]



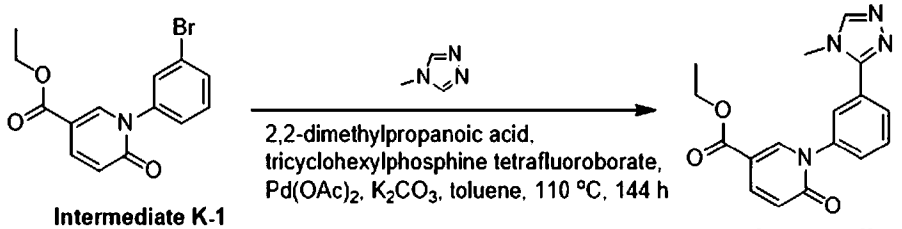
Intermediate AM

Intermediate T

[789] 톨루엔 (5 mL) 중 요오도벤젠 (155.01 mg, 759.81 umol, 84.70 uL) 및 메틸 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 379.90 umol)의 혼합물에 Xantphos (21.98 mg, 37.99 umol), t-BuONa (54.77 mg, 569.86 umol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (34.79 mg, 37.99 umol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 5 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (61% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 T (28 mg, 15.91% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 340.0 $[M+1+H]^+$.

[790] **제조예 21: 1-[3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트**

[791]



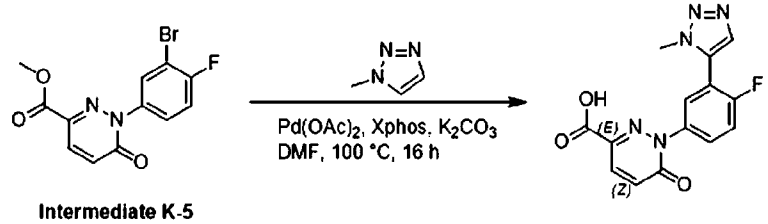
Intermediate K-1

Intermediate U

[792] 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 K-1 (200 mg, 620.82 μmol), 4-메틸-1,2,4-트리아졸 (67.06 mg, 807.07 μmol), $Pd(OAc)_2$ (13.94 mg, 62.08 μmol), 트리사이클로헥실포스포늄;테트라플루오로보레이트 (45.72 mg, 124.16 μmol) 및 2,2-디메틸프로판산 (126.81 mg, 1.24 mmol, 142.64 μL), K_2CO_3 (171.61 mg, 1.24 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 120 °C에서 144 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (8% MeOH in DCM)로 정제하여 중간체 U (180 mg, 21.38% 수율, 23.912%)를 무색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 324.9 $[M+H]^+$.

[793] 또한, 유사한 방법으로 하기 중간체 U-1, U-2, U-3, U-4 및 U-5를 제조하였다

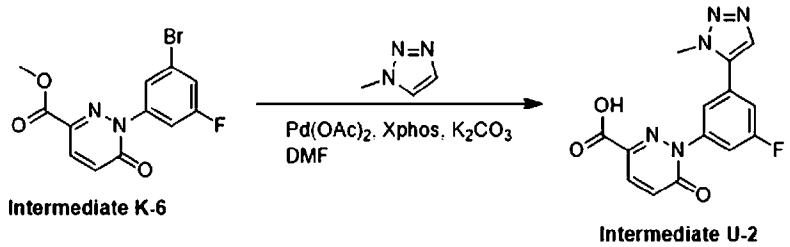
[794]



Intermediate K-5

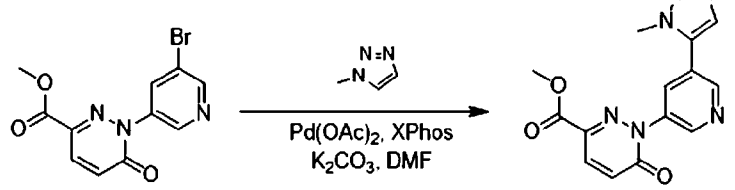
Intermediate U-1

[795]



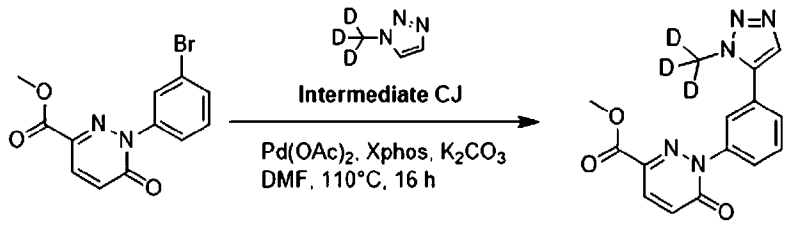
Intermediate K-6 Intermediate U-2

[796]



Intermediate K-7 Intermediate U-3

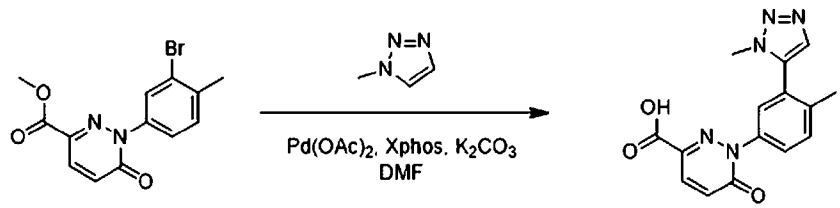
[797]



Intermediate K-8 Intermediate U-4

[798] 제조예 **21A: 1-[4-메틸-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산**

[799]

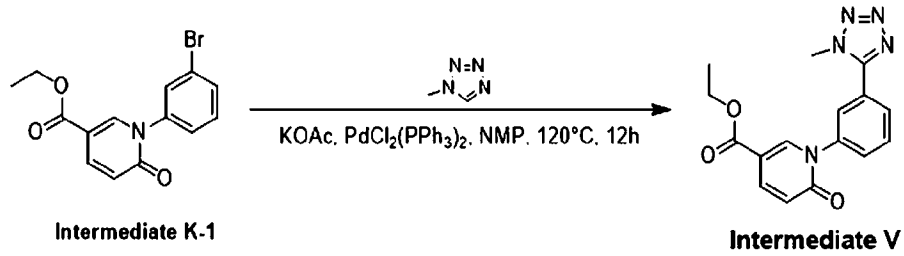


Intermediate K-19 Intermediate U-5

[800] DMF (4 mL) 중 메틸 1-(3-브로모-4-메틸-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 309.46 umol), 1-메틸트리아졸 (51.43 mg, 618.92 umol), K_2CO_3 (85.54 mg, 618.92 umol), $Pd(OAc)_2$ (6.95 mg, 30.95 umol) 및 XPhos (29.51 mg, 61.89 umol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 N_2 대기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서 버리고, 수성층을 1 N aq. HCl로 pH = 2-3로 조절하고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 중간체 U-5 (80 mg, 29.26% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 321.1 $[M+H]^+$.

[801] 제조예 **22: 에틸 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트**

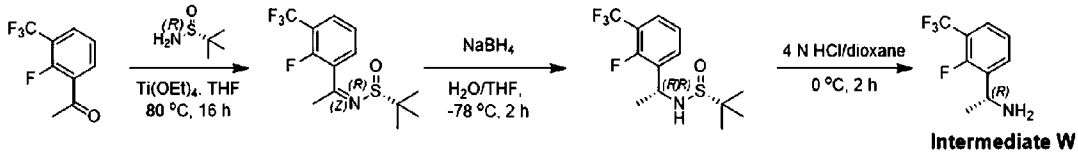
[802]



[803] NMP (3 mL) 중 중간체 K-1 (104.55 mg, 324.54 umol), 1-메틸테트라졸 (54.57 mg, 649.08 umol), KOAc (63.70 mg, 649.08 umol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (22.78 mg, 32.45 umol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 120 ℃에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (48% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 V (154 mg, 68.66% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 326.0 $[M+H]^+$.

[804] **제조예 23: (R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민**

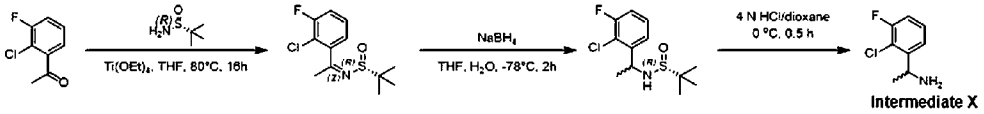
[805]



[806] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 W를 수득하였다.

[807] **제조예 24: 1-(2-클로로-3-플루오로페닐)에탄아민**

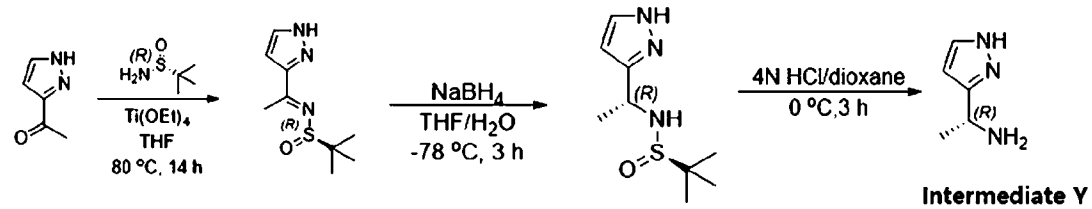
[808]



[809] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 X를 수득하였다.

[810] **제조예 25: (R)-1-(1H-피라졸-3-일)에탄-1-아민**

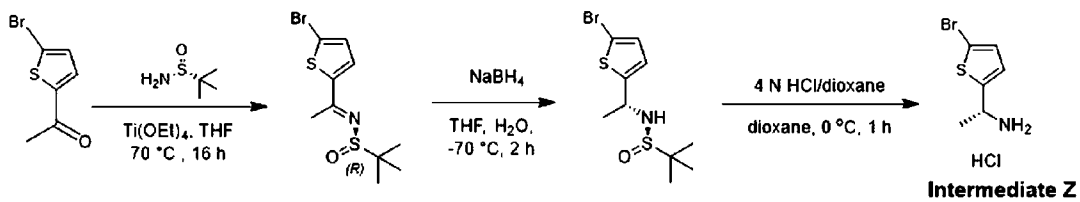
[811]



[812] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 Y를 수득하였다. LC/MS m/z = 112.7 $[M+H]^+$.

[813] **제조예 26: (R)-1-(5-브로모티오펜-2-일)에탄아민**

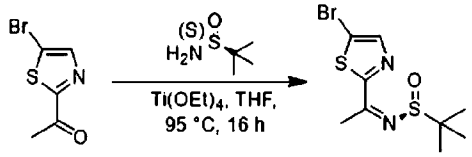
[814]



[815] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 Z를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (t, V = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 311.8 $[M-16+H]^+$.

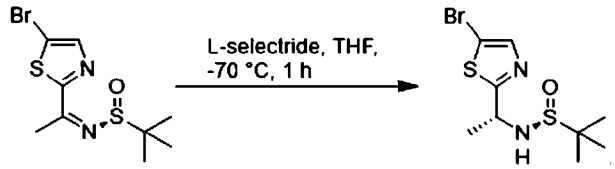
[816] **제조예 27: (R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에탄아민**

[817] 단계 1: (NZ,S)-N-[1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[818] 

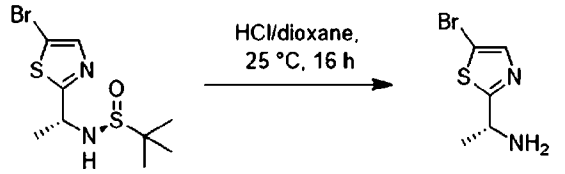
[819] THF (8 mL) 중의 1-(5-브로모티아졸-2일)에타논 (500 mg, 2.43 mmol) 용액에 $Ti(OEt)_4$ (8.31 g, 36.5 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (1.18 g, 9.72 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 95 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고 물 (30 mL)로 퀜칭시킨 후, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 수득하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 (NZ,S)-N-[1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (700 mg, 93.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LC/MS (EI) m/z = 310.9 $[M+H]^+$.

[820] 단계 2: (S)-N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설핀아미드의 합성

[821] 

[822] THF (5 mL) 중의 (NZ,S)-N-[1-(2-브로모티아졸-5-일)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (620 mg, 2.00 mmol) 용액에 L-selectride (1 M, 4.01 mL)를 첨가하고, N_2 하에 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 포화 NH_4Cl 수용액 (10 mL)으로 퀜칭시킨 후, EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 모으고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in PE)로 정제하여 주요 생성물인 (S)-N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (610 mg, 95% 수율) 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H); LC/MS (EI) m/z = 311.0 $[M+H]^+$.

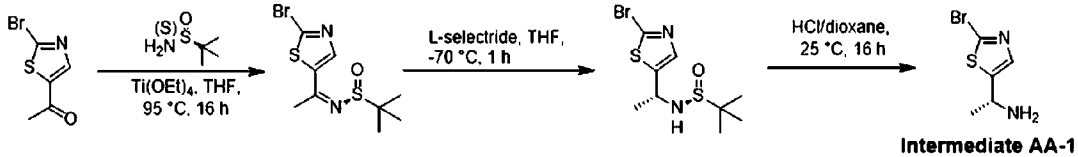
[823] 단계 3: (R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]에탄아민의 합성

[824] 

Intermediate AA

[825] MeOH (2 mL) 중의 (S)-N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (200 mg, 643 μmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 용액 (2.00 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 20°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 AA의 HCl 염을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 4.88-4.75 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[826] **제조예 27A: (R)-1-(2-브로모티아졸-5-일)에탄아민**

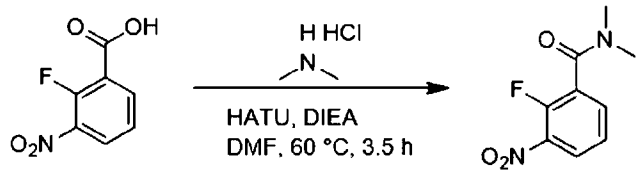
[827] 

Intermediate AA-1

[828] 제조예 27과 동일한 방법으로 중간체 AA-1를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.52 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

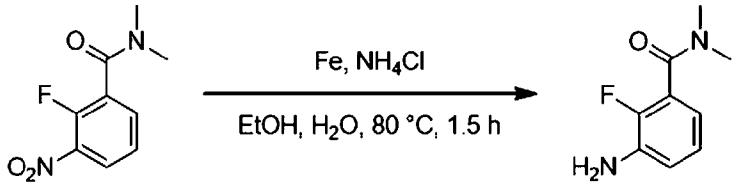
[829] **제조예 28: 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트**

[830] 단계 1: 2-플루오로-N, N-디메틸-3-니트로벤즈아미드의 합성

[831] 

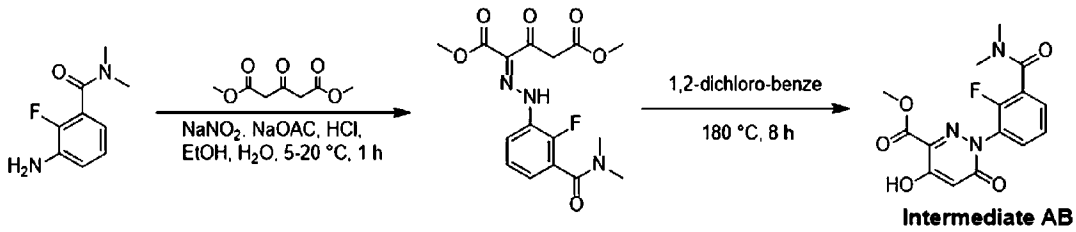
[832] DMF (30 mL) 중 2-플루오로-3-니트로-벤조산 (2.9 g, 15.67 mmol), N-메틸메탄아민 염산염 (5.55 g, 47.00 mmol, HCl), DIEA (8.10 g, 62.67 mmol, 10.92 mL) 및 HATU (8.94 g, 23.50 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 60 °C에서 3.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (250 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (12% EtOAc in PE)로 정제하여 2-플루오로-N, N-디메틸-3-니트로벤즈아미드 (4.3 g, 68.56% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 213.1 $[M+H]^+$.

[833] 단계 2: 3-아미노-2-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드의 합성

[834] 

[835] EtOH (40 mL) 및 H_2O (8 mL) 중 2-플루오로-N,N-디메틸-3-니트로-벤즈아미드 (4.3 g, 20.27 mmol), Fe (11.32 g, 202.66 mmol) 및 NH_4Cl (10.84 g, 202.66 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 ℃에서 1.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 3-아미노-2-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드 (조생성물, 2.81 g, 71.75% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z = 183.1 $[M+H]^+$.

[836] 단계 3 및 4: 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

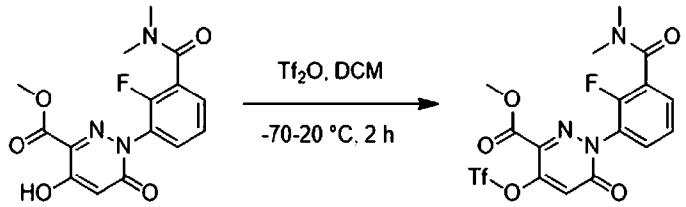
[837] 

Intermediate AB

[838] 제조예 8의 단계 1에서 아닐린 대신에 3-아미노-2-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드를 사용한 것을 제외하고, 제조예 8의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 중간체 AB를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ= 12.46 - 12.04 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (ddd, J = 1.6, 6.0, 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 336.1 $[M+H]^+$.

[839] **제조예 29: 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트**

[840] 단계 1: 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트의 합성

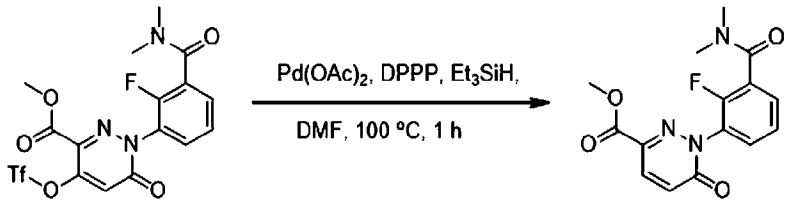
[841] 

Intermediate AB

[842] 제조예 8의 단계 3과 동일한 방법으로 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트 (554 mg, 73.37% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 468.0 $[M+H]^+$.

[843] 단계 2: 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[844]



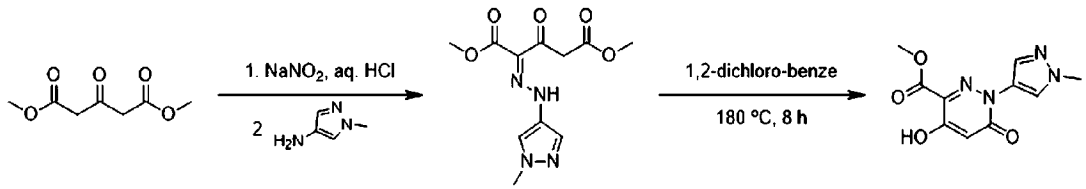
Intermediate AC

[845] DMF (5 mL) 중 메틸 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실레이트 (554 mg, 1.19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (39.92 mg, 177.81 μmoL), DPPP (146.67 mg, 355.62 μmoL) 및 Et_3SiH (179.19 mg, 1.54 mmol, 246.14 μL)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (46% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AC (215 mg, 50.51% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 320.0 $[M+H]^+$.

[846] **제조예 30: 5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실산**

[847] 단계 1 및 2: 4-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

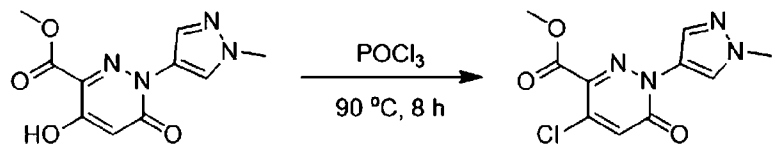
[848]



[849] 제조예 8의 단계 1에서 아닐린 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 사용한 것을 제외하고 제조예 8의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 메틸 4-하이드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 250.1 $[M+H]^+$.

[850] 단계 3: 메틸 4-클로로-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

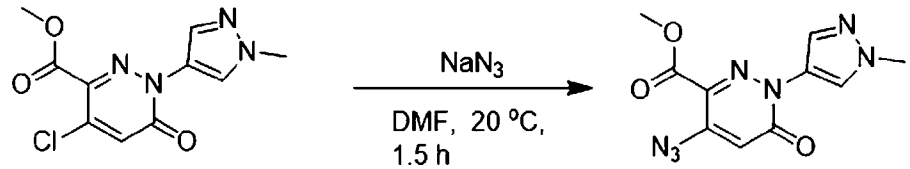
[851]



[852] $POCl_3$ (50 mL) 중 메틸 4-하이드록시-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4.3 g, 17.19 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 90 °C에서 8 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을

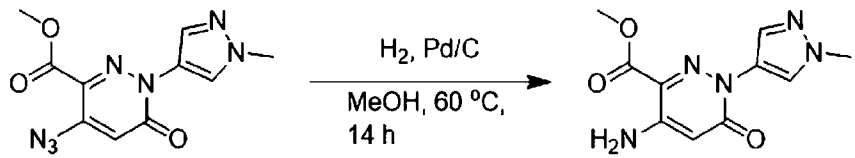
얻었다. 황색 고체의 메틸 4-클로로-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (조생성물, 4.1 g, 82.21% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 268.9 $[M+H]^+$.

[853] 단계 4: 메틸 4-아지도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[854] 

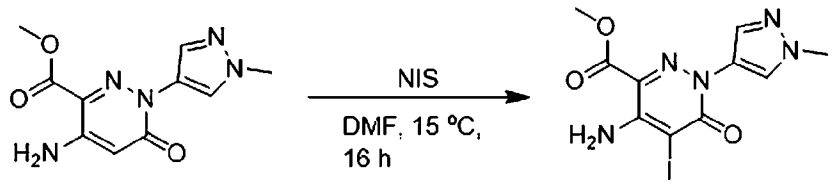
[855] DMF (45 mL) 중 메틸 4-클로로-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4.1 g, 15.26 mmol)의 용액에 NaN_3 (1.4 g, 21.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. Na_2CO_3로 PH > 9로 조절하고, EtOAc (100 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 수층에 얼음물 (수성층:물 = 1:50)을 첨가하고 aq. NaOH로 pH= 11로 조절하였다. 그 후, 포화 NaClO 수용액 (50 mL)을 수층에 적가하고, 수층을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 황색 고체의 메틸 4-아지도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (조생성물, 4.2 g, 99.71% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 275.9 $[M+H]^+$.

[856] 단계 5: 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성

[857] 

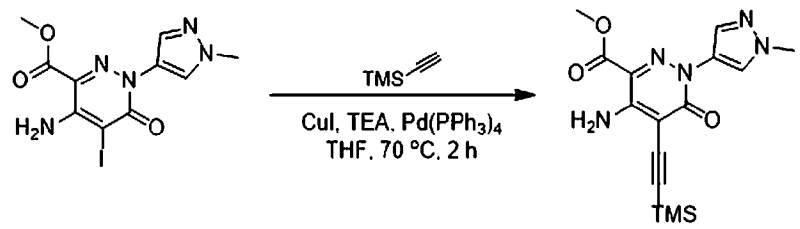
[858] MeOH (30 mL) 및 AcOH (30 mL)중 메틸 4-아지도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4.2 g, 15.26 mmol), Pd/C (1 g, 15.26 mmol, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고 H_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 60 °C에서 6 시간 동안 H_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축시켜 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (4 g, 68.17% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.87 (s, 6H); MS (ESI) m/z = 249.9 $[M+H]^+$.

[859] 단계 6: 메틸 4-아미노-5-요오도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[860] 

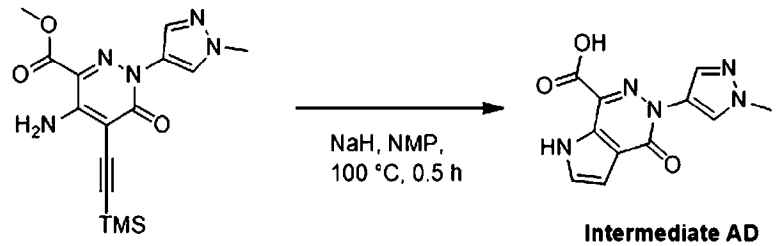
[861] DMF (40 mL) 중 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (4 g, 16.05 mmol), NIS (3.79 g, 16.85 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 ℃에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 잔사를 여과하여 잔사를 얻었다. 잔사를 DCM (50 mL)로 30 분 동안 20 ℃에서 연화(trituratration)하였다. 혼합물을 여과하여 메틸 4-아미노-5-요오도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (2.4 g, 38.07% 수율)를 오프화이트색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.08 (br s, 2H), 3.88 (br s, 6H); MS (ESI) m/z = 375.8 $[M+H]^+$.

[862] 단계 7: 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[863] 

[864] THF (5 mL) 중 메틸 4-아미노-5-요오도-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (900 mg, 2.40 mmol), 에티닐(트리메틸)실란 (589.12 mg, 6.00 mmol), CuI (45.69 mg, 239.92 umol), TEA (728.32 mg, 7.20 mmol, 1.00 mL) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (168.40 mg, 239.92 umol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 70 ℃에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트 (700 mg, 74.25% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 346.1 $[M+H]^+$.

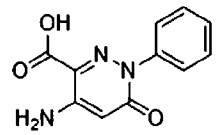
[865] 단계 8: 5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실산의 합성

[866] 

Intermediate AD

[867] NMP (2 mL) 중 메틸 4-아미노-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 578.99 μmol)의 용액에 0 °C에서, NaH (27.79 mg, 694.79 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 0.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 더 이상 수소가 방출되지 않을 때 까지 EtOH로 천천히 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 폐기하였다. 수성층을 aq. 1 N HCl로 pH = 3-4로 조절하였다. 수성층을 역상 HPLC (10% MeOH in H2O)로 정제하여 중간체 AD (110 mg, 65.52% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.83 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 6.68 (br s,1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 260.0 $[M+H]^+$.

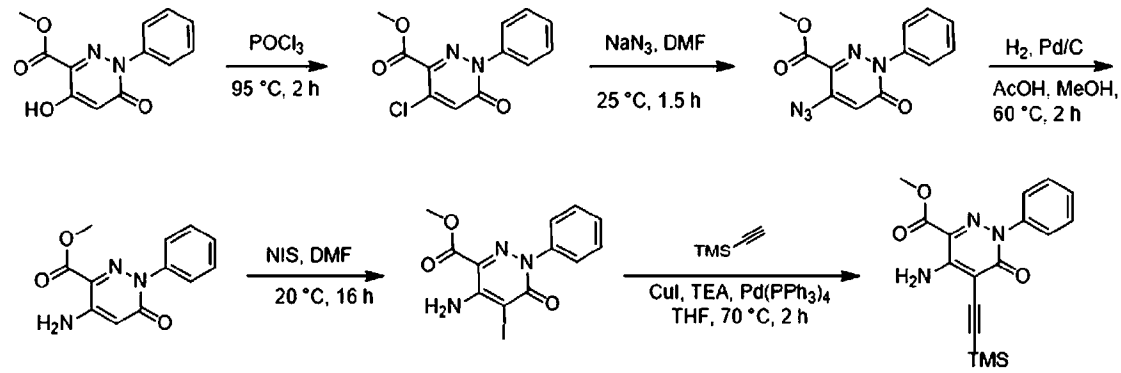
[868] 또한, 하기 중간체 AD-1도 중간체 AD와 동일한 방법으로 제조하였다.

[869] 

Intermediate AD-1

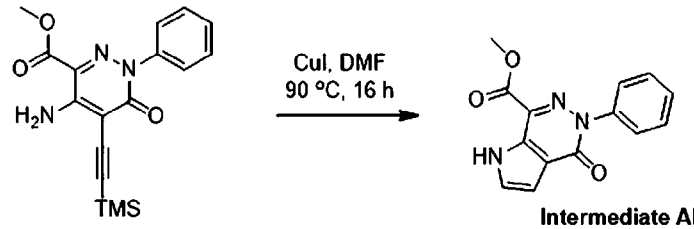
[870] **제조예 31: 메틸 4-옥소-5-페닐-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트**

[871] 단계 1 내지 5: 메틸 4-아미노-6-옥소-1-페닐-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[872] 

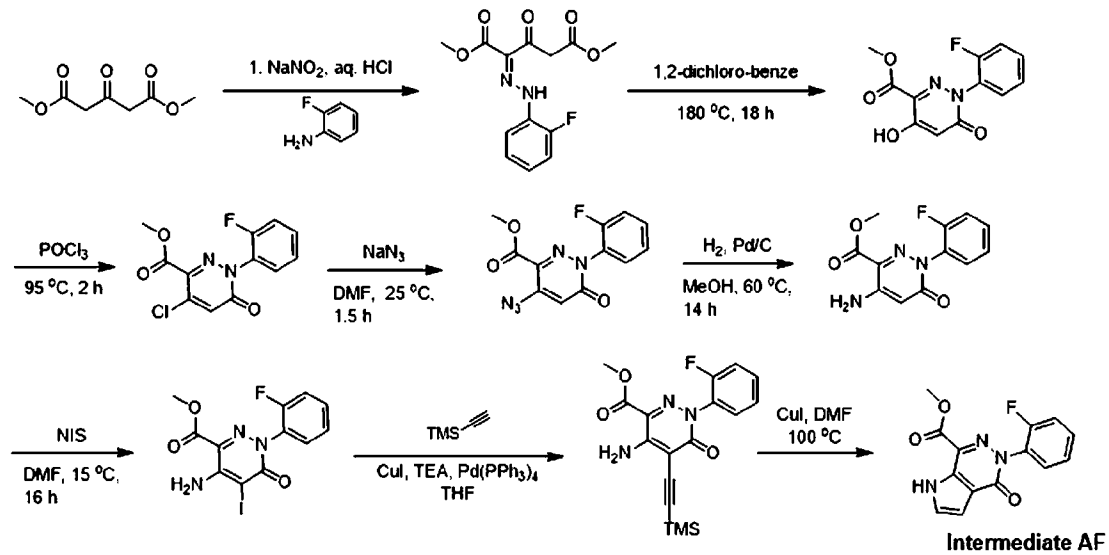
[873] 제조예 8의 단계 2에서 수득된 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트를 출발 물질로 하여 제조예 30의 단계 3 내지 7과 동일한 방법으로 메틸 4-아미노-6-옥소-1-페닐-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카르복실레이트를 제조하였다.

[874] 단계 6: 메틸 4-옥소-5-페닐-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트의 합성

[875] 

[876] DMF (2 mL) 중 메틸 4-아미노-6-옥소-1-페닐-5-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카르복실레이트 (90 mg, 263.59 μmol), CuI (25.10 mg, 131.80 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (PE 중 30% EtOAc)로 정제하여 중간체 AE (20 mg, 25.99% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 270.1 $[M+H]^+$

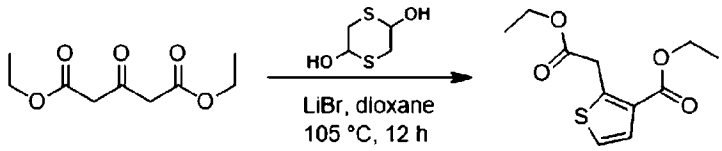
[877] **제조예 32: 메틸 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트**

[878] 

[879] 2-플루오로아닐린을 출발물질로 사용하여 제조예 30과 동일한 방법으로 중간체 AF (1.23 g, 58.08% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.09 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 165.1 $[M+H]^+$.

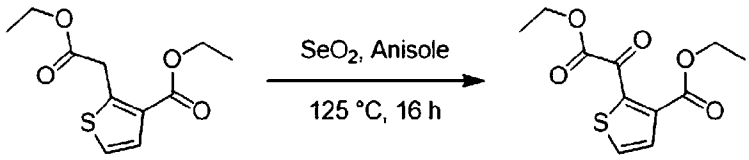
[880] **제조예 33: 에틸 4-옥소-5-페닐-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트**

[881] 단계 1: 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)티오펜-3-카복실레이트의 합성

[882] 

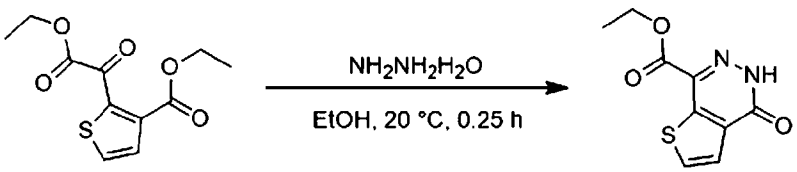
[883] 디옥산 (50 mL) 중 1,4-디티안-2,5-디올 (5.0 g, 32.84 mmol) 및 디에틸 3-옥소펜탄디오에이트 (19.92 g, 98.53 mmol)의 용액에 LiBr (855.75 mg, 9.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 105 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)티오펜-3-카복실레이트 (4.74 g, 59.56% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.45 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[884] 단계 2: 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소아세틸)티오펜-3-카복실레이트의 합성

[885] 

[886] 아니솔 (50 mL) 중 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)티오펜-3-카복실레이트 (2.0 g, 8.25 mmol)의 용액에 SeO_2 (2.29 g, 20.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 125 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 조생성물을 얻었다. 그 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소아세틸)티오펜-3-카복실레이트 (840 mg, 39.71% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 1.38 (td, J=7.2, 14.0 Hz, 6H).

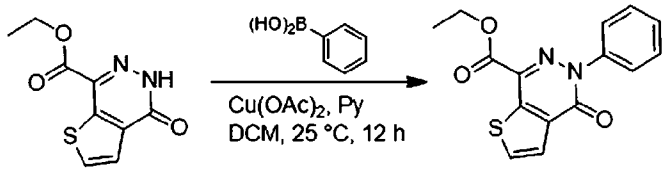
[887] 단계 3: 에틸 4-옥소-5H-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트의 합성

[888] 

[889] EtOH (7 mL) 중 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-3-카복실레이트 (640 mg, 2.50 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (160 mg, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 0.25 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 수득하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc in DCM)로 정제하여 에틸 4-옥소-5H-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트 (180 mg, 32.14% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.95-12.84 (m, 1H),

8.16 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 225.0 $[M+H]^+$

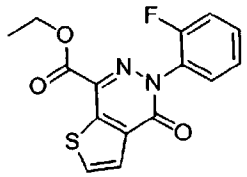
[890] 단계 4: 에틸 4-옥소-5-페닐-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트의 합성

[891] 

Intermediate AG

[892] DCM (4 mL) 중 에틸 4-옥소-5H-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복실레이트 (180 mg, 802.73 μmol) 및 페닐보론산 (146.81 mg, 1.20 mmol)의 용액에 피리딘 (380.97 mg, 4.82 mmol) 및 $Cu(OAc)_2$ (29.16 mg, 160.55 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AG (84 mg, 34.84% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 300.9 $[M+H]^+$.

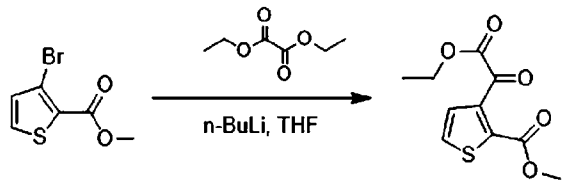
[893] 또한, 하기 중간체 AG-1도 중간체 AG와 동일한 방법으로 제조하였다.

[894] 

Intermediate AG-1

[895] **제조예 34: 에틸 6-(2-플루오로페닐)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-4-카복실레이트**

[896] 단계 1: 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-2-카복실레이트의 합성

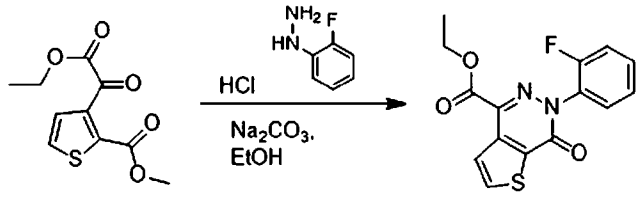
[897] 

[898] THF (100 mL) 중 메틸 3-브로모티오펜-2-카복실레이트 (5 g, 22.62 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (2.5 M, 9.95 mL)을 -78 °C에서 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 10 분 후, 혼합물에 THF (100 mL) 중 메틸 3-브로모티오펜-2-카복실레이트 (5 g, 22.62 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (9.92 g, 67.85 mmol)를 -20 °C에서 첨가하였다. 10 분 후, 냉탕을 제거하고 반응을 15 °C로 가온하였다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl (50 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었

다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc = 10/1)으로 정제하여 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-2-카복실레이트 (1.1 g)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[899] 단계 2: 에틸 6-(2-플루오로페닐)-7-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-4-카복실레이트의 합성

[900]

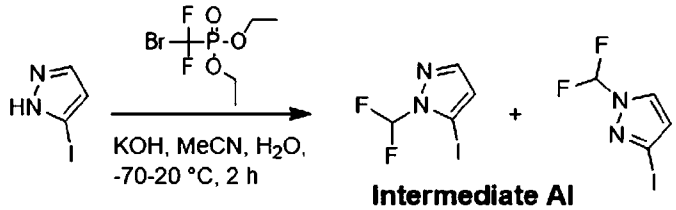


Intermediate AH

[901] EtOH (15 mL) 중 메틸 3-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)티오펜-2-카복실레이트 (600 mg), (2-플루오로페닐)하이드라진 (374.88 mg, 2.97 mmol), Na_2CO_3 (525.03 mg, 4.95 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 33%-63%,10min)로 정제하였다. 원하는 부분을 감압 하에서 농축시키고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 중간체 AH (54 mg, 13.47% 2-단계 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 319.1 $[M+H]^+$.

[902] **제조예 35: 1-(디플루오로메틸)-5-요오도-피라졸**

[903]

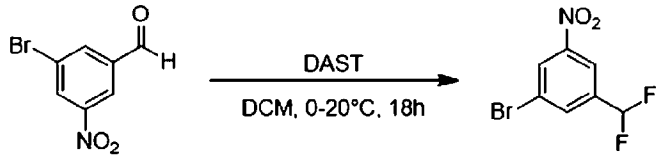


Intermediate AI

[904] MeCN (10 mL)및 H_2O (10 mL) 중 5-요오도-1H-피라졸 (1.21 g, 6.24 mmol) 및 KOH (4.20 g, 74.90 mmol)의 혼합물에 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄 (5 g, 18.73 mmol)을 -70 °C에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AI (0.54 g, 34.71% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.76 (d, *J* =2.6 Hz, 1 H) 6.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.80 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.15 (d, *J* =2.6 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 244.9 $[M+1+H]^+$.

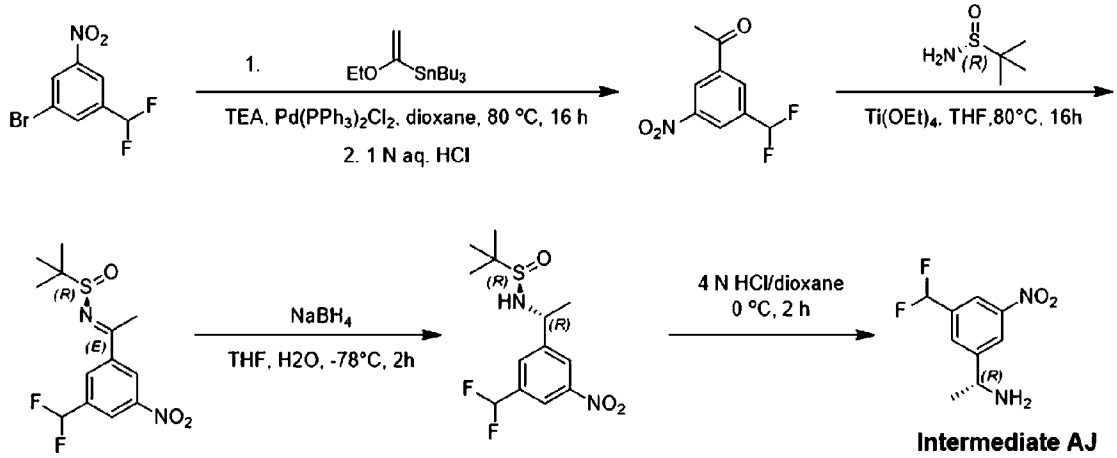
[905] **제조예 36: (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐)에탄아민**

[906] 단계 1: 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로-벤젠의 합성

[907] 

[908] DCM (140 mL) 중 3-브로모-5-니트로-벤즈알데하이드 (13.7 g, 59.56 mmol) 및 DAST (48.00 g, 297.81 mmol, 39.35 mL)의 혼합물을 탈기하고 N2로 3회 퍼징하고 0-20 ℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0-20 ℃에서 18 시간 동안 N2 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 용액을 얼음에 붓고 디클로로메탄 (300 ml)으로 추출하였다. 그 후 반응 혼합물을 EtOAc (200 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (200 mLX2)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% EtOAc in PE)로 정제하여 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로-벤젠 (14.27 g, 56.62 mmol, 95.07% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 1H)

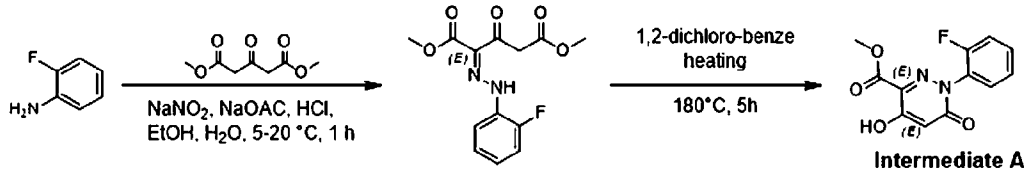
[909] 단계 2 내지 5: (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-5-니트로페닐)에탄아민의 합성

[910] 

Intermediate AJ

[911] 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-니트로-벤젠을 사용하여 제조예 13과 동일한 방법으로 중간체 AJ를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 216.1 $[M+H]^+$.

[912] **제조예 37: 메틸 1-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트**

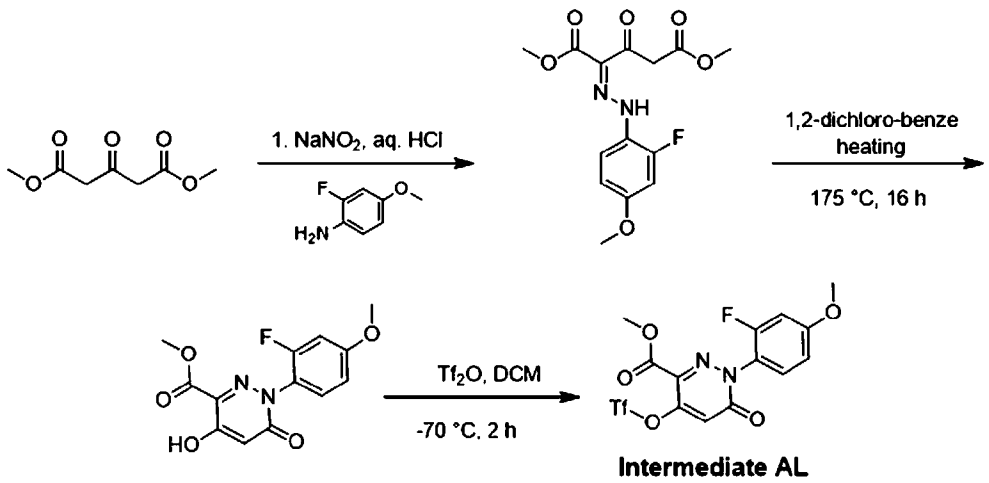
[913] 

Intermediate AK

[914] 아닐린 대신에 2-플루오로아닐린을 사용하여 제조예 8의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 중간체 AK를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 264.1 $[M+H]^+$.

[915] **제조예 38: 메틸 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트**

[916]

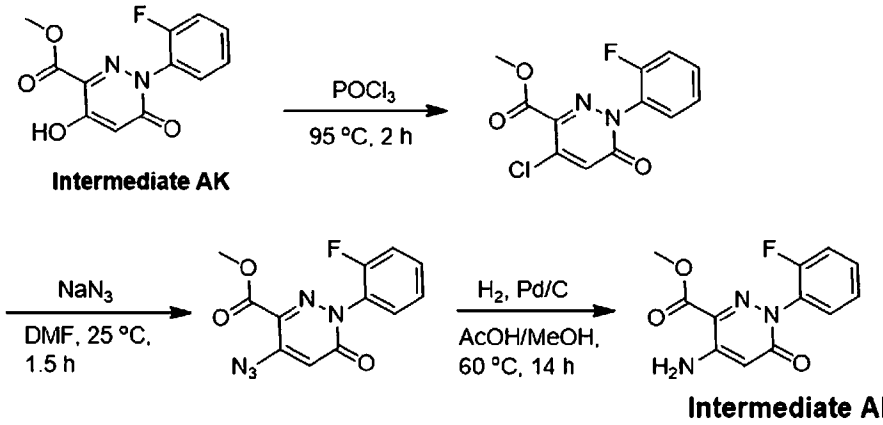


Intermediate AL

[917] 2-플루오로-4-메톡시아닐린을 사용하여 제조예 8과 동일한 방법으로 중간체 AL를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 426.0 $[M+H]^+$.

[918] **제조예 39: 메틸 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트**

[919]



Intermediate AK

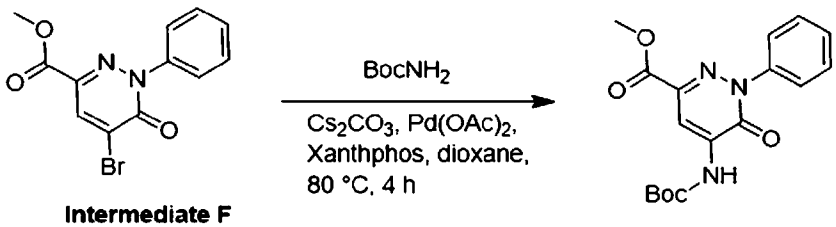
Intermediate AM

[920] 제조예 30의 단계 3 내지 5와 동일한 방법으로 중간체 AM를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 246.1 $[M+H]^+$

[921] **제조예 40: 메틸 5-아미노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트**

[922] 단계 1: 메틸 5-(tert-부톡시카보닐아미노)-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[923]

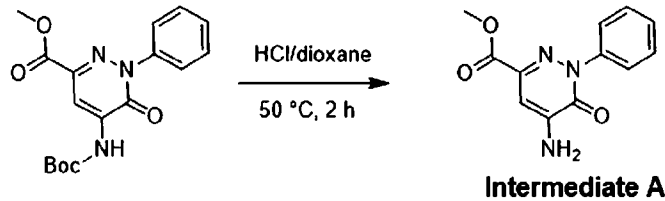


Intermediate F

[924] 디옥산 (3 mL) 중 중간체 F (200.00 mg, 647.01 μmol), tert-부틸 카바메이트 (151.59 mg, 1.29 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7.26 mg, 32.35 μmol), Xantphos (56.16 mg, 97.05 μmol) 및 Cs_2CO_3 (421.62 mg, 1.29 mmol)의 혼합물 탈기하고 N2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 N2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물

(10 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (9% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 5-(tert-부톡시카보닐아미노)-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (120 mg, 44.49% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 346.0 $[M+H]^+$.

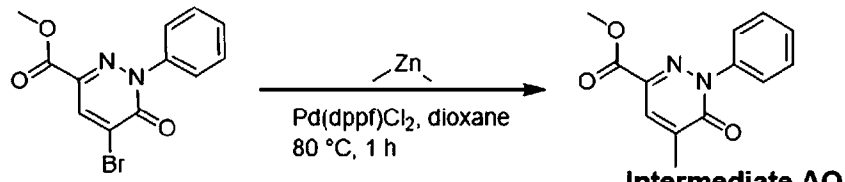
[925] 단계 2: 메틸 5-아미노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[926] 

Intermediate AN

[927] HCl/디옥산 (3 mL) 중 메틸 5-(tert-부톡시카보닐아미노)-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (120.00 mg, 347.47 μmol)의 혼합물을 준비하고 50 ℃에서 2 시간 동안 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 고체의 중간체 AN (조생성물, 110 mg, 95.06% 수율, HCl)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 246.0 $[M+H]^+$.

[928] **제조예 41: 메틸 5-메틸-6-옥소-1-페닐피리다진-3-카복실레이트**

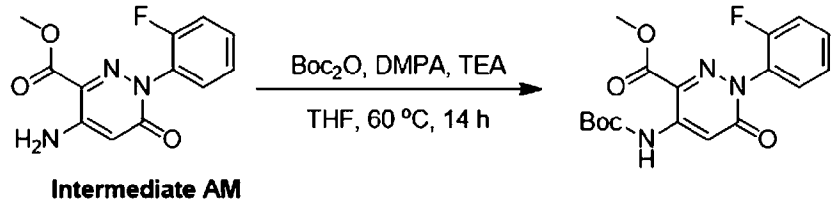
[929] 

Intermediate F **Intermediate AO**

[930] 디옥산 (3 mL) 중 중간체 F (200 mg, 647.01 μmol), 디메틸아연 (30.88 mg, 323.51 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (94.68 mg, 129.40 μmol)의 혼합물 탈기하고 N2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 ℃에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AO (55 mg, 32.89% 수율)를 갈색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 245.0 $[M+H]^+$.

[931] **제조예 42: 메틸 4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트**

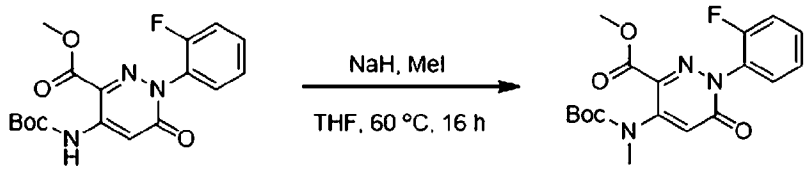
[932] 단계 1: 메틸 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[933] 

Intermediate AM

[934] THF (2 mL) 중의 중간체 AM (300mg, 1.14mmol), DMAP (69.62mg, 569.86μmol), TEA (172.99mg, 1.71mmol) 및 Boc_2O (298.49 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50mL)로 희석하고, EtOAc(50mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카르복실레이트 (558 mg, 조생성물)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 364.1 $[M+H]^+$

[935] 단계 2: 메틸 4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

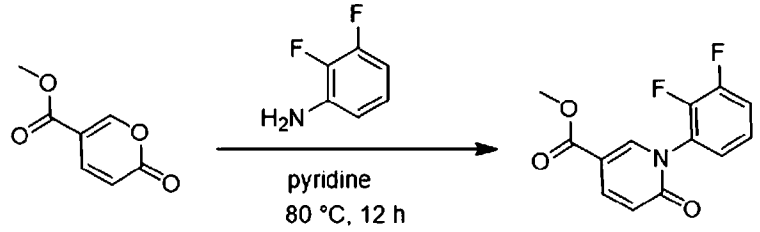
[936] 

Intermediate AP

[937] THF (10 mL) 중 메틸 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (558 mg, 조생성물)의 혼합물에 NaH (184.27 mg, 4.61 mmol, 60% 순도)를 0 ℃에서 0.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 첨가한 후, MeI (1.09 g, 7.68 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60 ℃에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc = 5/1)으로 정제하여 중간체 AP (220 mg, 51.14% 2-단계 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.55-7.62 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 378.2 $[M+H]^+$.

[938] **제조예 43: 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실산**

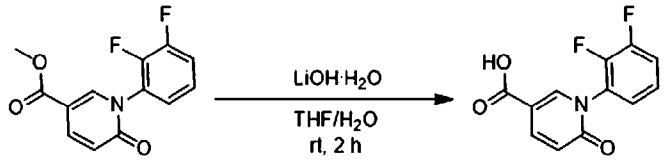
[939] 단계 1: 메틸 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[940] 

[941] 피리딘 (2 mL) 중의 메틸 2-옥소-2H-피란-5-카복실레이트 (100 mg, 0.65 mmol) 및 2,3-디플루오로아닐린 (84 mg, 0.65 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. DW를 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 1 N HCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하여, 여과하고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 메틸 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (51 mg, 조생성물)를 황색 고체로 수득하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC/MS (ESI) m/z = 266.1 $[M+H]^+$.

[942] 단계 2: 1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실산의 합성

[943]

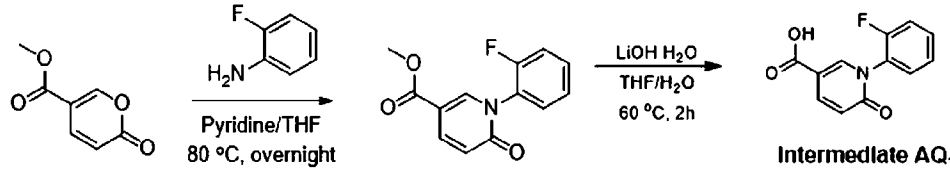


Intermediate AQ

[944] THF (4 mL) 및 H_2O (2 mL) 중의 메틸 1-(2,3-다이플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (90 mg, 0.34 mmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$ (35.6 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 수층을 1N HCl 수용액으로 pH 3 내지 4로 조정한 뒤, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 중간체 AQ (43.9 mg, 51.5% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 266.1 $[M+H]^+$.

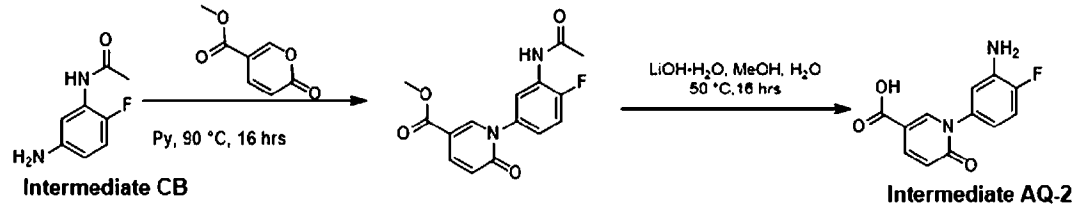
[945] 또한 중간체 AQ와 동일한 방법으로 중간체 AQ-1, AQ-2, AQ-3 및 AQ-4를 제조하였다.

[946]



Intermediate AQ-1

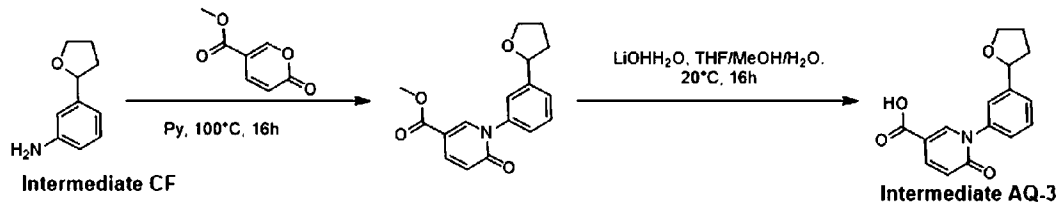
[947]



Intermediate CB

Intermediate AQ-2

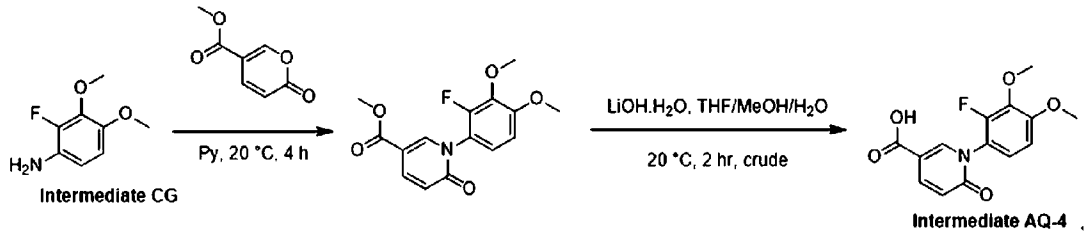
[948]



Intermediate CF

Intermediate AQ-3

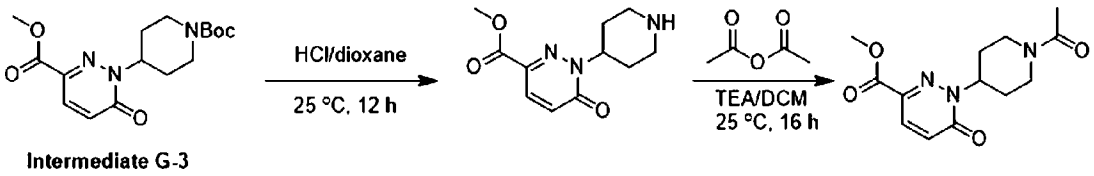
[949]



[950] **제조예 44: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산**

[951] 단계 1: 메틸 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

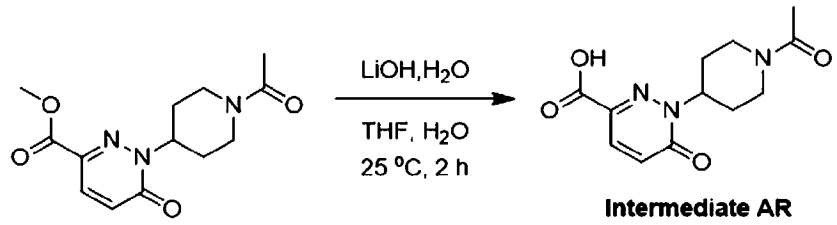
[952]



[953] 중간체 G-3의 Boc기를 탈보호화하였다. 이어서, DCM (6 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카르복실레이트 (100 mg, 421.49 umol), Ac_2O (60.00 mg, 587.73 μmol) 및 TEA (127.95 mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 97% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (184.9 mg, 63.16% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 280.0 $[M+H]^+$

[954] 단계 2: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[955]

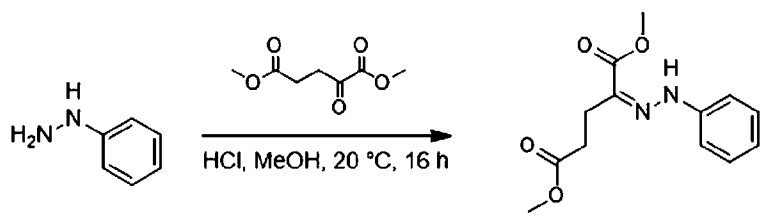


[956] 제조예 43의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 AR을 수득하였다.

[957] **제조예 45: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산**

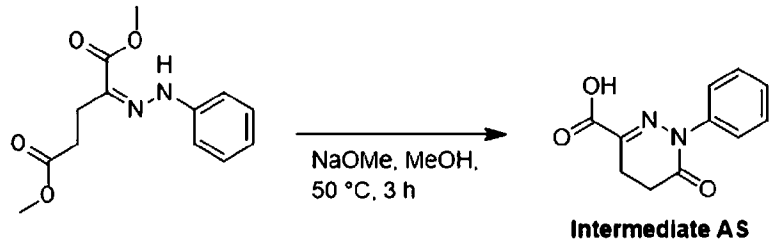
[958] 단계 1: 디메틸 (2Z)-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트의 합성

[959]



[960] MeOH (2 mL) 중 디메틸 2-옥소펜탄디오에이트 (200 mg, 1.15 mmol), 페닐하이드라진 (124.36 mg, 1.15 mmol, 113.06 uL) 및 HCl (23.29 mg, 230.00 umol, 22.84 uL)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (12% EtOAc in PE)로 정제하여 디메틸 (2Z)-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트 (400 mg, 64.88% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 265.0 $[M+H]^+$.

[961] 단계 2: 6-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

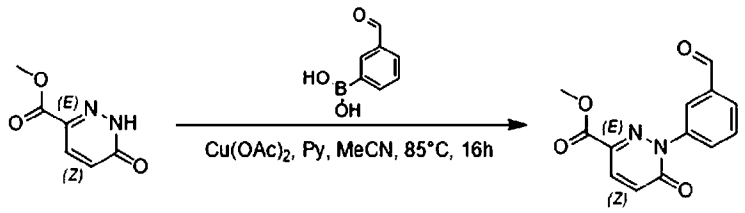
[962] 

Intermediate AS

[963] MeOH (1 mL) 중 디메틸 (2Z)-2-(페닐하이드라조노)펜탄디오에이트 (270 mg, 1.02 mmol) 및 NaOMe (66.23 mg, 1.23 mmol)의 혼합물 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 50 ℃에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 수층을 1 N HCl 수용액으로 pH = 3-4로 조절한 후, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 수득하였다. 중간체 AS (100 mg, 13.80% 수율)를 황색 오일로 수득하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 218.9 $[M+H]^+$.

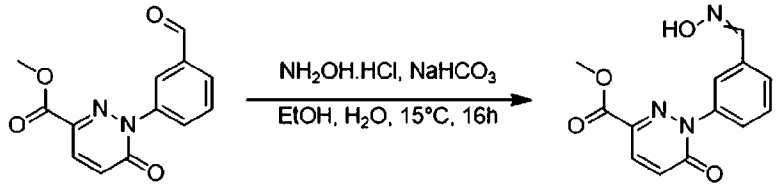
[964] **제조예 46 : 메틸 6-옥소-1-[3-(5-트리메틸실릴이속사졸-3-일)페닐]피리다진-3-카복실레이트**

[965] 단계 1: 메틸 1-(3-포르밀페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[966] 

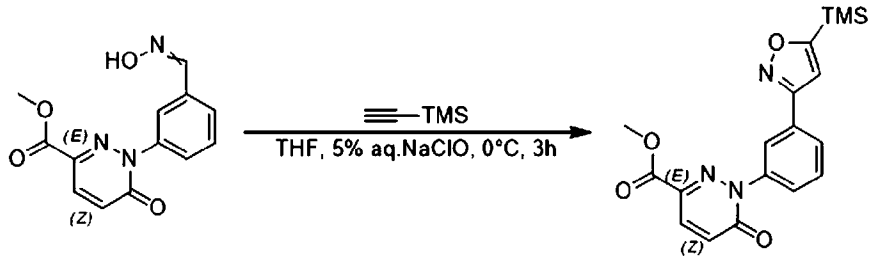
[967] 제조예 11과 동일한 방법으로 메틸 1-(3-포르밀페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 258.1 $[M+H]^+$.

[968] 단계 2: 메틸 1-[3-(하이드록시이미노메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[969] 

[970] H_2O (5 mL) 중 $NaHCO_3$ (39.04 mg, 464.70 umol, 18.07 uL)의 용액에 $NH_2OH.HCl$ (32.29 mg, 464.70 umol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 EtOH (5 mL) 중 메틸 1-(3-포르밀페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 387.25 umol)의 강하게 교반되는 현탁액에 15 ℃에서 15 시간 동안 첨가하였다. 생성물을 여과하였다. 그 후 여액을 물 (20mL)에 붓고 EtOAc (20mLX4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (520mLX2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-[3-(하이드록시이미노메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (조생성물, 100 mg, 317.70 umol, 82.04% 수율)를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 273.9 $[M+H]^+$.

[971] 단계 3: 메틸 6-옥소-1-[3-(5-트리메틸실릴이속사졸-3-일)페닐]피리다진-3-카복실레이트의 합성

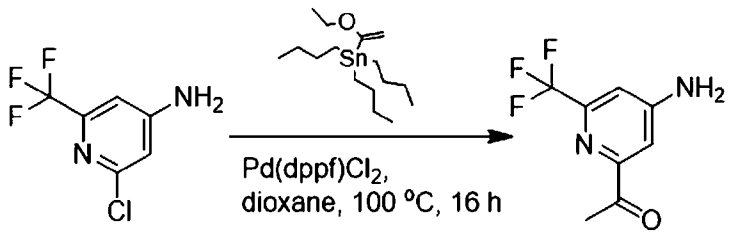
[972] 

Intermediate AT

[973] THF (1 mL) 중 에티닐(트리메틸)실란 (107.84 mg, 1.10 mmol, 152.10 uL) 및 NaClO (0. 6 mL, 5% 순도)의 용액에 THF (1 mL) 중에서 얻어진 메틸 1-[3-(하이드록시이미노메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 365.97 umol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mLX2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (18% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 AT (35 mg, 76.38 umol, 20.87% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 370.1 $[M+H]^+$.

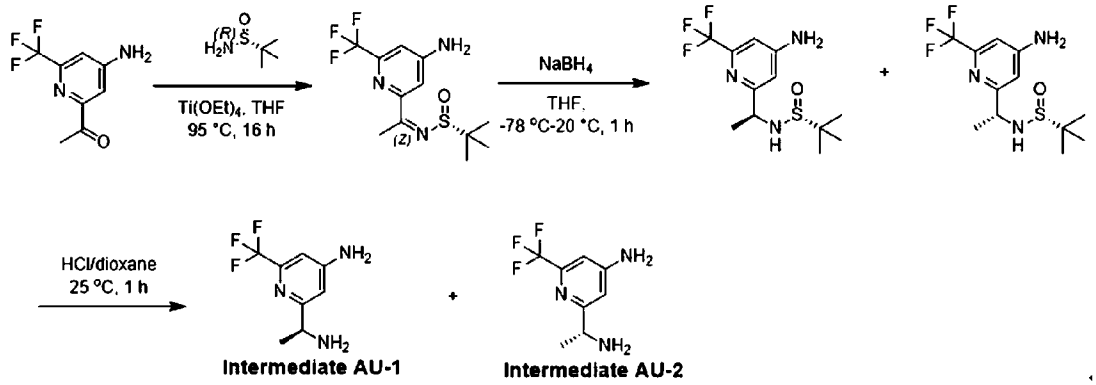
[974] **제조예 47: 2-[(1S)-1-아미노메틸]-6-(트리플루오르메틸)피리딘-4-아민 및 2-[(1R)-1-아미노메틸]-6-(트리플루오르메틸)피리딘-4-아민**

[975] 단계 1: 1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에탄온의 합성

[976] 

[977] 1-트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (2.23 g, 2.09 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (93.1 mg, 127 μmol)를 디옥산 (5 mL) 중의 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-아민 (500 mg, 2.54 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1N HCl 용액 (3 mL)을 첨가하고 25 °C에서 30분간 교반하였다. 포화된 CsF 수용액 (30 mL) 첨가해 퀜칭시킨 후 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EtOAc)로 정제하여 1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에탄온 (420 mg, 80.0% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

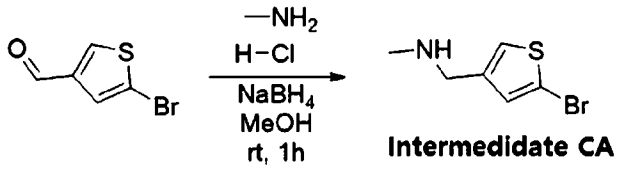
[978] 단계 2 내지 4: (R)-N-[(1S)-1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에틸]-2-메틸-프로판)-2-설핀아미드 및 (R)-N-[(1R)-1-[4-아미노-6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]에틸]-2-메틸-프로판)-2-설핀아미드의 합성

[979] 

[980] 제조예 2의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 중간체 AU-1 및 AU-2를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[981]

[982] **제조예 I: 1-(5-브로모티오펜-3-일)-N-메틸메탄아민**

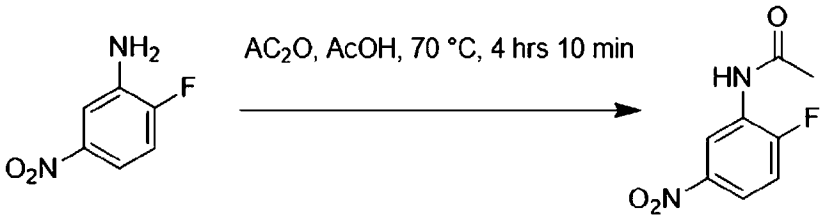
[983] 

Intermedidate CA

[984] 메탄올 (5 mL) 중의 5-브로모티오펜-3-카브알데하이드 (0.3 mL, 2.75 mmol)의 용액에 메틸아민 하이드로클로라이드 (223 mg, 3.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 0°C로 냉각하였다. 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (104 mg, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물로 퀜칭시키고 감압 농축하였다. 잔사를 DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO 상에서 건조하고 감압 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 중간체 CA (58.7 mg, 10.4% 수율)를 갈색 액체로 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 206 $[M+H]^+$.

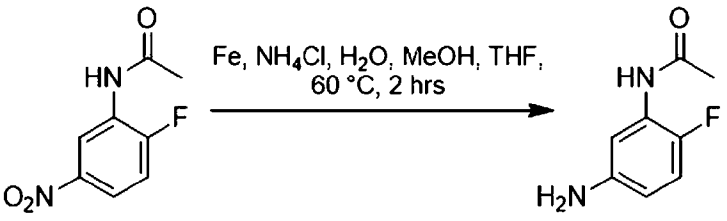
[985] **제조예 II: N-(5-아미노-2-플루오로-페닐)아세트아미드**

[986] 단계 1: N-(2-플루오로-5-니트로-페닐)아세트아미드의 합성

[987] 

[988] AcOH (4 mL) 중의 2-플루오로-5-니트로-아닐린 (2.0 g, 12.8 mmol)의 혼합물을 70°C에서 10 분 동안 교반하였다. Ac_2O (2.62 g, 25.6 mmol)를 첨가한 후 혼합물을 70°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 농축하여 N-(2-플루오로-5-니트로-페닐)아세트아미드 (2.27 g, 89% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.18 (s, 1H), 9.00 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

[989] 단계 2: N-(5-아미노-2-플루오로-페닐)아세트아미드의 합성

[990] 

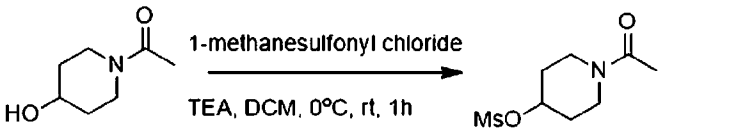
Intermediate CB

[991] THF (8 mL) 중의 N-(2-플루오로-5-니트로-페닐)아세트아미드 (2.27 g, 11.4 mmol), Fe (3.20 g, 57.2 mmol), NH_4Cl (6.13 g, 114.5 mmol)의 혼합물에 H_2O (4 mL)

및 메탄올 (32 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (100 mL)에 희석하고 셀라이트로 여과하였다. 여액을 진공 농축하여 중간체 CB (1.75 g, 90% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.40 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.18 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

[992] **제조예 III: 1-아세틸피페리딘-4-일 메탄설포네이트**

[993]

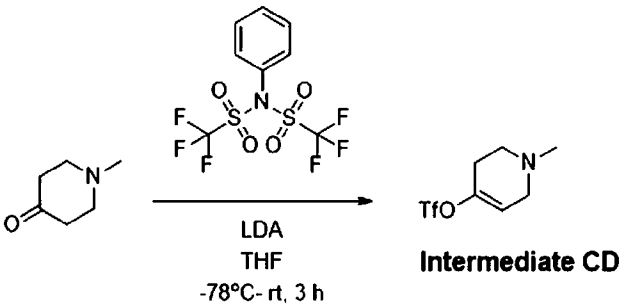


Intermediate CC

[994] DCM (3 mL) 중의 1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에탄-1-온 (200 mg, 1.39 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.29 mL, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (0.11 mL, 1.39 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DW를 반응 혼합물에 첨가한 후 MC로 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 중간체 CC (240 mg, 78% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 222.1 $[M+H]^+$.

[995] **제조예 IV: 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트**

[996]

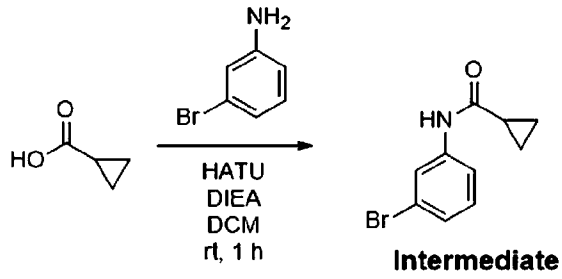


Intermediate CD

[997] HF (10 mL) 중의 1-메틸피페리딘-4-온 (0.92 g, 8.13 mmol)의 용액에 LDA (THF/헥산 중의 1.0 M, 8.13 mL)를 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 30 분 동안 교반하였다. 용액을 -78°C로 한 번 더 냉각시키고, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (4.36 g, 12.2 mmol)를 한번에 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (Hx 중의 0-20% EtOAc)로 정제하여 중간체 CD (1.22 g, 61.3%)를 수득하였다. LC/MS m/z = 246 $[M+H]^+$.

[998] **제조예 V: N-(3-브로모페닐)사이클로프로판카복사미드**

[999]



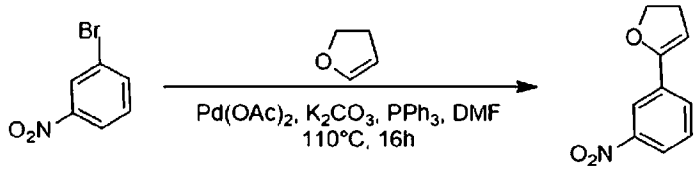
Intermediate CE

[1000] DCM (5 mL) 중의 사이클로프로판카복실산 (253 μL, 3.20 mmol)의 용액에 HATU (1.66 g, 4.36 mmol), DIEA (1.01 mL, 5.81 mmol) 및 3-브로모아닐린 (0.5 g, 2.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하여 수집하고 DCM으로 세척하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (Hx 중의 25-50% EtOAc)로 정제하여 중간체 CE (0.98 g, 140%)를 수득하였다. LC/MS m/z = 240 $[M+H]^+$.

[1001] **제조예 VI: 3-테트라하이드로퓨란-2-일아닐린**

[1002] 단계 1: 5-(3-니트로페닐)-2,3-디하이드로퓨란의 합성

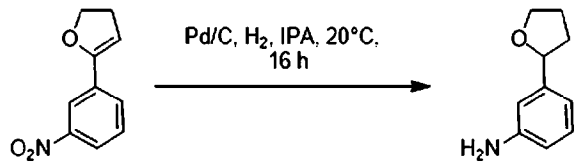
[1003]



[1004] DMF (20 mL) 중 1-브로모-3-니트로-벤젠 (2.0 g, 9.90 mmol), 2,3-디하이드로퓨란 (3.47 g, 49.5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (222 mg, 990 umol), PPh_3 (519 mg, 1.98 mmol) 및 K_2CO_3 (13.6 g, 99.0 mmol)의 혼합물을 110°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액에 물 (50 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 EA (3 x 20ml)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 포화 NaCl 용액 (2 x 30ml)으로 세척한 후 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 10/1)로 정제하여 5-(3-니트로페닐)-2,3-디하이드로퓨란 (1.1 g, 58% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H).

[1005] 단계 2: 3-테트라하이드로퓨란-2-일아닐린의 합성

[1006]



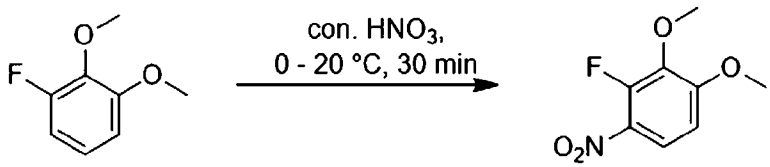
Intermediate CF

[1007] IPA (10 mL) 중 5-(3-니트로페닐)-2,3-디하이드로퓨란 (0.9 g, 4.71 mmol)의 용액에 Pd/C (90 mg, 5% 순도)를 N_2 분위기에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 15 psi의 H_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을

진공에서 농축시켜 중간체 CF (0.7 g, 91% 수율)를 황색 검으로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.96-3.88 (m,1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H).

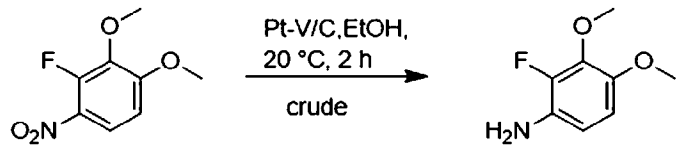
[1008] **제조예 VII: 2-플루오로-3,4-디메톡시-아닐린**

[1009] 단계 1: 3-플루오로-1,2-디메톡시-4-니트로-벤젠의 합성

[1010] 

[1011] 1-플루오로-2,3-디메톡시-벤젠 (300 mg, 1.92 mmol)에 HNO_3 (5.6 mL)를 0 °C에서 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반하고 20 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 생성 고체를 여과하고, 물로 세척하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-TLC (SiO_2, PE: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 3-플루오로-1,2-디메톡시-4-니트로-벤젠 (120 mg, 31% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.97 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[1012] 단계 2: 2-플루오로-3,4-디메톡시-아닐린의 합성

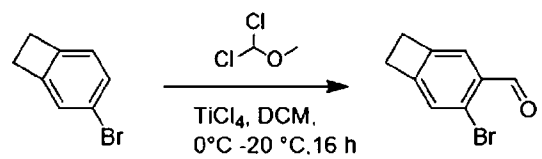
[1013] 

Intermediate CG

[1014] EtOH (5 mL) 중 3-플루오로-1,2-디메톡시-4-니트로-벤젠 (120 mg, 597 umol)의 용액에 Pt-V/C (16 mg)를 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H_2로 3회 퍼징하였다. 그 후 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에서 1 시간 동안 20 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켜 중간체 CG (100 mg, 조생성물)을 갈색 액체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.59 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68(s, 3H).

[1015] **제조예 VIII: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드**

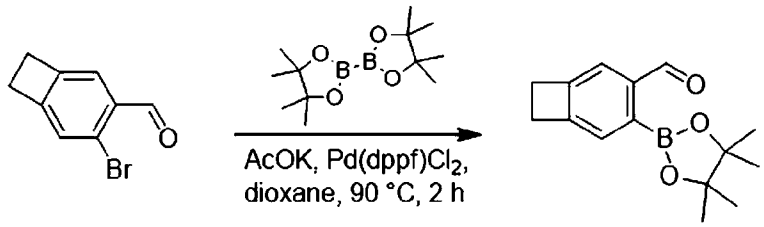
[1016] 단계 1: 4-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드의 합성

[1017] 

[1018] DCM (6 mL) 중 디클로로(메톡시)메탄 (251.21 mg, 2.19 mmol) 및 $TiCl_4$ (497.40 mg, 2.62 mmol)의 용액에 DCM (2 mL) 중 3-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔 (200 mg, 1.09 mmol)을 0 ℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 차가운 5% HCl 수용액 (20 mL)을 혼합물에 0 ℃에서 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (20 X 3 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOH in PE)로 정제하여 4-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드 (180 mg, 33.77% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.23 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 212.8 $[M+1+H]^+$.

[1019] 단계 2: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카브알데하이드의 합성

[1020]



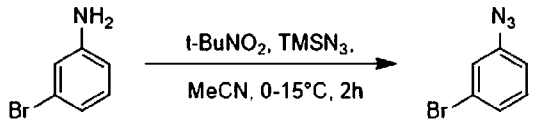
Intermediate CH

[1021] 디옥산 (2 mL) 중 4-브로모바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카발데하이드 (50 mg, 236.91 μmoL) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (120.32 mg, 473.81 μmoL)의 혼합물에 AcOK (69.75 mg, 710.72 μmoL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (17.33 mg, 23.69 μmoL)을 첨가하였다. 혼합물을 90 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in PE)로 정제하여 중간체 CH (52 mg, 67.44% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.22 (s, 4H), 1.33 (s, 12H); MS (ESI) m/z = 259.0 $[M+2+H]^+$.

[1022] **제조예 IX: 5-메틸-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸**

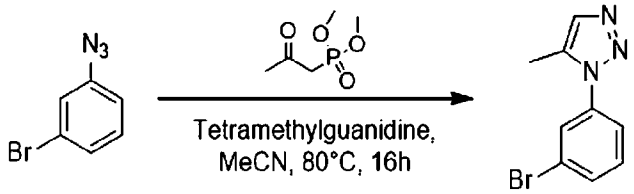
[1023] 단계 1: 1-아지도-3-브로모벤젠의 합성

[1024]



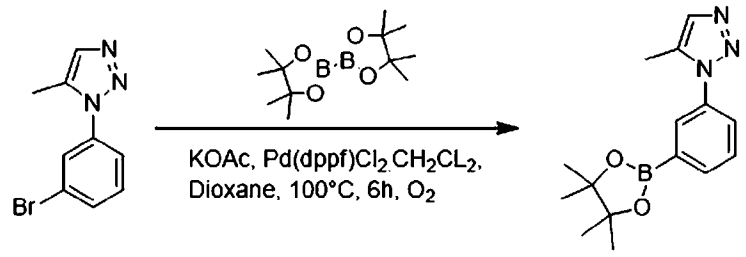
[1025] MeCN (20 mL) 중의 3-브로모아닐린 (2 g, 11.63 mmol, 1.27 mL) 용액을 얼음을 이용해 0 ℃ 낮추고, t-$BuONO_2$ (1.44 g, 13.95 mmol, 1.66 mL)을 넣고, $TMSN_3$ (1.61 g, 13.95 mmol, 1.83 mL)을 연달아 천천히 추가하면서 교반하였다. 반응액을 15 °C 에서 2 시간 교반 후, TLC (EtOAc: Petroleum ether= 0: 1) 을 이용하여 반응이 완결되었음을 확인하였다. 워크업 과정없이 바로 감압하에서 농축 후 실리카 겔 크로마토그래피 (0% EtOAc in Petroleum ether)로 정제하여 1-아지도-3-브로모벤젠 (1.56 g, 67.4% 수율)을 노란색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (td, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 318.3 $[M+H]^+$

[1026] 단계 2: 1-(3-브로모페닐)-5-메틸-트리아졸의 합성

[1027] 

[1028] MeCN (10 mL) 중 1-아지도-3-브로모-벤젠 (800 mg, 4.04 mmol)의 용액에 테트라메틸구아니딘 (1.40 g, 12.12 mmol) 및 1-디메톡시포스포릴프로판-2-온 (671.09 mg, 4.04 mmol, 554.62 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (15% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(3-브로모페닐)-5-메틸-트리아졸 (350 mg, 1.32 mmol, 32.73% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 238.0 $[M+H]^+$.

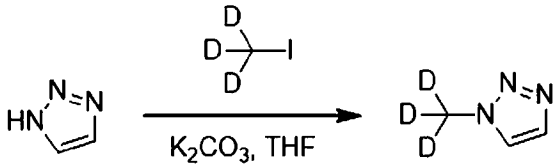
[1029] 단계 3: 5-메틸-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸의 합성

[1030] 

Intermediate CI

[1031] 제조예 VIII의 단계 2와 동일한 방법으로 중간체 CI를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 285.2 $[M+H]^+$.

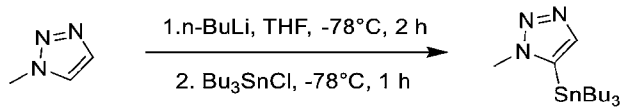
[1032] **제조예 X: 1-(삼중수소메틸)트리아졸**

[1033] 

Intermediate CJ

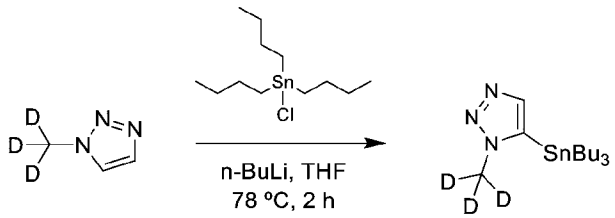
[1034] THF (25mL) 중 1H-트리아졸 (1.99g, 28.74 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (7.95g, 57.49 mmol) 및 삼중수소(요오도)메탄 (5g, 2.15 mL, 34.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (30mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 CJ(조 생성물, 800 mg, 32.32% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

[1035] **제조예 XI: 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (T-3)**

[1036] 

[1037] THF (30 mL) 중의 1-메틸트리아졸 (3 g, 36.10 mmol) 용액을 -78 ℃로 냉각한 뒤, n-BuLi (2.5 M, 16.17 mL)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 -78 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 트리부틸(클로로)스타난 (16.94 g, 52.04 mmol, 14mL)을 천천히 첨가하여 질소 조건 하에 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 0 ℃에서 천천히 첨가하며 퀜칭하였고, EtOAc (70 mL×3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물인 **중간체 CK** (17.35 g, 34.97 mmol, 96.85% 수율, 75% 순도)를 연한 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (br s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 4H), 1.28 (br d, J = 7.2 Hz, 8H), 1.19 - 1.12 (m, 6H), 0.87 - 0.82 (m, 9H).

[1038] **제조예 XII: 트리부틸-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]스타난 (T-9)**

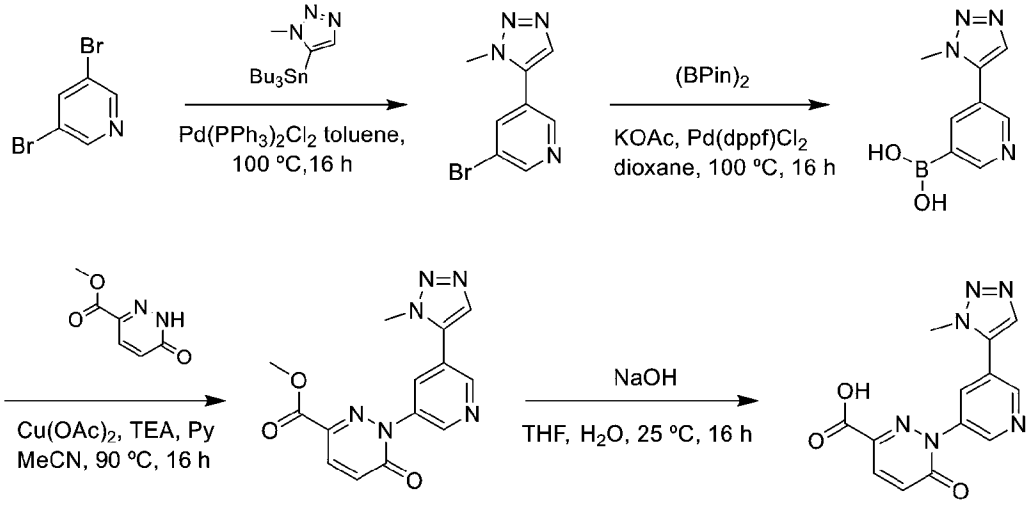
[1039] 

[1040] THF (20 mL) 중의 1-(트리듀테리오메틸)트리아졸 (1 g, 11.61 mmol) 용액을 -78 ℃로 냉각한 뒤, n-BuLi (2.5 M, 5.20 mL)을 천천히 첨가하여 반응 혼합물을 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 트리부틸(클로로)스타난 (5.22 g, 16.03 mmol, 4.31 mL)을 천천히 첨가하여 질소 조건 하에 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 NH_4Cl 수용액 (20 mL)을 0 ℃에서 천천히 첨가하

며 퀜칭하였고, EtOAc (40 mL×3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물인 **중간체 CL** (4 g, 10.66 mmol)을 노란색 오일로서 수득하였다. 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 1.49 (m, 4H), 1.35 - 1.21 (m, 8H), 1.19 - 1.09 (m, 6H), 0.88 - 0.83 (m, 9H).

[1041] **제조예 BA: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산**

[1042]



[1043] 단계 1: 3-브로모-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘의 합성

[1044] 톨루엔 (200 mL) 중의 3,5-디브로모피리딘 (10.92 g, 46.10 mmol), 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (22.3 g, 59.92 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.24 g, 4.61 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 90 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (150 mL)을 붓고, EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (200 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (80% EA in petroleum ether)로 정제하여 3-브로모-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘 (4.4 g, 39.93% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.83-8.83 (m, 1H), 8.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66-7.49 (m, 1H), 4.13 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 153.0 $[M+H]^+$.

[1045] 단계 2: [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3- 피리딜]보론산의 합성

[1046] 다이옥산 (120 mL) 중의 3-브로모-5-(3-메틸트리아졸-4-일)피리딘 (6.76 g, 28.28 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1,3,2-디옥소보롤란 (14.36 g, 56.55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.31 g, 2.83 mmol) 및 KOAc (5.55 g, 56.55 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 뒤 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 정제하여 [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]보론산 (6.76 g, 78.52% 수율, 67% 순도)를 어두운 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 205.1 $[M+H]^+$.

[1047] 단계 3: 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

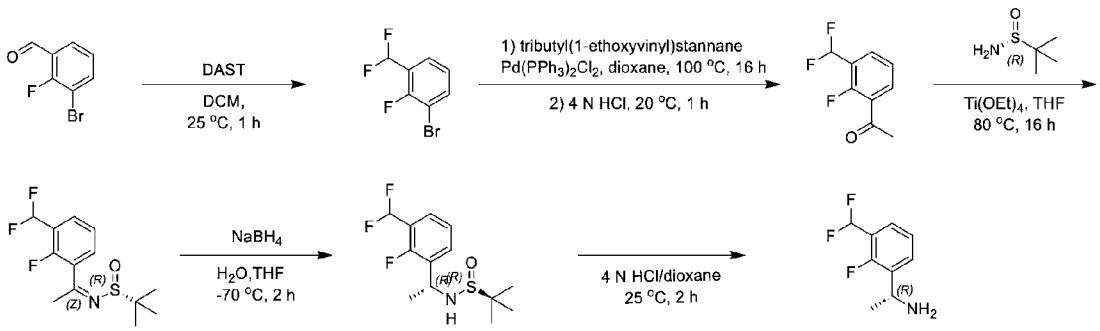
[1048] MeCN (100 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (3.78 g, 24.51 mmol), [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3- 피리딜]보론산 (5 g, 24.51 mmol), $Cu(OAc)_2$ (4.45 g, 24.51 mmol), TEA (4.96 g, 49.02 mmol, 6.82 mL) 및 Pyridine (3.88 g, 49.02 mmol, 3.96 mL) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1.83 g, 5.27 mmol, 21.51% 수율, 89.98% 순도)를 어두운 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 312.9 $[M+H]^+$.

[1049] 단계 4: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1050] THF (4 mL), H_2O (2 mL) 중의 메틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1.0 g, 3.20 mmol) 용액에 NaOH (256.16 mg, 6.40 mmol)를 첨가하였다. 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 2-3으로 조정한 뒤 고체 필터하여 중간체 BA (725 mg, 74.01% 수율, 97.5% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 299.0 $[M+H]^+$.

[1051] **제조예 BB: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민**

[1052]



[1053] 단계 1: 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠의 합성

[1054] DCM (150 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-벤즈알데하이드 (9 g, 44.33 mmol) 용액에 DAST (Diethylaminosulfur trifluoride; 14.29 g, 88.67 mmol, 11.71 mL)를 첨가하고, 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 조합한 유기층에 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)를 첨가하고, DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% petroleum ether)로 정제하여 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠 (3.9 g, 39.1% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ7.98 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H).

[1055] 단계 2: 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄온의 합성

[1056] 다이옥산 (300 mL) 중의 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠 (17 g, 75.55 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (28.65 g, 79.33 mmol, 26.80 mL) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.65 g, 3.78 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 4 N HCl (30 mL)로 퀜칭한 후 20 °C로 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)으로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (10 g, 70.35% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03-7.93 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.49-7.14 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 3H).

[1057] 단계 3: (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[1058] THF (80 mL) 중의 1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄온 (10 g, 53.15 mmol), 2-메틸프로판-2-설핀아미드 (6.44 g, 53.15 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$ (36.37 g, 159.45 mmol, 33.07 mL)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 여과한 후, 여액을 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 탈수한 후 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (35% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (13.0 g, 81.65% 수율, 97.25% 순도)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.81 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 2.71 (br s, 3H), 1.22 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 292.1 $[M+H]^+$.

[1059] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

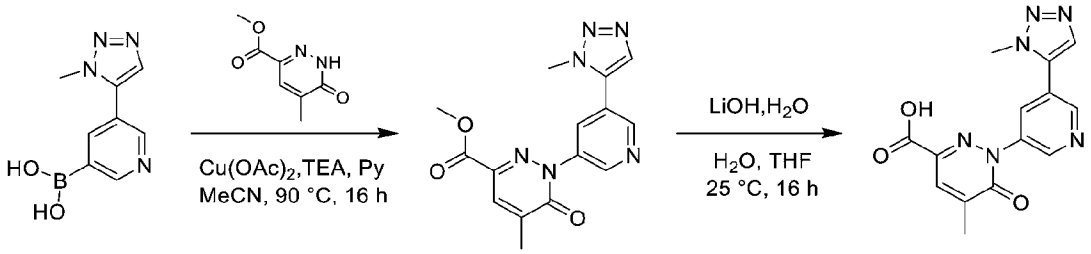
[1060] THF (200 mL) 및 H_2O (5 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (13 g, 44.62 mmol) 용액을 -70 °C로 냉각하고 $NaBH_4$ (1.35 g, 35.70 mmol)를 3회 배치로 첨가한 후, -70 °C에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 20 °C에서 포화 NH_4Cl (200 mL)로 퀜칭하고 EtOAc (150 mL)로 희석한 후 EtOAc (150 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 탈수하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하

여 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (4.4 g, 33.61% 수율, 100% 순도, 98.34% ee)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 5.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.69 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); LC/ MS (ESI) m/z = 294.1 $[M+H]^+$.

[1061] 단계 5: (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민의 합성

[1062] 4 N HCl/dioxane (15 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (2.00 g, 6.82 mmol) 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 중간체 BB (1.5 g, 94.02% 수율, 96.43% 순도, HCl염)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 190.1 $[M+H]^+$.

[1063] **제조예 BC: 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산**

[1064] 

[1065] 단계 1: 메틸 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

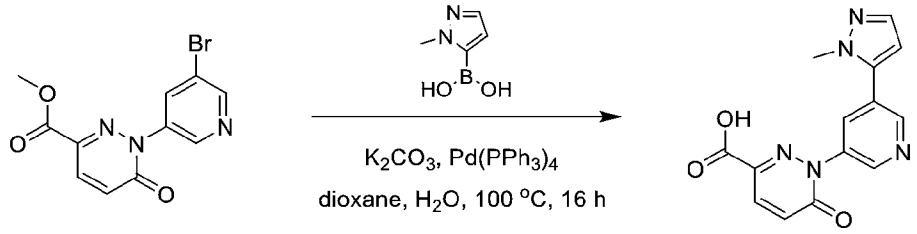
[1066] MeCN (5 mL) 중의 메틸 5-메틸-6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.19 mmol), [5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]보론산 (242.63 mg, 1.19 mmol), $Cu(OAc)_2$ (216.03 mg, 1.19 mmol), TEA (240.71 mg, 2.38 mmol, 331.11 μL) 및 pyridine (188.17 mg, 2.38 mmol, 192.01 μL) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건하에서 90 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고 EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척한 뒤 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (305 mg, 69.15% 수율, 88% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 327.1 $[M+H]^+$.

[1067] 단계 2: 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1068] THF (4 mL) 중의 메틸 5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (305 mg, 934.70 μmol) 용액에 $LiOH{\cdot}H_2O$ (117.67 mg, 2.80 mmol) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하여 25 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤 물 (10 mL)로 희석시켰다. 1 N HCl 수용액을 첨가하여 pH = 3-4로 조절한 후 EtOAc (20 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척한 뒤 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 BC (63 mg, 20.29% 수율, 94% 순도)을 흰색 고체로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 313.1 $[M+H]^+$.

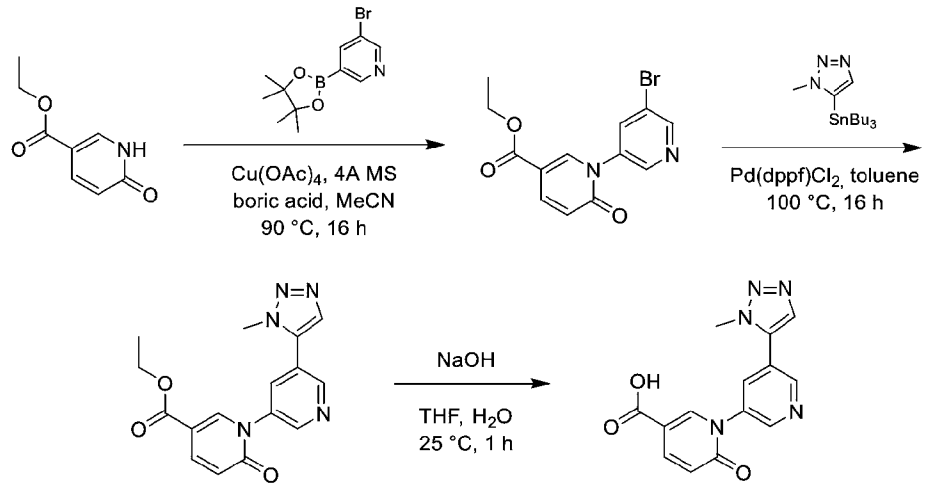
[1069] **제조예 BD: 1-[5-(2-메틸피라졸3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복실산**

[1070] 

Intermediate K-7

[1071] 다이옥산 (5 mL), H_2O (0.5 mL) 중의 중간체 K-7 (500 mg, 1.61 mmol), (2-메틸피라졸-3-일)보론산 (406.06 mg, 3.22 mmol), K_2CO_3 (557.09 mg, 4.03 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (186.32 mg, 161.24 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤 물 (10 mL)로 희석시켰다. 1 N HCl 수용액을 첨가하여 pH = 3-4로 조절한 후 EtOAc (20 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척한 뒤 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 BD (835 mg, crude)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 298.1 $[M+H]^+$.

[1072] **제조예 BE: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실산 (4-4)**

[1073] 

[1074] <u>단계 1: 에틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성</u>

[1075] MeCN (15 mL) 중의 에틸 6-옥소-1H-피리딘-3-카복실레이트 (535.17 mg, 3.20 mmol), 3-브로모-5-(4,4,5,5-테트라메틸1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1 g, 3.52 mmol), $Cu(OAc)_2$ (290.75 mg, 1.60 mmol), 4A MS (500 mg, 3.20 mmol) 및 붕산 (395.92 mg, 6.40 mmol) 용액을 3회 산소 치환한 뒤, 산소 조건 하에서 90 ℃에

서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 에틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (87 mg, 7.65% 수율, 90.95% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 322.9 $[M + H]^+$.

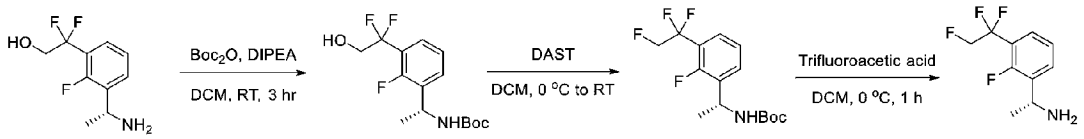
[1076] 단계 2: 에틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1077] 톨루엔 (2 mL) 중의 에틸 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (87 mg, 269.23 μmol), 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스타난 (250.48 mg, 673.08 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (19.70 mg, 26.92 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 필터한 뒤 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 에틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 32.07% 수율, 93.62% 순도)를 흰색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 326.1 $[M + H]^+$.

[1078] 단계 3: 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[1079] THF (1 mL), H_2O (0.5 mL) 중의 에틸 1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 92.22 μmol) 용액에 NaOH (7.38 mg, 184.43 μmol)를 첨가하였다. 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 5-6으로 조정한 뒤 유기층을 감압 하에 농축하여 중간체 BE (25 mg, crude)을 노란색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 298.0 $[M + H]^+$.

[1080] **제조예 BF: (R)-1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에탄-1-아민 (A-5)**

[1081] 

[1082] 단계 1: (R)-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트의 합성

[1083] DCM (3.99 mL) 중의 2-{3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로페닐}-2,2-디플루오로메탄-1-올 하이드로클로라이드 (**중간체 E**; 500 mg, 1.96 mmol) 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (854 mg, 3.91 mmol) 및 DIPEA (0.68 mL, 3.91 mmol)을 0 ℃에서 첨가하고, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. DCM을 첨가하고 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 탈수하여 여과하고 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc= 20: 1 to 10: 1)로 정제하여 (R)-(1-(3-(1,1-

디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트 (456 mg, 73% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 264.04 $[M+H]^+$.

[1084] 단계 2: tert-부틸 (R)-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에틸)카바메이트의 합성

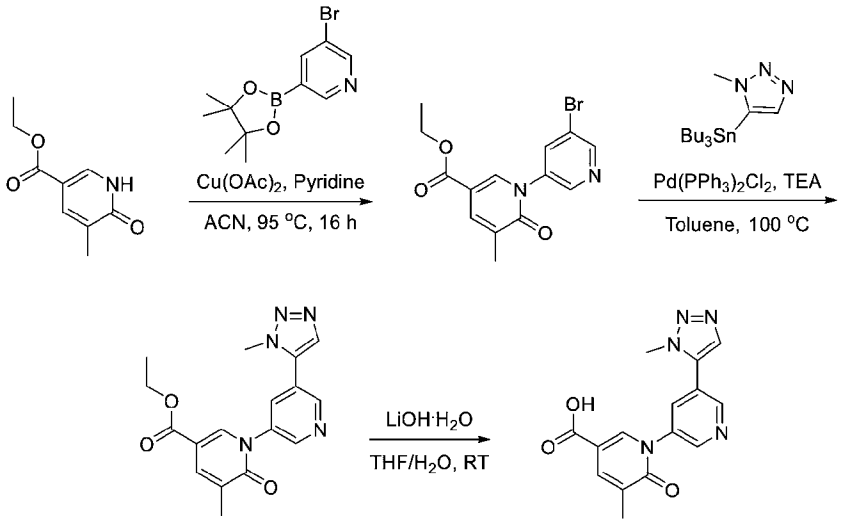
[1085] DCM (6.92 mL) 중의 (R)-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)카바메이트 (221 mg, 0.692 mmol) 용액에 DAST (0.37 mL, 2.77 mmol)를 0 ℃, N_2 분위기 하에서 첨가하고 상온으로 가온하여 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 포화 NH_4Cl로 추출하고 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 탈수하여, 여과하고 감압 농축하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Hexane : EtOAc = 20:1 to 10:1)로 정제하여 tert-부틸 (R)-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에틸)카바메이트 (26 mg, 12% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 265.99 $[M+H]^+$.

[1086] 단계 3: (R)-1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에탄-1-아민의 합성

[1087] DCM (0.7 mL) 중의 tert-부틸 (R)-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)에틸)카바메이트 (56 mg, 0.174 mmol) 용액에 TFA (0.15 mL)를 적가하여 0 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 상온으로 가온하고 포화 $NaHCO_3$로 퀜칭하였다. 유기 용매를 감압 여과하여 제거하고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 탈수하고 감압 농축하여, 중간체 BF (34.5 mg, 89% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 222.06 $[M+H]^+$.

[1088] **제조예 BG: 3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실산 (4-5)**

[1089]



[1090] 단계 1: 에틸 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2*H*-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트의 합성

[1091] MeCN (21.2 mL) 중의 에틸 5-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로니코티네이트 (500 mg, 2.76 mmol) 용액에 5-브로모-3-피리딘보론산 피나콜 에스테르 (1.18 mg, 4.14

mmol), $Cu(OAc)_2$ (501 mg, 2.76 mmol) 및 pyridine (0.89 mL, 11 mmol)을 첨가하고 혼합물을 90 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산구리(II) 5수화물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in hexane)로 정제하여 에틸 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2*H*-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (460 mg, 49% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/ MS (ESI) m/z = 336.95, 338.95 $[M+H]^+$.

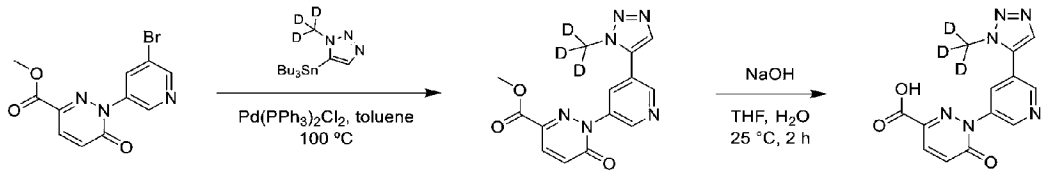
[1092] 단계 2: 에틸 3-메틸-5'-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2*H*-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트의 합성

[1093] 톨루엔 (8.9 mL) 중의 에틸 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2*H*-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (300 mg, 0.890 mmol), 트리부틸 (1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)스타난 (**중간체 CK**; 993 mg, 2.67 mmol), TEA (124 μL, 0.890 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62.6 mg, 0.089 mmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 ℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL x 5)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (17% EtOAc in hexane)로 정제하여 에틸 3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (81 mg, 27% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/ MS (ESI) m/z = 340.07 $[M+H]^+$.

[1094] 단계 3: 3-메틸-5'-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥소-2*H*-[1,3'-비피리딘]-5-카복실산의 합성

[1095] THF (2.39 mL) 중의 5'-브로모-3-메틸-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복실레이트 (81 mg, 0.239 mmol) 용액에 $LiOH·H_2O$ (30 mg, 0.716 mmol) 및 H_2O (1.19 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 1로 조정한 뒤 고체 필터하여 중간체 **BG** (73 mg, 98% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. LC/ MS (ESI) m/z = 312.04 $[M+H]^+$.

[1096] **제조예 BH: 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실산 (4-2)**

[1097] 

[1098] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1099] 톨루엔 (10 mL) 중의 1-(5-브로모-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (1 g, 3.22 mmol), 트리부틸-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]스타난 (**중간체 CL**; 3.63 g, 9.67 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (226.34 mg, 322.47 μmol) 용액을 3회 질소 치환한 뒤, 질소 조건 하에서 100 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20mL)을 붓고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실레이트 (420 mg, 30.57% 수율, 74% 순도)를 노란색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 316.1 $[M + H]^+$.

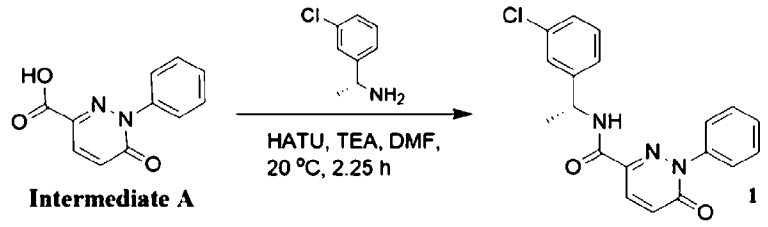
[1100] 단계 2: 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실산의 합성

[1101] THF (8 mL), H_2O (2 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복실레이트 (420 mg, 1.33 mmol) 용액에 NaOH (79.92 mg, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 3회 질소 치환한 뒤 질소 조건 하에서 혼합물을 25 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH = 6-7로 조정한 뒤 감압 하에 농축하여 중간체 **BH** (420 mg, 65.93% 수율, 63% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z = 302.1 $[M + H]^+$.

[1102]

[1103] **[실시예]**

[1104] **실시예 1: N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

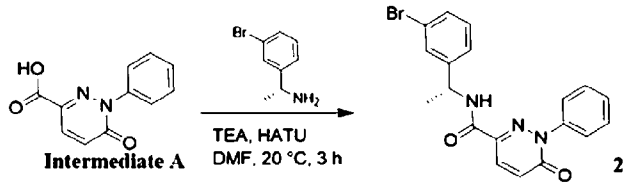
[1105] 

[1106] DMF (1.5 mL) 중의 중간체 A (60 mg, 278 μmol) 용액에 HATU (158 mg, 416 μmol) 및 TEA (84.3 mg, 833 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 (1R)-1-(3-클로로페닐)에탄아민 (51.8 mg, 333 μmol)을 첨가하고, N_2 하에 20°C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10

mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μm, 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 백색 고체의 실시예 1의 화합물 (46.1 mg, 47.0% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 354.3 $[M+H]^+$.

[1107] **실시예 2: N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

[1108]



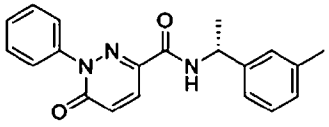
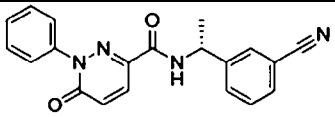
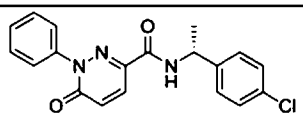
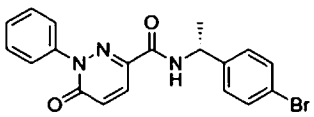
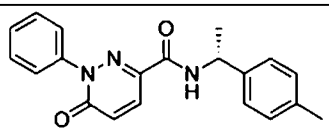
[1109] DMF (10 mL) 중의 중간체 A (1.00 g, 4.63 mmol) 용액에 HATU (2.64 g, 6.94 mmol) 및 TEA (1.40 g, 13.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 (1.11 g, 5.55 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 대기 하의 20°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 조생성물 (1.00 g)을 수득하였다. 조생성물 (50 mg)을 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100 * 30mm * 3um, 이동상 : [물 (0.225% FA)-ACN]; B% : 50%-80%, 8분)으로 정제하였다. 감압 하에 CH_3CN을 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 2의 화합물 (9.9 mg, 10.76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (quin, J = 7.2 , 14.8 Hz 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 400.3 $[M+H]^+$.

[1110] **실시예 3 내지 10**

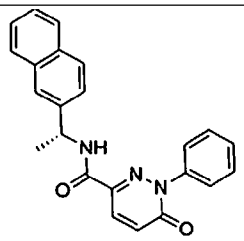
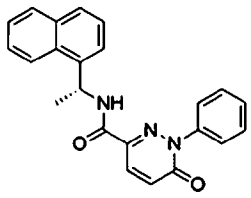
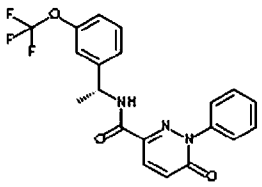
[1111] 실시예 2에서 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 대신에 적절한 아민 화합물을 사용한 점을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1112] [표 1]

[1113]

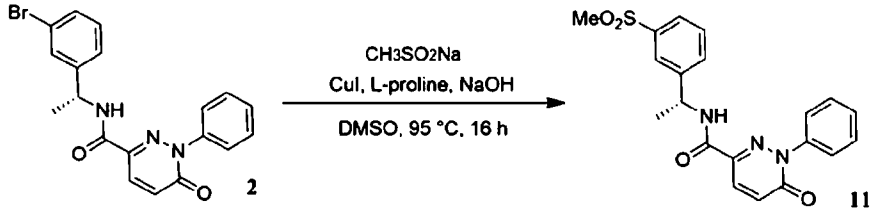
No.	Structure/Name	Spectral Data
3	 (R)-6-옥소-1-페닐-N-(1-(m-톨릴)에틸)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 4H), 7.03 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 334.3 $[M+H]^+$
4	 (R)-N-(1-(3-시아노페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 345.3 $[M+H]^+$
5	 (R)-N-(1-(4-클로로페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 354.3 $[M+H]^+$
6	 (R)-N-(1-(4-브로모페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92-8.82 (m, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.43 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 398.2 $[M+H]^+$
7	 (R)-6-옥소-1-페닐-N-(1-(p-톨릴)에틸)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 5.09 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 334.4 $[M+H]^+$

[1114]

8	 N-[(1R)-1-(2-나프틸)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 5H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 6H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.31 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 370.4 [M+H]$^+$
9	 N-[(1R)-1-(1-나프틸)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.93 (quin, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 370.3 [M+H]$^+$
10	 6-옥소-1-페닐-N-[(1R)-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.22 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 404.3 [M+H]$^+$

[1115] 실시예 **11: N-[(1R)-1-(3-**메틸설포닐페닐)에틸]**-6-**옥소**-1-**페닐**-**피리다진**-3-**카복사미드

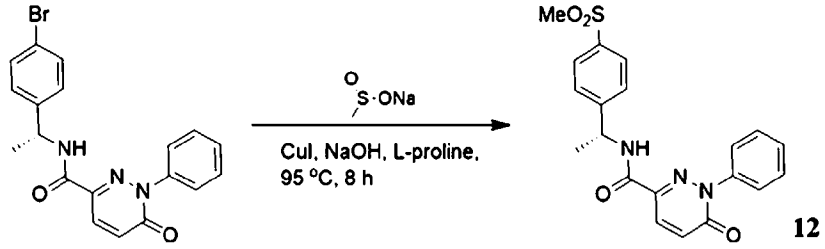
[1116]



[1117] DMSO (1.5 mL) 중의 실시예 2의 화합물 (50 mg, 125.55 μMol), CH_3SO_2Na (15.38 mg, 150.66 μMol), CuI (2.39 mg, 12.55 μMol), L-프롤린 (2.89 mg, 25.11 μMol) 및 NaOH (1.00 mg, 25.11 μMol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음 N_2 대기 하의 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μM, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 11의 화합물 (14.5 mg, 29.06% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6

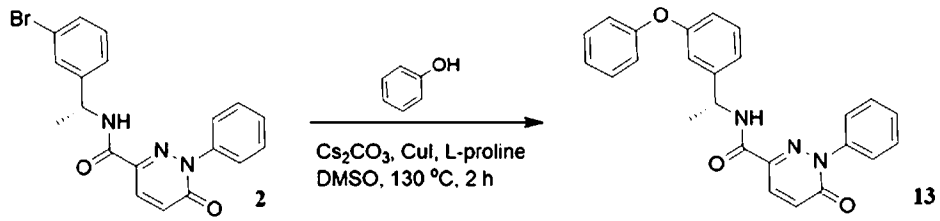
Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 398.3 $[M+H]^+$.

[1118] **실시예 12: N-[(1R)-1-(4-메틸설포닐페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-**카복사미드

[1119] 

[1120] 실시예 2의 화합물 대신에 N-[(1R)-1-(4-브로모페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드를 사용한 점을 제외하고, 실시예 11과 동일한 방법으로 실시예 12의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 7.66 (s, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.19-3.16 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 398.3 $[M+H]^+$.

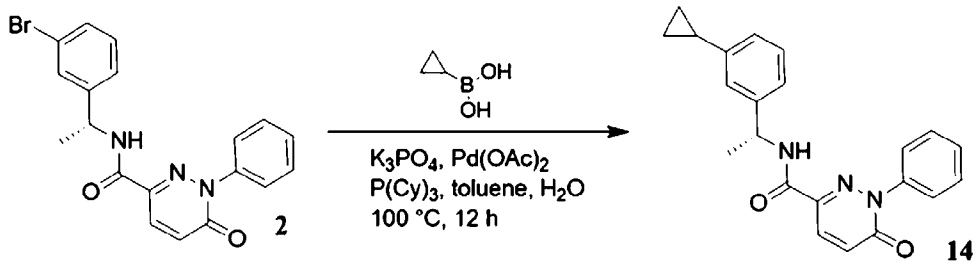
[1121] **실시예 13: 6-옥소-N-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)에틸]-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

[1122] 

[1123] DMSO (2 mL) 중의 실시예 2의 화합물 (100 mg, 251.10 μmol), 페놀 (35.45 mg, 376.65 μmol)의 혼합물, CuI (9.56 mg, 50.22 μmol), Cs_2CO_3 (245.44 mg, 753.29 μmol) 및 L-proline (5.78 mg, 50.22 μmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 마이크로웨이브 조사와 함께 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출한 다음, 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 prep-HPLC (Gemini NX C18 5um*10*150mm, 이동상: [ACN/EtOH(0.1% NH_3H_2O)]; B %:25%-75%, 30분)로 정제하고, CH_3CN을 감압 하에 제거하고, 나머지 용매를 동결 건조에 의해 제거하여 실시예 13의 화합물 (2.2 mg, 2.12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.79 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.01-6.95 (m, *J* =

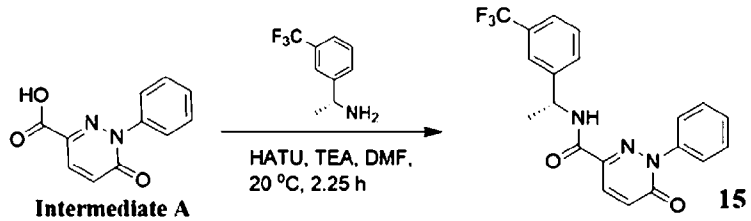
8.0 Hz, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.13 (quin, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 412.3 $[M+H]^+$.

[1124] 실시예 **14: N-[(1R)-1-(3-**사이클로프로필페닐)에틸**]-6-**옥소**-1-**페닐**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1125] 

[1126] 톨루엔 (1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중의, 실시예 2의 화합물 (50 mg, 125.55 μmol), 사이클로프로필보론산 (14.02 mg, 163.21 μmol), K_3PO_4 (93.27 mg, 439.42 μmol), $Pd(OAc)_2$ (2.82 mg, 12.55 μmol) 및 $P(Cy)_3$ (7.04 mg, 25.11 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, N_2 분위기 하에 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3um, 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B %: 48%-78%, 15분)로 정제하고 CH_3CN을 감압 하에 제거하고, 나머지 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 14의 화합물 (15.8 mg, 35.01% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 400MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (quin, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H), 0.69-0.57 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z = 360.3 $[M+H]^+$.

[1127] 실시예 **15: 6-**옥소**-1-**페닐**-N-[(1R)-1-[3-(**트리플루오로메틸)페닐]에틸]피리다진**-3-**카복사미드

[1128] 

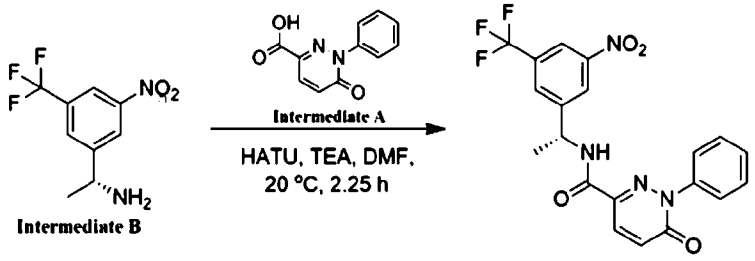
[1129] DMF (1.5 mL) 중의 중간체 A (40 mg, 185 μmol) 용액에 HATU (106 mg, 278 μmol) 및 TEA (56.2 mg, 555 μmol)를 첨가하고, 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 (1R)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (42.0 mg, 222 μmol)을 첨가하고, N_2 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC

(Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μm, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조에 의해 제거하여 실시예 15의 화합물 (34.4 mg, 48.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 388.3 $[M+H]^+$.

[1130] **실시예 16: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

[1131] 단계 1: N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

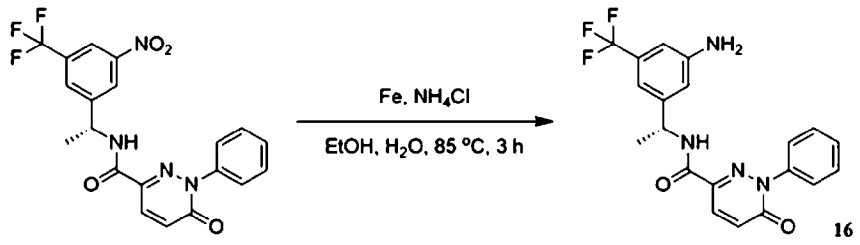
[1132]



[1133] DMF (1.5 mL) 중의 중간체 A (65 mg, 300 μmol) 용액에 HATU (171 mg, 451 μmol) 및 TEA (91.3 mg, 902 μmol)를 첨가하고, 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 중간체 B (84.5 mg, 361 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 황색 오일의 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (99 mg, 76.2% 수율)를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 433.0 $[M+H]^+$.

[1134] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1135]

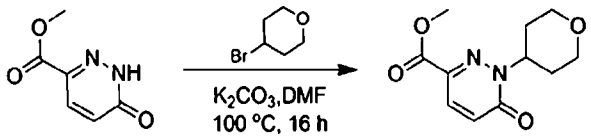


[1136] EtOH (2 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중의 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (99 mg, 229 μmol) 용액에 Fe (63.9 mg, 1.1 mmol) 및 NH_4Cl (98 mg, 1.8 mmol)를 첨가하고, 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH가 8 내지 9가 되도록 조정하

고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm, 이동상: [물 (0.225%FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 16의 화합물 (24.5 mg, 26.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.3 $[M+H]^+$.

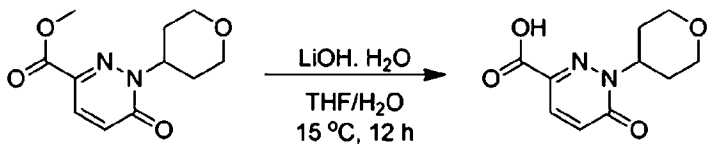
[1137] **실시예 17: N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복사미드**

[1138] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1139] 

[1140] DMF (5 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (300 mg, 1.95 mmol) 용액에 K_2CO_3 (538.0 mg, 3.89 mmol) 및 4-브로모테트라하이드로피란 (481.8 mg, 2.92 mmol)을 첨가하고, 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (28% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실레이트 (266.0 mg, 57.36% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.82 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.12-4.95 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z = 239.0 $[M+H]^+$.

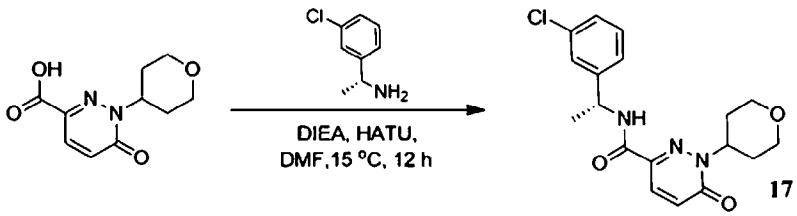
[1141] 단계 2: 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실산의 합성

[1142] 

[1143] THF (2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중의 메틸 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 419.8 μmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$ (70.46 mg, 1.68 mmol)을 첨가하고, 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화(pH= 3~4)한 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 6-옥소-1-테트라하

이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실산 (88 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 225.1 $[M+H]^+$.

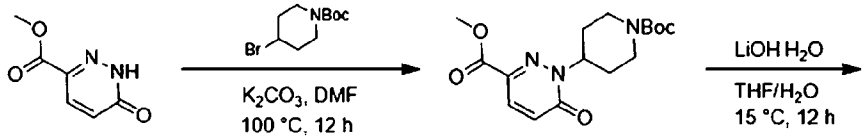
[1144] 단계 3: N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복사미드의 합성

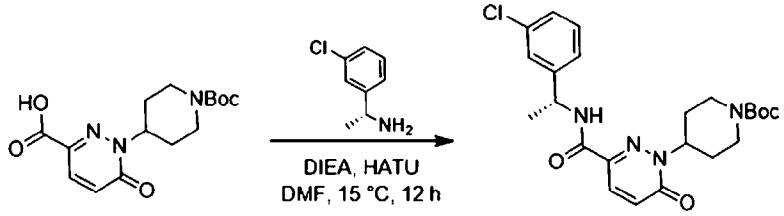
[1145] 

[1146] DMF (1.5 mL) 중의 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리다진-3-카복실산 (88 mg, 392.5 μMol)의 용액에 (1R)-1-(3-클로로페닐)에탄아민 (73.30 mg, 471.0 μmol), HATU (194.0 mg, 510.2 μmol) 및 DIEA (152.2 mg, 1.18 mmol)을 첨가하고, 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3um, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 17의 화합물 (38.5 mg, 27.11% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 362.3 $[M+H]^+$.

[1147] **실시예 18: 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1148] 단계 1 내지 3: tert-부틸 4-[3-[[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성

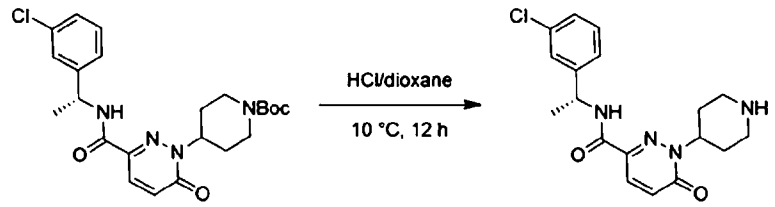
[1149] 

[1150] 

[1151] 단계 1에서 4-브로모테트라하이드로피란 대신에 tert-부틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 17의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 tert-부틸 4-[3-[[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]카바모일]-6-옥소-피리

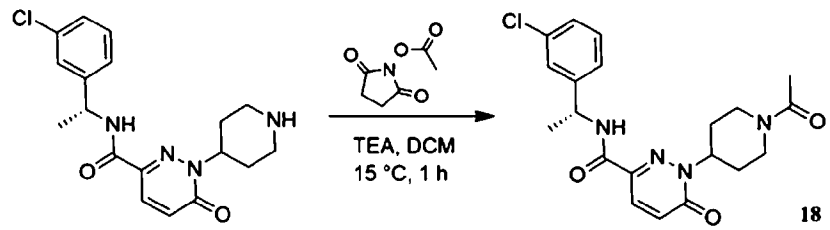
다진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.23 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H).

[1152] 단계 4: N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[1153] 

[1154] 디옥산 (3 mL) 중의 tert-부틸 4-[3-[[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트 (417 mg, 904.65 μmol)에 HCl/디옥산 (4 M, 3 mL)을 첨가하고, 10°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카복사미드 (350 mg, 100% 수율, HCl 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 261.0 $[M+H]^+$.

[1155] 단계 5: 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

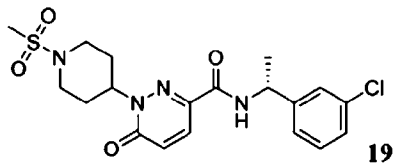
[1156] 

[1157] DCM (1 mL) 중의 N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)에틸]-6-옥소-1-(4-피페리딜)피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 125.85 μmol, HCl 염) 용액에 TEA (38.20 mg, 377.55 μmol) 및 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일)아세테이트 (20 mg, 127.29 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3um, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 30%-90%, 8분)로 정제하였다. CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 18의 화합물 (19.2 mg, 37.87 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30 (td, *J*=2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.6

Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.3 $[M+H]^+$.

[1158] 실시예 **19: (R)-N-(1-(3-**클로로페닐)에틸)**-1-(1-**(메틸설포닐)피페리딘**-4-**일)**-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1159]



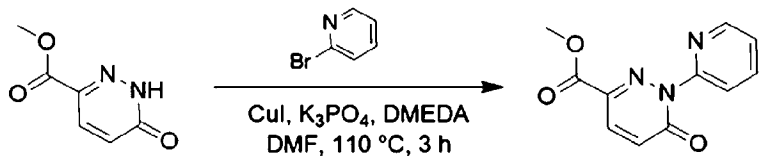
19

[1160] 단계 5에서 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일)아세테이트 대신에 메탄설포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 실시예 18과 동일한 방법으로 실시예 19의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.16 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 403.3 $[M+H]^+$.

[1161] 실시예 **20: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸)페닐]에틸]**-6-**옥소**-1-(2-**피리딜)피리다진**-3-**카복사미드

[1162] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실레이트의 합성

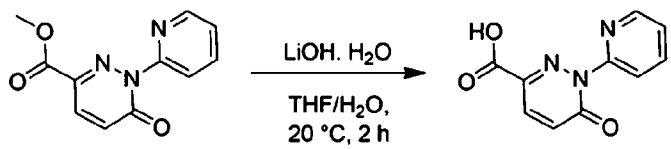
[1163]



[1164] DMF (5 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.30 mmol), 2-브로모피리딘 (410.05 mg, 2.60 mmol), DMEDA (68.63 mg, 778.60 μmol), CuI (123.57 mg, 648.83 μmol) 및 K_3PO_4 (688.62 mg, 3.24 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(59% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 30.66% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 232.0 $[M+H]^+$.

[1165] 단계 2: 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실산의 합성

[1166]

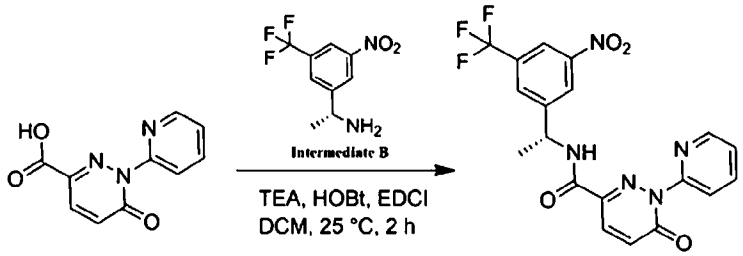


[1167] THF (2 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실레이트 (100 mg, 432.51 μmol)의 용액에 LiOH·H_2O (72.60 mg, 1.73 mmol) 및 H_2O (1 mL)를 첨

가하고, 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 3-4로 조정하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30mm*3um, 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B%: 0%-30%, 15분)에 의해 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에 제거하고, 나머지 용매를 동결건조에 의해 제거하여 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실산 (40 mg, 40.45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 218.0 $[M+H]^+$.

[1168] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

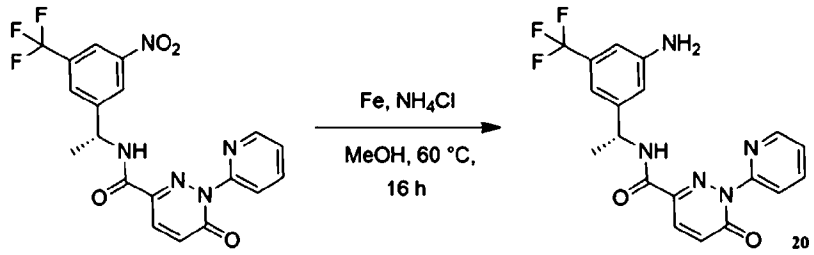
[1169]



[1170] DCM (1 mL) 중의 6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복실산 (30 mg, 138.13 μmol) 및 중간체 B (37.38 mg, 138.13 μmol)의 용액에 TEA (41.93 mg, 414.40 μmol), HOBt (22.40 mg, 165.76 μmol) 및 EDCI (31.78 mg, 165.76 μmol)를 첨가하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (80% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드 (59 mg, 89.34% 수율)를 무색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 434.0 $[M+H]^+$.

[1171] 단계 4: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[1172]



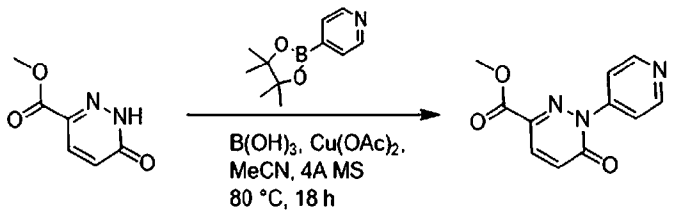
[1173] NH_4Cl 포화 수용액 (1 mL) 및 MeOH (3 mL) 중의 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜)피리다진-3-카복사미드 (59 mg, 136.15 μmol) 용액에 Fe (60.83 mg, 1.09 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득한 다음, prep-HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um, 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 21%-41%, 10분)로 정제하였다.

CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 20의 화합물 (7.3 mg, 12.70% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 404.3 $[M+H]^+$.

[1174] **실시예 21: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복사미드**

[1175] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실레이트의 합성

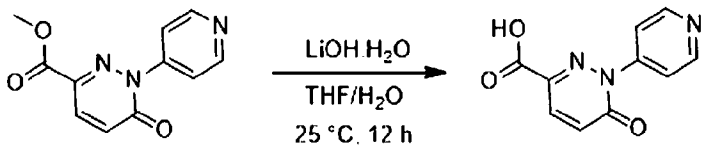
[1176]



[1177] CH_3CN (8 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트(300 mg, 1.95 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (478.98 mg, 2.34 mmol), $Cu(OAc)_2$ (70.71 mg, 389.30 μmol), 4A MS(300 mg), 붕산(240.72 mg, 3.89 mmol)을 탈기하고 O_2로 3회 퍼징한 다음, O_2 분위기 하에 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실레이트 조생성물 (380 mg, 67.55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 232.0 $[M+H]^+$.

[1178] 단계 2: 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실산의 합성

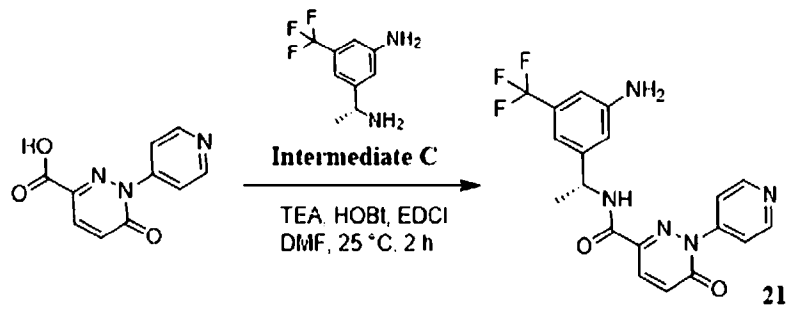
[1179]



[1180] THF (2 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실레이트(180 mg, 778.52 μmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$ (65.34 mg, 1.56 mmol) 및 H_2O (1 mL)을 첨가하고, 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 수용액으로 산성화(pH = 3-4)하고, EtOAc로 추출한 후, 수성층에 침전된 물질을 여과하여 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실산 (50 mg, 28.09% 수율)을 백색 고체(필터 케이크)로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 218.0 $[M+H]^+$.

[1181] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복사미드의 합성

[1182]

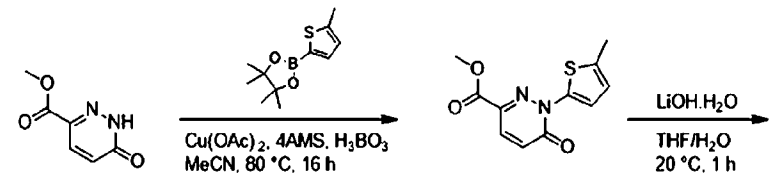


21

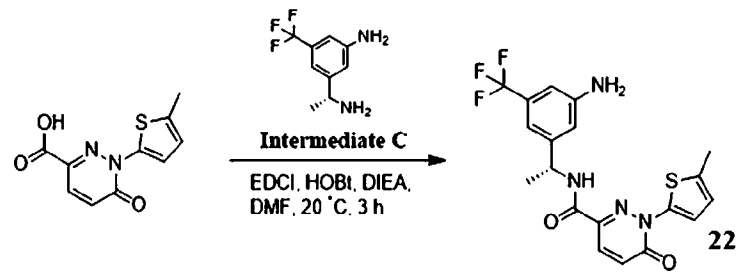
[1183] DMF (1 mL) 중의 6-옥소-1-(4-피리딜)피리다진-3-카복실산 (40 mg, 184.18 μmol) 및 중간체 C (44.32 mg, 184.18 μmol, HCl 염)의 용액에 TEA (55.91 mg, 552.54 μmol), HOBt (29.86 mg, 221.01 μmol) 및 EDCI(42.37 mg, 221.01 μmol)를 첨가하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC(Phenomenex C18 75*30mm*3um, 이동상: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 21%-51%, 11분)에 의해 정제하였다. CH_3CN을 감압하에 제거하고, 나머지 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 21의 화합물 (11.6 mg, 14.66% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.06 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 404.3 $[M+H]^+$.

[1184] **실시예 22: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(5-메틸-2-티에닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1185]



[1186]



22

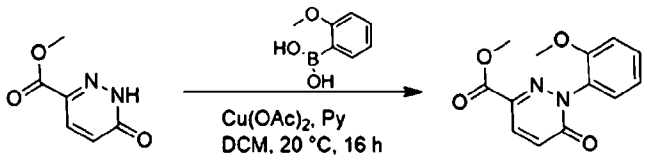
[1187] 단계 1에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-메틸-2-티에닐)-1,3,2-디옥사보롤란을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 21과 동일한 방법으로 실시예 22의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84

(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.09 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 423.3 $[M+H]^+$.

[1188] **실시예 23: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1189] 단계 1: 메틸 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성

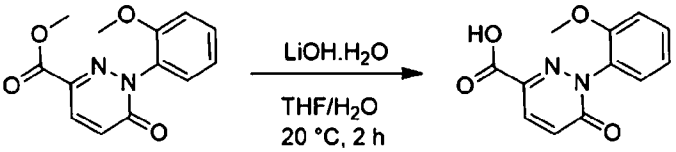
[1190]



[1191] DCM (3 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (200 mg, 1.30 mmol), (2-메톡시페닐)보론산 (236.62 mg, 1.56 mmol), $Cu(OAc)_2$ (47.14 mg, 259.53 μmol) 및 피리딘 (667.19 mg, 8.43 mmol)의 혼합물을 대기하에서 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 47.16% 수율)를 백색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 261.0 $[M+H]^+$.

[1192] 단계 2: 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

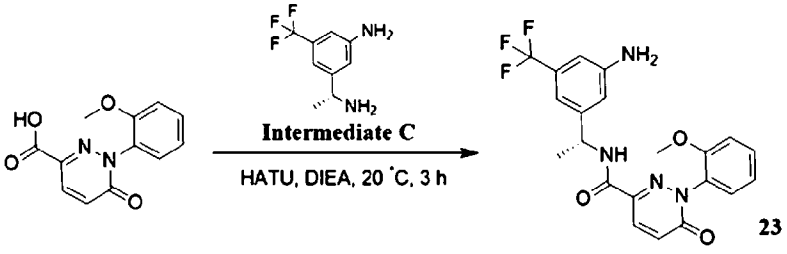
[1193]



[1194] THF (3 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 메틸 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 691.66 μmol), $LiOH{\cdot}H_2O$ (87.07 mg, 2.07 mmol)의 혼합물을 대기 하에서 2시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화(pH = 3-4)한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여, 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (160 mg, 81.91% 수율)을 황색 고체의 조생성물로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 247.0 $[M+H]^+$.

[1195] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1196]



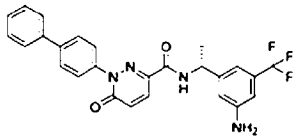
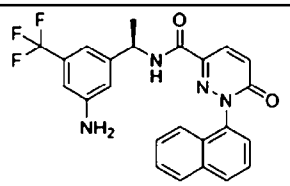
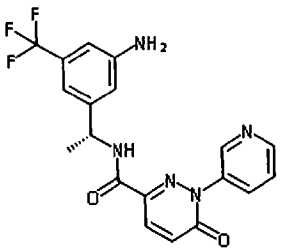
[1197] DMF (2 mL) 중의 1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (50 mg, 203.07 μmol), 중간체 C (45.61 mg, 223.38 μmol), HATU (115.82 mg, 304.61 μmol), 및 DIPEA (78.74 mg, 609.22 μmol) 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 대기 하에 20°C에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득한 후, prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 μM, 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 7분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매는 동결 건조로 제거하여 실시예 23의 화합물 (26.6 mg, 30.28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.48-5.10 (m, 2H), 5.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 433.3 $[M+H]^+$.

[1198] **실시예 24 내지 45**

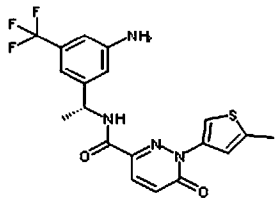
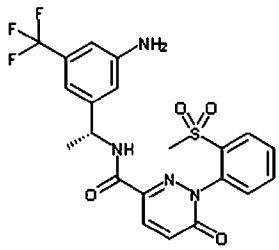
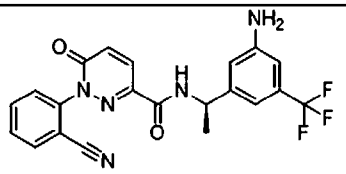
[1199] 실시예 24 내지 45의 화합물을 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 23과 유사한 방법으로 제조하였다. 한편, 실시예 40 및 41의 화합물 제조 시에는 단계 3의 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하였다.

[1200] [표 2]

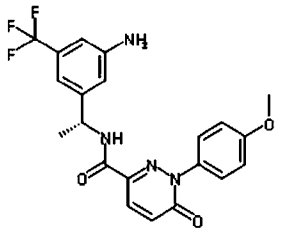
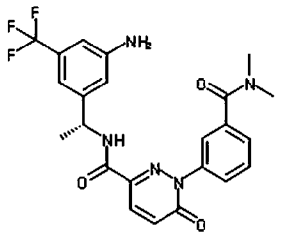
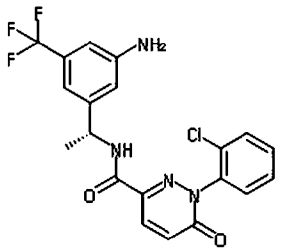
[1201]

No.	Structure/Name	Spectral Data
24	 (R)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 6H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (br s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.3
25	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(나프탈렌-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 3H), 7.77 - 7.59 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.33 - 5.13 (m, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.37 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (br d, J = 5.6 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 453.3 [M+H]$^+$
26	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(피리딘-3-일)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.93 (m, 2H), 8.65 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 2H), 5.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H); LC/MS (ESI) m/z = 404.3 [M+H]$^+$

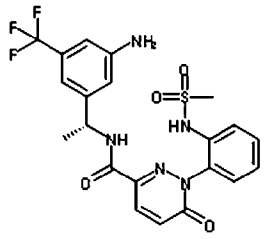
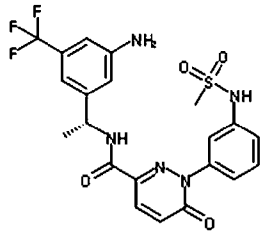
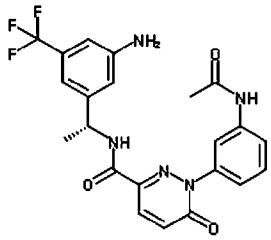
[1202]

27	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-메틸티오펜-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.20 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 4.50 - 3.26 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 423.3 [M+H]$^+$
28	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-(메틸설포닐)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 3.34 - 3.34 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 481.3 [M+H]$^+$
29	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-시아노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H),5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 428.3 [M+H]$^+$

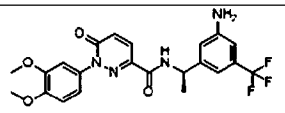
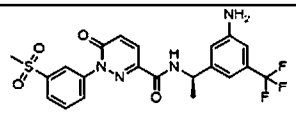
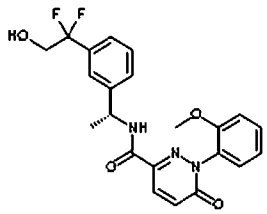
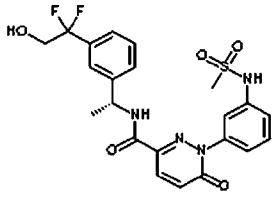
[1203]

30	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 433.3 $[M+H]^+$
31	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(3-(디메틸카바모일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 474.4 $[M+H]^+$
32	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-클로로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 437.2 $[M+H]^+$

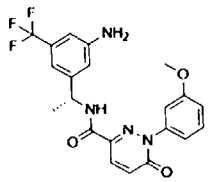
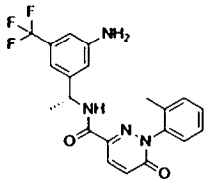
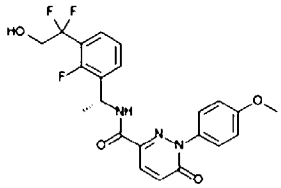
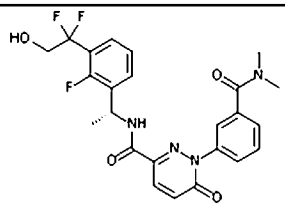
[1204]

33	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(메탄설폰아미도)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 14.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 496.3 $[M+H]^+$
34	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(3-(메틸설폰아미도)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 - 9.77 (m, 1H), 8.85 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.4Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 496.3 $[M+H]^+$
35	 (R)-1-(3-아세트아미도페닐)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.18 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 460.4 $[M+H]^+$

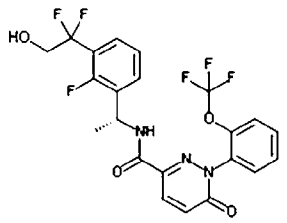
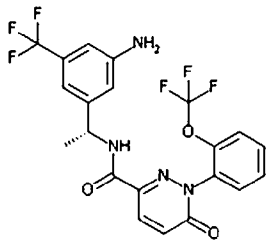
[1205]

36	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3,4-디메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (brs, 2H), 5.09-4.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 463.3 $[M+H]^+$
37	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 481.3 $[M+H]^+$
38	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 5.60 (br s, 1H), 5.17 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 430.3 $[M+H]^+$
39	 (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)에틸)-1-(3-(메틸설폰아미도)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3 -카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 - 9.77 (m, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.83 - 5.41 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 3.83 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 493.3 $[M+H]^+$

[1206]

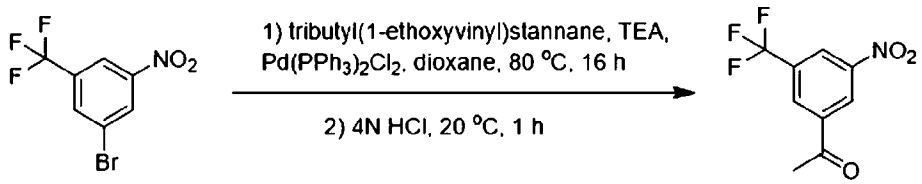
40	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 433.3 $[M+H]^+$
41	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(o-톨릴)-6-옥소-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (d, *J* =7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 417.3 $[M+H]^+$
42	 (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 7.44 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 12.4 Hz, 3H), 5.72 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 3.92 (dt, J=6.4, 14.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 448.3 $[M+H]^+$
43	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.48 (d, J = 7. Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 489.4 $[M+H]^+$

[1207]

44	 (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, J=6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 502.3 $[M+H]^+$
45	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 487.3 $[M+H]^+$

[1208] **실시예 46: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

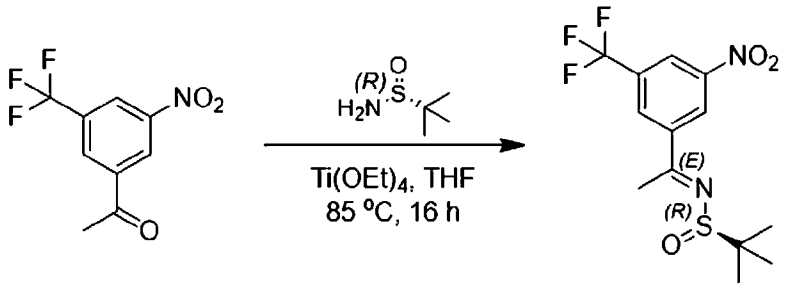
[1209] 단계 1: 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

[1210] 

[1211] 디옥산 (500 mL) 중의 1-브로모-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (50 g, 185.18 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐) 스탄난 (70.2 g, 194.38 mmol, 65.61 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (13.00 g, 18.52 mmol), TEA (37.48 g, 370.37 mmol, 51.55 mL) 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 6N HCl 용액 (200 mL)을 첨가하여 퀜칭시키고, 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (150 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL X 3)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (66 g, 76.43% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.76 (s, 3H).

[1212] 단계 2: (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설핀아미드의 합성

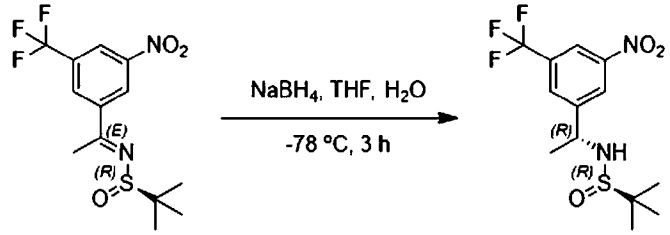
[1213]



[1214] THF (650 mL) 중의 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (66 g, 283.09 mmol) 용액에 $Ti(OEt)_4$ (161.44 g, 707.72 mmol, 146.76 mL) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (44.60 g, 368.01 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 85 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (200 mL)과 EtOAc (200 mL)를 붓고 여과 후 여과액을 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(200 mL X 2)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 12% EtOAc)로 정제하여 (R,E)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설핀아미드 (77 g, 71.07% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 2.76 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 336.9 $[M+H]^+$.

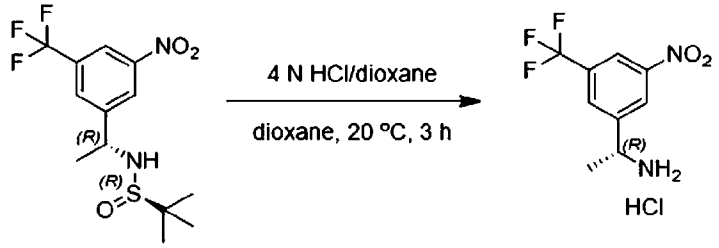
[1215] 단계 3: (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드의 합성

[1216]



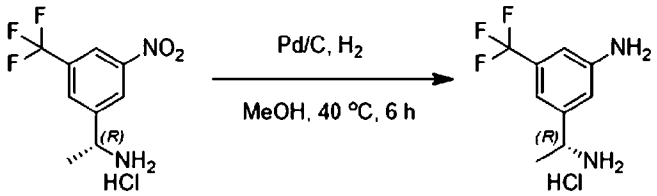
[1217] THF (350 mL) 및 H_2O (7 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]프로판-2-설핀아미드 (38.5 g, 114.47mmol) 용액에 $NaBH_4$ (3.27 g, 86.43 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 -78°C에서 3시간 동안 3 배치를 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 포화 NH_4Cl 수용액 (150 mL)으로 퀜칭시킨 후, 물 (100 mL)에 붓고, EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 모으고 염수 (100mL)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 15% EtOAc)로 정제하여 주요 생성물인 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (30 g, 32.01% 수율)를 초록색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 338.9 $[M+H]^+$.

[1218] 단계 4: (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[1219] 

[1220] 디옥산 (30 mL) 중의 (R)-2-메틸-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (30 g, 88.67 mmol) 용액에 0°C에서 4N HCl/디옥산 용액 (60 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 20°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하고, 20°C에서 12시간 동안 MTBE (100 mL)로 연화(trituration)시킨 후, 혼합물을 여과하여 (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (23 g, 91.02% 수율)의 HCl 염을 화이트색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 - 8.61 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 234.9 $[M+H]^+$.

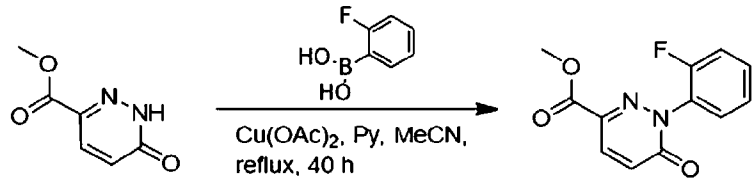
[1221] 단계 5: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 합성

[1222] 

Intermediate C

[1223] MeOH (100 mL) 중의 (1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 (10 g, 42.70 mmol, HCl염) 용액에 Pd/C (2 g, 10% 순도)를 첨가하고, H_2 하에 6시간 동안 40°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 중간체 C (8.5 g, 93.87% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br s, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 204.9 $[M+H]^+$.

[1224] 단계 6: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

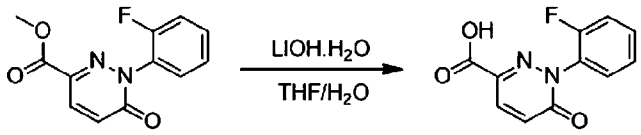
[1225] 

[1226] MeCN (500 mL) 중의 (2-플루오로페닐)보론산 (17.70 g, 126.52 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (15 g, 97.32 mmol), $Cu(OAc)_2$ (5.30 g, 29.20 mmol), 피리딘 (50.04 g, 632.61 mmol, 51.06 mL) 혼합물을 탈기시키고, O_2로 3회 퍼징한 후 O_2 대기하에 110 °C에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압

여과하여 농축하였고 이후 증류수 (500 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (500 mL)로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 20.35% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (ddquin, 2H), 7.46 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 249.1 $[M+H]^+$.

[1227] 단계 7: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[1228]

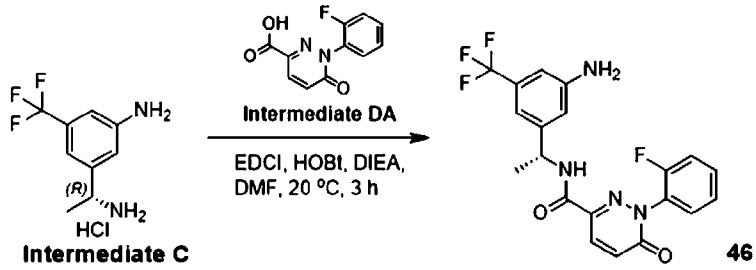


Intermediate DA

[1229] THF (180 mL) 중 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 80.58 mmol)의 용액에 $LiOH{\cdot}H_2O$(10.14 g, 241.73 mmol) 및 H_2O (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 3-4로 조정한 뒤 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다, 조합한 유기층을 염수 (30 mLX2)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 중간체 DA (18 g, 92.36% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.79 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 235.0 $[M+H]^+$.

[1230] 단계 8: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1231]



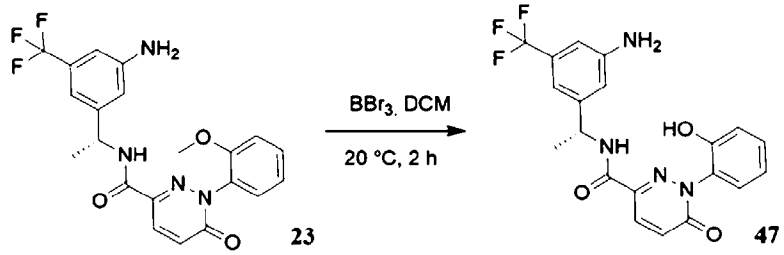
Intermediate C **46**

[1232] DMF (65 mL) 중의 중간체 DA (6.45 g, 27.54 mmol) 및 중간체 C (7.29 g, 30.30 mmol, HCl 염)의 용액에 DIEA (10.68 g, 82.63 mmol, 14.39 mL), HOBt (7.44 g, 55.09 mmol) 및 EDCI (10.56 g, 55.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100mL)에 붓고, EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수

(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 40% EtOAc)로 정제하여 주요 생성물인 실시예 46의 화합물 (7.1 g, 60.75% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 421.3 $[M+H]^+$.

[1233] **실시예 47: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-하이드록시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

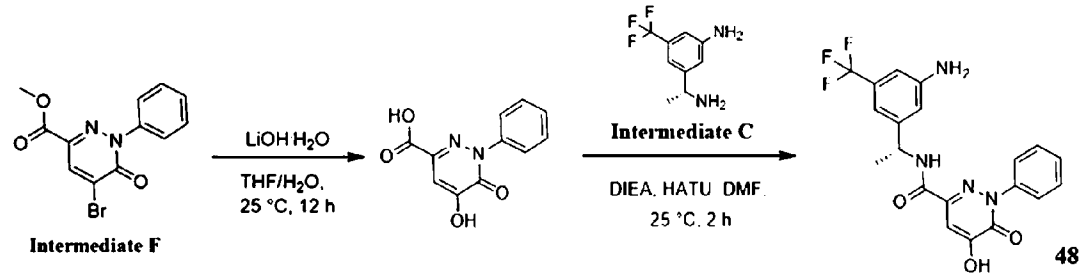
[1234]



[1235] 실시예 23의 화합물 (30 mg, 69.38 μmol) 및 BBr_3 (1M, 346.91 μL)의 혼합물을 20° C에서 대기 하에서 2시간 동안 교반하고, 얼음물 (5 mL)에 혼합물 전체를 붓고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μM, 이동상: [물 (0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 18%-38%, 10분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에 제거하고 나머지 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 47의 화합물 (12.9 mg, 43.87 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (br s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 419.3 $[M+H]^+$.

[1236] **실시예 48: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-하이드록시-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1237]

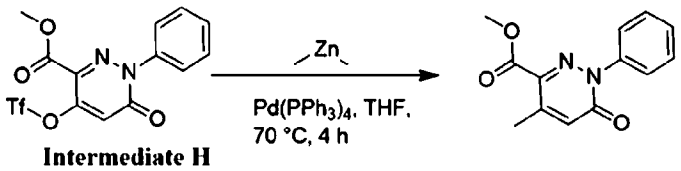


[1238] 중간체 F를 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 48의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (brs, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.18 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H),

6.69 (s, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 419.3 $[M+H]^+$.

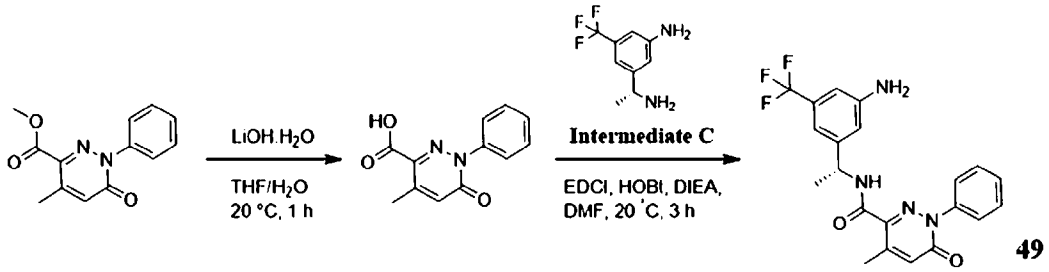
[1239] **실시예 49: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

[1240] 단계 1: 메틸 4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1241] 

[1242] THF (2 mL) 중의 중간체 H (80 mg, 211.48 μmol), 디메틸아연(2M, 52.87 μL), $Pd(PPh_3)_4$ (48.88 mg, 42.30 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트 (60 mg, 79.08% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 245.0 $[M+H]^+$.

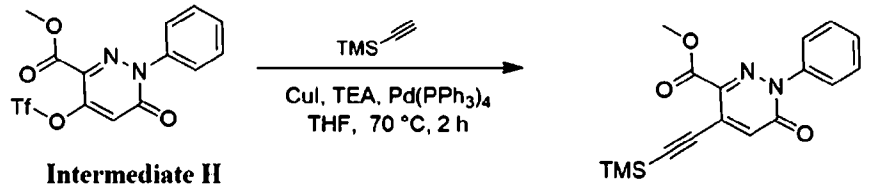
[1243] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1244] 

[1245] 실시예 23의 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 메틸 4-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트를 반응시켜서 실시예 49의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.58 (br s, 2H), 4.98 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 417.3 $[M+H]^+$.

[1246] **실시예 50: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-에티닐-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

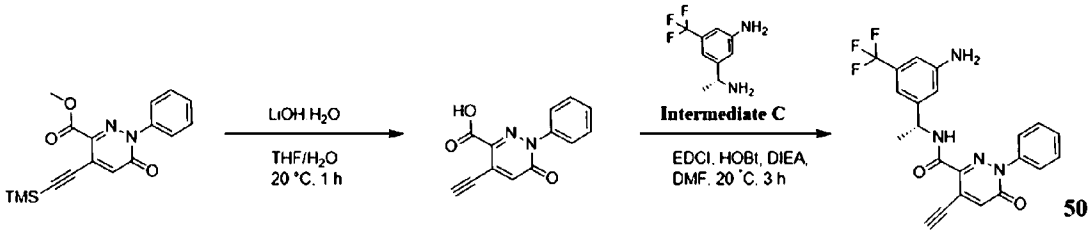
[1247] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1248] 

Intermediate H

[1249] THF (2 mL) 중의, 중간체 H (200 mg, 528.71 μmol), 에티닐(트리메틸)실란 (129.82 mg, 1.32 mmol, 183.11 μL), CuI (10.07 mg, 52.87 μmol), TEA (160.50 mg, 1.59 mmol, 220.77 μL) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (61.10 mg, 52.87 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트 (50 mg, 17.85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 327.0 $[M+H]^+$.

[1250] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-에티닐-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

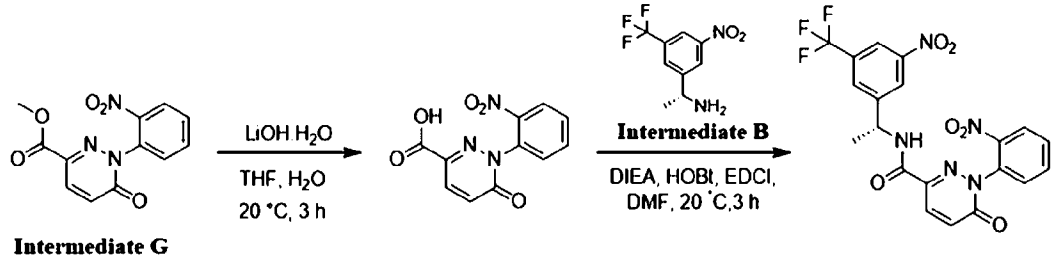
[1251] 

[1252] 실시예 23의 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 메틸 6-옥소-1-페닐-4-(2-트리메틸실릴에티닐)피리다진-3-카복실레이트를 반응시켜서 실시예 50의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) (m/z) = 427.3 $[M+H]^+$.

[1253] **실시예 51: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-아미노페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1254] 단계 1 및 2: 1-(2-니트로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5- (트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1255]

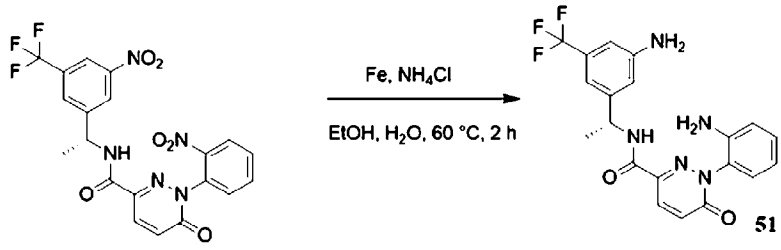


Intermediate G

[1256] 중간체 G를 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시키되, 단계 3에서 중간체 C 대신에 중간체 B를 사용하고, 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하여, 1-(2-니트로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드를 황색 고체의 조생성물로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 278.1 $[M+H]^+$.

[1257] 단계 3: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-아미노페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

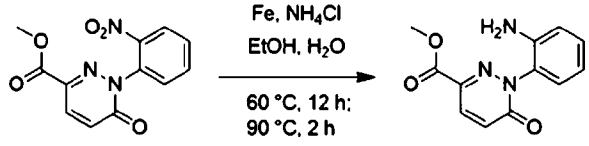
[1258]



[1259] NH_4Cl 포화 수용액 (1 mL) 및 EtOH (3 mL) 중의 1-(2-니트로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카르복스아미드 (100 mg, 209.49 μmol) 및 Fe (117.00 mg, 2.09 mmol)의 혼합물을 대기 하에서 2시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하고, prep-HPLC (Phenomenex C18 75*30mm*3um, 이동상: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 23%-63%, 15분)으로 정제하였다. CH_3CN를 감압하에 제거하고, 나머지 용매를 동결 건조에 의해 제거하여 실시예 51의 화합물 (49 mg, 55.84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 418.4 $[M+H]^+$.

[1260] **실시예 52: (R)-1-(2-아세트아미도페닐)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

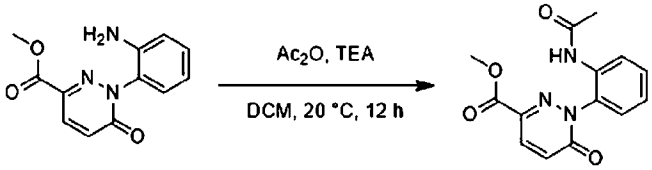
[1261] 단계 1: 메틸 1-(2-아미노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1262] 

Intermediate G

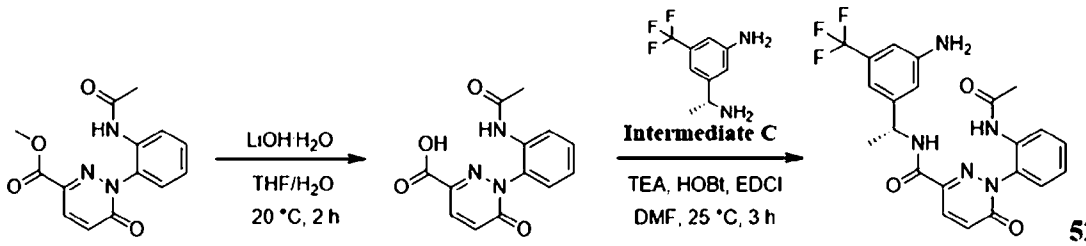
[1263] MeOH (6 mL) 및 포화 NH_4Cl 수용액 (2 mL) 중의 중간체 G (400 mg, 1.45 mmol)의 용액에 Fe (405.83 mg, 7.27 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축한 다음, EtOH (6 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축한 후, 증류수 (10 mL)을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 메틸 1-(2-아미노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 21.21% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 246.0 $[M+H]^+$.

[1264] 단계 2: 메틸 1-(2-아세트아미도페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1265] 

[1266] DCM (3 mL) 중의 메틸 1-(2-아미노페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 733.99 μmol)의 용액에 TEA (222.82 mg, 2.20 mmol) 및 Ac_2O (112.40 mg, 1.10mmol)를 첨가하고, 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(2-아세트아미도페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트 (180 mg, 32.44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 288.0 $[M+H]^+$.

[1267] 단계 3 및 4: (R)-1-(2-아세트아미도페닐)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1268] 

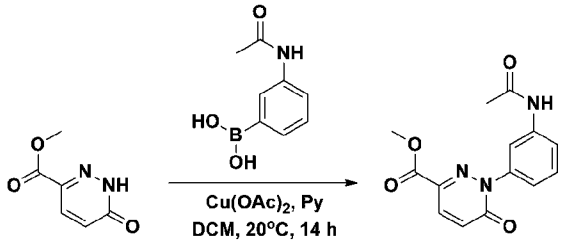
52

[1269] 실시예 23의 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 메틸 1-(2-아세트아미도페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실레이트를 반응시켜서 실시예 52의 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 460.3 $[M+H]^+$.

[1270] **실시예 53: 1-(3-아세트아미도페닐)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

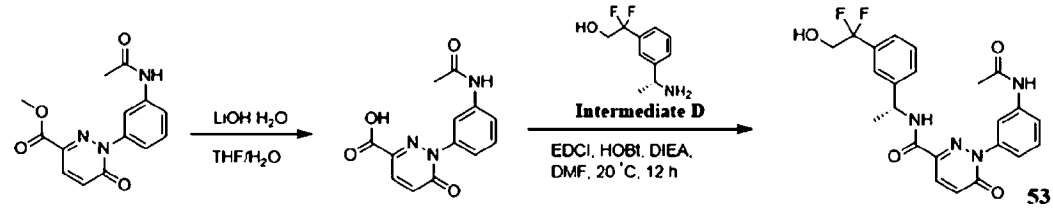
[1271] 단계 1: 메틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1272] 

[1273] DCM (5 mL) 중의, 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (500 mg, 3.24 mmol), (3-아세트아미도페닐)보론산 (754.83 mg, 4.22 mmol), $Cu(OAc)_2$ (294.62 mg, 1.62 mmol) 및 피리딘 (1.67 g, 21.09 mmol, 1.70 mL)의 혼합물을 대기 분위기 하에 20°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (65% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (400 mg, 35.62% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1274] LC/MS (ESI) m/z = 288.0 $[M+H]^+$.

[1275] 단계 2 및 3: 1-(3-아세트아미도페닐)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

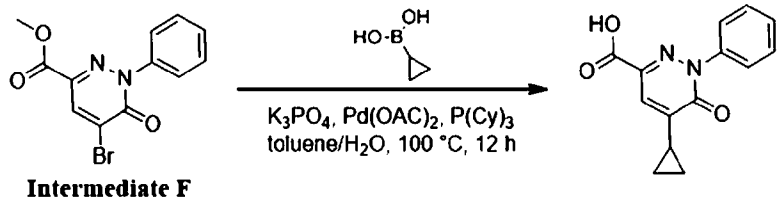
[1276] 

[1277] 메틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트를 실시예 23의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시키되, 단계 3에서 중간체 C 대신에 중간체 D를 사용하고, 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하여, 실시예 53의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.18 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 457.4 $[M+H]^+$.

[1278] 실시예 **54: (R)-N-(1-(3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸**)**페닐**)**에틸**)-5-**사이클로프로필**-6-**옥소**-1-**페닐**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1279] 단계 1: 5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성

[1280]

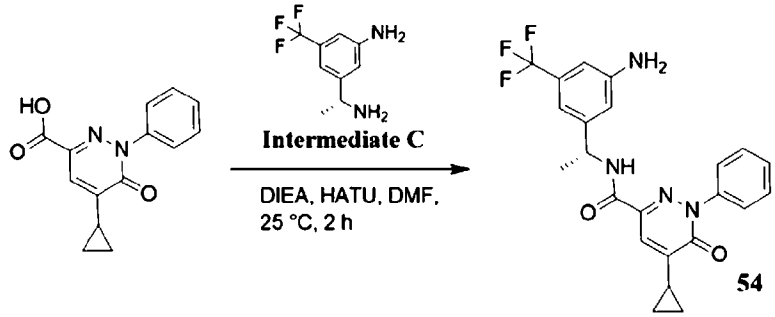


Intermediate F

[1281] 톨루엔 (1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중의, 중간체 F (50 mg, 161.75 μmol), 사이클로프로필보론산 (18.06 mg, 210.28 μmol), K_3PO_4 (120.17 mg, 566.13 μmol), $Pd(OAc)_2$ (3.63 mg, 16.18 μmol) 및 $P(Cy)_3$ (9.07 mg, 32.35 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 12시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 이를 EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 버렸다. 수성층을 1 N HCl 수용액으로 산성화(pH = 3-4)하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산 (41 mg, 84.67% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 257.1 $[M+H]^+$.

[1282] 단계 2: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

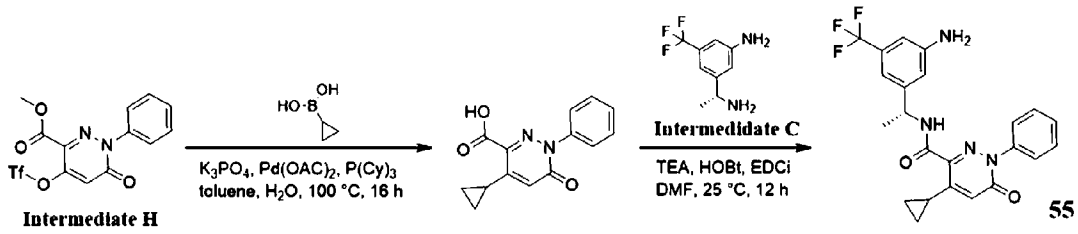
[1283]



[1284] 5-사이클로프로필-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산을 실시예 23의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 54의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.79 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

[1285] 실시예 **55: (R)-N-(1-(3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸**)**페닐**)**에틸**)-4-**사이클로프로필**-6-**옥소**-1-**페닐**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1286]

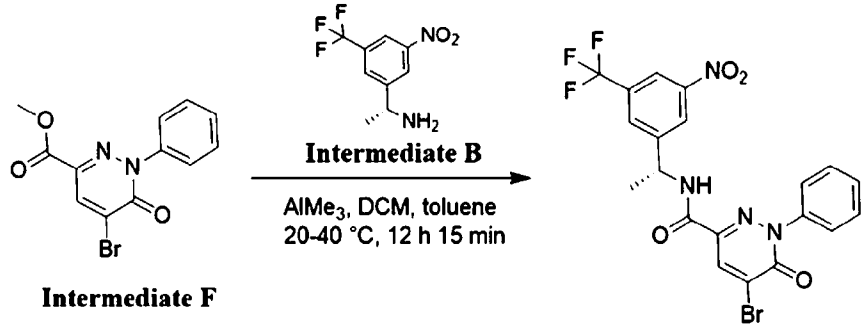


[1287] 실시예 54의 단계 1에서 중간체 F 대신에 중간체 H를 사용하고, 단계 2의 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 것을 제외하고는, 실시예 54와 동일한 방법으로 실시예 55의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.79 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.99 (quin, J =7.2 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03-0.81 (m, 4H); LC/MS (m/z) = 443.3 $[M+H]^+$.

[1288] **실시예 56: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-사이아노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

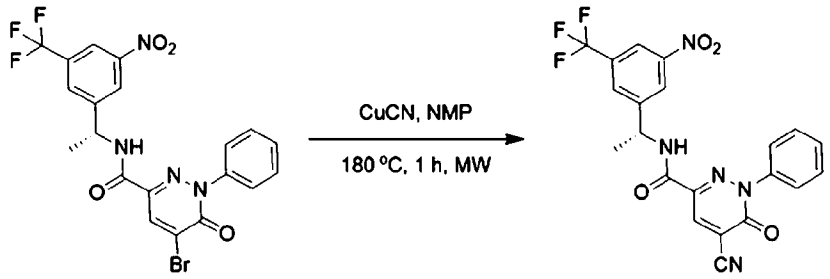
[1289] 단계 1: 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1290]



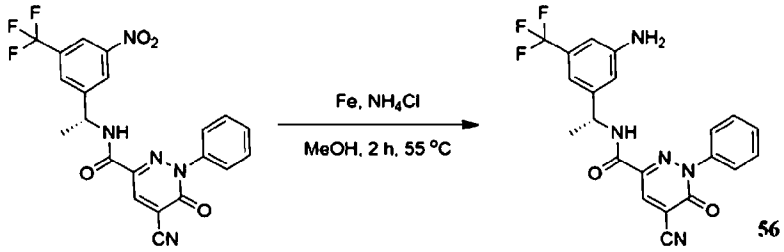
[1291] DCM (2 mL) 및 톨루엔 (2 mL) 중에 중간체 B (400 mg, 1.71 mmol)를 교반한 용액에 $AlMe_3$ (2.67 mL, 4.27 mmol, 톨루엔 중의 1.6M 용액)을 적가하고, N_2 분위기 하에 20°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 중간체 F (528 mg , 1.71 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 40°C에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (0-20% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드(253 mg, 28.97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.39 (s, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 511.1 $[M+H]^+$.

[1292] 단계 2: 5-사이아노- N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1293] 

[1294] NMP (2 mL) 중의 5-브로모-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (163 mg, 318.83 μmol) 용액에 CuCN (142.78 mg, 1.59 mmol, 348.24 μL)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 마이크로웨이브 조사와 함께 1시간 동안 180°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(15% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 5-사이아노-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (140 mg, 81.99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 456.1 $[M+H]^+$.

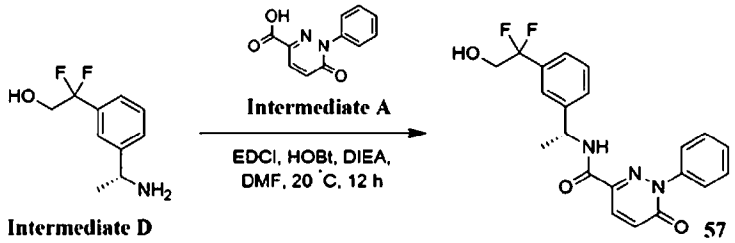
[1295] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-사이아노-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1296] 

[1297] MeOH (3 mL) 및 NH_4Cl (1 mL) 중의 5-사이아노-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (140 mg, 306.10 μmol) 용액에 Fe (170.94 mg, 3.06 mmol)를 첨가하고, 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [증류수 (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 31%-71%, 14분)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN을 감압 제거하고, 나머지 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 56의 화합물 (9.6 mg, 7.27% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 428.3 $[M+H]^+$.

[1298] 실시예 **57: N-[(1R)-1-[3-(1,1-**디플루오로**-2-**하이드록시**-**에틸)페닐]에틸**]-6-**옥소**-1-**페닐**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1299]

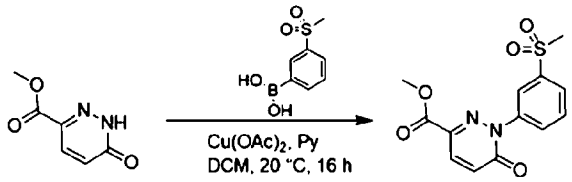


[1300] DMF (2 mL) 중의 중간체 A (70 mg, 323.79 μmol), 중간체 D (91.21 mg, 453.30 μmol), EDCI(124.14 mg, 647.57 μmol), HOBt(87.50 mg, 647.57 μmol) 및 DIEA(104.62 mg, 809.46 μmol, 140.99 μL)를 탈기하고 N_2로 3회 퍼징하고, N_2 대기 하에서 12시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Phenomenex C18 75*30 mm*3 μM, 이동상: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; B% : 22%-52%, 10분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 제거하고 나머지 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 57의 화합물(28.0 mg, 15.32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89(d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.57-7.50(m, 4H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.14(d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.60(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.19(quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83(dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.49(d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 400.3 $[M+H]^+$.

[1301] 실시예 **58: N-[(1R)-1-[3-(1,1-**디플루오로**-2-**하이드록시**-**에틸)페닐]에틸**]-1-(3-**메틸설포닐페닐**)-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

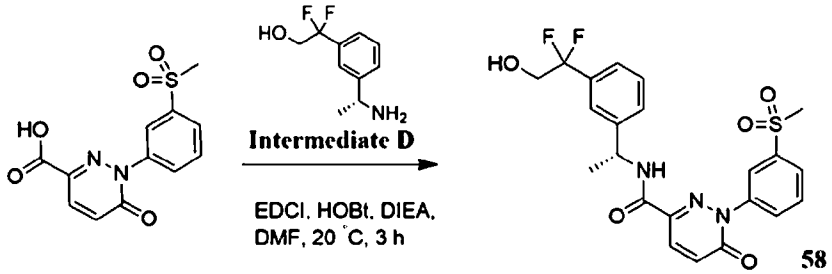
[1302] 단계 1: 메틸 1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1303]



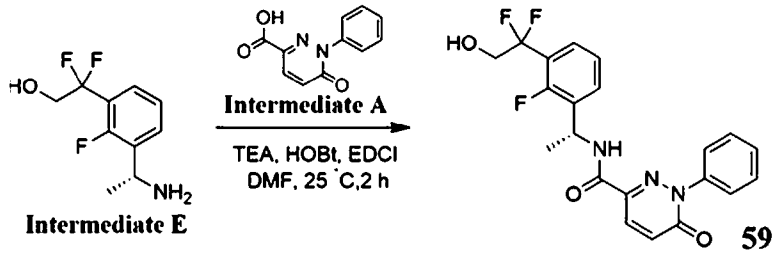
[1304] DCM (3 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (150 mg, 973.25 μmol), (3-메틸설포닐페닐)보론산 (214.14 mg, 1.07 mmol), $Cu(OAc)_2$ (35.35 mg, 194.65 μmol) 및 피리딘 (500.39 mg, 6.33 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, N_2 분위기 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조하고, 감압 하에 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (60% EtOAc in petroleum ether)로 정제하여 메틸 1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (300 mg, 41.67% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 308.9 $[M+H]^+$.

[1305] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1306] 

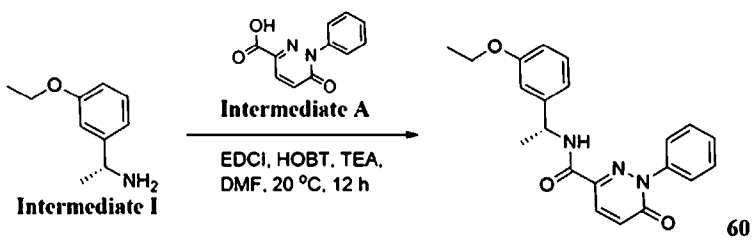
[1307] 중간체 A 대신에 1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산을 사용한 것을 제외하고, 실시예 57과 동일한 방법으로 실시예 58의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.21 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.41-3.31 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 478.3 $[M+H]^+$.

[1308] 실시예 **59: N-[(1R)-1-[3-(1,1-**디플루오로**-2-**하이드록시**-**에틸**)-2-**플루오로**-**페닐**]**에틸**]-6-**옥소**-1-**페닐**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1309] 

[1310] 중간체 D 대신에 중간체 E를 사용한 것을 제외하고, 실시예 57과 동일한 방법으로 실시예 59의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 418.3 $[M+H]^+$.

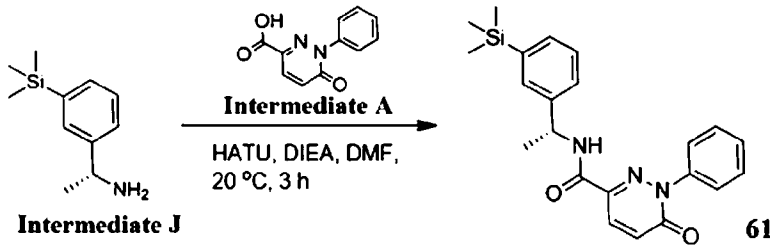
[1311] 실시예 **60: (R)-N-(1-(3-**에톡시페닐**)**에틸**)-6-**옥소**-1-**페닐**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1312] 

[1313] 중간체 D 대신에 중간체 I를 사용한 것을 제외하고, 실시예 57과 동일한 방법으로 실시예 60의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (quin, J =7 .2 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 364.3 $[M+H]^+$.

[1314] **실시예 61: 6-옥소-1-페닐-N-[(1R)-1-(3-트리메틸실릴페닐)에틸]피리다진-3-카복사미드**

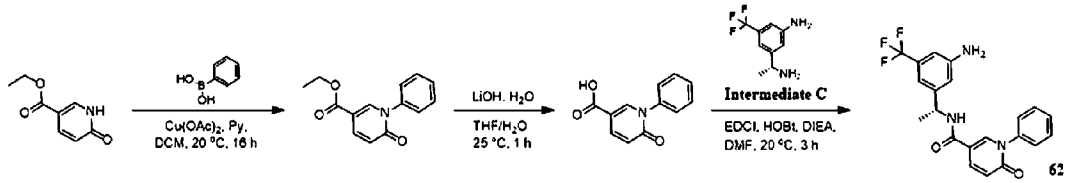
[1315]



[1316] DMF (2 mL) 중의 중간체 A (24.60 mg, 113.78 μmol) 용액에 HATU (64.89 mg, 170.67 μmol) 및 TEA (34.54 mg, 341.33 μmol, 47.51μL)를 첨가하고, 20°C에서 15분 동안 교반한 다음, 중간체 J (22 mg, 113.78 μmol)를 첨가하고 N_2 하에 20°C에서 2.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 모아서 염수로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조생성물을 prep-HPLC (C18-6 100*30mm*5um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 62%-92%, 15분)으로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN을 감압하에 제거하고 나머지 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 61의 화합물 (11.4 mg, 23.65% 수율)을 오프-화이트색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.14 (quin, J = 7.2Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2Hz, 3H), 0.22 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 392.4 $[M+H]^+$.

[1317] **실시예 62: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리딘-3-카복사미드**

[1318]



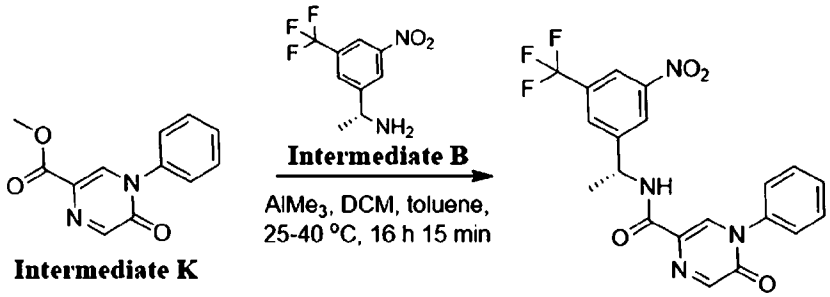
[1319] 실시예 23의 단계 1에서 출발물질로 에틸 6-옥소-1H-피리딘-3-카복실레이트 및 페닐보론산을 사용하고, 단계 3에서 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경한 점을 제외하고, 실시예 23과 동일한 방법으로 실시예 62의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

7.95 (dd, J = 2.6, 9.6 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 402.3 $[M+H]^+$.

[1320] **실시예 63: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드**

[1321] 단계 1: N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드의 합성

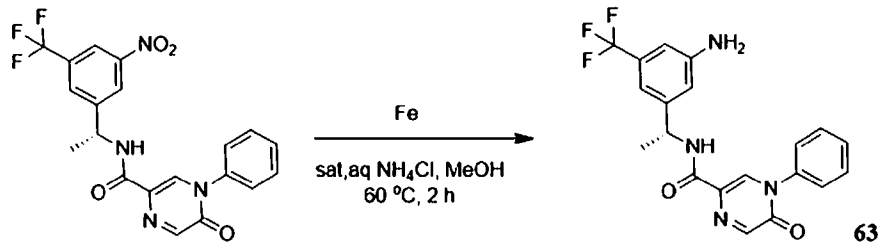
[1322]



[1323] 중간체 F 대신에 중간체 K를 사용하여 실시예 56의 단계 1과 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 433.0 $[M+H]^+$.

[1324] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드의 합성

[1325]

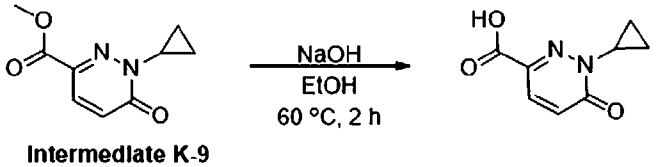


[1326] N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-옥소-4-페닐-피라진-2-카복사미드를 실시예 56의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 63의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.08-5.00 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.3 $[M+H]^+$.

[1327] **실시예 64: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1328] 단계 1: 1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

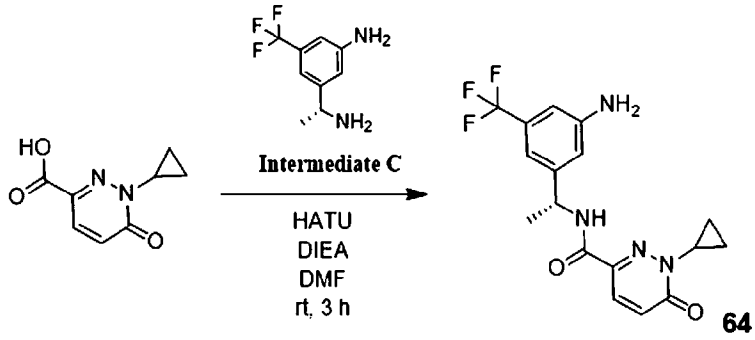
[1329]



[1330] 에탄올 (1.3 mL) 중의 중간체 K-9 (57.6 mg, 0.30 mmol)의 용액에 NaOH (2 N, 297 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 추출하였다. 수성층을 2 N HCl 수용액으로 pH 2 내지 3으로 조정한 후, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 농축하여 1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (65.7 mg, 조 생성물)를 수득하였다. LC/MS m/z = 181.1 $[M+H]^+$.

[1331] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1332]



64

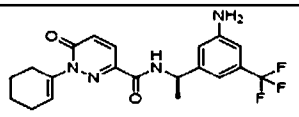
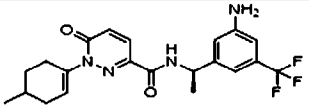
[1333] DMF (2 mL) 중의 1-사이클로프로필-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (65.7 mg, 0.36 mmol), 중간체 C (82 mg, 0.40 mmol), HATU (208 mg, 0.55 mmol), 및 DIEA (191 μL, 1.09 mmol)를 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기 하에 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사는 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 실시예 64의 화합물 (20.3 mg, 15.2 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.05 (tt, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 2H); LC/MS m/z = 367.1 $[M+H]^+$.

[1334] **실시예 65 및 66**

[1335] 제조예 11을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질을 사용하여 실시예 64과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1336] [표 3]

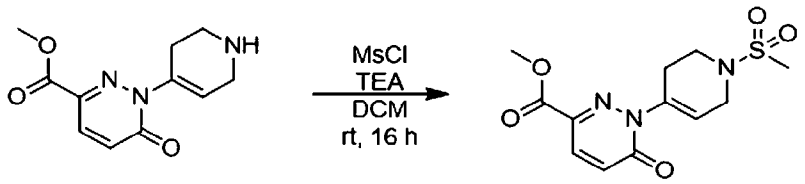
[1337]

No.	Structure/Name	Spectral Data
65	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.05 - 5.98 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 407.1 [M+H]$^+$
66	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (dt, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 421.2 [M+H]$^+$

[1338] 실시예 **67: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(1-**메탄설포닐**-1,2,3,6-**테트라하이드로피리딘**-4-**일**)-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1339] 단계 1: 메틸 1-(1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1340]

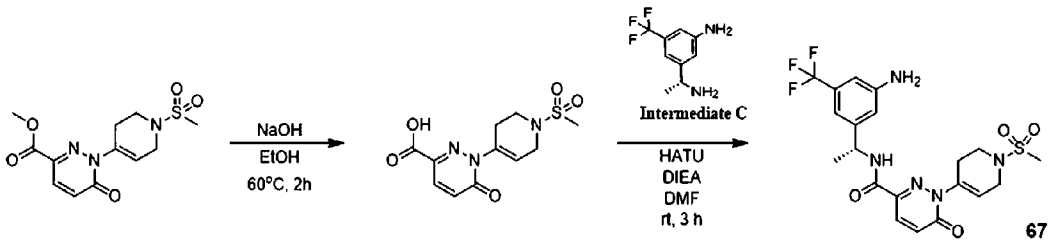


Intermediate K-10

[1341] DCM (200 μL) 중의 중간체 K-10 (48.5 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TEA (86 μL, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시키고, 반응 온도를 20°C미만으로 유지하면서 메탄설포닐 클로라이드 (19.15 μL, 0.25 mmol)를 천천히 적가하였다. 첨가 후 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. H_2O를 천천히 첨가하여 반응을 퀜칭시키고 층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 NH_4Cl, 포화 $NaHCO_3$, 포화 NH_4Cl, 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사는 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 메틸 1-(1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (7.8 mg, 12.1 % 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 314.1 $[M+H]^+$.

[1342] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

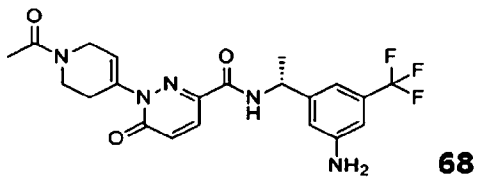
[1343]



[1344] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 67의 화합물 (2.6 mg, 31.4 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 6.28 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LC/MS m/z = 486.2 $[M+H]^+$.

[1345] **실시예 68: 1-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

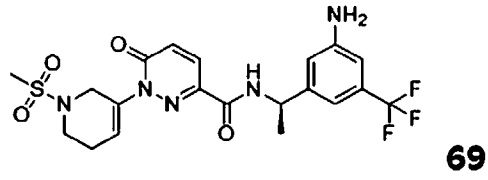
[1346]



[1347] 실시예 67의 단계 1에서 메탄설포닐 클로라이드 대신에 아세트산 무수물을 사용한 것을 제외하고, 실시예 67와 동일한 방법으로 실시예 68의 화합물 (5.3 mg, 15 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (dd, J = 9.7, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.7, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.18 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

[1348] **실시예 69: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

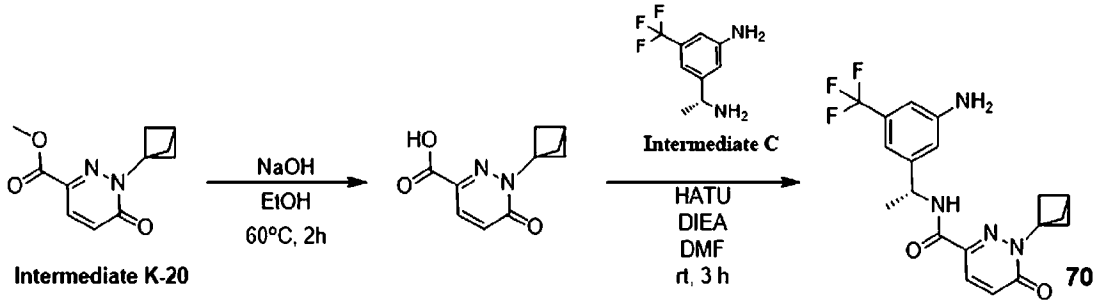
[1349]



[1350] 출발 물질로서 사용한 중간체 K-11을 산성화한 후 실시예 67와 동일한 방법으로 실시예 69의 화합물 (3.5 mg, 11.5 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.30 (dq, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.53 (dq, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 486.2 $[M+H]^+$.

[1351] 실시예 **70: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸]**-1-{**바이사이클로**[1.1.1]**펜탄**-1-**일}**-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

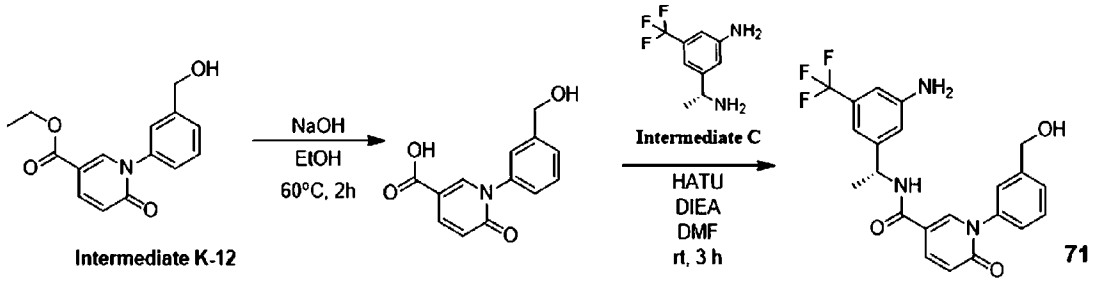
[1352]



[1353] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 70의 화합물 (2.9 mg, 90 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 393.2 $[M+H]^+$.

[1354] 실시예 **71: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸]**-1-[3-**(하이드록시메틸)페닐]**-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리딘**-3-**카복사미드

[1355]



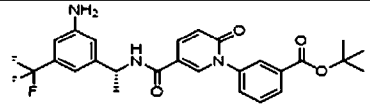
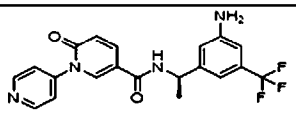
[1356] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 71의 화합물 (38.1 mg, 87 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 432.2 $[M+H]^+$.

[1357] **실시예 72 및 73**

[1358] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질을 사용하여 실시예 71과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

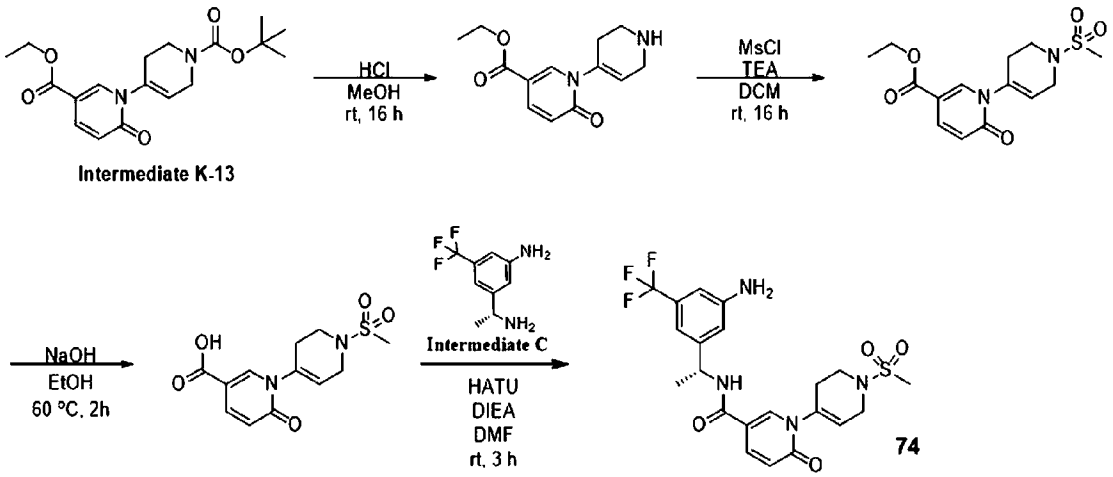
[1359] [표 4]

[1360]

No.	Structure/Name	Spectral Data
72	 tert-부틸 3-(5-{[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일}-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일)벤조에이트	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (m/z) = 502.2 [M+H]$^+$
73	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-옥소-2H-[1,4'-비피리딘]-5-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (m/z) = 403.2 [M+H]$^+$. LC/MS (m/z) = 403.2 [M+H]$^+$

[1361] 실시예 **74: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1'-**메탄설포닐**-6-**옥소**-2',3'-**디하이드로**-1'H,6H,6'H-[1,4'-**비피리딘**]-3-**카복사미드

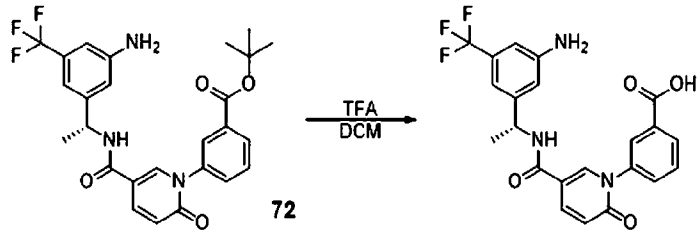
[1362]



[1363] 중간체 K-13을 산성화한 후 실시예 67과 동일한 방법으로 실시예 74의 화합물 (7.2 mg, 7.3 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 1.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.04 - 5.97 (m, 1H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.61 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 485.2 [M+H]$^+$.

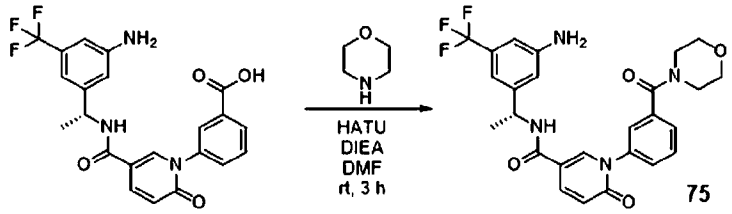
[1364] 실시예 **75: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-[3-**(모르폴린**-4-**카보닐)페닐**]-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리딘**-3-**카복사미드

[1365] 단계 1: (R)-3-(5-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조산의 합성

[1366] 

[1367] DCM (1 mL) 중의 실시예 72의 화합물 (10.2 mg, 0.020 mmol) 용액에 TFA (7.83 μL, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 감압 농축하여 (R)-3-(5-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조산 (조생성물, 10 mg, 0.022 mmol)을 수득하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS m/z = 446.2 $[M+H]^+$.

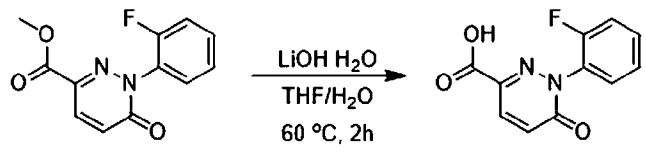
[1368] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1369] 

[1370] DMF (0.1 mL) 중의 (R)-3-(5-((1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조산 (10 mg, 0.022 mmol), 모르폴린 (2.15 mg, 0.025 mmol), HATU (12.81 mg, 0.034 mmol), 및 DIEA (8.6 μL, 0.067 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 뒤 N2 대기 하에 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 제거하여 실시예 75의 화합물 (0.9 mg, 7.8 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 515.2 $[M+H]^+$.

[1371] **실시예 76: N-(1-(3-클로로페닐)사이클로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

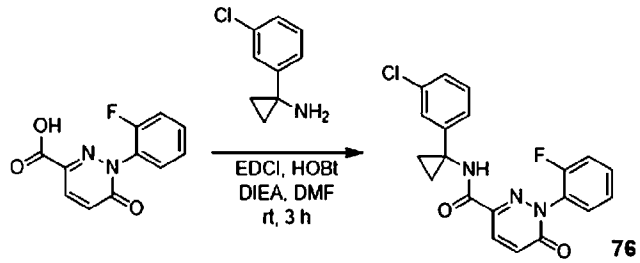
[1372] 단계 1: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[1373] 

Intermediate K-14

[1374] THF (1 mL) 중 중간체 K-14 (91.3 mg, 0.37 mmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$(30.9 mg, 0.74 mmol) 및 H_2O (0.5mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. 1N HCl을 pH = 3-4로 만들고, 이를 EtOAc로 추출하였다. 수층을 여과하고 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산 (79.9 mg, 0.37 mmol, 93 % 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC/MS (m/z) = 235.1 $[M+H]^+$.

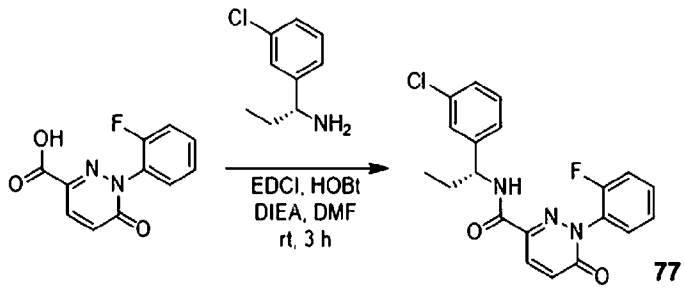
[1375] 단계 2: N-(1-(3-클로로페닐)사이클로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1376] 

76

[1377] DMF (1 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산 (25 mg, 0.11 mmol) 및 1-(3-클로로페닐)사이클로프로판-1-아민 (15.9 μL, 0.12 mmol)의 용액에 EDCI (21.7 mg, 0.14 mmol), HOBt (18.9 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA(55.8 μL, 0.32 mmol)를 넣은 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 뒤 N_2 대기하에 1 시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 및 EtOAc 사이에서 분리하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하고 감압 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하여 실시예 76의 화합물 (9.4 mg, 22.9 % 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z = 384.1 $[M+H]^+$.

[1378] **실시예 77: N-[(1R)-1-(3-클로로페닐)프로필]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

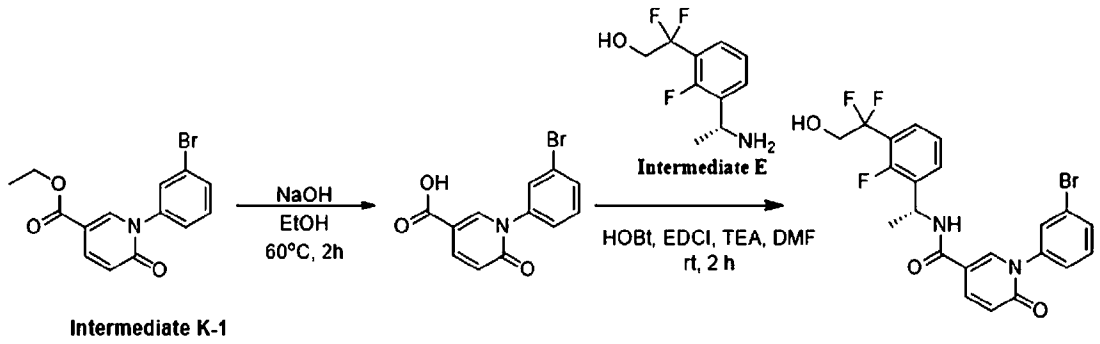
[1379] 

77

[1380] 1-(3-클로로페닐)사이클로프로판-1-아민 대신에 (R)-1-(3-클로로페닐)프로판-1-아민을 사용한 것을 제외하고 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 77의 화합물 (17.5 mg, 38.6 % 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z = 386.1 $[M+H]^+$.

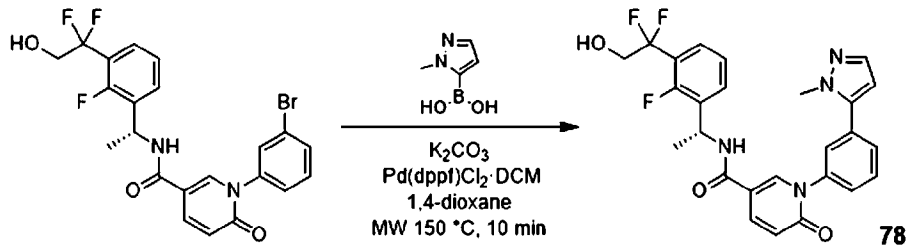
[1381] **실시예 78: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

[1382] 단계 1 내지 2: (R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1383] 

[1384] 단계 2의 커플링 시약을 HOBt 및 EDCI로 변경하여 실시예 64와 유사한 방법으로 (R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (20.2 mg, 55.3 % 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 495 $[M+H]^+$.

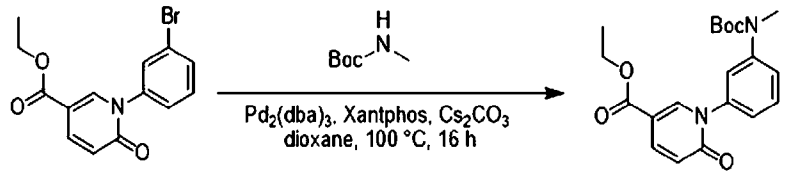
[1385] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1386] 

[1387] 1,4-디옥산 (0.5 mL) 및 물(0.1 mL) 중의 (R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (13.4 mg, 0.027 mmol)의 용액에 (1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산 (3.75 mg, 0.030 mmol), 탄산칼륨 (14.96 mg, 0.11 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (2.21 mg, 2.71 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 실시예 78의 화합물 (3.7 mg, 27.5 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.54 (dt, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 9.6, 0.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 482.2 $[M+H]^+$.

[1388] **실시예 79: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메틸아미노)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

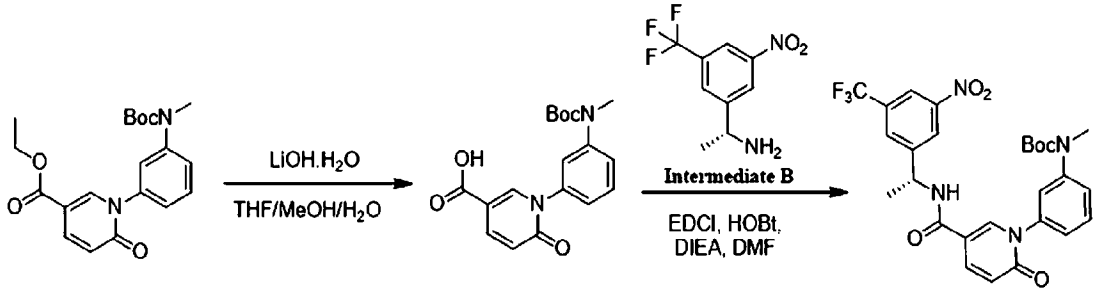
[1389] 단계 1: 에틸 1-[3-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1390] 

Intermediate K-1

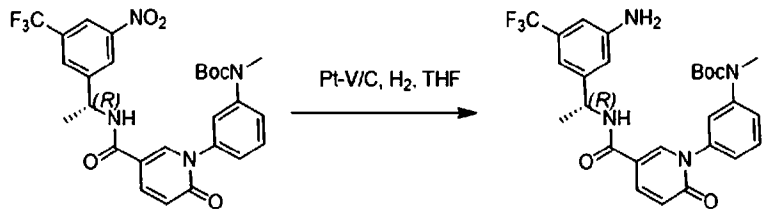
[1391] 디옥산 (6 mL) 중의 중간체 K-1 (300 mg, 931 μmol), tert-부틸 N-메틸카바메이트 (146 mg, 1.12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (85.2 mg, 93.1 μmol), Xantphos (53.8 mg, 93.1 μmol) 및 Cs_2CO_3 (758 mg, 2.33 mmol))의 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, PE:EA = 2:1 내지 5:1)로 정제하여 에틸 1-[3-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 57% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.26 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1392] 단계 2 및 3: tert-부틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트의 합성

[1393] 

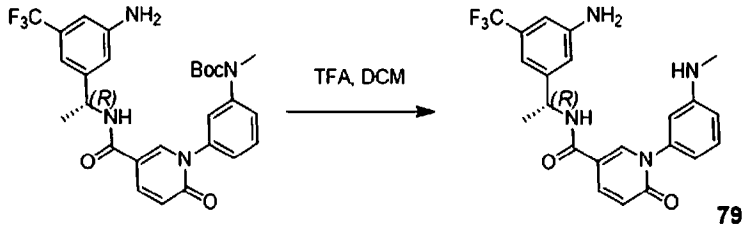
[1394] 실시예 76과 동일한 방법으로 tert-부틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트 (150 mg, 76 % 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H).

[1395] 단계 4: tert-부틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트의 합성

[1396] 

[1397] THF (1 mL) 중의 tert-부틸 N-메틸-N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐] 카바메이트 (100 mg, 178 μmol) 및 Pt-V/C (100 mg, 5% 순도)의 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 농축하여 tert-부틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트 (90 mg, 95% 수율)를 무색 고체로 수득하였다. MS (EI) m/z: 553.2 $[M+Na]^+$.

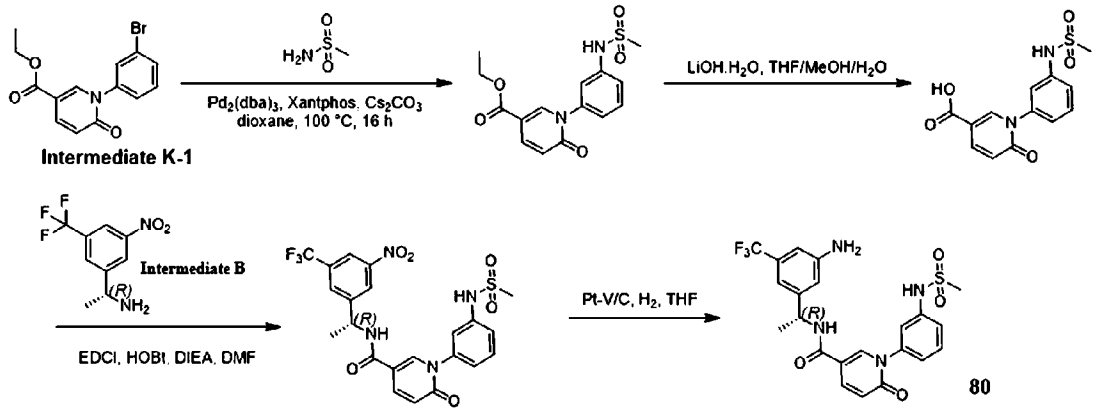
[1398] 단계 5: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메틸아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1399] 

79

[1400] TFA (0.3 mL) 중의 tert-부틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-N-메틸-카바메이트 (50 mg, 94.2 μmol)의 혼합물에 0°C에서 DCM (1 mL)을 첨가하고 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B%: 24%-54%, 10분)로 정제하여 실시예 79의 화합물 (13.9 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.48 (m, 3H), 6.16 - 5.37 (m, 2H), 5.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (EI) m/z: 431.1 $[M+H]^+$.

[1401] **실시예 80: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메탄설폰아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

[1402] 

80

[1403] 단계 1에서 tert-부틸 N-메틸카바메이트 대신에 메탄설폰아미드를 사용한 것을 제외하고 실시예 79의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 80의 화합물

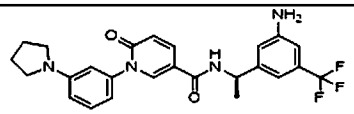
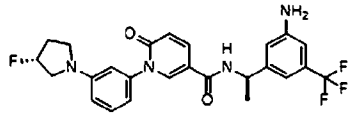
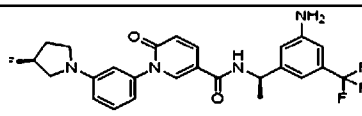
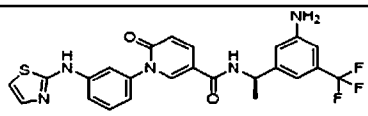
(16.94 mg, 35 % 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.16 - 9.90 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 495.1 $[M+H]^+$.

[1404] **실시예 81 내지 88**

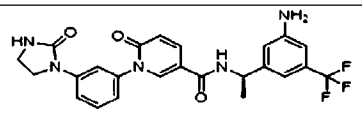
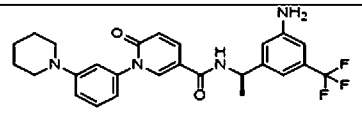
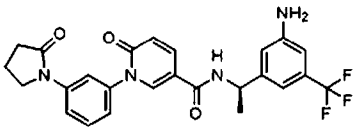
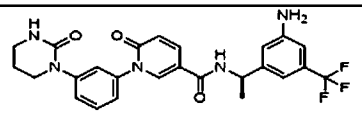
[1405] 실시예 79 단계 1에서 tert-부틸 N-메틸카바메이트 대신에 2차 아민을 사용하여 실시예 79의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1406] [표 5]

[1407]

No.	Structure/Name	Spectral Data
81	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피롤리딘-1-일)페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.71 - 6.54 (m, 3H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.05 - 1.98 (m, 4H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 471.2 $[M+H]^+$
82	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-{3-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]페닐}-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 2H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 4H), 2.44 - 2.19 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H; LC/MS (ESI) m/z = 489.2 $[M+H]^+$
83	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-{3-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]페닐}-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.72 - 6.58 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.29 (m, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.66 - 3.40 (m, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 489.1 $[M+H]^+$
84	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-{3-[(1,3-티아졸-2-일)아미노]페닐}-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.46 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 500.1 $[M+H]^+$

[1408]

85	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 486.2 [M+H]$^+$
86	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피페리딘-1-일)페닐]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 4H), 1.66 - 1.51 (m, 6H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 485.3 [M+H]$^+$
87	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.70 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.85 - 5.24 (m, 1H), 7.60 - 5.46 (m, 1H), 7.94 - 3.80 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.6 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 485.1 [M+H]$^+$
88	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00- 7.90 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.28 - 7.10 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.80 - 6.60 (m, 2H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 2H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 500.1 [M+H]$^+$

[1409] 실시예 **89: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-[3-(3-**메틸**-2-**옥소**-**이미다졸리딘**-1-**일)페닐**]-6-**옥소**-**피리딘**-3-**카복사미드

[1410] 단계 1: 에틸 1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

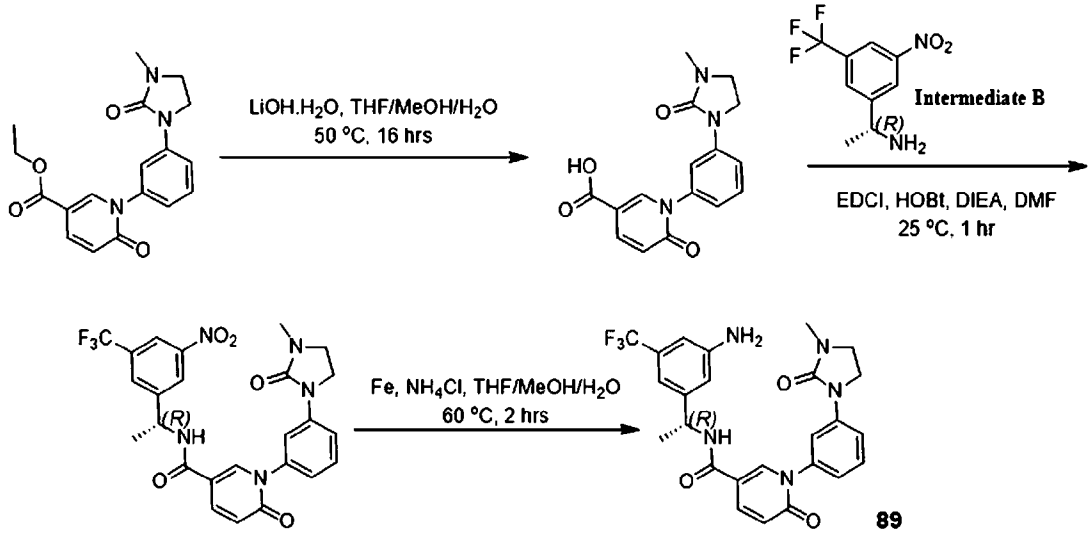
[1411]



[1412] 실시예 79의 단계 1과 동일한 방법으로 합성된 에틸 6-옥소-1-[3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 611 μmol)를 DMF (4 mL)에 혼합하고, NaH (36.6 mg, 916 μmol, 60% 순도)를 0°C에서 첨가하고 0°C에서 15 분 동안 교반하였다. 그리고 MeI (130 mg, 916 μmol)를 첨가하여 25°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (10 mL)로 퀜칭시킨 후 EA (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하여, 여액을 진공 농축하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (150 mg, 71% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (EI) m/z: 342.1 $[M+H]^+$.

[1413] 단계 2 내지 4: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

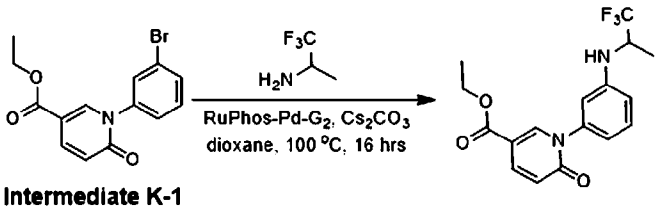
[1414]



[1415] 단계 4에서 환원 반응을 위한 시약을 변경한 점을 제외하고 실시예 79의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 89의 화합물 (5.97 mg, 41% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 500.2 $[M+H]^+$.

[1416] **실시예 90 및 91: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-{3-[((2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐}-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-{3-[((2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐}-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

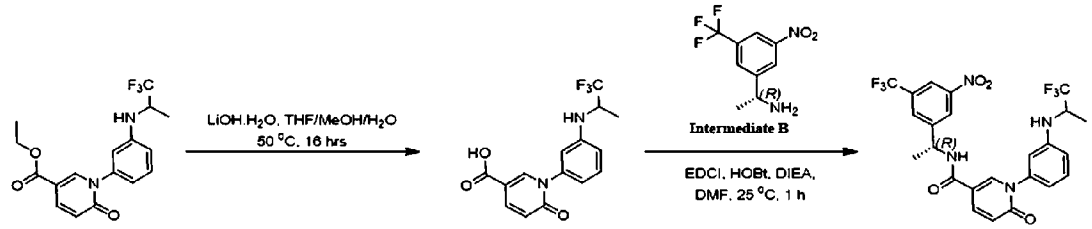
[1417] 단계 1: 에틸 6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1418] 

Intermediate K-1

[1419] 디옥산 (5 mL) 중의 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (510 mg, 3.41 mmol, HCl), 중간체 EA (1.0 g, 3.10 mmol), RuPhos Pd G_2 (241 mg, 310 μmol) 및 Cs_2CO_3 (5.06 g, 15.5 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고 EA (3 X 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (800 mg, 72% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (EI) m/z: 355.2 $[M+H]^+$.

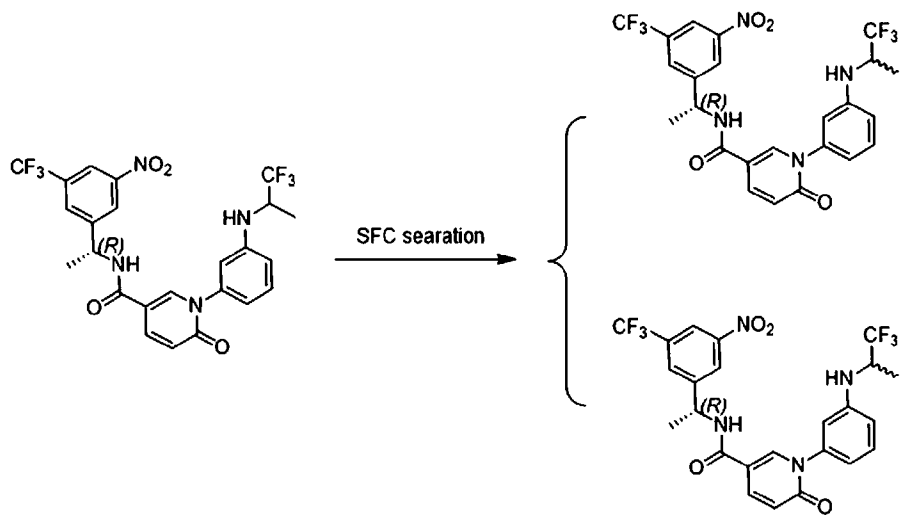
[1420] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1421] 

[1422] 실시예 76과 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (140 mg, 55% 수율)를 수득하였다. MS (EI) m/z: 543.4 $[M+H]^+$.

[1423] 단계 4: N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[[(2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드의 분리

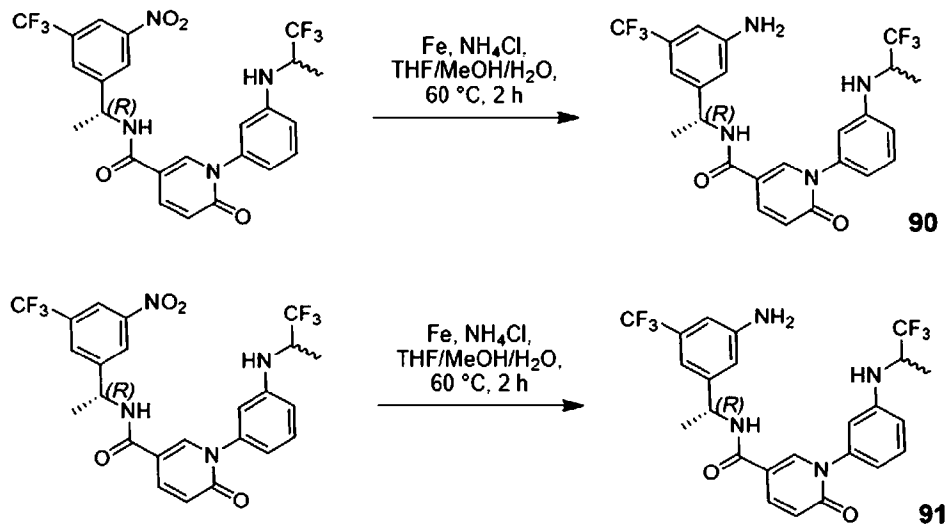
[1424]



[1425] N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (140 mg)를 Prep-HPLC (컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5 um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 25%-25%, 2.65분)로 정제하여 부분입체 이성질체 중 하나인 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (30 mg)를 황색 고체로 수득하였다.

[1426] N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (140 mg)를 Prep-HPLC (컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm*30 mm,5 um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 25%- 25%, 2.65분)으로 정제하여 부분입체 이성질체 중 하나인 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[[(2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]아미노]페닐]디하이드로피리딘-3-카복사미드 (30 mg)를 황색 고체로 수득하였다.

[1427] 단계 5: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-{3-[((2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐}-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-{3-[((2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노]페닐}-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1428] 

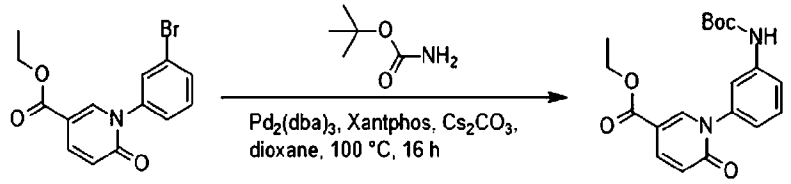
[1429] 부분입체 이성질체 2개를 각각 실시예 89의 단계 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 90의 화합물 (5.64 mg, 23% 수율)과 91의 화합물 (5.47 mg, 23%) 을 수득하였다.

[1430] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.63 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.37 - 6.27 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 513.2 $[M+H]^+$.

[1431] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.63 - 8.50 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 513.2 $[M+H]^+$.

[1432] **실시예 92: 메틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]카바메이트**

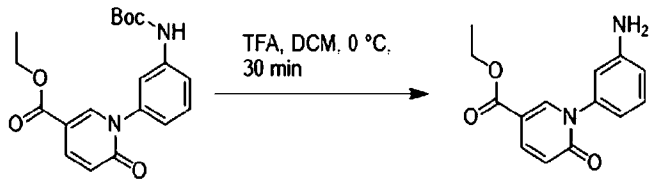
[1433] 단계 1: 에틸 1-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1434] 

Intermediate K-1

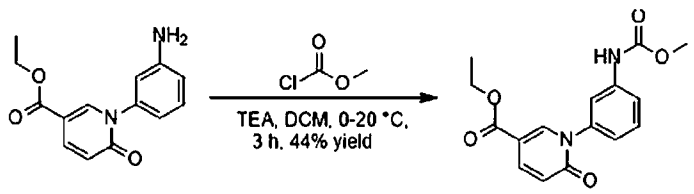
[1435] tert-부틸 N-카바메이트를 사용하여 실시예 79의 단계 1과 동일한 방법으로 에틸 1-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 35% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (EI) m/z: 359.0 $[M+H]^+$.

[1436] 단계 2: 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1437] 

[1438] DCM (20 mL) 중의 에틸 1-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (800 mg, 1.34 mmol) 혼합물에 TFA (600 μL)를 0°C에서 첨가하고 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하였다. 잔사를 역상-HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (320 mg, 92% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8.15 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 3H), 5.42 - 5.38 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

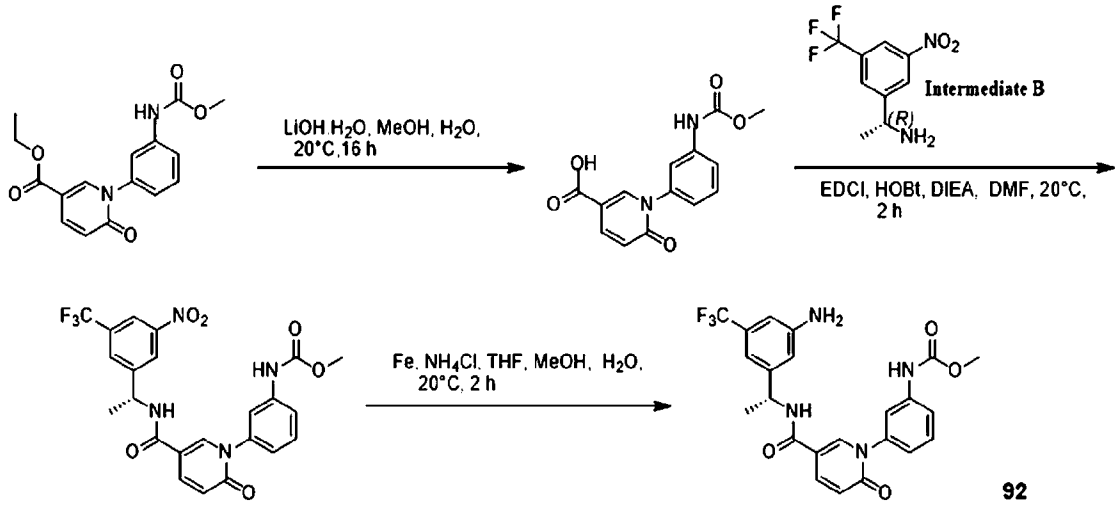
[1439] 단계 3: 에틸 1-[3-(메톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1440] 

[1441] DCM (5 mL) 중의 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (240 mg, 929 μmol) 및 TEA (470 mg, 4.65 mmol) 용액에 메틸 카보노클로리데이트 (metyl carbonochloridate; 0.53 g, 5.61 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 첨가한 후 Na_2CO_3로 pH를 9로 조정하고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 진공 농축하였다. 잔사를 역상- HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 에틸 1-[3-(메톡시카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (130 mg, 44% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.92 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 - 8.80 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.16 - 7.68 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.68 (s, 3H),1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1442] 단계 4 내지 6: 메틸 N-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]카바메이트의 합성

[1443]

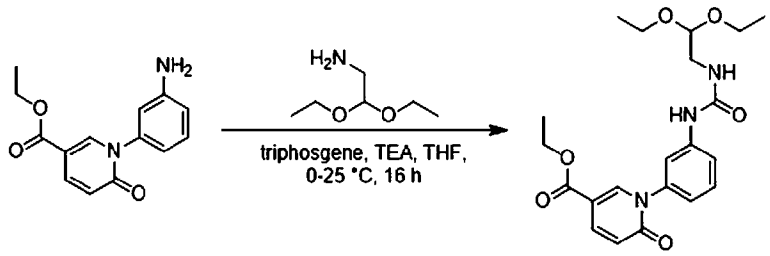


[1444] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 92의 화합물 (23.0 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.92 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 2H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 475.1 [M+H]$^+$.

[1445] **실시예 93: N-[(1R)-1-(3-아미노-5-트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카복사미드**

[1446] 단계 1: 에틸 1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

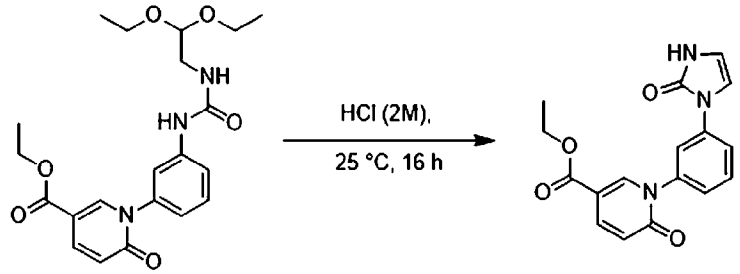
[1447]



[1448] THF (2 mL) 중의 실시예 92의 단계 2에서 수득한 에틸 1-(3-아미노페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (50 mg, 193μmol), TEA (58.7 mg, 580 μmol) 혼합물에 트리포스겐 (11.4 mg, 38.7 μmol)을 0 °C에서 30분동안 첨가하고 2,2-디에톡시에탄아민 (30.9 mg, 232 μmol)과 TEA (58.7 mg, 580 μmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1N K_2CO_3 수용액(5 mL)으로 퀜칭하여 pH=9로 조절하고, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 에틸 1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (80 mg, 조생성물)를 황색

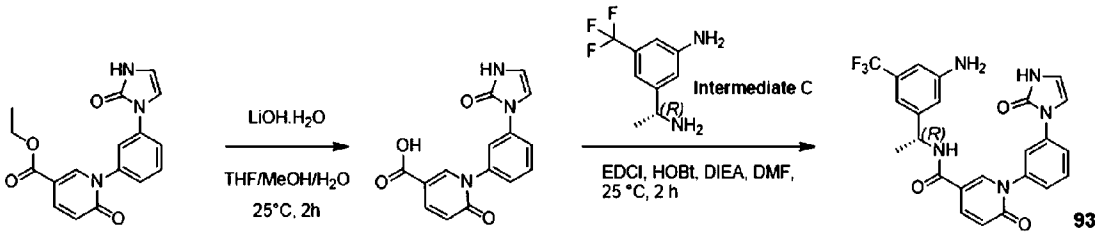
고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.96 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.90 - 7.04 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.20 - 7.24 (m, 1H), 4.40 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.58 (m, 2H), 3.10 - 3.26 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 6H).

[1449] 단계 2: 에틸 6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1450] 

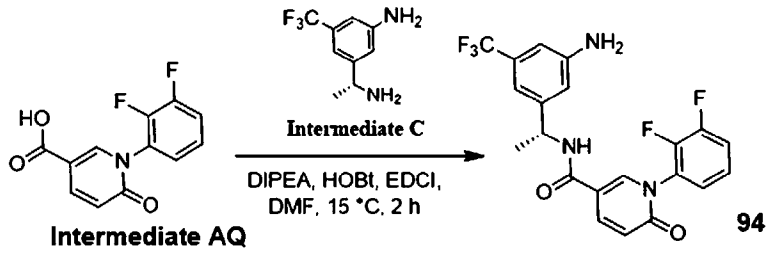
[1451] 2M HCl (2 mL) 중의 에틸 1-[3-(2,2-디에톡시에틸카보닐아미노)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카르복실(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (80 mg, 191 μmol)를 25°C에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(8 mL)로 희석시키고, Na_2CO_3 수용액으로 pH 9로 조절하여 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 에틸 6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카르복실레이트 (52 mg, 83 % 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 - 1.25 (m, 3H).

[1452] 단계 3 및 4: N-[(1R)-1-(3-아미노-5-트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소-1H-이미다졸-3-일)페닐]피리딘-3-카복사미드의 합성

[1453] 

[1454] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 93의 화합물 (4.99 mg, 28% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00 - 5.20 (m, 1H), 1.40 - 1.60(m, 3H). MS (EI) m/z: $[M+H]^+$ 484.1.

[1455] **실시예 94: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

[1456] 

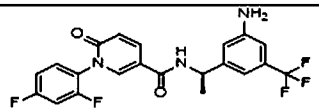
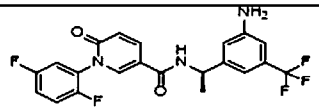
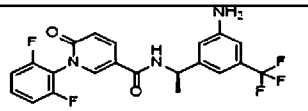
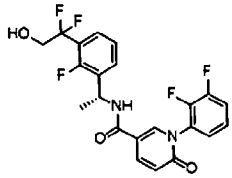
[1457] DMF (1 mL) 중의 중간체 C (22 mg, 0.10 mmol), 중간체 AQ (30 mg, 0.12 mmol), HOBt (32.9 mg, 0.21 mmol), EDCI (32.1 mg, 0.16 mmol) 및 DIPEA (42 μL, 0.24 mmol)의 용액을 준비하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 및 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고 EA로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 용매를 감압 제거하고 조잔사를 Prep/LC로 정제하여 실시예 94의 화합물 (24.7 mg, 47.3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 $[M+H]^+$.

[1458] **실시예 95 내지 99**

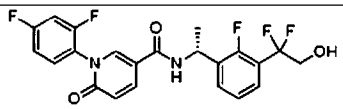
[1459] 제조예 43을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질을 사용하거나, 또는 중간체 C를 중간체 E로 대체하여 실시예 94와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1460] [표 6]

[1461]

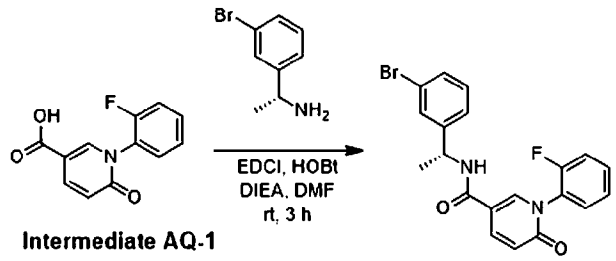
No.	Structure/Name	Spectral Data
95	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.5, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.00 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H]$^+$
96	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,5-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.7, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 438.1 [M+H]$^+$
97	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z =438.1 [M+H]$^+$
98	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 453.2 [M+H]$^+$

[1462]

99	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 14.5, 6.5 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 453.1 [M+H]$^+$

[1463] 실시예 **100: 1-(2-**플루오로페닐**)-N-[(1R)-1-{2'-[(**메틸아미노**)**메틸**]-[1,1'-**바이페닐**]-3-**일**}**에틸**]-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리딘**-3-**카복사미드

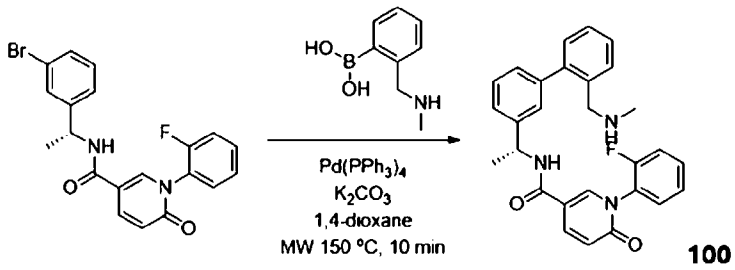
[1464] 단계 1: (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1465] 

Intermediate AQ-1

[1466] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (1.01g, 55.3% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 415.1 $[M+H]^+$.

[1467] 단계 2: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-{2'-[(메틸아미노)메틸]-[1,1'-바이페닐]-3-일}에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1468] 

100

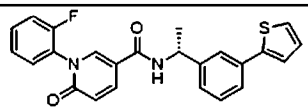
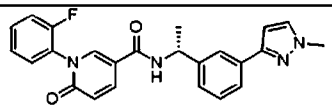
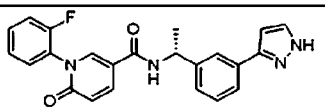
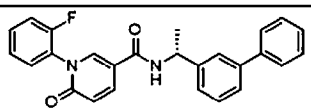
[1469] 1,4-디옥산 (2.5 mL) 및 증류수 (0.5 mL) 중의 (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 (2-((메틸아미노)메틸)페닐)보론산 (23.8 mg, 0.14 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (13.9 mg, 0.012 mmol) 및 K_2CO_3 (49.6 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하여 실시예 100의 화합물 (27.8 mg, 50.7% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 7.23 (dt, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 456.2 $[M+H]^+$.

[1470] **실시예 101 내지 107**

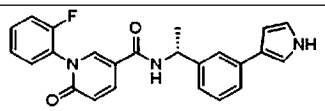
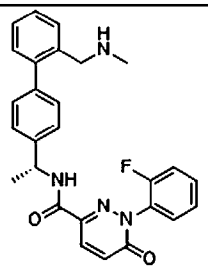
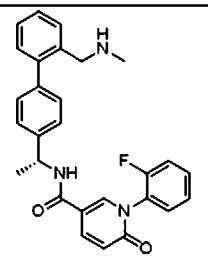
[1471] 단계 2에서 보론산 유도체를 적절히 변경하여 실시예 100과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1472] [표 7]

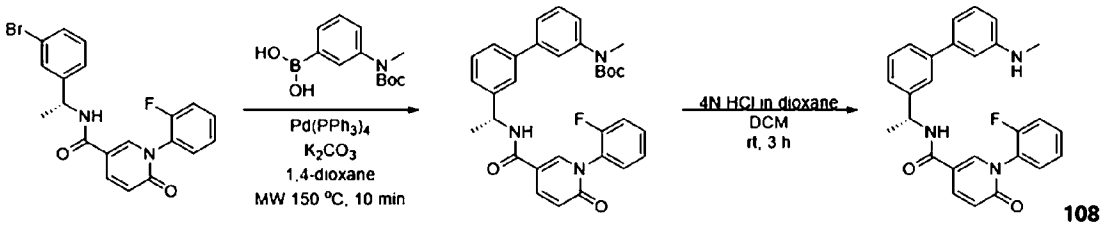
[1473]

No.	Structure/Name	Spectral Data
101	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(티오펜-2-일)페닐]에틸]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (tdd, J = 7.4, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.19 (td, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 419.1 [M+H]$^+$
102	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 5H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 417.2 [M+H]$^+$
103	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(1H-피라졸-3-일)페닐]에틸]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 403.2 [M+H]$^+$
104	 N-[(1R)-1-{[1,1'-비페닐]-3-일}에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (ddt, J = 9.5, 6.1, 1.4 Hz, 4H), 7.55 (ddd, J = 11.0, 5.6, 3.1 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 7.35 (ddd, J = 16.3, 6.7, 3.8 Hz, 4H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 413.2 [M+H]$^+$

[1474]

105	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(1H-피롤-3-일)페닐]에틸]-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.8, 1.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 402.2 [M+H]$^+$
106	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[4-[2-(메틸아미노메틸)페닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.28 - 5.13 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 457.4 [M+H]$^+$
107	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[4-[2-(메틸아미노메틸)페닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.62 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.27 (m, 7H), 7.19 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.18 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.48 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 456.3 [M+H]$^+$

[1475] 실시예 **108: 1-(2-**플루오로페닐)**-N-[(1R)-1-[2'-**(메틸아미노)**-[1,1'-**비페닐]**-3-**일]에틸]**-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리딘**-3-**카복사미드

[1476] 

108

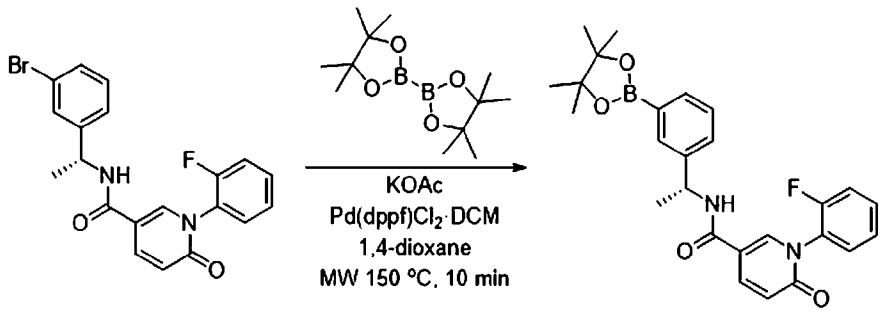
[1477] 실시예 100의 단계 1에서 수득된 (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (50 mg, 0.12 mmol)의 1,4-디옥산 (2.5 mL) 및 증류수 (0.5 mL) 중의 용액에 (3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)페닐)보론산 (35.2 mg, 0.14 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (13.9 mg, 0.012 mmol) 및 K_2CO_3 (49.7 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 150°C에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물을 첨가하고, DCM으로 추출하였

다. 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하여 감압 농축하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고 디옥산 중의 4 N HCl (85 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 농축하고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화 하였다. 수성층을 EA로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 실시예 108의 화합물 (9.6 mg, 18.1% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 442.2 $[M+H]^+$.

[1478] **실시예 109: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-{4-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일}페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

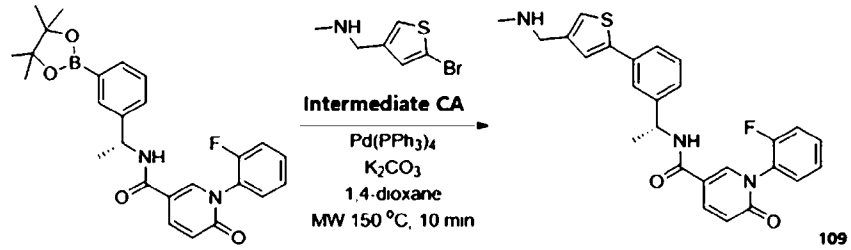
[1479] 단계 1: (R)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-(1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1480]



[1481] 실시예 100의 단계 1에서 수득된 (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (100 mg, 0.24 mmol)의 1,4-디옥산 (3 mL) 용액에 비스(피나콜라토)디보란 (70.9 mg, 0.72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (19.7 mg, 0.024 mmol) 및 KOAc (70.6 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 150℃에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공 농축하여 조생성물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 (R)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-(1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (113.4 mg, 102 % 수율)를 갈색 액체로 수득하였다. LC/MS m/z = 463.3 $[M+H]^+$.

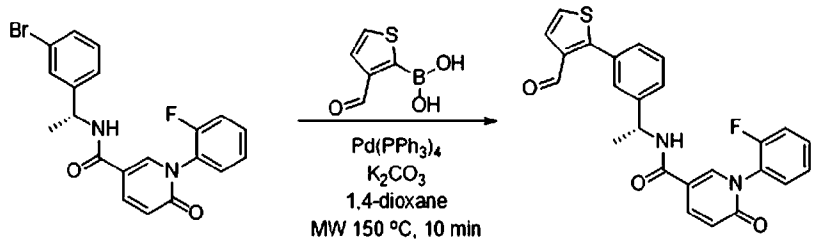
[1482] 단계 2: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-{4-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일}페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1483] 

[1484] 실시예 100의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 109의 화합물 (2.3 mg, 3.0% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 462.2 $[M+H]^+$.

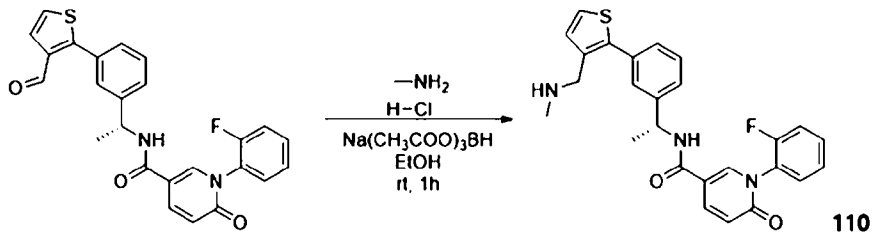
[1485] **실시예 110: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-(1-(3-(3-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일)페닐)에틸)]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

[1486] 단계 1: (R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(3-(3-포르밀티오펜-2-일)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1487] 

[1488] (3-포르밀티오펜-2-일)보론산을 사용하여 실시예 100의 단계 2와 동일한 방법으로 (R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(3-(3-포르밀티오펜-2-일)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (295.9 mg, 92% 수율)을 수득하였다. LC/MS (m/z) = 447.1 $[M+H]^+$.

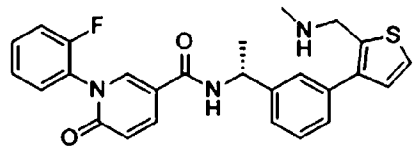
[1489] 단계 2: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-(1-(3-(3-[(메틸아미노)메틸]티오펜-2-일)페닐)에틸)]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘 3-카복사미드의 합성

[1490] 

[1491] 에탄올 (4 mL) 중의 (R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(3-(3-포르밀티오펜-2-일)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (176.2 mg, 0.39 mmol) 용액에 메틸아민 하이드로클로라이드 (40.0 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 0°C로 냉각하였다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(167 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 퀜칭시키고 감압 농축하였다. 잔사를 DCM으로 추출

하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC 및 pTLC로 정제하여 실시예 110의 화합물 (26mg, 14.27% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 462.2 $[M+H]^+$.

[1492] **실시예 111: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-(3-(2-[(메틸아미노)메틸]티오펜-3-일)페닐)에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

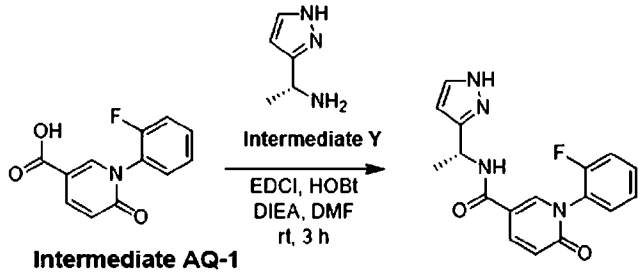
[1493] 

111

[1494] 단계 1에서 (2-포르밀티오펜-3-일)보론산을 사용하여 실시예 110과 동일한 방법으로 실시예 111의 화합물 (33 mg, 13.0% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.7, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS m/z = 462.2 $[M+H]^+$.

[1495] **실시예 112: (R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(1-(2-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

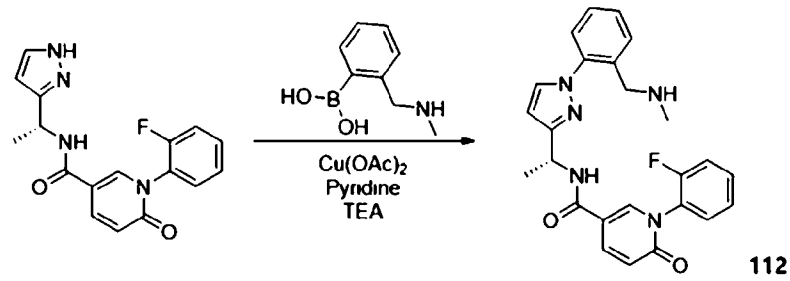
[1496] 단계 1: (R)-N-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

[1497] 

Intermediate AQ-1

[1498] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 (R)-N-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (20.1 mg, 17.0% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 327.7 $[M+H]^+$.

[1499] 단계 2: (R)-1-(2-플루오로페닐)-N-(1-(1-(2-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드의 합성

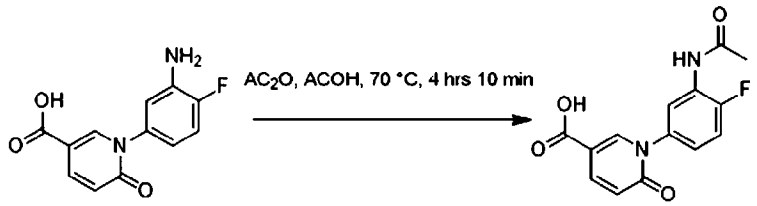
[1500] 

112

[1501] 무수 THF (0.2 mL) 중의 (R)-N-(1-(1H-피라졸-3-일)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드 (20.1 mg, 0.062 mmol)의 용액에 2-((메틸아미노)메틸)페닐보론산 (12.2 mg, 0.074 mmol), $Cu(OAc)_2$ (22.4 mg, 0.12 mmol), 피리딘 (39.7 μL, 0.49 mmol) 및 TEA (42.9 μL, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 140°C에서 10 분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축하고 농축액을 prep-HPLC로 정제하여 실시예 112의 화합물 (1.9 mg, 6.9% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 15.1, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (qd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.13 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS m/z = 446.2 $[M+H]^+$.

[1502] **실시예 113: 1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

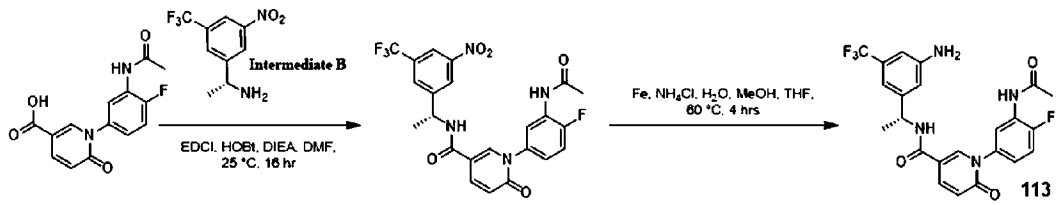
[1503] 단계 1: 1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[1504] 

Intermediate AQ-2

[1505] AcOH (2 mL) 중의 중간체 AQ-2 (250 mg, 1.01 mmol)의 혼합물을 70°C에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물에 Ac_2O (514 mg, 5.04 mmol)를 첨가한 후 70°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산 (180 mg, 61% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.72 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).

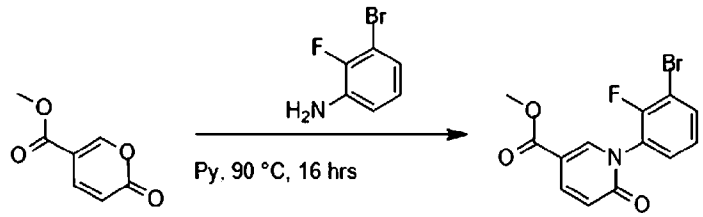
[1506] 단계 2 및 3: 1-(3-아세트아미도-4-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1507] 

[1508] 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 실시예 113의 화합물 (20.3 mg, 53% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.98 (s, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 5.58 - 5.52 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 477.1 $[M+H]^+$.

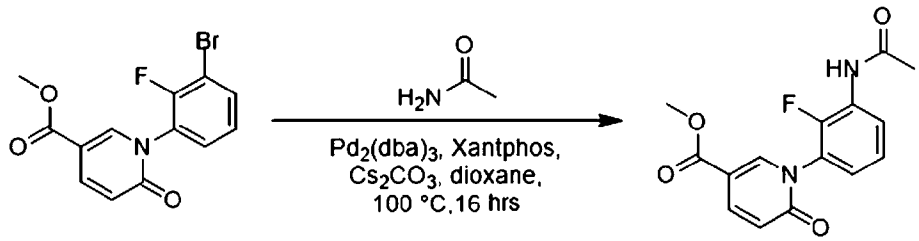
[1509] **실시예 114: 1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

[1510] 단계 1: 메틸 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1511] 

[1512] 제조예 43의 단계 1과 동일한 방법으로 메틸 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (1.89 g, 22% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

[1513] 단계 2: 메틸 1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

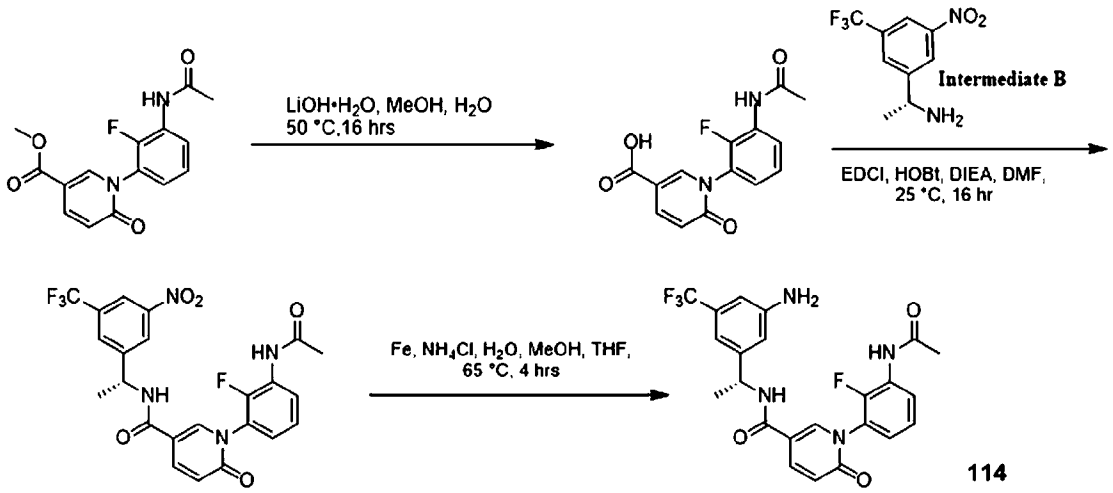
[1514] 

[1515] 디옥산 (10 mL) 중의 메틸 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (500 mg, 1.53 mmol), 아세트아미드 (226 mg, 3.83 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (140 mg, 153 μmol), Xantphos (88.7 mg, 153 μmol) 및 Cs_2CO_3 (1.25 g, 3.83 mmol)의 용액을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/0 내지 2/1)로 정제하여 메틸 1-(3-아세

트아미도-2-플루오로-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (380 mg, 81% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.94 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[1516] 단계 3 내지 5: 1-(3-아세트아미도-2-플루오로-페닐)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

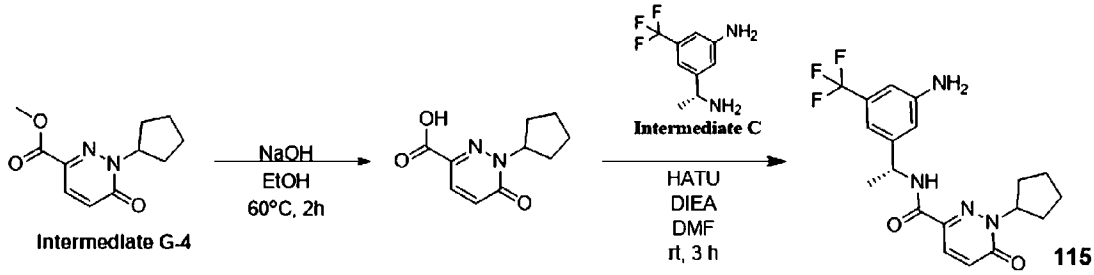
[1517]



[1518] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 114의 화합물 (15.4 mg, 47% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 2H), 5.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 477.1 $[M+H]^+$.

[1519] **실시예 115: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로펜틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1520]



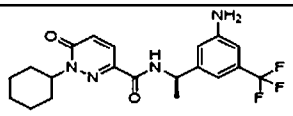
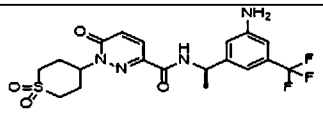
[1521] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 115의 화합물 (9 mg, 51.6% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.24 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 1.97 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 1.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS m/z = 395.2 $[M+H]^+$.

[1522] **실시예 116 및 117**

[1523] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질을 제조하여 실시예 115와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

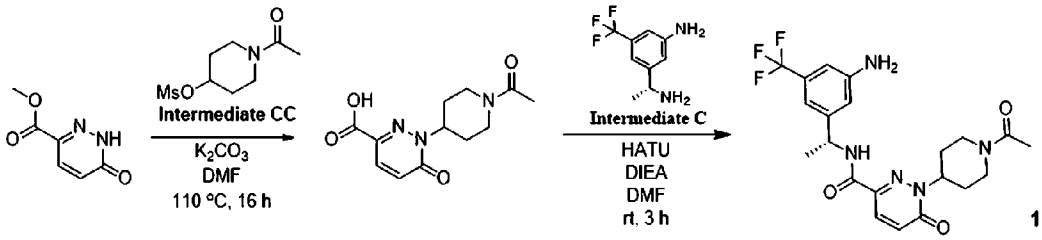
[1524] [표 8]

[1525]

No.	Structure/Name	Spectral Data
116	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-사이클로헥실-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76 (td, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 1.89 (tdd, J = 15.6, 9.4, 5.0 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 4H), 1.34 1.22 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 409.2 [M+H]$^+$
117	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.16 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.14 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 459.2 [M+H]$^+$

[1526] 실시예 **118: 1-(1-**아세틸피페리딘**-4-**일**)-N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸**)**페닐**]**에틸**]-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1527]



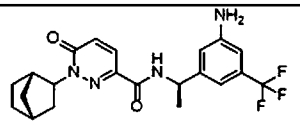
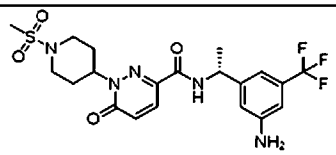
[1528] 제조예 7 및 실시예 115의 단계 2와 유사한 방법으로 실시예 118의 화합물 (10 mg, 15% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.7, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.04 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 425.2 [M+H]$^+$.

[1529] **실시예 119 및 120**

[1530] 중간체 CC 대신에 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 메탄 설포네이트 화합물을 이용하여 실시예 118과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

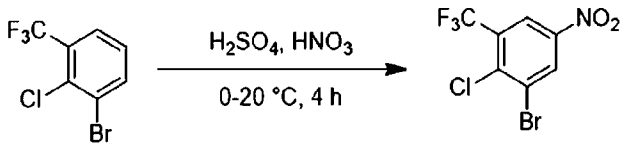
[1531] [표 9]

[1532]

No.	Structure/Name	Spectral Data
119	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[(1S,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.82 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (s, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 421.2 [M+H]$^+$
120	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메탄설포닐피페리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.71 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.26 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 488.2 [M+H]$^+$

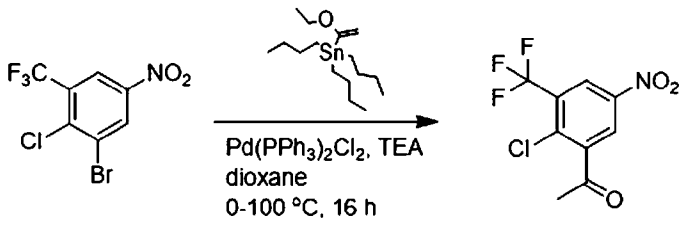
[1533] 실시예 **121** 및 **122: N-[(1R)-1-[5-**아미노**-2-**클로로**-3-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로페닐**)-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드 및 **N-[(1S)-1-[5-**아미노**-2-**클로로**-3-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로페닐**)-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1534] 단계 1: 1-브로모-2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

[1535] 

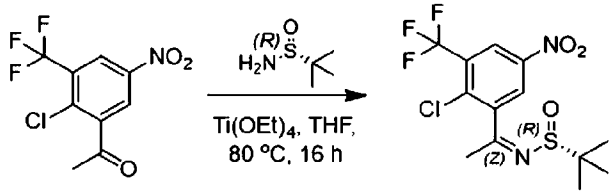
[1536] 황산 (15 mL) 중의 1-브로모-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (8.3 g, 31.99 mmol)의 용액에 질산 (10.270 g, 159.72 mmol, 7.34 mL, 98% 순도)를 0℃에서 40분 동안 첨가하고, 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (30mL)에 붓고, EtOAc (40 mLX3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOAc in PE)로 정제하여 1-브로모-2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (9.3 g, 95.49% 수율)을 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H)

[1537] 단계 2: 1-(2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온의 합성

[1538] 

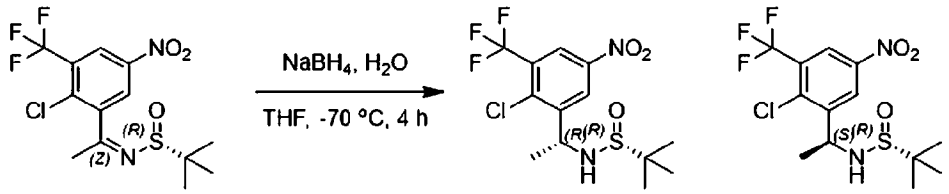
[1539] 디옥산 (40 m) 중의 1-브로모-2-클로로-5-니트로-3-(트리플로오로페닐)벤젠 (3 g, 9.85 mmol), 트리부틸(1-에톡시바이닐)스탄난 (3.340 g, 9.25 mmol, 3.12 mL)에 TEA (1.99 g, 19.71 mmol, 2.74 mL)와 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (691.64 mg, 985.39 umol)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 4 M HCl를 처리하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50mL)을 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. Na_2SO_4로 건조하고 필터하여 여액을 농축하였다. NaOH 수용액으로 물층의 pH를 9로 조절하였고, 차아염소산나트륨 (100 mL)을 천천히 첨가한 뒤 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc in PE)로 정제하여 1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.47 g, 55.75% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.68 (m, 3 H) 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 8.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H).

[1540] 단계 3: (R,Z)-N-(1-(2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드의 합성

[1541] 

[1542] THF (35 mL) 중의 1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.47 g, 5.49 mmol)과 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (665.82 mg, 5.49 mmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$ (3.76 g, 16.48 mmol, 3.42 mL)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in PE)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (1.66 g, 81.50% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (br d, J = 17.2 Hz, 9 H) 2.50 (s, 2 H) 2.69 (s, 1 H) 8.53 (m, 1 H) 8.67 (br s, 1 H)

[1543] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 및 (R)-N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드

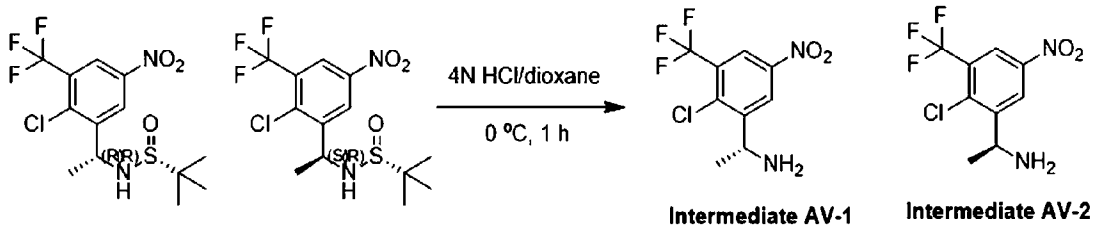
[1544] 

[1545] THF (12 mL)와 H_2O (0.5 mL)중에 (NZ,R)-N-[1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (480 mg, 1.29 mmol) 용액에 $NaBH_4$ (0.210 g, 5.55 mmol)을 첨가하여 N_2 분위기 하에서 -70 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온에서 염화암모늄 수용액으로 퀜칭하고 EtOAc (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (28 % EtOAc in PE) (R)-N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (70 mg, 14.50% 수율, 100% ee)과 (R)-N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (100 mg, 20.72% 수율, 98.76% ee)를 노란색 고체로서 수득하였다.

[1546] (R)_^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (s, 9 H) 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) 4.95 (m, 1 H) 6.34 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 8.84 (d, J = 2.8 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 372.9 $[M+H]^+$. LC/MS t_R = 0.571 min in 5-95AB_1min. (RP-18, 5um, 3.0*25mm), MS (ESI) m/z = 372.9 $[M+H]^+$; SFC (EB5303-244-P1S1): t_R= 0.503 min in IC_3_IPA_DEA_40_25ML, e.e = 100%.

[1547] (S)_^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (s, 9 H) 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) 4.97 (quin, J = 6.8 Hz, 1 H) 5.92 (d, J = 6.4 Hz, 1 H) 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 8.73 (d, J = 2.8 Hz, 1 H); LC/MS (EB5303-244-P1A2): t_R = 0.576 min in 5-95AB_1min. (RP-18, 5um, 3.0*25mm), MS (ESI) m/z = 372.9 $[M+H]^+$; SFC (EB5303-244-P1S2): t_R= 0.421 min in IC_3_IPA_DEA_40_25ML, e.e = 98.76%.

[1548] 단계 5: (1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민 염산염 및 (1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민

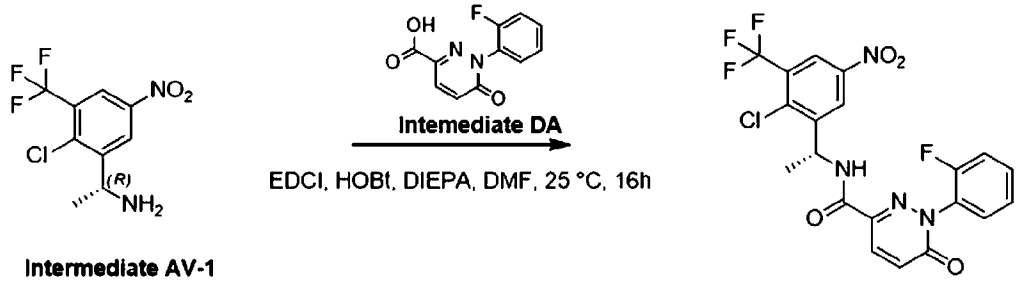
[1549] 

[1550] 4N HCl/디옥산(3 mL) 중의 (R)-N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (70 mg, 187.77 umol)를 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 여과하여 중간체 AV-1 (50 mg, 87.28%, HCl 염)을 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 268.9 $[M+H]^+$.

[1551] 중간체 AV-2 (89 mg, 210.19 umol, 78.36% 수율, HCl 염)도 동일한 방법으로 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 269.0 $[M+H]^+$.

[1552] 단계 6-1: N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

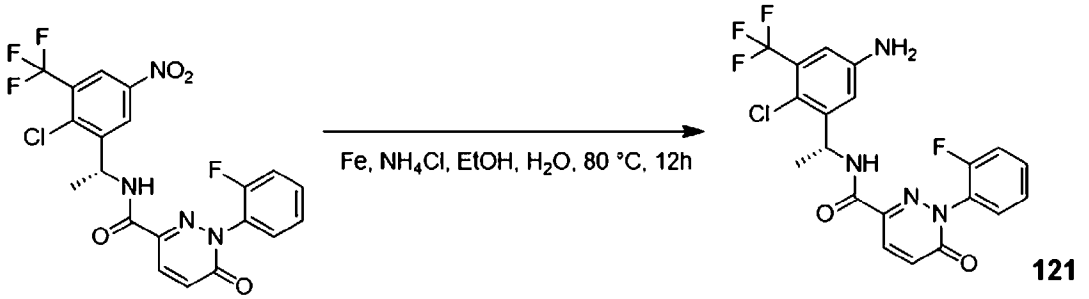
[1553]



[1554] 실시예 94와 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z = 485.1 $[M+H]^+$.

[1555] 단계 7-1: N-[(1R)-1-[5-아미노-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

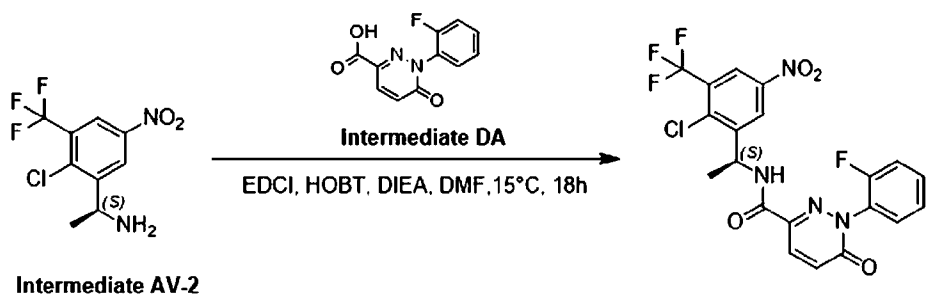
[1556]



[1557] 실시예 56의 3단계에서 MeOH을 EtOH과 H_2O로 변경한 점을 제외하고, 실시예 56의 3단계와 동일한 방법으로 실시예 121의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.31 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J = 17.6, 2.8 Hz, 2 H) 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 7.71 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 9.04 (d, J = 7.2 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 455.3 $[M+H]^+$.

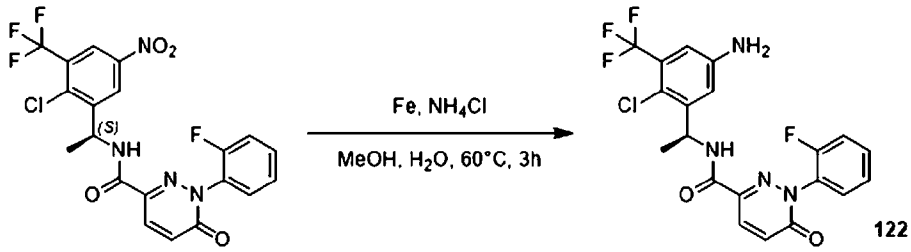
[1558] 단계 6-2: N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1559]



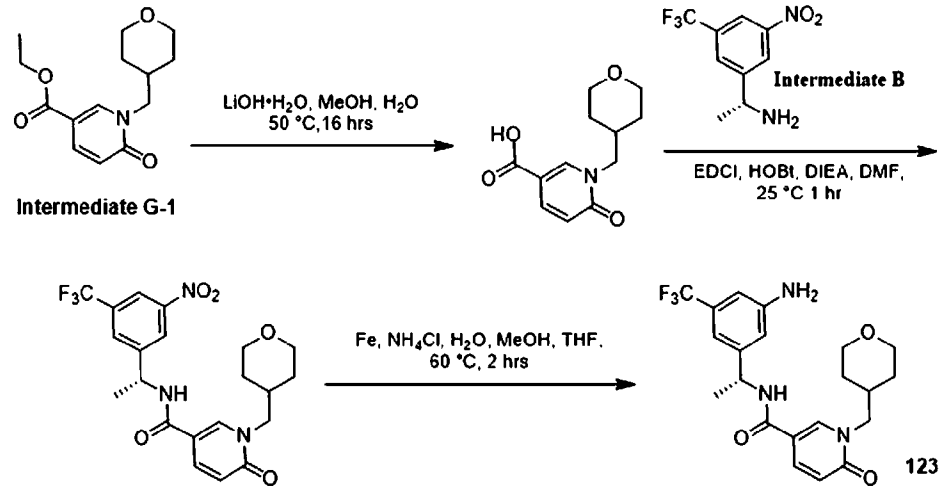
[1560] 실시예 94와 동일한 방법으로 N-[(1S)-1-[2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z = 485.1 $[M+H]^+$

[1561] 단계 7-2: N-[(1S)-1-[5-아미노-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1562] 

[1563] 실시예 56의 3단계에서 H_2O을 추가한 점을 제외하고, 실시예 56의 3단계와 동일한 방법으로 실시예 122의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.31 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 455.3 $[M+H]^+$.

[1564] **실시예 123: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(테트라하이드로피란-4-일메틸)피리딘-3-카복사미드**

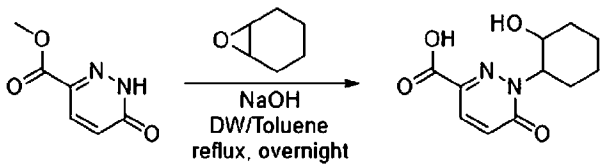
[1565] 

[1566] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 123의 화합물 (50 mg, 89% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (*J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.22 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H). MS (EI) m/z: 424.2 $[M+H]^+$.

[1567] **실시예 124 및 125: N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사**

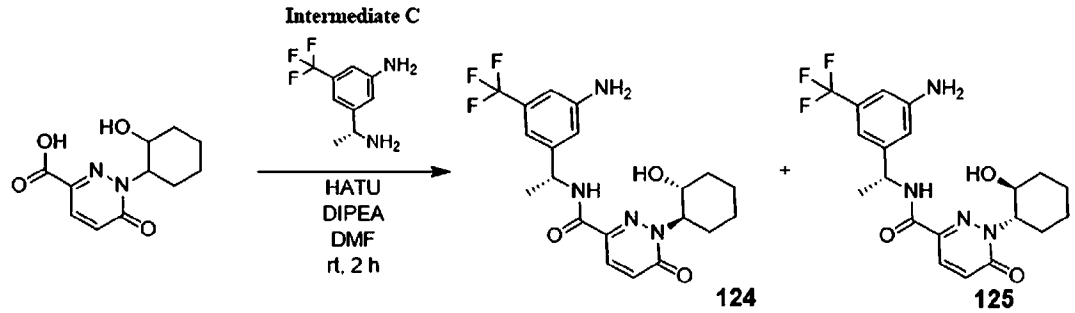
미드 및 N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1568] 단계 1: 1-(2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[1569] 

[1570] 물 (2 mL) 및 톨루엔 (2 mL)의 혼합물 중의 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (150 mg, 0.97 mmol), 7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄 (478 mg, 4.87 mmol), 소듐 하이드록사이드 (44.8 mg, 1.12 mmol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (22.2 mg, 0.09 mmol)의 혼합물을 18 시간 동안 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 증류수를 첨가하고 EA로 추출하였다. 수층을 1 N HCl로 산성화하고 EA로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 1-(2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (182 mg, 78 %)을 고체로 수득하였다. LC/MS m/z = 239.1 $[M+H]^+$.

[1571] 단계 2: N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 및 N-((R)-1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-((1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1572] 

[1573] DMF (2 mL) 중의 (R)-3-(1-아미노에틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린, 1-(2-하이드록시사이클로헥실)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실산 (30 mg, 0.12 mmol), HATU (47.9 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA (44 μL, 0.25 mmol)의 용액을 준비하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 증류수 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하고 EA로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 잔사를 Prep/LC로 정제하여 실시예 124의 화합물 (10 mg, 18.71) 및 실시예 125의 화합물 (6.5 mg, 12.16%)을 수득하였다.

[1574] 실시예 124의 화합물: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.09 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 1.98 (s,

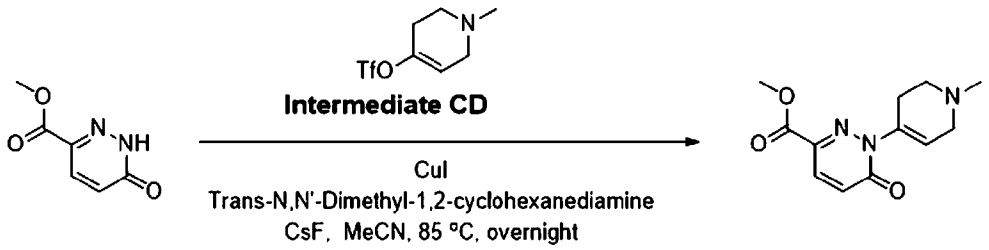
1H), 1.78 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 1H); LC/MS m/z = 425.2 $[M+H]^+$.

[1575] 실시예 125의 화합물: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.73 (t, J = 10.8 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 1H); LC/MS m/z = 425.2 $[M+H]^+$.

[1576] **실시예 126: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1577] 단계 1: 메틸 1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

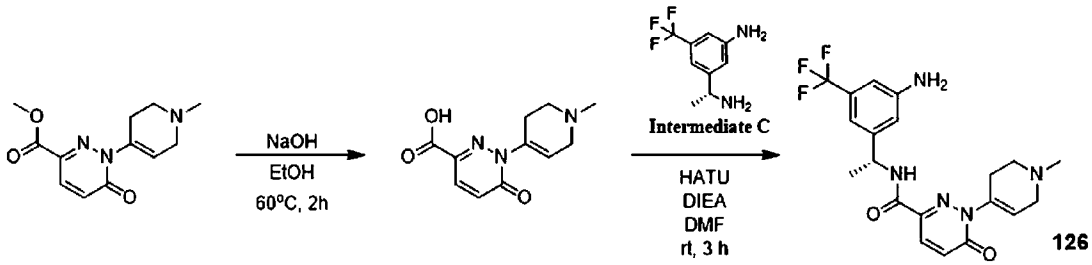
[1578]



[1579] MeCN (3 mL) 중의 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (188 mg, 1.22 mmol)의 용액에 중간체 CD (450 mg, 1.84 mmol), CuI (233 mg, 1.23 mmol), 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (174 mg, 1.22 mmol) 및 CsF (372 mg, 2.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 대기 하에 밤새 85°C에서 교반하고 감압 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하였다. 용매를 감압하여 제거하고 메틸 1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트 (173.6 mg, 56.9% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 250.1 $[M+H]^+$.

[1580] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1581]



[1582] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 126의 화합물 (31.1 mg, 6.4% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 3.3

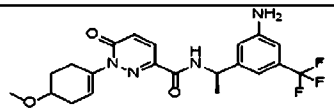
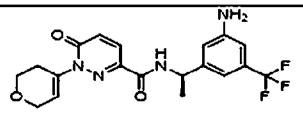
Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 422.2 $[M+H]^+$.

[1583] 실시예 **127** 및 **128**

[1584] 중간체 CD 대신에 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 중간체를 사용하여 실시예 126과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1585] [표 10]

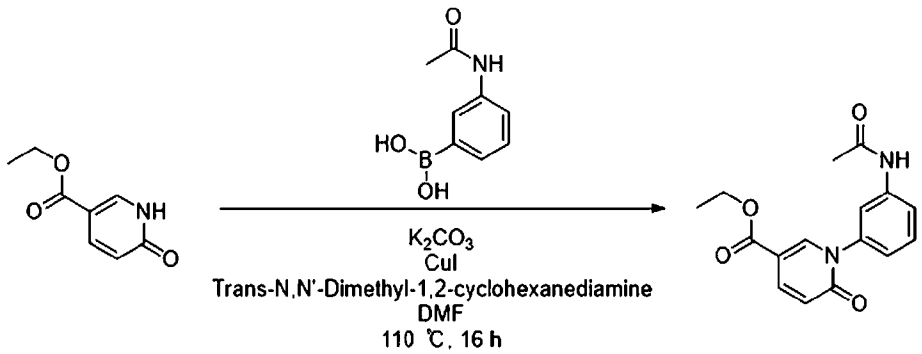
[1586]

No.	Structure/Name	Spectral Data
127	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메톡시사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.00 - 5.93 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 437.1 $[M+H]^+$
128	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.28 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 409.1 $[M+H]^+$

[1587] 실시예 **129: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(3-**아세트아미도페닐**)-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리딘**-3-**카복사미드

[1588] 단계 1: 에틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

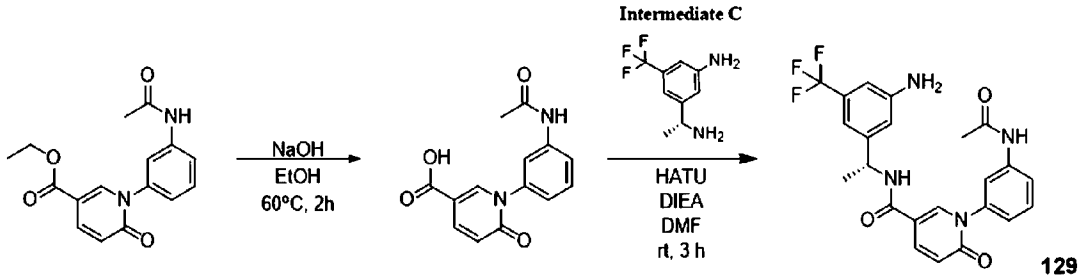
[1589]



[1590] DMF (1.1 mL) 중의 에틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (100 mg, 0.60 mmol), (3-아세트아미도페닐)보론산 (154 mg, 0.72 mmol), 탄산칼륨 (165 mg, 1.20 mmol), 및 구리(I) 요오드화물 (114 mg, 0.60 mmol)의 용액에 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민 (95 μL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 퀜칭시키고 DCM으로 추

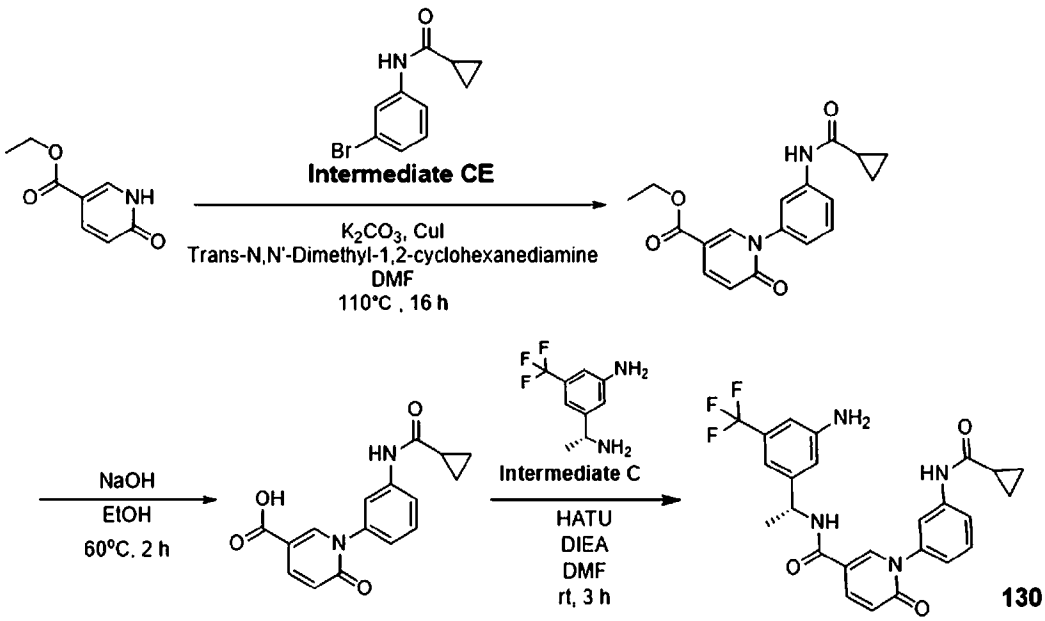
출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 수득하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 0-5% 메탄올)로 정제하여 에틸 1-(3-아세트아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 (117.7 mg, 65.5% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/z = 301.1 $[M+H]^+$.

[1591] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1592] 

[1593] 실시예 64와 동일한 방법으로 실시예 129의 화합물 (2.5 mg, 1.9% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS m/z = 459.2 $[M+H]^+$.

[1594] **실시예 130: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-사이클로프로판아미도페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드**

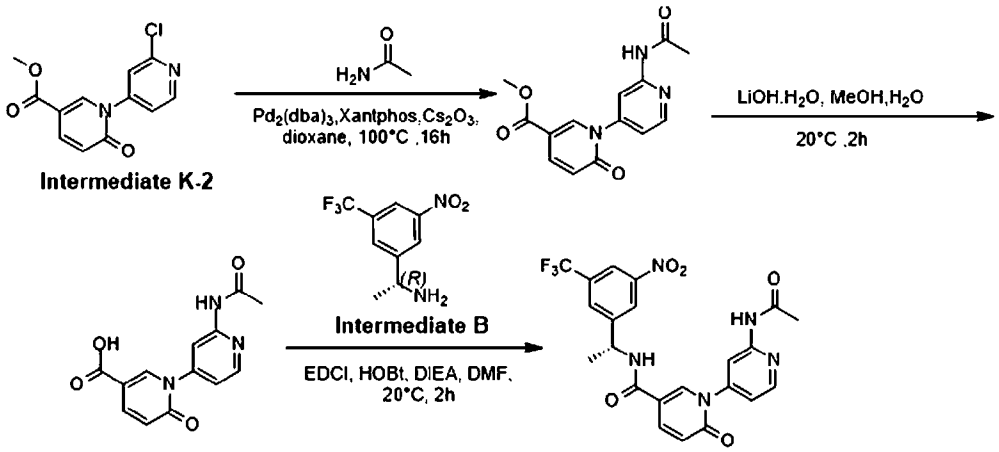
[1595] 

[1596] 실시예 129와 동일한 방법으로 실시예 130의 화합물 (11.2 mg, 45.1%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8

Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.83 (m, 3H); LC/MS m/z = 485.2 $[M+H]^+$.

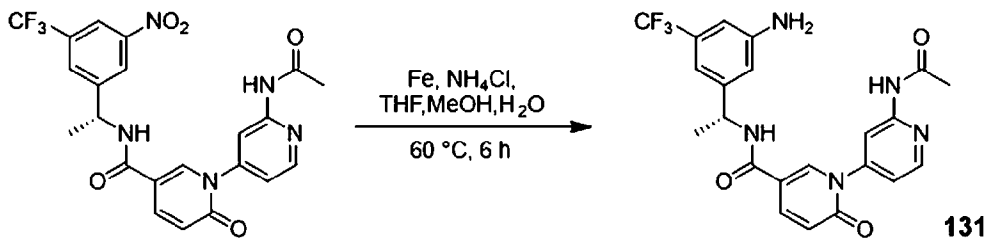
[1597] 실시예 **131: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(3-**사이클로프로판아미도페닐**)-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리딘**-3-**카복사미드

[1598] 단계 1 내지 3: 1-(2-아세트아미도-4-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1599] 

[1600] 실시예 79의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 1-(2-아세트아미도-4-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드 (36 mg, 50% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.65 (s, 1H), 9.18 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H),5.44 - 5.36 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

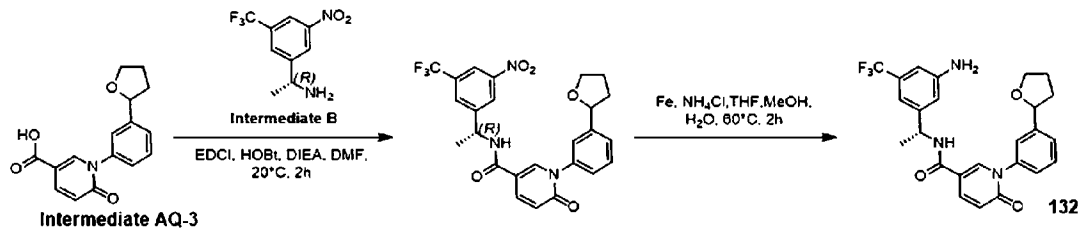
[1601] 단계 4: 1-(2-아세트아미도-4-피리딜)-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[1602] 

[1603] 실시예 89의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 131의 화합물 (8.79 mg, 30% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.66 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.83 - 8.63 (m, 1H), 8.47 - 8.21 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 460.3 $[M+H]^+$

.

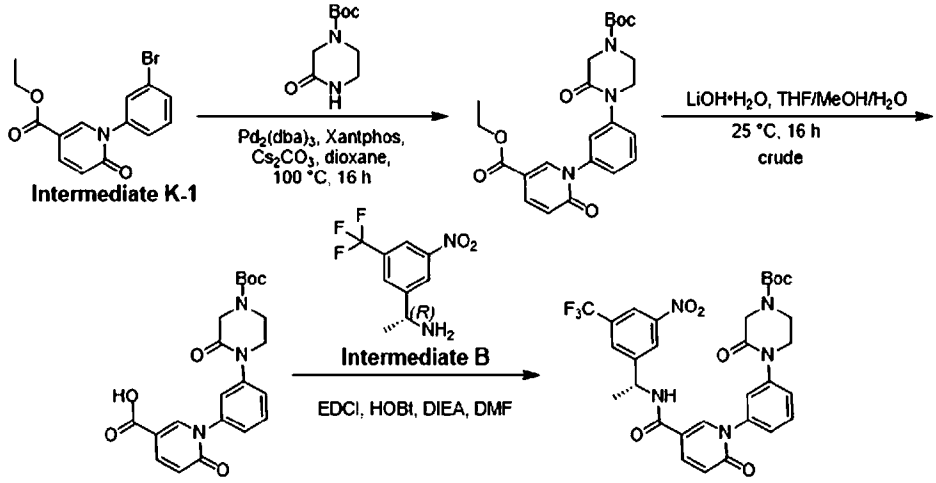
[1604] 실시예 **132: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-6-**옥소**-1-(3-**테트라하이드로퓨란**-2-**일페닐)피리딘**-3-**카복사미드

[1605] 

[1606] 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 실시예 132의 화합물 (19.68 mg, 42% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.31 (m, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 4H), 6.96 - 6.67 (m, 3H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 472.1 $[M+H]^+$.

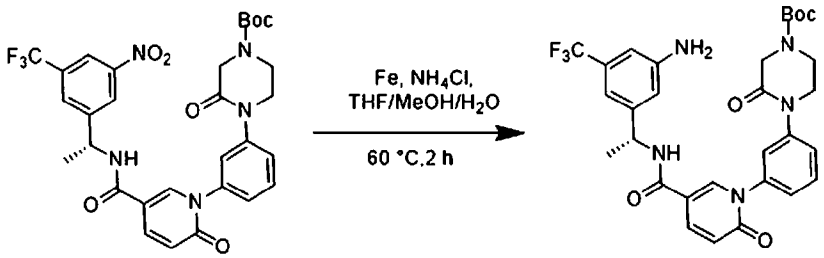
[1607] **실시예 133: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소피페라진-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드**

[1608] 단계 1 내지 3: tert-부틸 4-[3-[5-[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트의 합성

[1609] 

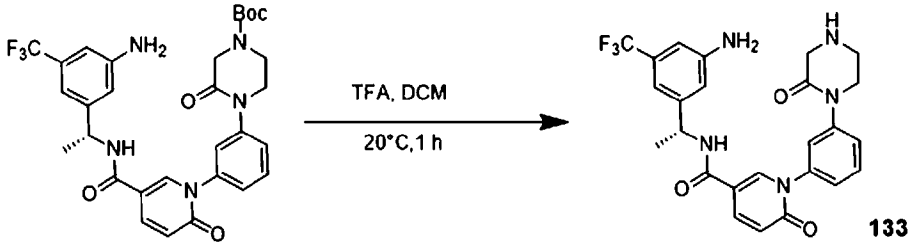
[1610] 실시예 79의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 tert-부틸 4-[3-[5-[[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트 (70 mg, 44% 수율)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.32 - 5.20 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (EI) m/z: 630.3 $[M+H]^+$.

[1611] 단계 4: tert-부틸 4-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트의 합성

[1612] 

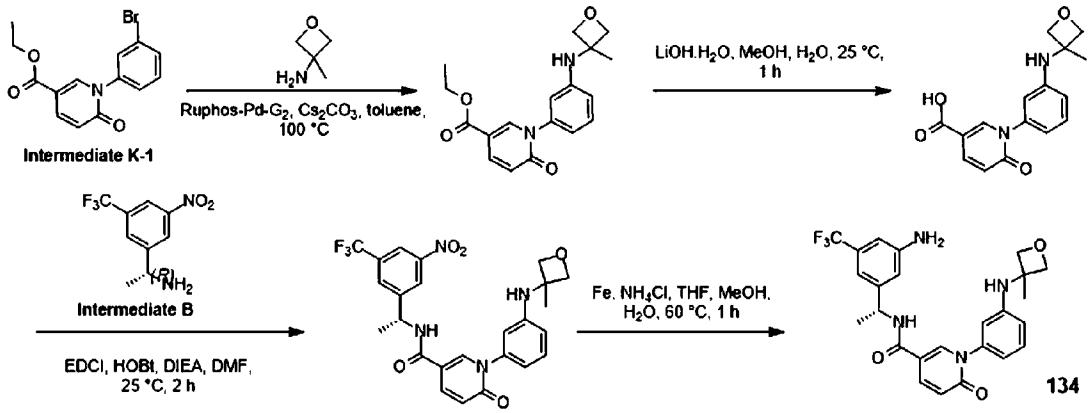
[1613] 실시예 89의 단계 4와 동일한 방법으로 tert-부틸 4-[3-[5-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-1-피리딜]페닐]-3-옥소-피페라진-1-카복실레이트 (60 mg, 86% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

[1614] 단계 5: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-옥소피페라진-1-일)페닐]피리딘-3-카복사미드의 합성

[1615] 

[1616] 실시예 79의 단계 5와 동일한 방법으로 실시예 133의 화합물 (5.06 mg, 19% 수율)를 오프화이트색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.04 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 500.2 $[M+H]^+$.

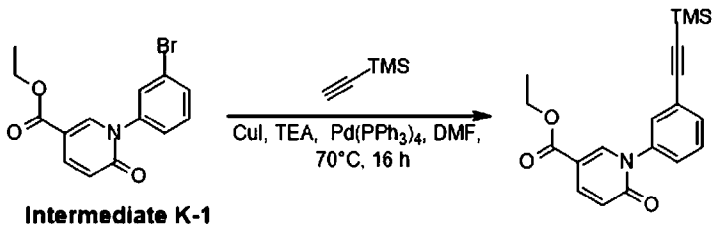
[1617] **실시예 134: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

[1618] 

[1619] 출발 물질로서 3-메틸옥세탄-3-아민을 사용하고, 실시예 90의 단계 4를 생략한 점을 제외하고, 실시예 90과 유사한 방법으로 실시예 134의 화합물 (25.4 mg, 88% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =8.69 - 8.50 (m, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H),7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 2H), 5.60 - 5.47 (m, 2H), 5.08 - 4.94 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 487.2 $[M+H]^+$.

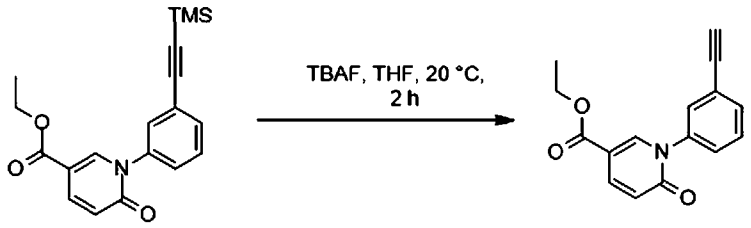
[1620] **실시예 135: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

[1621] 단계 1: 에틸 6-옥소-1-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1622] 

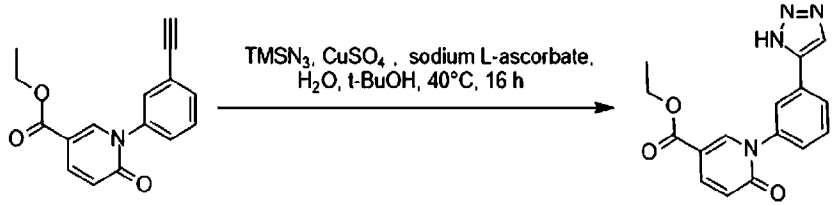
[1623] DMF (8 mL) 중 중간체 K-1 (400 mg, 1.24 mmol), CuI (23.6 mg, 124 umol), TEA (37.6 mg, 372 umol), $Pd(PPh_3)_4$ (143 mg, 124 umol) 및 에티닐(트리메틸)실란 (182 mg, 1.86 mmol)의 용액을 70°C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 퀜칭하고 PE (3 x 50 ml)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaCl 용액 (2 x 50 ml)으로 세척한 후 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 3/1)로 정제하여 에틸 6-옥소-1-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (400 mg, 94% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.25 - 8.28 (m, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 4H), 6.53 - 6.57 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.23 (s, 9H).

[1624] 단계 2: 에틸 1-(3-에티닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1625] 

[1626] THF (10 mL) 중 에틸 6-옥소-1-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (480 mg, 1.41 mmol)의 용액에 TBAF (1 M, 3.54 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0에서 3/1)로 정제하여 에틸 1-(3-에티닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (260 mg, 68% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.26 - 8.29 (m, 1H), 7.80 - 7.98 (m, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 4H), 6.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 1.20 - 1.34 (m, 3H).

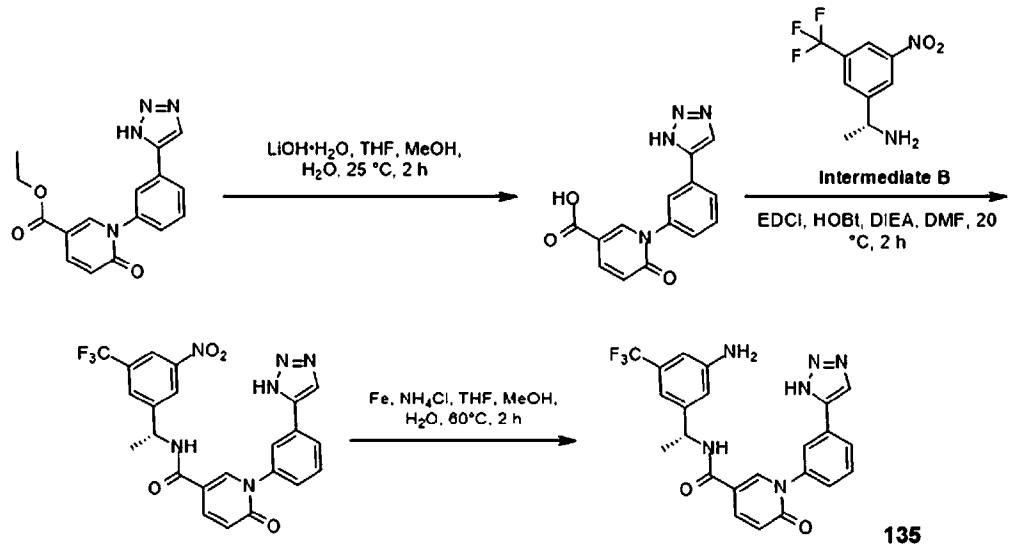
[1627] 단계 3: 에틸 6-옥소-1-[3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1628] 

[1629] t-BuOH (3 mL) 및 H_2O (3 mL)의 혼합물 중 에틸 1-(3-에티닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (200 mg, 748 umol), $TMSN_3$ (344 mg, 2.99 mmol), 소듐;(2R)-2-[(1S)-1,2-디하이드록시에틸]-4-하이드록시-5-옥소-2H-퓨란-3-올레이트 (59.3 mg, 299 umol) 및 $CuSO_4$ (23.8 mg, 149 umol)의 용액을 40 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하여 (0.1% FA 조건) 에틸 6-옥소-1-[3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (40 mg, 17 % 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 2H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 3H).

[1630] 단계 4 내지 6: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(1H-트리아졸-5-일)페닐]피리딘-3-카복사미드의 합성

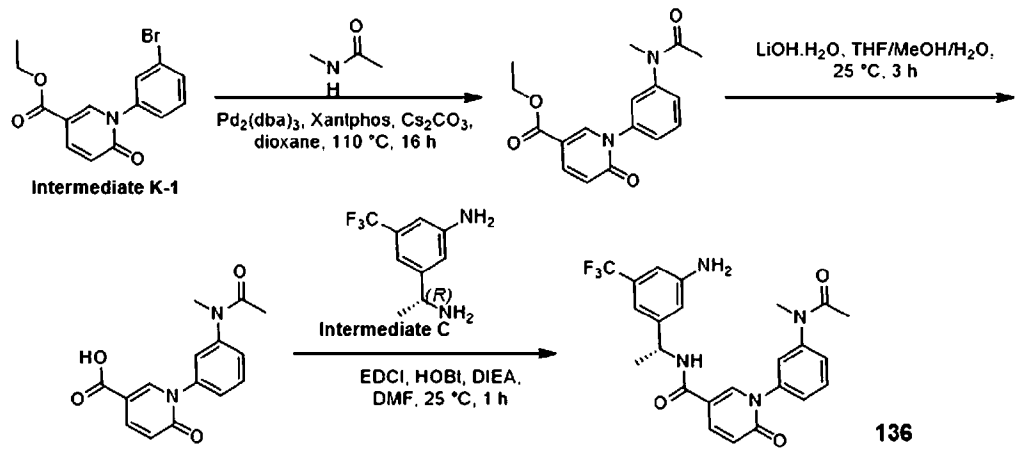
[1631]



[1632] 실시예 89의 단계 2 내지 4와 동일한 방법으로 실시예 135의 화합물 (1.31 mg, 12% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 8.40 - 8.58 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.30 (m, 1H), 8.00 - 8.14 (m, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 469.3 $[M+H]^+$.

[1633] 실시예 **136: 1-[3-[**아세틸(메틸)아미노]페닐]**-N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸)페닐]에틸]**-6-**옥소**-**피리딘**-3-**카복사미드

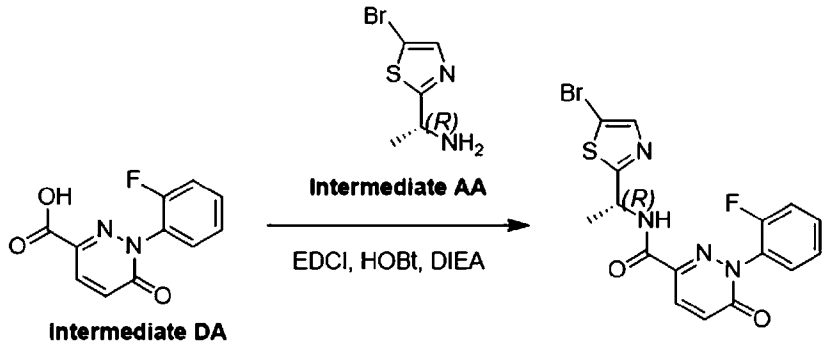
[1634]



[1635] 실시예 79의 단계 1 내지 3과 동일한 방법으로 실시예 136의 화합물 (13.3 mg, 13% 수율)을 오프화이트색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 4H), 6.78 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 473.2 $[M+H]^+$.

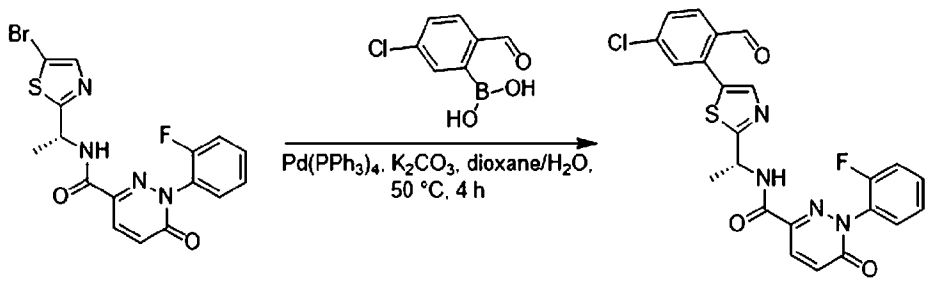
[1636] 실시예 **137: N-[(1R)-1-[5-[5-**클로로**-2-(**메틸아미노메틸)페닐]티아졸**-2-**일]에틸]**-1-(2-**플루오로페닐)**-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1637] 단계 1: N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1638] 

[1639] 중간체 DA (48.1 mg, 205 umol)의 DMF (1 mL) 용액에 DIPEA (79.6 mg, 616 umol), EDCI (47.2 mg, 246 umol) 및 HOBt (33.3 mg, 246 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 그 후 중간체 AA (50 mg, 205 umol, HCl)을 혼합물에 첨가하고 20 °C에서 15 시간 50 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O (3 x 5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-TLC (SiO_2, PE: EtOAc = 1: 3) 및 역상 HPLC (0.1% FA 조건)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 57% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 425.0 $[M+H]^+$.

[1640] 단계 2: N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

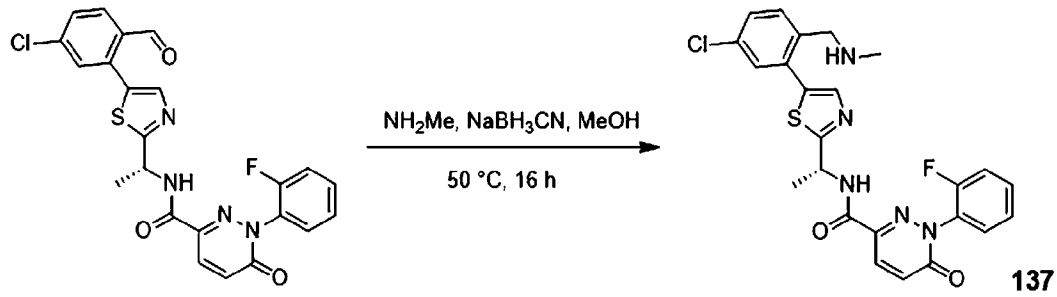
[1641] 

[1642] 디옥산 (1.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 N-[(1R)-1-(5-브로모티아졸-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (30 mg, 70.9 umol), (5-클로로-2-포르밀-페닐)보론산 (11.8 mg, 63.8 umol), K_2CO_3 (29.4 mg, 213 umol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (8.19 mg, 7.09 umol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O (3 x 5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다.

잔사를 Prep-TLC (SiO_2, PE: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (30 mg, 84% 수율)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.11 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 483.0 $[M+H]^+$.

[1643] 단계 3: N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1644]

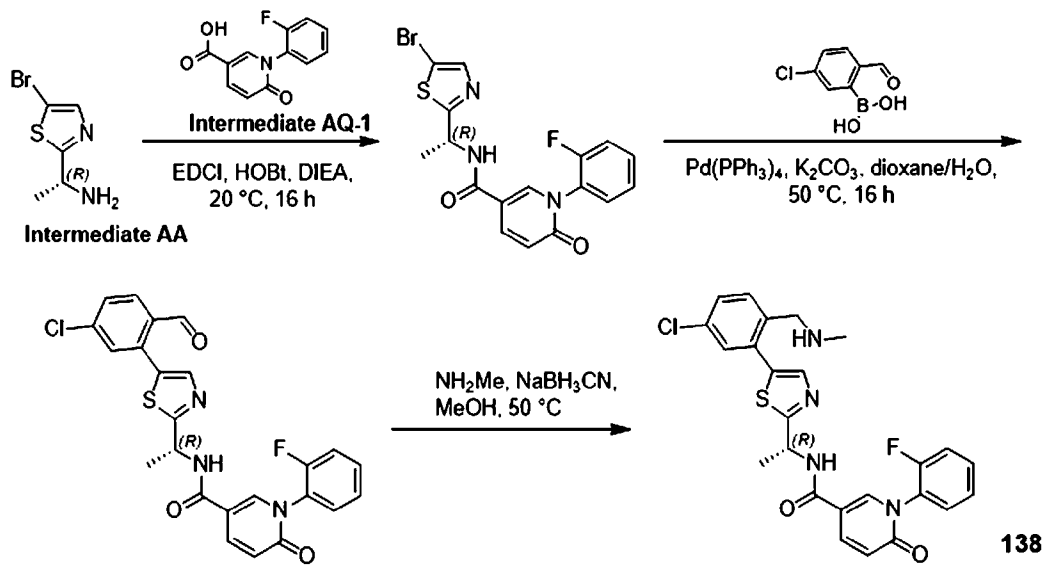


137

[1645] MeOH (0.5 mL) 중 N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (25 mg, 51.8 umol)의 용액에 $MeNH_2$ (2 M, 6.76 mL, THF 용액) 및 $NaBH_3CN$ (6.51 mg, 103 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 Prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5um;mobile phase: [water(NH_4HCO_3)-ACN];B%: 36%-66%,8min)로 정제하여 실시예 137의 화합물 (7.25 mg, 27% 수율)을 황색 검으로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.55 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 498.1 $[M+H]^+$.

[1646] **실시예 138: N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

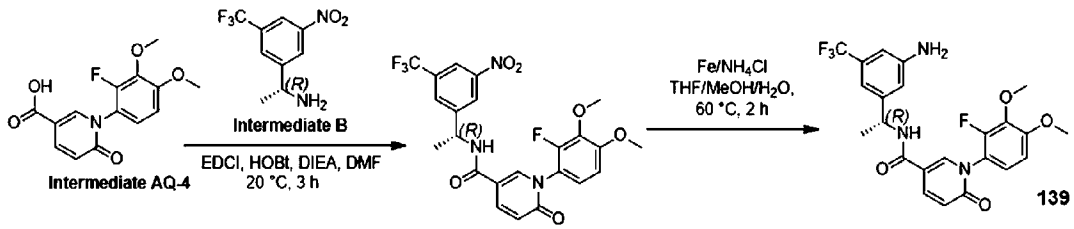
[1647]



[1648] 중간체 AQ-1을 사용하여 실시예 137과 동일한 방법으로 실시예 138의 화합물 (7.64 mg, 49% 수율)을 황색 검으로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 497.1 $[M+H]^+$.

[1649] 실시예 **139: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로**-3,4-**디메톡시-페닐)**-6-**옥소-피리딘**-3-**카복사미드

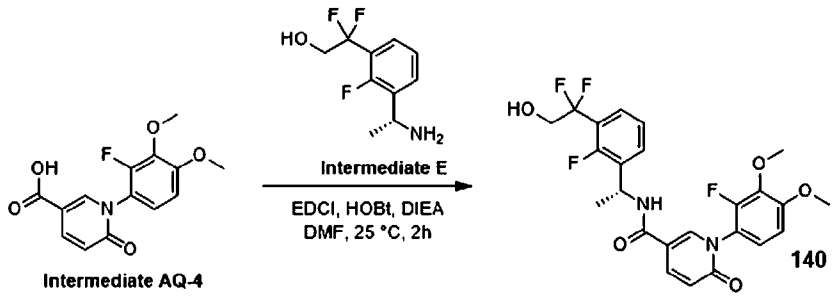
[1650]



[1651] 실시예 132와 동일한 방법으로 실시예 139의 화합물 (6.97 mg, 28% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 480.2 $[M+H]^+$.

[1652] 실시예 **140: N-[(1R)-1-[3-(1,1-**디플루오로**-2-**하이드록시**-**에틸)**-2-**플루오로**-**페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로**-3,4-**디메톡시-페닐)**-6-**옥소-피리딘**-3-**카복사미드

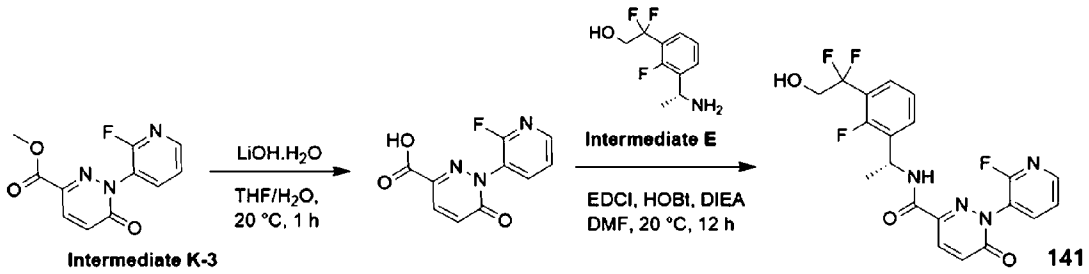
[1653]



[1654] 중간체 B 대신에 중간체 E를 사용하여 실시예 139의 단계 1과 동일한 방법으로 실시예 140의 화합물 (9.12 mg, 14% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.32 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 495.2 $[M+H]^+$.

[1655] **실시예 141: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1656]



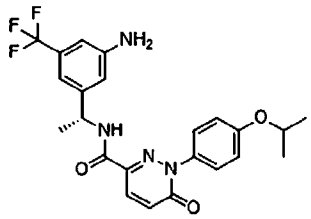
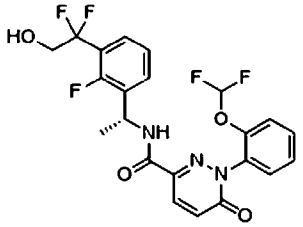
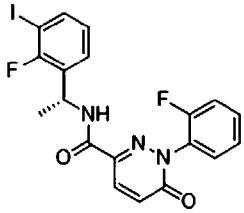
[1657] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 141의 화합물 (18.8 mg 33.77% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 437.3 $[M+H]^+$.

[1658] **실시예 142 내지 214**

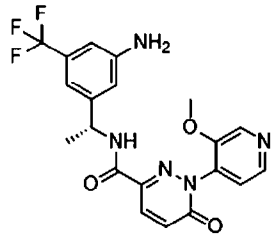
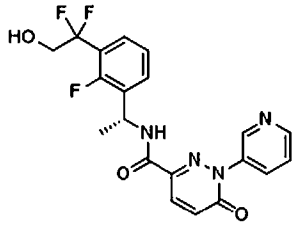
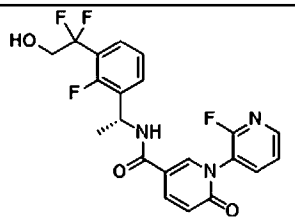
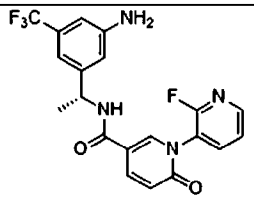
[1659] 실시예 141을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 중간체를 사용하여 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1660] [표 11]

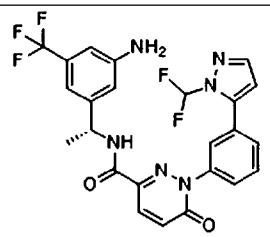
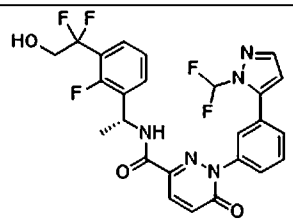
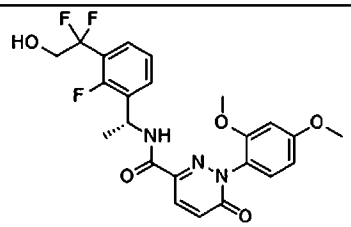
[1661]

No.	Structure/Name	Spectral Data
142	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-이소프로폭시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.80 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 6.0, 12.1 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z = 461.3 [M+H]$^+$.
143	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.85-7.57 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 0.25H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 0.5H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 0.25H), 5.71 (s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 484.3 [M+H]$^+$
144	 N-[(1R)-1-(2-플루오로-3-요오도-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 482.3 [M+H]$^+$

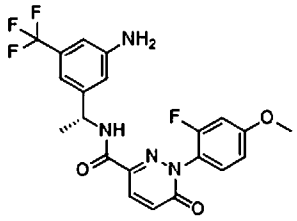
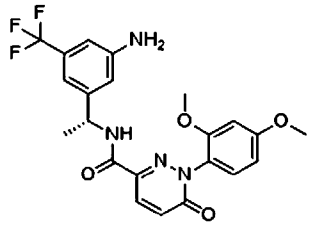
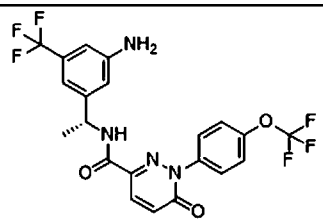
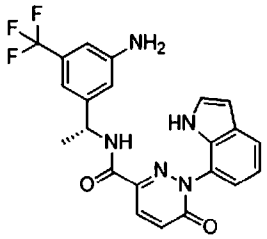
[1662]

145	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메톡시-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 434.3 [M+H]$^+$
146	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.2, 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 419.3 [M+H]$^+$
147	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.14 (td, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.6, 8.0, 9.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 0.8, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 436.6 [M+H]$^+$
148	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.6, 8.0, 9.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 421.3 [M+H]$^+$

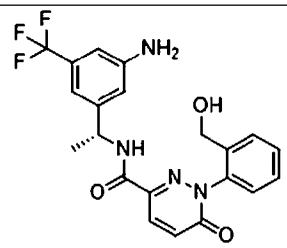
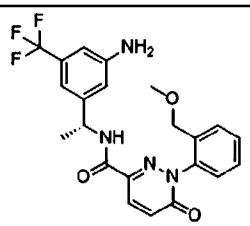
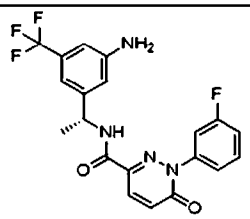
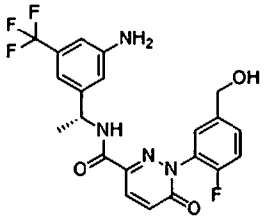
[1663]

149	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[2-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 519.4 $[M+H]^+$
150	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-[2-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 534.3 $[M+H]^+$
151	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,4-디메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 478.4 $[M+H]^+$

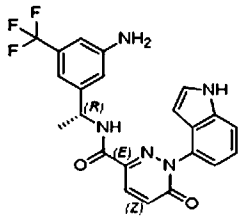
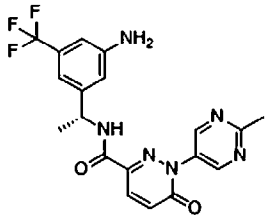
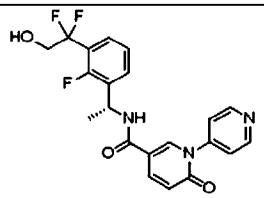
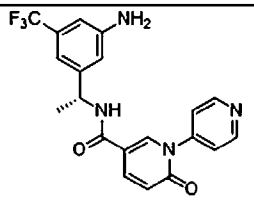
[1664]

152	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 5.02 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) 5.54 (m, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (dd, J = 8.8, 2.25 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J = 12.4, 2.63 Hz, 1 H) 7.2 (d, J = 9.76 Hz, 1 H) 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 451.2 $[M+H]^+$
153	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,4-디메톡시페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 4H), 6.64 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 463.3 $[M+H]^+$
154	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 486.3 $[M+H]^+$
155	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1H-인돌-7-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, J = 7.00 Hz, 3 H) 5.02 (quin, J = 7.6 Hz, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 6.55 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.17 (m, 3 H) 7.38 (t, J = 2.8 Hz, 1 H) 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) 11.17 (br s, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 442.3 $[M+H]^+$

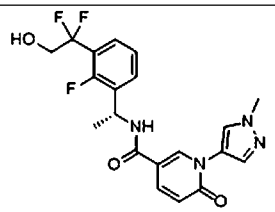
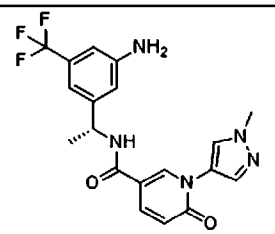
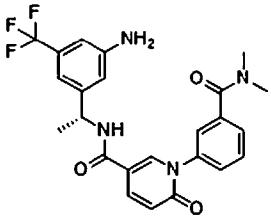
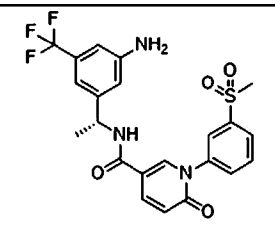
[1665]

156	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (br d, J = 7.2 Hz, 3 H) 4.35 (br d, J = 5.2 Hz, 2 H) 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H) 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.78 (br d, J = 13.2 Hz, 2 H) 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H) 7.63 (br d, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 8.84 (br d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 433.3 $[M+H]^+$
157	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(메톡시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 5.03 (quin, J = 7.6 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 7.51 (td, J = 6.8, 2.81 Hz, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 447.3 $[M+H]^+$
158	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (dtd, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 421.0 $[M+H]^+$
159	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 5.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) LC/MS (ESI) m/z: 451.1[M+H]$^+$

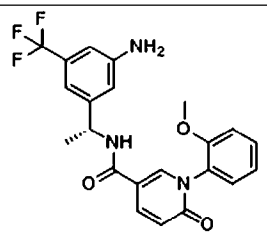
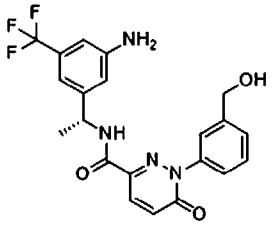
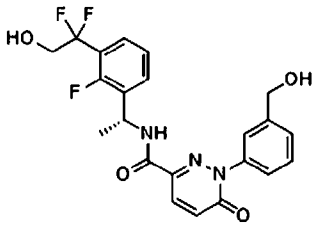
[1666]

160	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1H-인돌-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.40 (br s, 1H), 8.74 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.01 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (br d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 442.1 [M+H]$^+$
161	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메틸피리미딘-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (s, 2H), 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.06 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 419.3 [M+H]$^+$
162	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 - 8.76 (m, 2H), 8.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 418.3 [M+H]$^+$
163	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(4-피리딜)피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 - 8.74 (m, 2H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 403.3 [M+H]$^+$

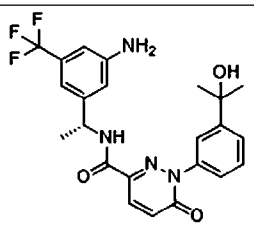
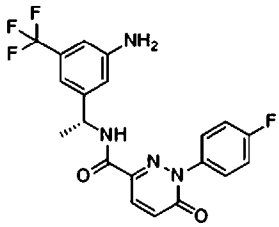
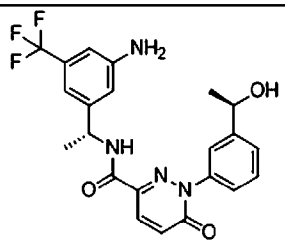
[1667]

164	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 421.3 [M+H]$^+$
165	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 406.3 [M+H]$^+$
166	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (br d, J = 16.0 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 473.3 [M+H]$^+$
167	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-메틸설포닐페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.3 [M+H]$^+$

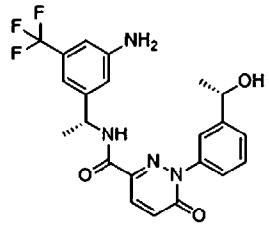
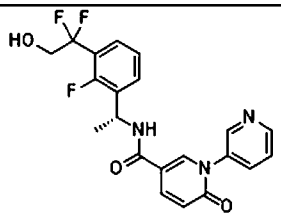
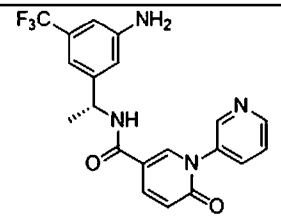
[1668]

168	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.53 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 432.3 [M+H]$^+$
169	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.36 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 433.3 [M+H]$^+$
170	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(하이드록시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.51 - 5.24 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 448.3 [M+H]$^+$

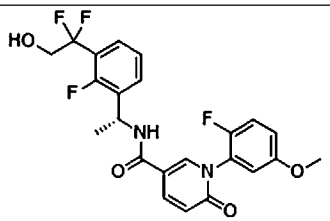
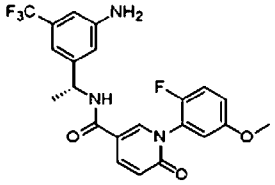
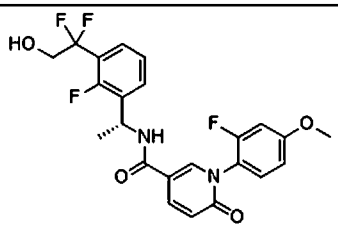
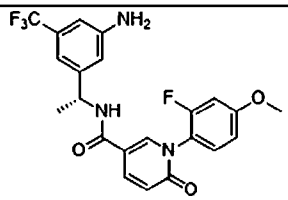
[1669]

171	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 443.4 [M+H]$^+$
172	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 436.3 [M+H]$^+$
173	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(1R)-1-하이드록시에틸]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.32 (br s, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H]$^+$

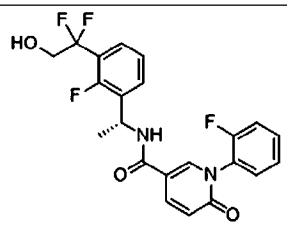
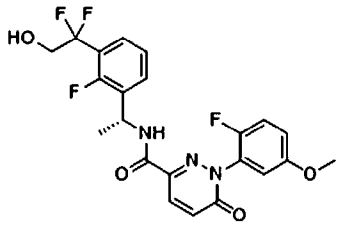
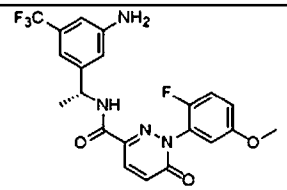
[1670]

174	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[(1S)-1-하이드록시에틸]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 447.3 $[M+H]^+$
175	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 418.3 $[M+H]^+$
176	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.4, 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 403.3 $[M+H]^+$

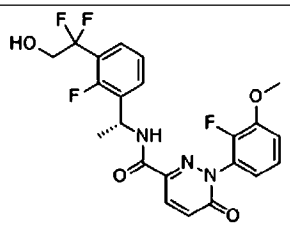
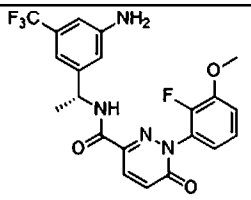
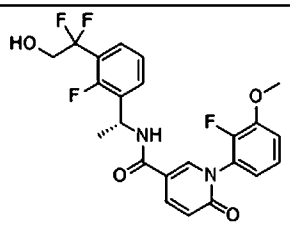
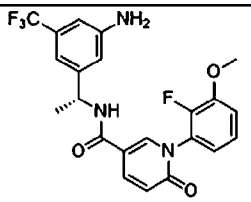
[1671]

177	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.66 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 3.4, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 3.80 (s,3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H]$^+$
178	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 3.6, 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 450.4 [M+H]$^+$
179	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.43 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.48 (m, 1H), 5.74 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H)) ; LC/MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H]$^+$
180	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.35(m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 450.4 [M+H]$^+$

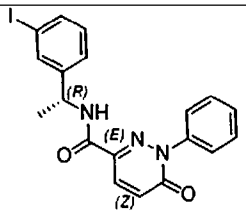
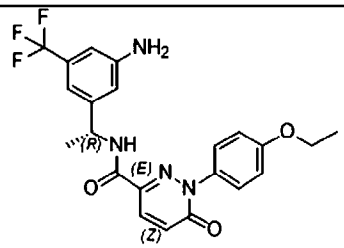
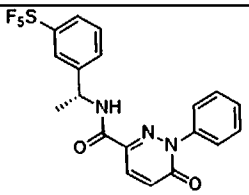
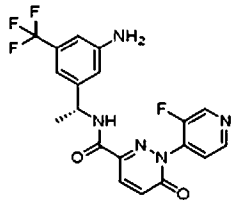
[1672]

181	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 5.8, 14.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 435.3 [M+H]$^+$
182	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 5.2, 14.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 466.3 [M+H]$^+$
183	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 451.3 [M+H]$^+$

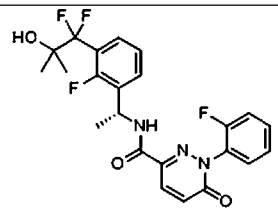
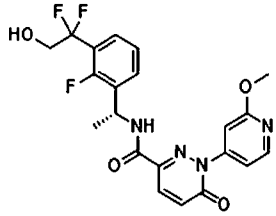
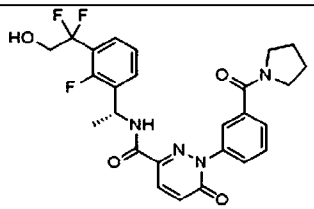
[1673]

184	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 466.3 [M+H]$^+$
185	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H),7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 451.3 [M+H]$^+$
186	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 4H), 7.14 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.34 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 5H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H]$^+$
187	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.34 (quin, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 450.3 [M+H]$^+$

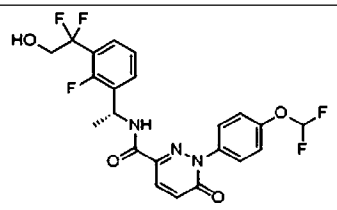
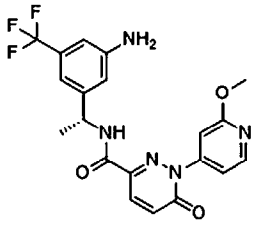
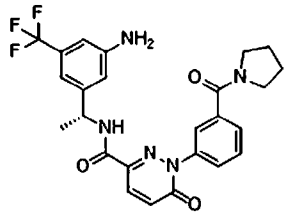
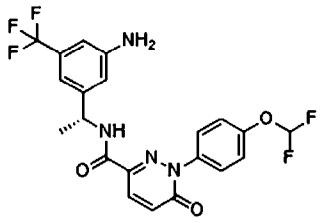
[1674]

188	 (R)-N-(1-(3-요오도페닐)에틸)-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.17-7.10 (m 2H), 5.07 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 446.2 $[M+H]^+$
189	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(4-에톡시페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.86-8.84 (m, 1H), 8.87-8.84 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.03-6.80 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.09 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 447.3 $[M+H]^+$
190	 6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(펜타플루오로-λ6-설파닐)페닐]에틸]-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.22 (q, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 7.55 (m, 3 H) 7.67 (m, 3 H) 7.76 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 9.03 (br d, J = 8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 446.3 $[M+H]^+$
191	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 422.3 $[M+H]^+$

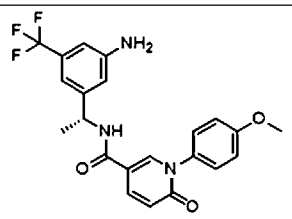
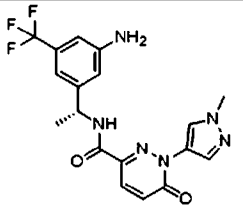
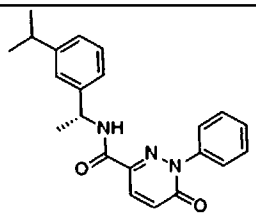
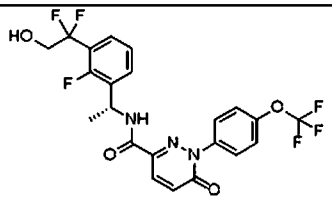
[1675]

192	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.38 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 1.45 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (br s, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z: 464.3 $[M+H]^+$
193	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-메톡시-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.28 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 5H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 449.3 $[M+H]^+$
194	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.78 (dt, J = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.53-7.53 (m, 1H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.47 (td, J = 6.4, 15.6 Hz, 4H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 515.4 $[M+H]^+$

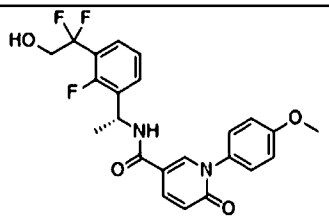
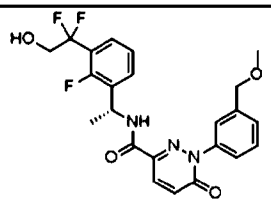
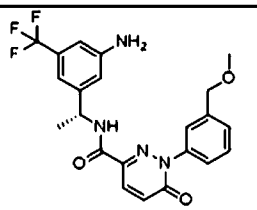
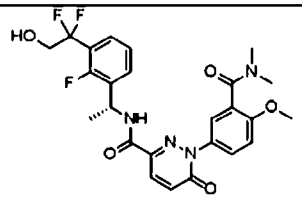
[1676]

195	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.3 $[M+H]^+$
196	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.41 (m, 1H) ; LC/MS (ESI) m/z: 434.3 $[M+H]^+$
197	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (dt, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07-4.99 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 500.4 $[M+H]^+$
198	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 0.25H), 7.36-7.31 (m, 2.50H), 7.16 (s, 0.47H), 7.15 (s, 0.25H), 7.14 (s, 0.52H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 469.3 $[M+H]^+$

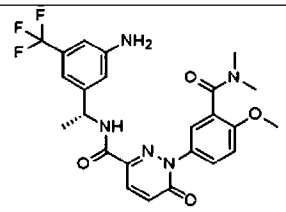
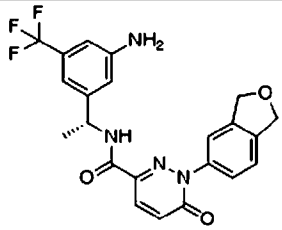
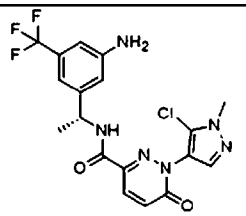
[1677]

199	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.00 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 432.3 $[M+H]^+$
200	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 407.3 $[M+H]^+$
201	 N-[(1R)-1-(3-이소프로필페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z: 362.4 $[M+H]^+$
202	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94-7.80 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.41 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 502.1 $[M+H]^+$

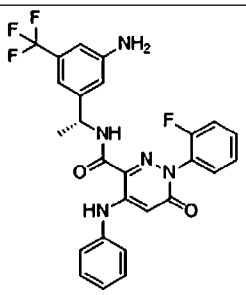
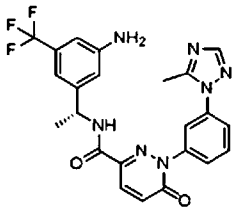
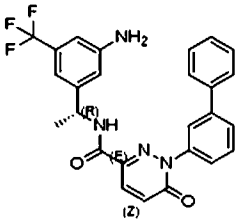
[1678]

203	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(4-메톡시페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.70 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.35 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) LC/MS (ESI) m/z: 447.3 [M+H]$^+$
204	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(메톡시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40-7.58 (m, 7H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.38-5.48 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 2H), 3.98-4.13 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 1.59 (s, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 462.2 [M+H]$^+$
205	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메톡시메틸)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.19 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53-4.55 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 447.2 [M+H]$^+$
206	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 519.4 [M+H]$^+$

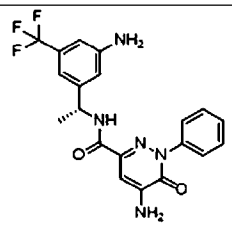
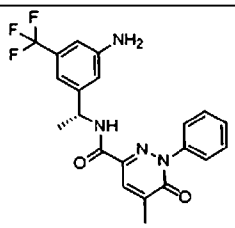
[1679]

207	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-4-메톡시-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 504.4 $[M+H]^+$
208	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1,3-디하이드로이소벤조퓨란-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 5H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 445.4 $[M+H]^+$
209	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(5-클로로-1-메틸-피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 441.3 $[M+H]^+$

[1680]

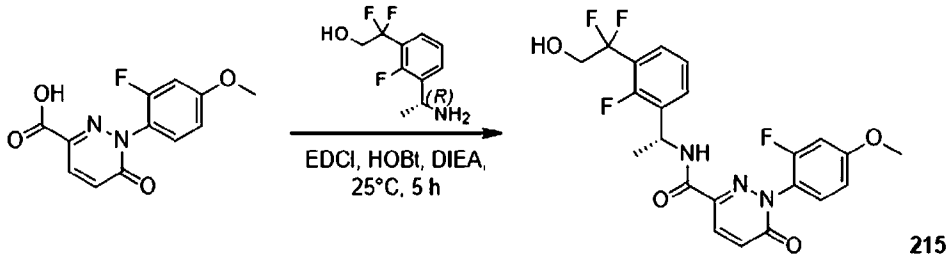
210	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-아닐리노-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.06 (m, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 6.05 (s, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.80 (br d, J = 11.6 Hz, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.40 (m, 6 H) 7.54 (m, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 9.15 (m, 1 H) 10.11 (s, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 512.4 $[M+H]^+$
211	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.20 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 $[M+H]^+$
212	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-페닐페닐)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 351.4 $[M+H]^+$

[1681]

213	 5-아미노-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.00-6.77 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.00 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 418.4 [M+H]$^+$.
214	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 417.2 [M+H]$^+$.

[1682] 실시예 **215: N-[(1R)-1-[3-(1,1-**디플루오로**-2-**하이드록시**-**에틸**)-2-**플루오로**-**페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로**-4-**메톡시**-**페닐**)-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1683]

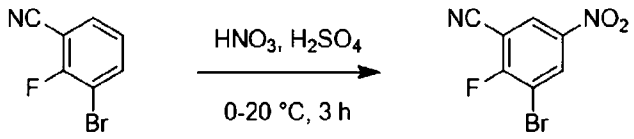


[1684] DMF (4 mL) 중의 1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (125 mg, 473.11 μmol) 및 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올 (120.96 mg, 473.11 μmol, HCl 염)의 용액에 DIEA (183.44 mg, 1.42 mmol, 247.22 μL), HOBt (127.86 mg, 946.22 μmol) 및 EDCI (181.39 mg, 946.22 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 노란색 오일을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um; 이동상: [물 (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 20%-60%, 28분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 생성물인 실시예 215의 화합물 (20 mg, 9.08% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz,

1H), 6.98 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (br t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.92 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 466.3 $[M+H]^+$.

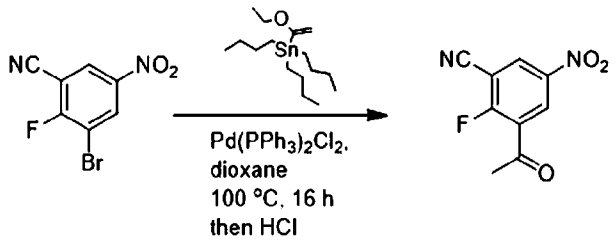
[1685] **실시예 216: N-[(1R)-1-(5-아미노-3-시아노-2-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1686] 단계 1: 3-브로모-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴의 합성

[1687] 

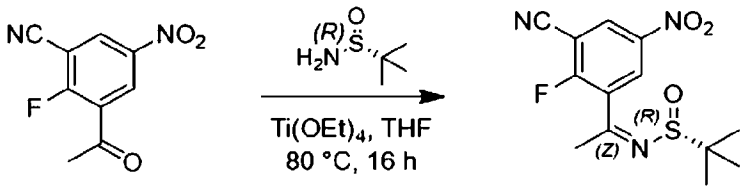
[1688] 황산 (40 mL)중의 3-브로모-2-플루오로-벤조니트릴 (10 g, 50.00 mmol)의 용액에 질산 (17.520 g, 278.04 mmol, 12.51 mL)를 0°C에서 40분 동안 천천히 첨가하고, 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (70 mL)에 붓고, EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 14% MeOH)로 정제하여 3-브로모-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (7.57 g, 61.80% 수율)을 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (m, 1 H) 8.95 (m, 1 H).

[1689] 단계 2: 3-아세틸-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴의 합성

[1690] 

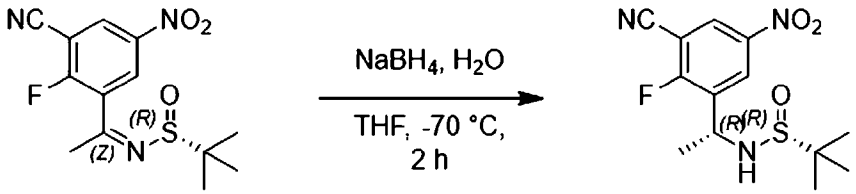
[1691] 디옥산 (50 mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (4.5 g, 18.37 mmol), 트리부틸(1-에톡시바이닐)스탄난 (7.67 g, 21.23 mmol, 7.16 mL)에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.29 g, 1.84 mmol)과 TEA (3.72 g, 36.74 mmol, 5.11 mL)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 4 M HCl (30 mL)을 처리하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50mL)을 붓고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. Na_2SO_4로 건조하고 필터하여 여액을 농축하였다. NaOH 수용액으로 물층의 pH를 9로 조절하였고, 차아염소산나트륨 (100 mL)을 천천히 첨가한 뒤 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 14% EtOAc)로 정제하여 3-아세틸-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (2.58 g, 67.45% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H) 8.77 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H) 9.14 (dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, 1H).

[1692] 단계 3: (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드의 합성

[1693] 

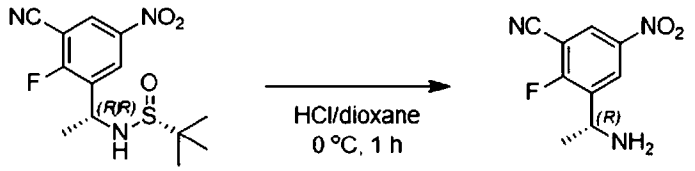
[1694] THF (25 mL) 중의 3-아세틸-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (2.58 g, 12.40 mmol)과 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (2.25 g, 18.59 mmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$ (8.48 g, 37.19 mmol, 7.71 mL)를 첨가하였고, 질소 분위기 하에서 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 14% EtOAc)로 정제하여 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (1.18 g, 30.58% 수율)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (s, 9 H) 2.75 (d, J = 1.6 Hz, 3H) 8.76 (br dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1 H) 9.04 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H).

[1695] 단계 4: (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[1696] 

[1697] THF (12 mL)와 H_2O (0.5 mL)중의 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (1.18 g, 3.79 mmol) 용액에 $NaBH_4$ (170 mg, 4.49 mmol)을 첨가하여 N_2 분위기 하에서 -70 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 ℃에서 염화암모늄 수용액으로 퀜칭하고 EtOAc (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 24%-56%,11분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (156 mg, 13.08% 수율)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (s, 9H) 1.45 (s, 3H) 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) 8.80 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1 H) 8.85 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 314.1 $[M+H]^+$.

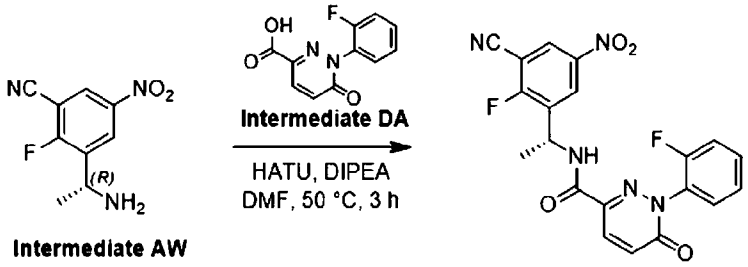
[1698] 단계 5: 3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴의 합성

[1699] 

Intermediate AW

[1700] 4N HCl/디옥산(3 mL) 중의 (NZ,R)-N-[1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (156 mg, 497.85 umol)를 첨가하여 0 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 여과하여 중간체 AW (104 mg, 85.04% 수율, 염산염)를 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 210.1 $[M+H]^+$.

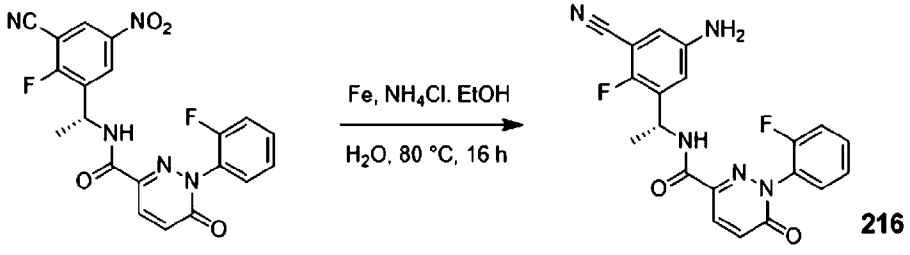
[1701] <u>단계 6: N-[(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성</u>

[1702] 

Intermediate AW

[1703] DMF (3 mL) 중의 중간체 AW (40 mg, 162.84 umol, 염산염) 및 중간체 DA (34.67 mg, 148.04 umol) 용액에 HATU (73.17 mg, 192.45 umol) 및 DIEA (57.40 mg, 444.11 umol, 77.36 uL)를 첨가하고, N_2 하에서 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3) 로 추출하고, 유기층을 모아서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 N-[(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (120 mg, 55.27% 수율)를 노란색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 426.0 $[M+H]^+$.

[1704] <u>단계 7: N-[(1R)-1-(5-아미노-3-시아노-2-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성</u>

[1705] 

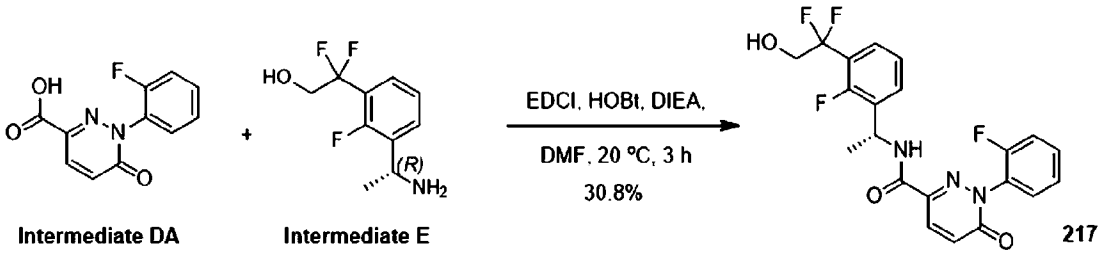
216

[1706] EtOH (2.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 N-[(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-5-니트로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (120.00 mg, 282.12 umol) 용액에 Fe (78.78 mg, 1.41 mmol) 및 NH_4Cl (75.46 mg, 1.41 mmol)를 첨가하고, N_2 하에서 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과

하였고 여과액을 감압 농축하였으며, 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 24%-54%,14분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 216의 화합물 (6.8 mg, 16.02, 5.68% 수율)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H) 5.18 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 6.72 (dd, *J* = 4.8, 2.81 Hz, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 6.4, 2.75 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H) 7.59 (m, 1 H) 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.56 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H); LC/MS (ESI) m/z = 396.3 $[M+H]^+$.

[1707] **실시예 217: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1708]



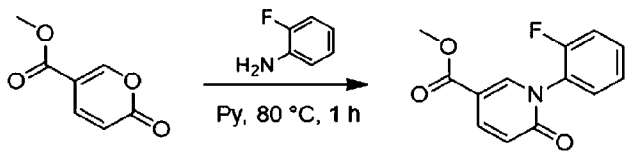
Intermediate DA Intermediate E

[1709] DMF (2 mL) 중의 중간체 DA (30.13 mg, 128.66 μmol) 및 중간체 E (31.02 mg, 141.52 μmol)의 용액에 EDCI (49.33 mg, 257.32 μmol), HOBt (34.77 mg, 257.32 μmol) 및 DIEA (49.88 mg, 385.98 μmol, 67.23 μL)를 첨가하고, 반응용기의 진공과 질소가스 퍼징 과정을 세번 수행한 후, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 출발물질의 소비와 생성물의 질량을 LC/MS 로 확인 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [water(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN]; B%: 22%-52%,14 min) 로 정제 후, 생성물 혼합용액은 동결건조 조건하에서 실시예 217의 화합물 (17.3 mg, 수율 30.8%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.6, 7.6Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 436.0 $[M+H]^+$

[1710] **실시예 218: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

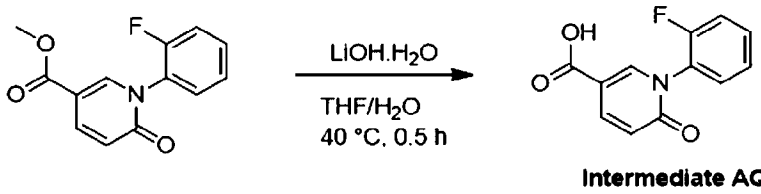
[1711] 단계 1: 메틸 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[1712]



[1713] 피리딘 (180 mL) 중의 메틸 6-옥소피란-3-카복실레이트 (18 g, 116.79 mmol) 및 2-플루오로아닐린 (14.28 g, 128.47 mmol, 12.41 mL)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔사를 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 11% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (11 g, 21.19% 수율, 55.61% 순도)을 노란색 오일로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 247.9 $[M+H]^+$.

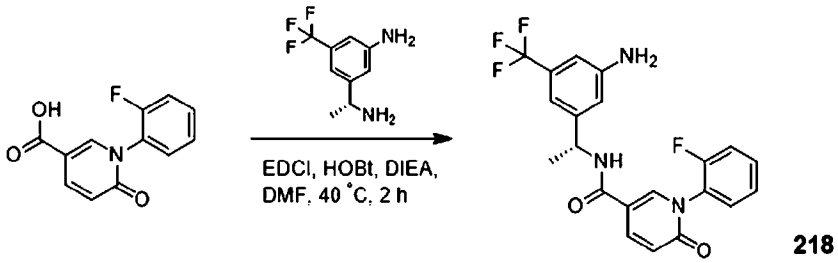
[1714] 단계 2: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산의 합성

[1715] 

Intermediate AQ-1

[1716] THF (180 mL) 중 메틸 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (10 g, 40.45 mmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$ (5.09 g, 121.35 mmol) 및 H_2O (40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (40 mL × 2)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 3-4로 조정한 뒤 EtOAc (50 mL X 7)로 추출하였다, 조합한 유기층을 염수 (60 mL X 6)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하였고 조생성물을 20 ℃ 에서 EtOAc (20 mL)로 재결정, 필터하여 중간체 AQ-1 (4.4 g, 38.52% 수율, 82.59% 순도)을 노란색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 234.1 $[M+H]^+$.

[1717] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

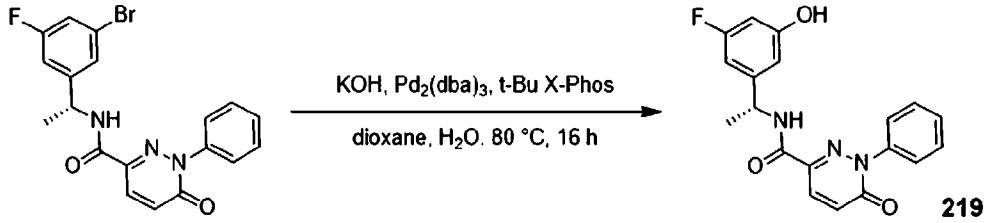
[1718] 

218

[1719] DMF (60 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복실산 (4.4 g, 18.87 mmol) 및 3-[(1R)-1-아미노에틸]-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (4.09 g, 16.98 mmol, HCl 염)의 용액에 DIEA (7.32 g, 56.61 mmol, 9.86 mL), HOBt (3.82 g, 28.30 mmol) 및 EDCI (5.43 g, 28.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 40 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30mL)에 붓고, EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 73% EtOAc)로 정제하여 주요 생성물인 실시예 218의 화합물 (4.40 g, 55.27% 수율)을 오프-화이트색 고체로서 수득

하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.00 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 421.3 $[M+H]^+$.

[1720] **실시예 219: N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-하이드록시-페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

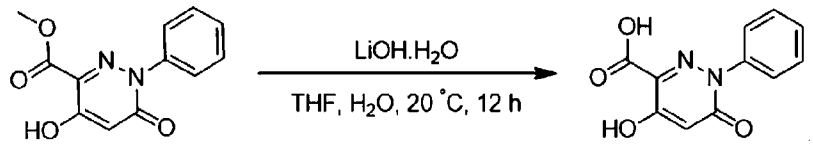
[1721] 

219

[1722] 디옥산 (1 mL) 및 H_2O (0.6 mL) 중 N-[(1R)-1-(3-브로모-5-플루오로-페닐)에틸]-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드 (125 mg, 0.300 mmol), KOH (84.2 mg, 1.50 mmol), t-Bu X-Phos (15.3 mg, 0.0360 mmol, 0.12 eq) 및 $Pd_2(dba)_3$ (11.0 mg, 0.0120 mmol, 0.04 eq)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 N2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X3)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in PE)로 정제하여 잔사를 얻고, prep-HPLC (C18-6 100*30mm*5um; mobile phase: [물 (FA)-ACN]; B%: 32%-62%, 15min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 219의 화합물 (15.4 mg, 13.54% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.84 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 6.40 (td, J = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 354.1$[M+H]^+$.

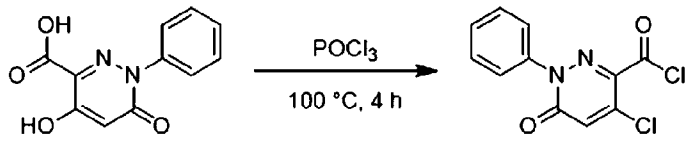
[1723] **실시예 220: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드**

[1724] 단계 1: 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산의 합성

[1725] 

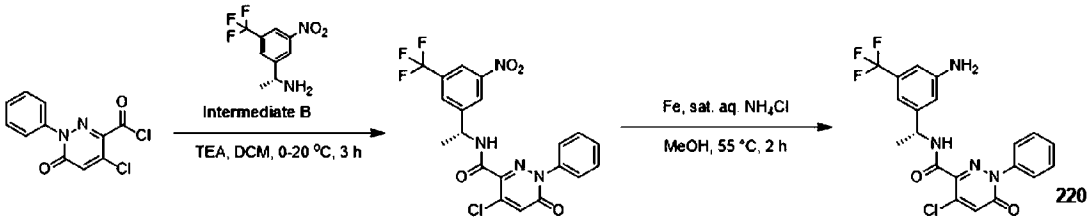
[1726] 제조예 8의 단계 2에서 수득된 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실레이트를 실시예 76의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜서 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산을 제조하였다.

[1727] 단계 2: 4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카보닐 클로라이드의 합성

[1728] 

[1729] $POCl_3$ (9.90 g, 64.6 mmol, 6.00 mL) 중 4-하이드록시-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복실산 (400 mg, 1.72 mmol)의 용액을 100 ℃에서 4 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카보닐 클로라이드 (450 mg, 조생성물)를 갈색 오일로 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 265.0 $[M-2-H]^+$).

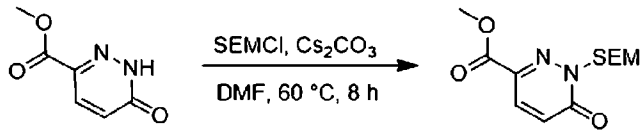
[1730] 단계 3 및 4: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-클로로-6-옥소-1-페닐-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1731] 

[1732] 실시예 20의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 실시예 220의 화합물 (28.0 mg, 39.90% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.96 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 437.3 $[M+H]^+$.

[1733] **실시예 221: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드**

[1734] 단계 1: 메틸 6-옥소-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-카복실레이트의 합성

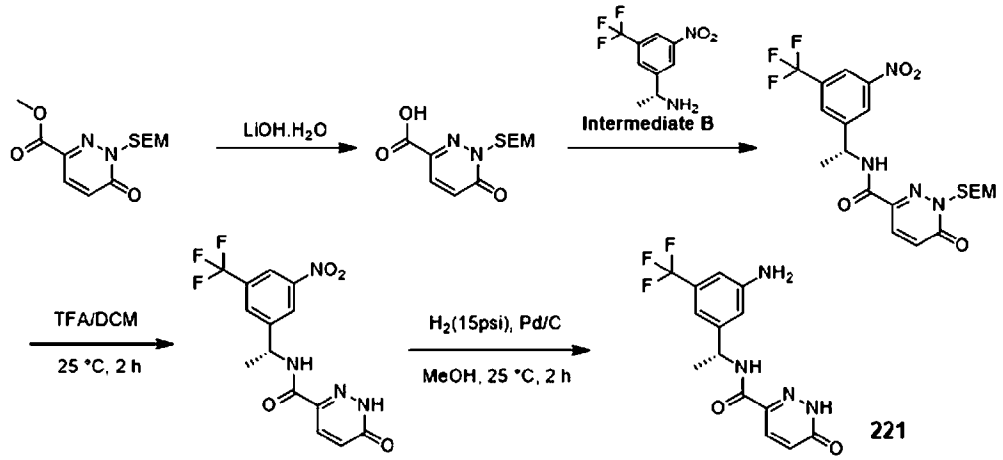
[1735] 

[1736] DMF (15 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (1 g, 6.49 mmol)의 용액에 Cs2CO3 (6.34 g, 19.46 mmol) 및 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (2.70 g, 16.22 mmol, 2.87 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-카복실레이트 (650 mg, 34.22% 수율)를 밝은 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.54 (d,

J = 2.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.08 (s, 9H); MS (ESI) m/z = 227.0 $[M+H-58]^+$.

[1737] 단계 2 내지 5: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드의 합성

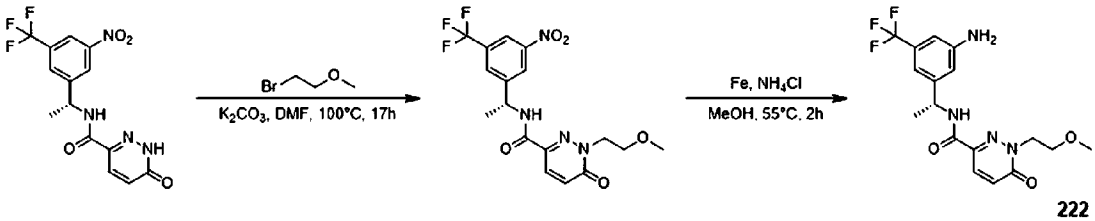
[1738]



[1739] 실시예 79의 단계 4와 5의 순서를 서로 바꾸고, 실시예 79의 단계 4에서 Pt-V/C 대신 Pd/C 촉매를 사용하여 실시예 79의 단계 2 내지 5와 유사한 방법으로 실시예 221의 화합물 (25.7 mg, 46.77% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.95 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 327.3 $[M+H]^+$.

[1740] **실시예 222: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메톡시에틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1741]



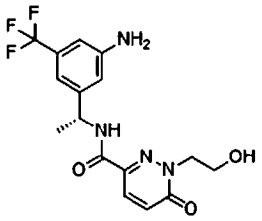
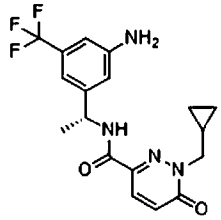
[1742] 실시예 221의 단계 4에서 수득된 1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드 및 1-브로모-2-메톡시-에탄을 실시예 118의 단계 1 및 실시예 89의 단계 4와 동일한 방식으로 반응시켜서 실시예 222의 화합물 (10.3 mg, 32.53% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 385.1 $[M+H]^+$.

[1743] **실시예 223 내지 228**

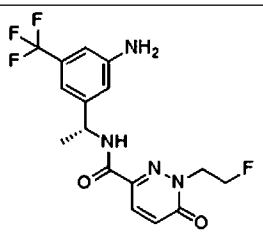
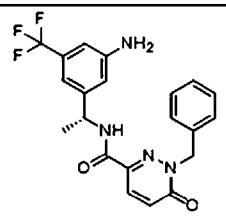
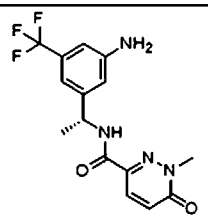
[1744] 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 222와 동일한 방법으로 실시예 223 내지 228의 화합물을 수득하였다.

[1745] [표 12]

[1746]

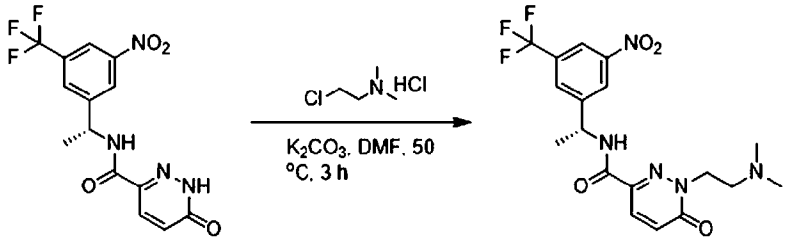
No.	Structure/Name	Spectral Data
223	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-하이드록시에틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.80 (q, J = 6.0Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 371.1 $[M+H]^+$
224	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(사이클로프로필메틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 4H); LC/MS (ESI) m/z: 381.1 $[M+H]^+$
225	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(2-피리딜메틸)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (d, J = 7.00 Hz, 3H) 5.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 5.41-5.51 (m, 2H) 5.55 (s, 2H) 6.70 (s, 1H) 6.79 (br d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.06 (d, J = 10 Hz, 1H) 7.25-7.32 (m, 2H) 7.77 (td, J = 7.6, 1.69 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 10 Hz, 1H) 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H) 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z: 418.3 $[M+H]^+$

[1747]

226	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로에틸)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.86 - 8.77 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 373.3 $[M+H]^+$
227	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-벤질-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 417.3 $[M+H]^+$
228	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-메틸-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 341.3 $[M+H]^+$

[1748] 실시예 **229: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-[2-**(디메틸아미노)에틸**]-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

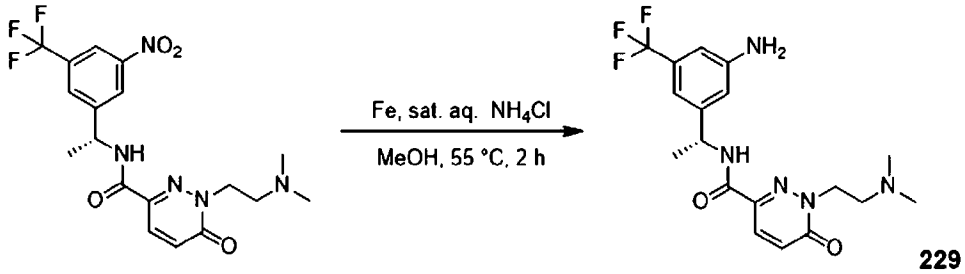
[1749] 단계 1: 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1750] 

[1751] 실시예 221의 단계 4에서 수득된 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1H-피리다진-3-카복사미드 (30.0 mg, 0.0842 mmol)의 DMF (1.5 mL) 중의 용액에 K_2CO_3 (34.9 mg, 0.253 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸-에탄아민 (18.2 mg, 0.126 mmol, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압

하에서 농축시켜 1-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (35 mg, 94.33% 수율)를 황색 오일로 얻고 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 428.2 $[M+H]^+$.

[1752] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

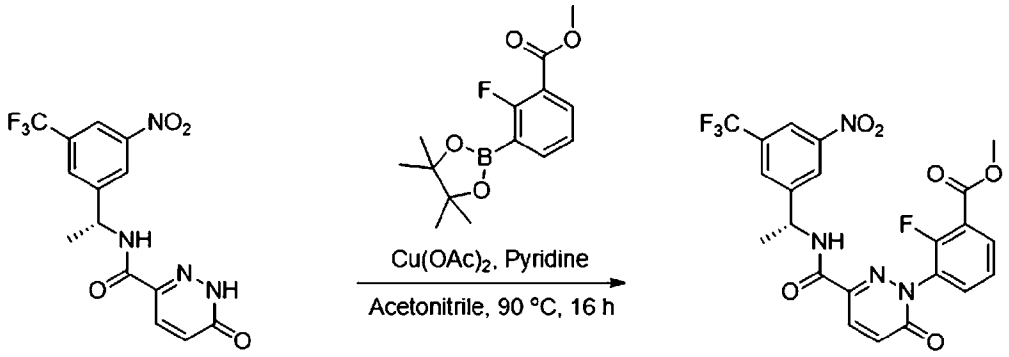
[1753] 

229

[1754] 실시예 20의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 229의 화합물 (28.0 mg, 39.90% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.04 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 3.11-2.68 (m, 2H), 2.38-2.10 (m, 6H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 398.4 $[M+H]^+$.

[1755] **실시예 230: (R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드**

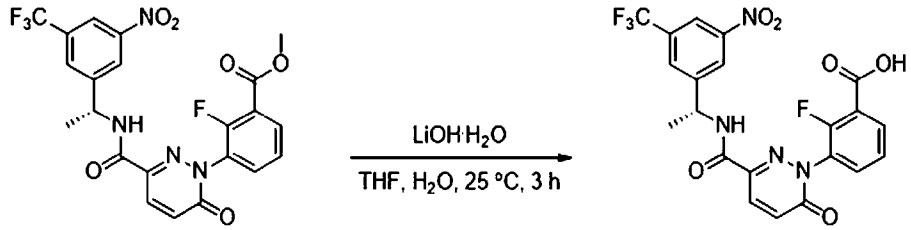
[1756] 단계 1: 메틸 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조에이트의 합성

[1757] 

[1758] CH_3CN (8.64 mL) 중의, 실시예 221의 단계 4에서 수득된 화합물 (400 mg, 1.12 mmol), 메틸 2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (472 mg, 1.68 mmol), $Cu(OAc)_2$ (204 mg, 1.12 mmol), 피리딘 (362 μL, 4.49 mmol) 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 황산구리오수염 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (60% EtOAc in Hexane)로 정제하여 메틸 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조에이트 (114 mg, 19.97% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}

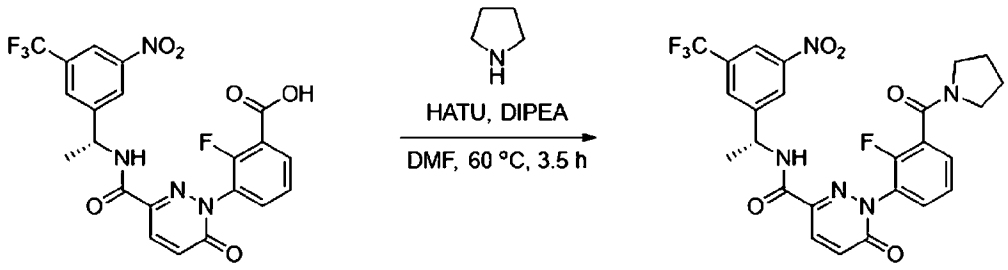
H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.40 (s, 2H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.32 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 509.0 $[M+H]^+$.

[1759] 단계 2: (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조산의 합성

[1760] 

[1761] THF (2.24 mL) 및 H_2O (1.12 mL) 중의 메틸 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)벤조에이트 (114 mg, 0.224 mmol)의 용액에 $LiOH·H_2O$ (28.2 mg, 0.673 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 수층을 1N HCl 수용액으로 pH 3 내지 4로 조정한 뒤, EtOAc (10 mL X 2)로 추출하였다. 유기층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 농축하여 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-yl)벤조산 (112 mg, 100% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ9.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.36 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 493.0 $[M-H]^+$.

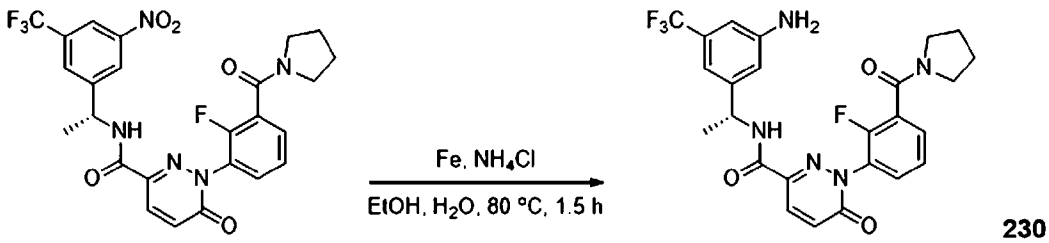
[1762] 단계 3: (R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드의 합성

[1763] 

[1764] DMF (192 μL) 중 (R)-2-플루오로-3-(3-((1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카바모일)-6-옥소피리다진-1(6H)-yl)벤조산 (19 mg, 38.4 μmol), 피롤리딘 (9.47 μL, 115 μmol), DIPEA (26.8 μL, 154 μmol) 및 HATU (13.6 mg, 57.7 μmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 60 ℃에서 3.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mL X 3)로

추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH in DCM)로 정제하여 (R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드 (19 mg, 90.30% 수율)를 연한 노란색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.41 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.31 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 548.1 $[M+H]^+$.

[1765] 단계 4: (R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드의 합성

[1766] 

230

[1767] EtOH (0.347 mL) 및 H_2O (69.4 μL) 중의 (R)-1-(2-플루오로-3-(피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사마이드 (19 mg, 34.7 μmol) 용액에 Fe (19.4 mg, 0.347 mmol) 및 NH_4Cl (18.6 mg, 0.347 mmol)를 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축한 후, 증류수 (10 mL)을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC (XBridge® Prep C18 19*250 mm*5 μm, 이동상: [물-ACN]; B%: 50%-80%, 7분)로 정제하였다. CH_3CN을 감압 하에서 제거하고, 남은 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 230의 화합물 (1.8 mg, 10.02% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 518.2 $[M+H]^+$.

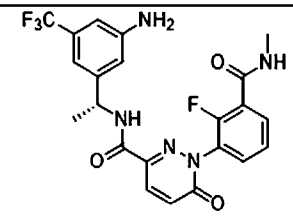
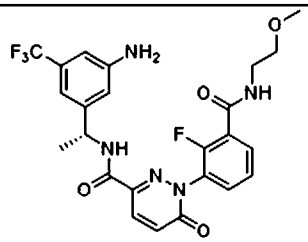
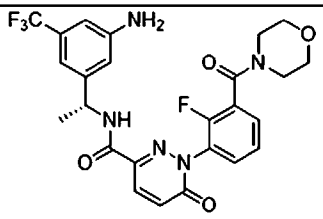
[1768] **실시예 231 내지 234**

[1769] 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 230과 유사한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다. 한편, 실시예 232 내지 234의

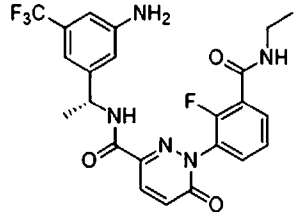
화합물 제조 시에는 정제 방법을 prep-HPLC에서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 변경하였다.

[1770] [표 13]

[1771]

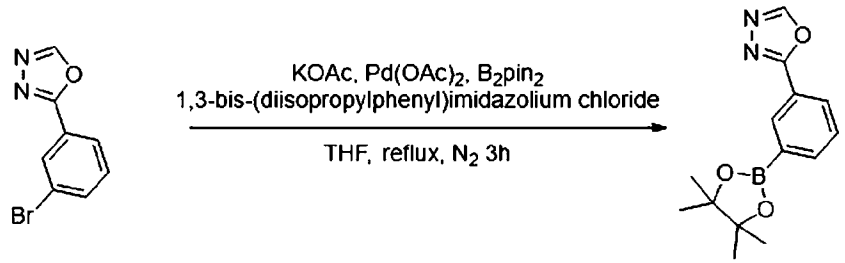
No.	Structure/Name	Spectral Data
231	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로-3-(메틸카바모일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 478.2 [M+H]$^+$
232	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로-3-((2-메톡시에틸)카바모일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 522.2 [M+H]$^+$
233	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로-3-(모르폴린-4-카보닐)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).; LC/MS (ESI) m/z = 534.2 [M+H]$^+$

[1772]

234	 (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(3-(에틸카바모일)-2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.78 (br d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.4 Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 492.2 [M+H]$^+$

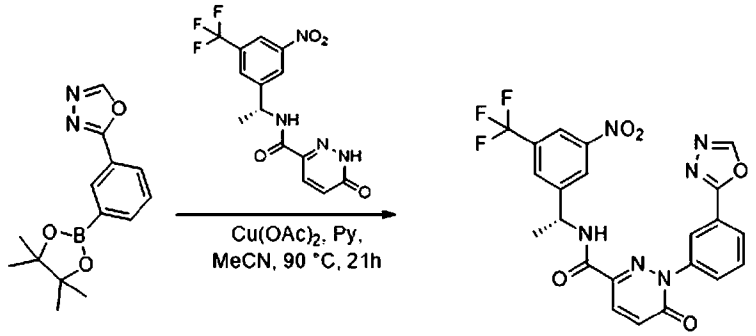
[1773] **실시예 235: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

[1774] 단계 1: 2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸

[1775] 

[1776] THF (3.2 mL) 중에 2-(3-브로모페닐)-1,3,4-옥사디아졸 (570 mg, 2.53 mmol) 용액에 비스(피나콜라토)디보란 (753 mg, 2.96 mmol), 1,3-비스-(디아이소프로필페닐)-이미다졸륨 클로라이드 (65 mg, 0.152 mmol), $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0.076 mmol) 및 KOAc (621 mg, 6.33 mmol)를 첨가하고 혼합물을 탈기하고 2분 동안 N_2로 퍼징한 후, 75°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 뒤, DCM으로 희석시켜 셀라이트로 여과하였다. 여액을 감압 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸 (580 mg, 84%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (dt, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 12 Hz); LC/MS (ESI)m/z = 273.0 $[M+H]^+$.

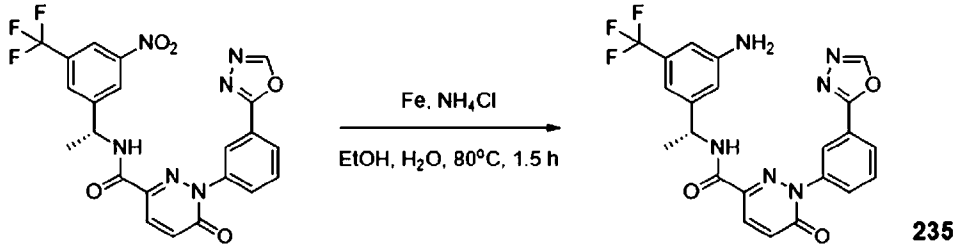
[1777] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1778] 

[1779] 아세토니트릴 (4 mL) 중에 2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)페닐]-1,3,4-옥사디아졸 (100 mg, 0.281 mmol), 실시예 221의 단계 4에서 수득된 화합물 (191 mg, 0.702 mmol), $Cu(OAc)_2$ (51 mg, 0.281 mmol) 및 pyridine (0.09 mL, 1.12 mmol)을 첨가하여 공기중에서 90 °C에서 21시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 뒤 감압 여과하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (81 mg, 58%)

를 황백색의 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dt, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.35 (quin., *J* = 7.1, 14.3 Hz, 1H), 1.67 (*J* = 7.2 Hz, 3H).

[1780] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)-페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피라다진-3-카복사미드

[1781] 

235

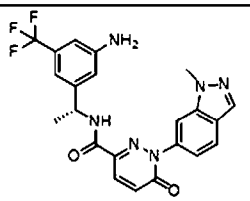
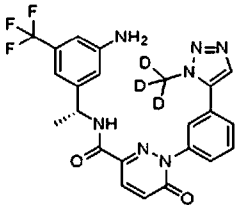
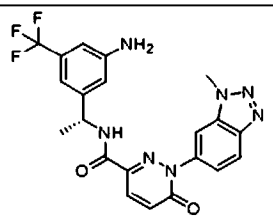
[1782] EtOH (0.8 mL) 및 H_2O (0.16 mL) 중 N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (40 mg, 0.0799 mmol), Fe (45 mg, 0.799 mmol), NH_4Cl (43 mg, 0.799 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 1.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과한 후, 여액을 물에 쏟아 DCM을 이용하여 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 235의 화합물 (12.7 mg, 34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LC/MS: m/z 471.16 (M+H)+(ES). LC/MS (ESI)m/z = 471.2 $[M+H]^+$.

[1783] **실시예 236 내지 239**

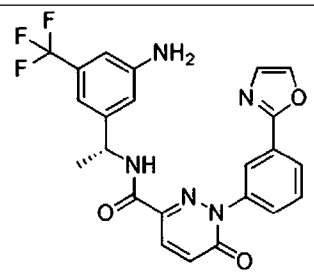
[1784] 실시예 235와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

[1785] [표 14]

[1786]

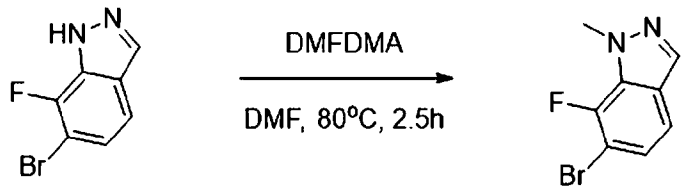
No	Structure / Name	Spectral Data
236	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 457.2 $[M+H]^+$
237	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복스아미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m,1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 487.2 $[M+H]^+$
238	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1- (1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 458.1 $[M+H]^+$

[1787]

239	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28-8.27 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.7, 15.2, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 470.1 $[M+H]^+$

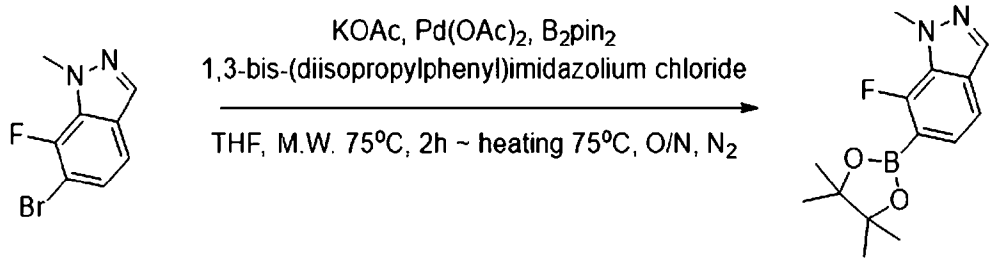
[1788] 실시예 **240: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-(7-**플루오로**-1-**메틸**-1H-**인다졸**-6-**일)**-6-**옥소**-1,6-**디하이드로피리다진**-3-**카복사미드

[1789] 단계 1: 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸

[1790] 

[1791] DMF (7 mL) 중에 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸 (700 mg, 3.26 mmol) 용액에 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸 아세탈(1.74 mL, 13.0 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 상에서 건조시켜 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸 (392 mg, 53%)을 연노랑 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.24 (d, J = 1.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 228.9 $[M+H]^+$.

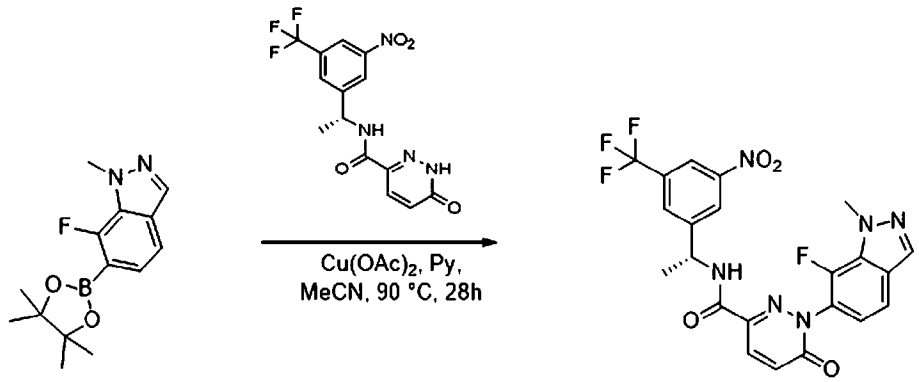
[1792] 단계 2: 7-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1H-인다졸

[1793] 

[1794] THF (2 mL) 중에 6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸(300 mg, 1.31 mmol) 용액에 비스(피나콜라토)디보란 (389 mg, 1.53 mmol), 1,3-비스-(디아이소프로필페닐)-이미다졸륨 클로라이드 (34 mg, 0.0786 mmol), KOAc (321 mg, 3.27 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0.0393 mmol)를 첨가하여 마이크로웨이브 조사와 함께 2시간 동안 75°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 17시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 셀라이트를 이용하여 여과하였다. 여액을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1H-인다졸 (300 mg, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 4.27 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 12H); LC/MS (ESI) m/z = 277.0 $[M+H]^+$.

[1795] 단계 3: 1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

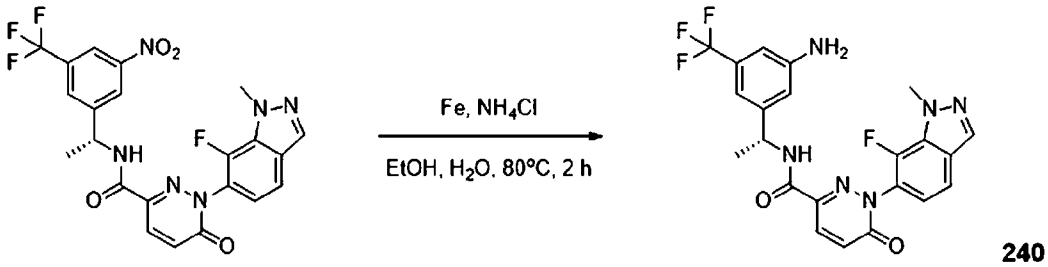
[1796]



[1797] 아세토니트릴 (6 mL) 중에, 실시예 221의 단계 4에서 수득된 화합물 (150 mg, 0.421 mmol), 7-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-1H-인다졸 (291 mg, 1.05 mmol), $Cu(OAc)_2$ (77 mg, 0.421 mmol) 및 피리딘 (0.14 mL, 1.68 mmol)을 첨가하여 공기중에서 90 ℃ 로 28시간 교반하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후 물에 넣고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 $CuSO_4$ $5H_2O$ 수용액으로 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 이를 실라카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (97 mg, 46%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 2H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.33 (quin, J = 6.3, 13.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 505.1 $[M+H]^+$.

[1798] 단계 4: 1-(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드

[1799]



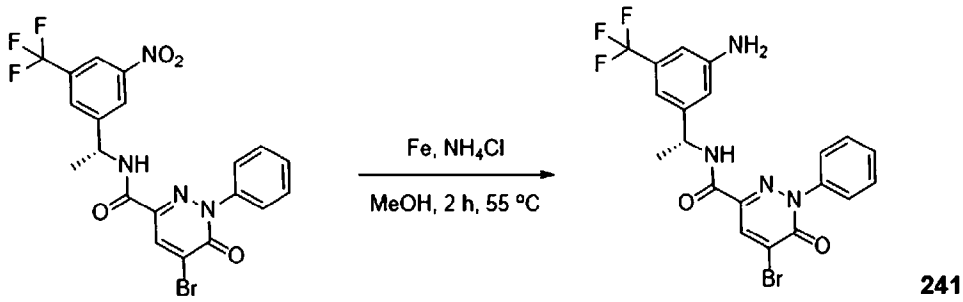
240

[1800] EtOH (2.0 mL) 및 H_2O (0.8 mL) 중 -(7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 (97 mg, 0.192 mmol), Fe (107 mg, 1.92 mmol), NH_4Cl (103 mg, 1.92 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼징한 후, 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과한 후, 여액을 물에 쏟아 DCM을 이용하여 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예 240의 화합물 (77 mg, 85% 수율)를 연분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6

Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32(dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (quin, *J* = 7.7, 15.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 475.1 $[M+H]^+$.

[1801] **실시예 241: (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-브로모-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

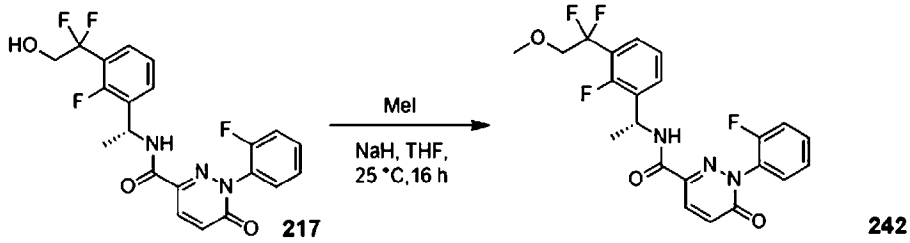
[1802]



[1803] 실시예 56에서 단계 2를 생략한 것을 제외하고 실시예 56과 동일한 방법으로 실시예 241의 화합물 (7.2 mg, 12% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07-5.00 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 481.0 $[M+H]^+$).

[1804] **실시예 242: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-메톡시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

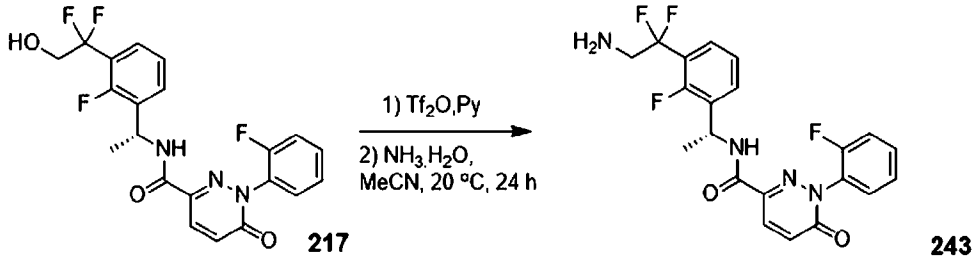
[1805]



[1806] 실시예 217의 화합물 (30 mg, 68.91 umol) 및 THF (2 mL)의 혼합물에 50 °C에서 NaH (8.27 mg, 206.72 umol, 344.53 uL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 15 분 동안 교반하였다. MeI (19.56 mg, 137.81 umol, 8.58 uL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (10 ml)로 퀜칭하고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [물(NH_3 H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 34%-64%,30min) 로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 242의 화합물 (3.5 mg, 11.30% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18

(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.39 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 450.1 $[M+H]^+$.

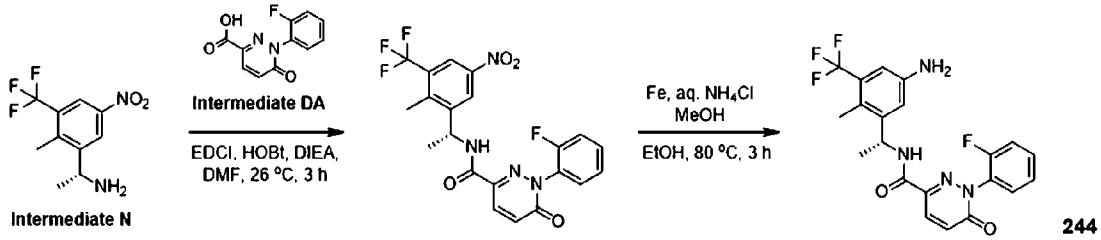
[1807] 실시예 **243: N-[(1R)-1-[3-(2-아미노-1,1-디플루오로-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1808] 

217 243

[1809] MeCN (1 mL) 중 실시예 217의 화합물 (30 mg, 68.91 umol)의 용액에 피리딘 (8.72 mg, 110.25 umol, 8.90 uL)를 첨가하였다. 용액을 빙수조 내에서 냉각시키고 Tf_2O (21.39 mg, 75.80 umol, 12.51 μL)를 적가하였다. 혼합물을 25 ℃에서 5 분 동안 교반하였다. 농축된 $NH_3.H_2O$ (0.25 M, 103.86 mL)를 첨가하 고 용액을 20 °C에서 24 시간 동안 N2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [물(NH_3H2O +NH_4HCO_3)-ACN];B%: 30%-70%,30min) 로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 243의 화합물 (4.6 mg, 15.28% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (br t, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.68 (br s, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 435.0 $[M+H]^+$.

[1810] 실시예 **244: N-[(1R)-1-[5-아미노-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1811] 

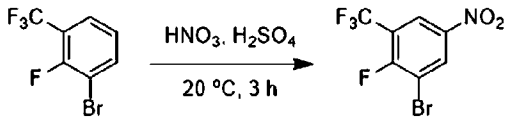
Intermediate N 244

[1812] 중간체 N 및 중간체 DA를 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 244의 화합물 (35.2 mg, 37.14% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, J =

9.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.27 (br s, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 2.23 (br s, 3H), 1.38 (br d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 435.3 $[M+H]^+$.

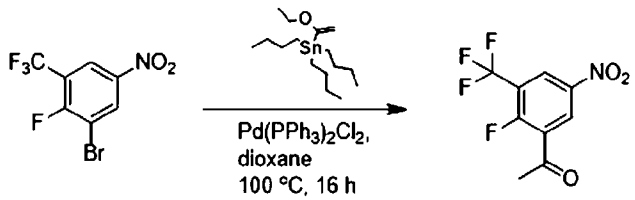
[1813] **실시예 245 : N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1814] 단계 1: 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠의 합성

[1815] 

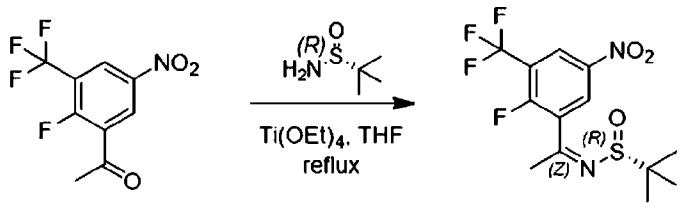
[1816] 출발물질로 1-브로모-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 제조예 14와 동일한 방법으로 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H).

[1817] 단계 2: 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온의 합성

[1818] 

[1819] 디옥산 (50 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (5.9 g, 20.49 mmol), 트리부틸(1-에톡시바이닐)스탄난 (8.41 g, 23.29 mmol, 7.86 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.44 g, 2.05 mmol) 혼합물을 질소 분위기 하에서 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여 4 M HCl (50 mL)을 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 붓고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. Na_2SO_4로 건조하고 필터하여 여액을 농축하였다. NaOH 수용액으로 물층의 pH를 9로 조절하였고, 차아염소산나트륨 (100 mL)을 천천히 첨가하며 교반하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온 (1.6 g, 31.10% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* =4.0 Hz, 3H).

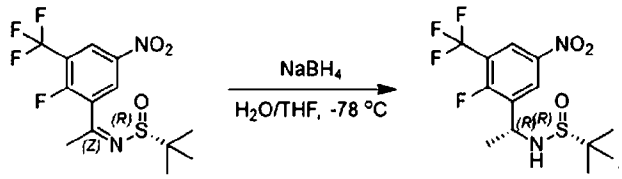
[1820] 단계 3: (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[1821] 

[1822] 출발물질로 1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄온을 사용하여 제조예 2의 단계 2와 동일한 방법으로 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-

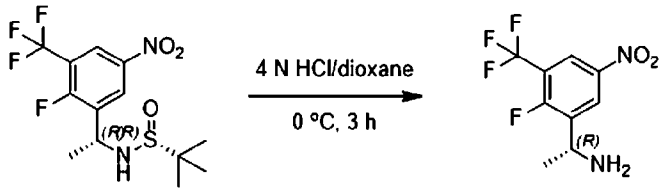
(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 1.24(s, 6H), 1.21 - 1.11 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 354.9 $[M+H]^+$.

[1823] 단계 4: (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

[1824] 

[1825] 출발 물질로서 (NZ,R)-N-[1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 사용하여 제조예 2의 단계 3와 동일한 방법으로 (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H); LC/MS (ESI) m/z = 356.9 $[M+H]^+$.

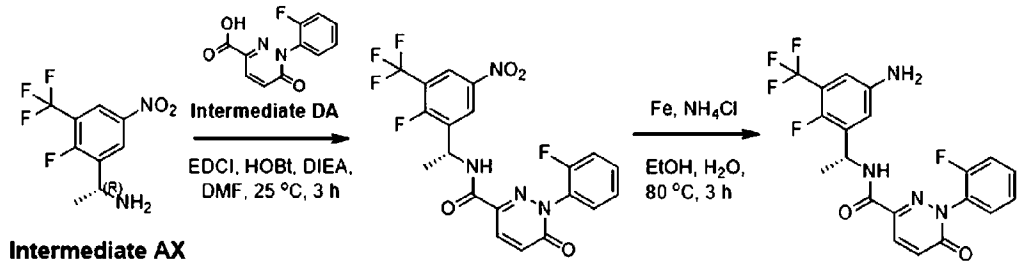
[1826] 단계 5: (1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄아민의 합성

[1827] 

Intermediate AX

[1828] 출발물질로서 (R)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 사용하여 제조예 2의 단계 4와 동일한 방법으로 중간체 AX를 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 252.9 $[M+H]^+$.

[1829] 단계 6: N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1830] 

Intermediate AX

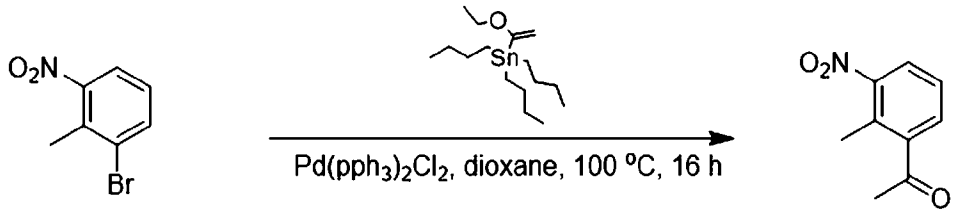
245

[1831] 중간체 AX를 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 245의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J =

2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.23 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ; LC/MS (ESI) m/z: 439.3 $[M+H]^+$

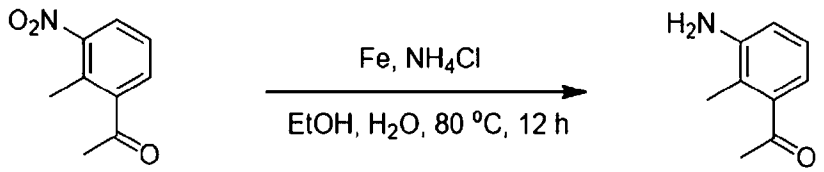
[1832] 실시예 **246: N-[(1R)-1-[3-(1,1-**디플루오로**-2-**하이드록시**-**에틸**)-2-**메틸**-**페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로페닐**)-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1833] 단계 1: 1-(2-메틸-3-니트로페닐)에탄온의 합성

[1834] 

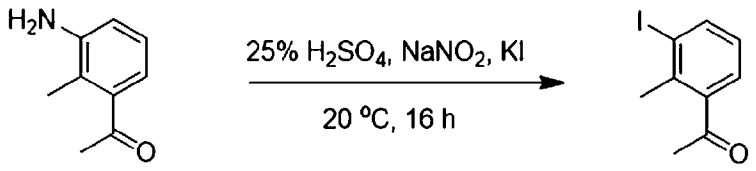
[1835] 출발물질로 1-브로모-2-메틸-3-니트로벤젠을 사용하여 제조예 12와 동일한 방법으로 1-(2-메틸-3-니트로페닐)에탄온을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[1836] 단계 2: 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온의 합성

[1837] 

[1838] 에탄올 (100 mL)과 물(20 mL) 중의 1-(2-메틸-3-니트로페닐)에탄온 (9.2 g, 51.35 mmol), Fe (28.67 g, 513.47 mmol), 염화암모늄 (27.47g, 513.47 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에서 농축시켜 황색 고체의 조생성물 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에탄온 (6.8 g, 88.77%)을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J =1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

[1839] 단계 3: 1-(3-아이오도-2-메틸-페닐)에탄온의 합성

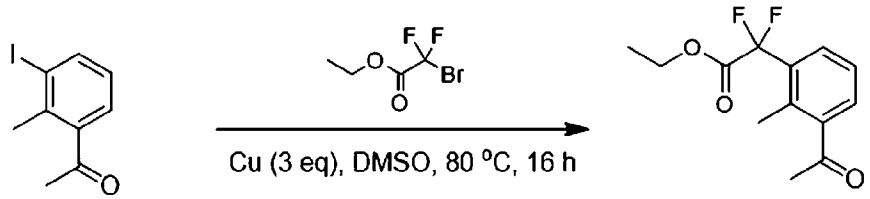
[1840] 

[1841] 황산 (21.6 mL 975.55 mmol) 중의 1-(3-아미노-2-메틸-페닐)에타논 (6.5 g, 43.57 mmol) 혼합물을 0°C로 냉각시키고 $NaNO_2$ (3.01 g, 43.57 mmol)와 물 (65 mL) 혼합액을 첨가하여 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 KI (21.70 g, 130.71 mmol)와 H_2O (220 mL) 혼합액에 넣고 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 겔럼 크로마토그래피 (6% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(3-아이오도-2-메틸-페닐)에탄온 (8.2 g, 72.37%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (EB4267-390-P1N, 400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.99 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1842] 단계 4: 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트의 합성

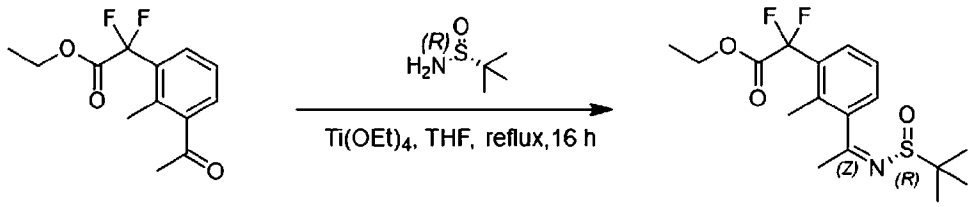
[1843]



[1844] 출발물질로 1-(3-아이오도-2-메틸-페닐)에탄온을 사용하여 제조예 4의 1단계와 동일한 방법으로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 257.0 $[M+H]^+$.

[1845] 단계 5: 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(R)-tert-부틸설피닐]-C-메틸-카보이미도일]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로 아세테이트의 합성

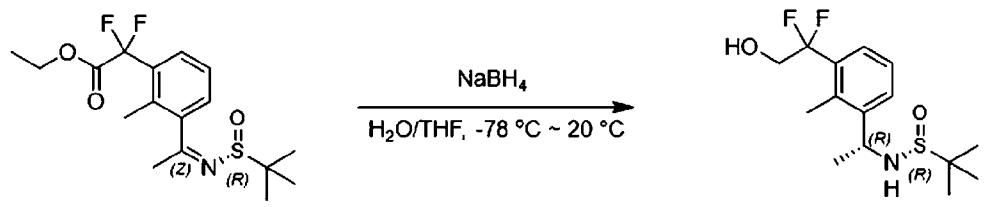
[1846]



[1847] 출발물질로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트를 사용하여 제조예 4의 2단계와 동일한 방법으로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로 아세테이트를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 360.0 $[M+H]^+$.

[1848] 단계 6: (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드의 합성

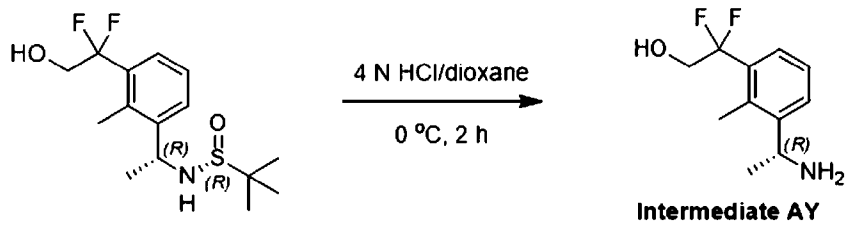
[1849]



[1850] 출발물질로 에틸 2-(3-아세틸-2-메틸-페닐)-2,2-디플루오로-아세테이트를 사용하여 제조예 4의 3단계와 동일한 방법으로 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H),

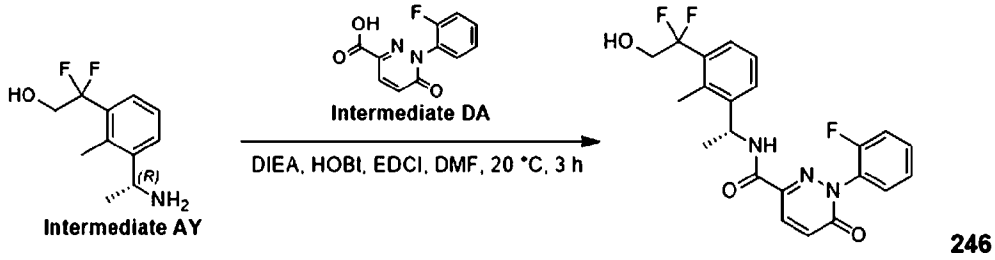
7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 2H), 4.69 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 6.4, 14.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 - 1.06 (m,9H); MS (ESI) m/z = 320.0 $[M+H]^+$.

[1851] 단계 7: 2-[3-[(1R)-1-아미노에틸]-2-메틸-페닐]-2,2-디플루오로-에탄올의 합성

[1852] 

[1853] 출발물질로 (R)-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 사용하여 제조예 4의 4단계와 동일한 방법으로 중간체 AY를 수득하였다. MS (ESI) m/z = 216.0 $[M+H]^+$.

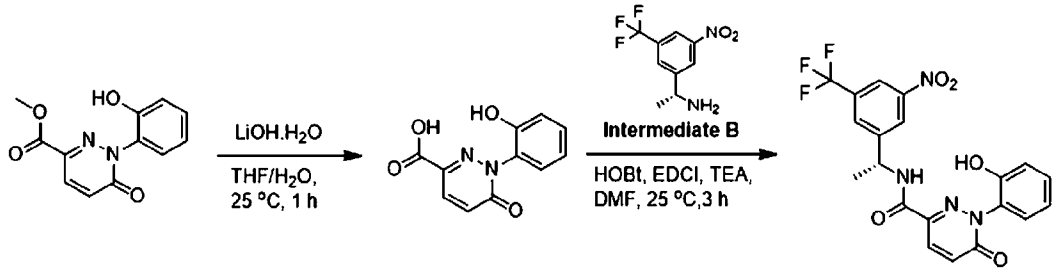
[1854] 단계 8: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-메틸-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1855] 

[1856] DMF (2 mL) 중의 중간체 AY (30.33 mg, 140.92 μmol), 중간체 DA (30 mg, 128.10 μmol), EDCI (49.12 mg, 256.21 μmol), HOBt (34.62 mg, 256.21 μmol) 및 DIEA (49.67 mg, 384.31 μmol, 66.94 μL) 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [water(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN];B%: 26%-56%,11min) 를 이용하여 주요 생성물을 분리한 후, CH_3CN을 감압 하에서 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 246의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.14 - 5.46 (m, 1H), 5.37 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 432.3 $[M+H]^+$.

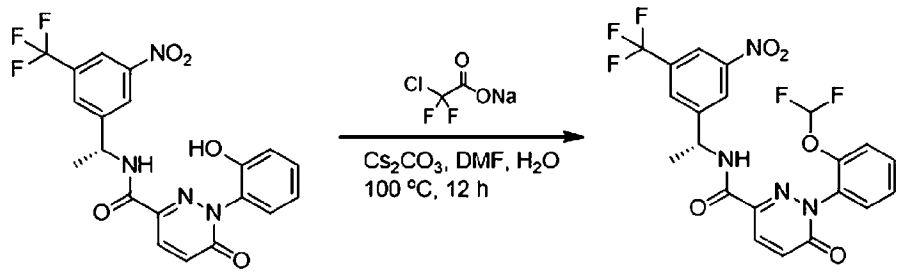
[1857] **실시예 247: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1858] 단계 1 및 2: (R)-1-(2-하이드록시페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

[1859] 

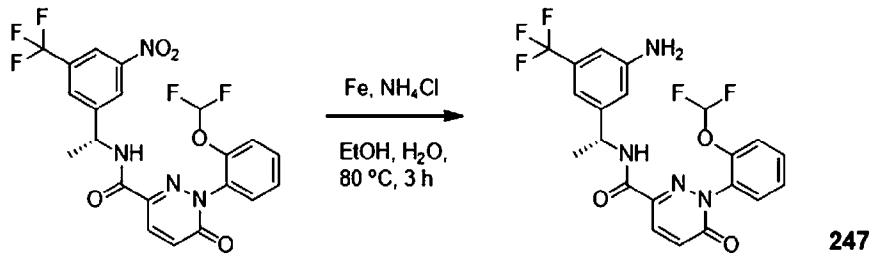
[1860] 제조예 11을 참조하여 제조된 메틸 1-(2-하이드록시페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 출발 물질로 사용하여 실시예 51의 단계 1 및 2와 동일한 방법으로 (R)-1-(2-하이드록시페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 수득하였다.

[1861] 단계 3: 1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1862] 

[1863] DMF (2 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 1-(2-하이드록시페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (60 mg, 133.82 umol), (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시소듐 (204.03 mg, 1.34 mmol), Cs_2CO_3 (436.02 mg, 1.34 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc in PE)로 정제하여 1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (38 mg, 17.21% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 499.1 $[M+H]^+$.

[1864] 단계 4: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

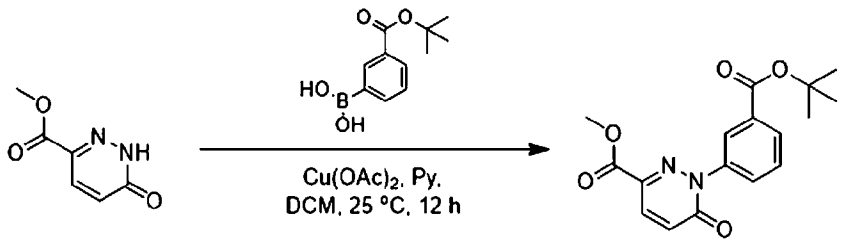
[1865] 

247

[1866] 실시예 51의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 247의 화합물 (3.3 mg, 8.58% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 469.3 $[M+H]^+$.

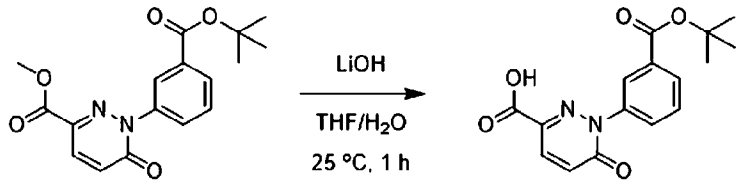
[1867] **실시예 248: Tert-부틸 3-[3-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]벤조에이트**

[1868] 단계 1: 메틸 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[1869] 

[1870] DCM (4 mL) 중 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (300 mg, 1.95 mmol), (3-tert-부톡시카보닐페닐)보론산 (432.99 mg, 1.95 mmol)에 $Cu(OAc)_2$ (177.09 mg, 975.00 umol)와 Py (1.00 g, 12.68 mmoL, 1.02 mL) 및 4A MS (300 mg)을 가하고, 반응 혼합물을 대기중에서 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 메틸 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (670 mg, 99.21% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 275.0 $[M+H]^+$.

[1871] 단계 2: 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

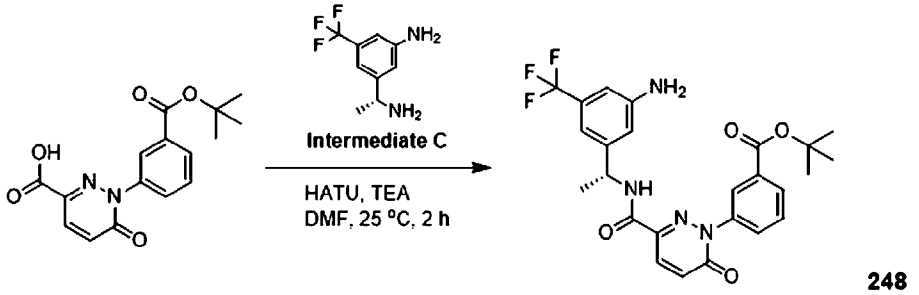
[1872] 

[1873] THF (9 mL) 중 메틸 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (670 mg, 2.03 mmol) 용액에 $LiOH.H_2O$ (255.34 mg, 6.08 mmol)와 H_2O (4.5 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 대기중에서 25 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물을 증류수 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (493 mg, 69.41% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.08 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* =10 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H); MS (EI) m/z: 261.1 $[M+H]^+$.

[1874] 단계 3: Tert-부틸 3-[3-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-6-옥소-피리다진-1-일]벤조에이트의 합성

[1875]

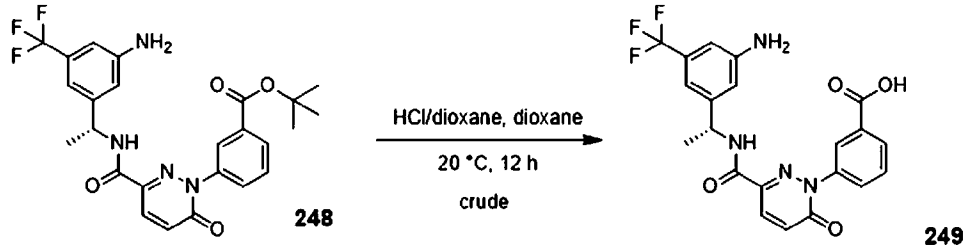


248

[1876] DMF (5 mL) 중 1-(3-tert-부톡시카보닐페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (100 mg, 316.15 umol), 중간체 C (64.55 mg, 316.15 umol) 용액에 EDCI (90.91 mg, 474.22 umol), HOBt (64.08 mg, 474.22 umol) 및 TEA (159.95 mg, 1.58 mmol, 220.02 uL)를 가한 반응 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (10 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (58% EtOAc in PE)로 정제하여 실시예 248의 화합물 (50 mg, 15.36% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.64 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z = 447.3 $[M+H]^+$

[1877] **실시예 249: 3-(3-{[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카르바모일}-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-1-일)벤조산**

[1878]



248 249

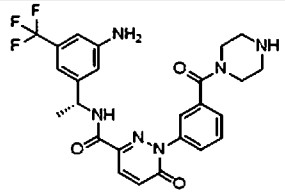
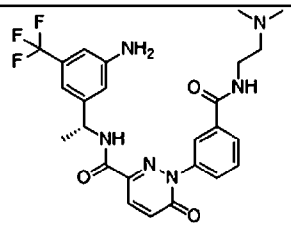
[1879] 다이옥산 (1 mL) 중 실시예 248의 화합물 (30 mg, 59.70 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반 후, 감압 하에 농축하여 실시예 249의 화합물 (25 mg, 조생성물, HCl)을 노란색 고체로서 수득하여 정제없이 다음반응에 사용하였다.

[1880] **실시예 250 및 251**

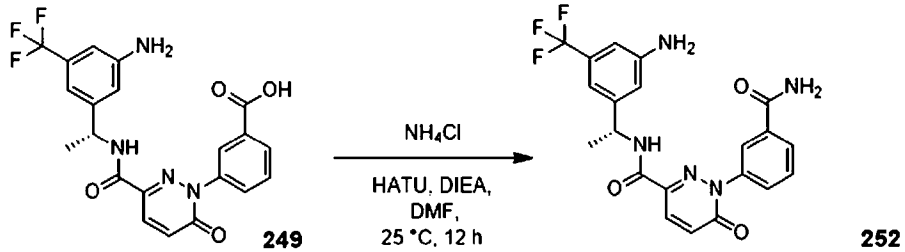
[1881] 실시예 249와 동일한 방법으로 카복실산 화합물을 제조한 후, 아미드 커플링 반응을 통하여 하기 표의 화합물들을 제조하였다.

[1882] [표 15]

[1883]

No	Structure / Name	Spectral Data
250	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(피페라진-1-카보닐)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65-3.38 (m, 4H), 2.84-2.58 (m, 5H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 515.4 [M+H]$^+$
251	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[2-(디메틸아미노)에틸카바모일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 517.4 [M+H]$^+$

[1884] **실시예 252: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-카바모일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1885] 

249 **252**

[1886] DMF (2 mL) 중 실시예 249의 화합물 (30 mg, 67.21 umol)의 혼합물에 DIEA (43.43 mg, 336.04 umol, 58.53 uL) 및 HATU (38.33 mg, 100.81 umol)을 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 그리고 반응 혼합물을 60 ℃에서 1 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. NH_4Cl (10.79 mg, 201.62 umol)을 추가하고, 반응 혼합물을 25 ℃에서 10 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응

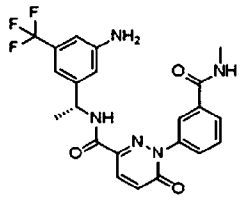
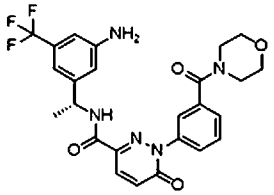
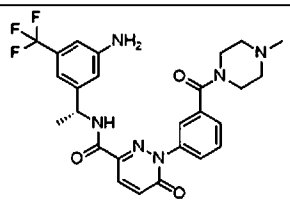
혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻고 정제하여 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [물(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN]; B%: 22%-52%,11min)로 정제하였다. 그리고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 252의 화합물 (5.4 mg, 17.92% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 446.2 $[M+H]^+$.

[1887] **실시예 253 내지 255**

[1888] 실시예 252와 유사한 방법으로 카복실산 기를 아미드화하여 하기 표의 화합물을 제조하였다.

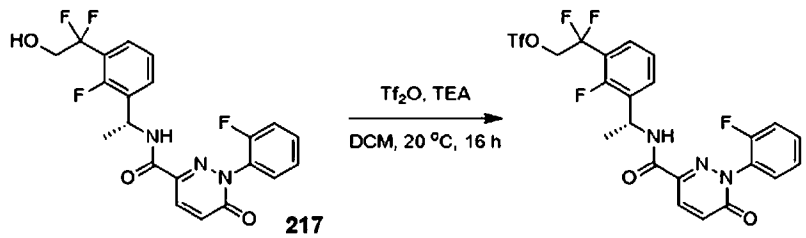
[1889] [표 16]

[1890]

No.	Structure/Name	Spectral Data
253	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(메틸카바모일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 460.3 $[M+H]^+$
254	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(모르폴린-4-카보닐)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.41 (m, 8H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 516.4 $[M+H]^+$
255	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 529.4 $[M+H]^+$

[1891] 실시예 **256: N-[(1R)-1-[3-[1,1-**디플루오로**-2-**(메틸아미노)에틸**]-2-**플루오로**-**페닐]에틸**]-1-(2-**플루오로페닐**)-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

[1892] 단계 1: [2,2-디플루오로-2-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]에틸]트리플루오로메탄설포네이트의 합성

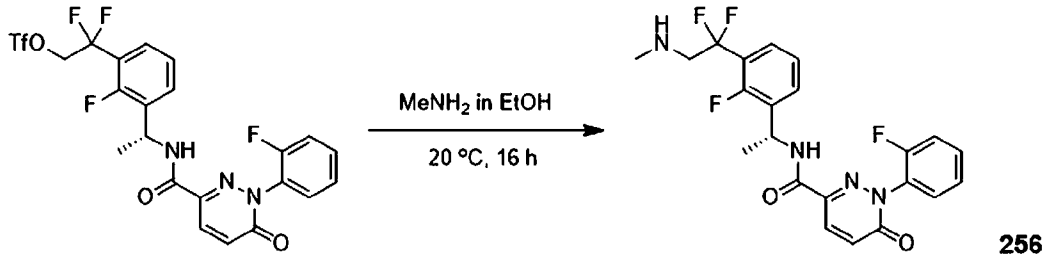
[1893] 

217

[1894] DCM (2 mL) 중 실시예 217의 화합물 (100 mg, 229.69 umol)의 용액에 Tf_2O (129.61 mg, 459.38 umol) 및 TEA (69.73 mg, 689.07 umol)을 첨가한 후, 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고 DCM (15

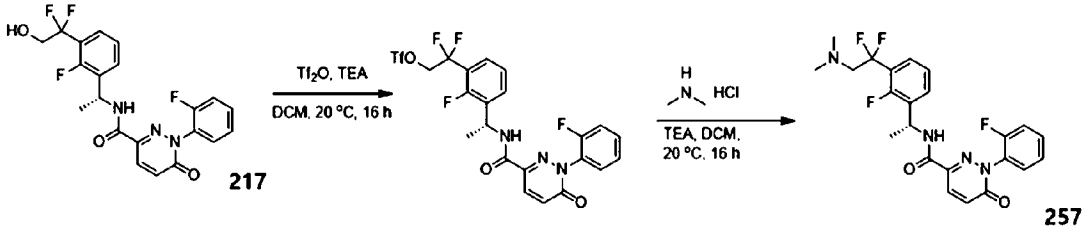
mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 [2,2-디플루오로-2-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]에틸] 트리플루오로메탄설포네이트 (120 mg, 92.0% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 568.1 $[M+H]^+$.

[1895] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-[1,1-디플루오로-2-(메틸아미노)에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 의 합성

[1896] 

[1897] [2,2-디플루오로-2-[2-플루오로-3-[(1R)-1-[[1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]페닐]에틸]트리플루오로메탄설포네이트 (60 mg, 105.74 umol) 및 메탄아민 (1 g, 10.63 mmol, 33% 순도)의 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 불순 생성물로부터 prep-TLC (8% MeOH in DCM)로 정제하여 불순 생성물을 얻었다. 불순 생성물을 prep-HPLC (컬럼: C18-6 100*30mm*5um; mobile phase: [물(FA)-ACN]; B%: 10%-40%)로 정제하고, 대부분의 MeCN를 감압 하에서 제거하였다. 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 256의 화합물 (2.0 mg, 3.7% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.69 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 449.1 $[M+H]^+$.

[1898] **실시예 257: N-[(1R)-1-[3-[2-(디메틸아미노)-1,1-디플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1899] 

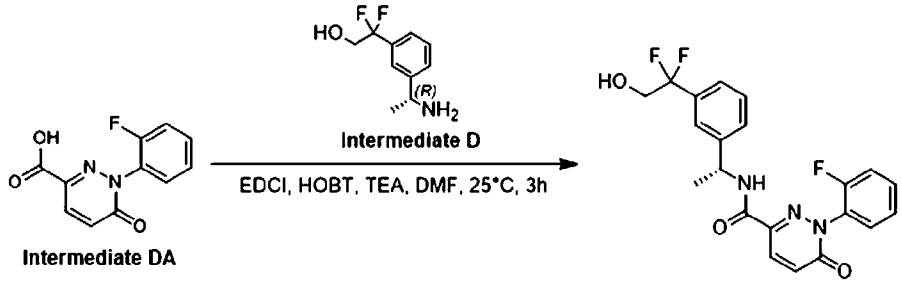
[1900] 단계 2에서 메탄아민 대신에 디메탄아민을 사용하여 실시예 256과 동일한 방법으로 실시예 257의 화합물 (2.3 mg, 3.58% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.30-7.23 (m,

1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 463.3 $[M+H]^+$.

[1901] 실시예 **258: N-[(1R)-1-[3-[2-(디메틸아미노)-1,1-디플루오로-에틸]페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1902] 단계 1: (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

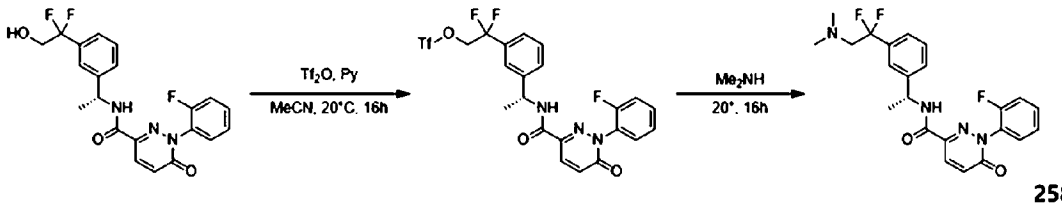
[1903]



[1904] 중간체 D 및 중간체 DA를 사용하여 실시예 51의 단계 2와 유사한 방법으로 (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)에틸)-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 수득하였다.

[1905] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-[2-(디메틸아미노)-1,1-디플루오로-에틸]페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

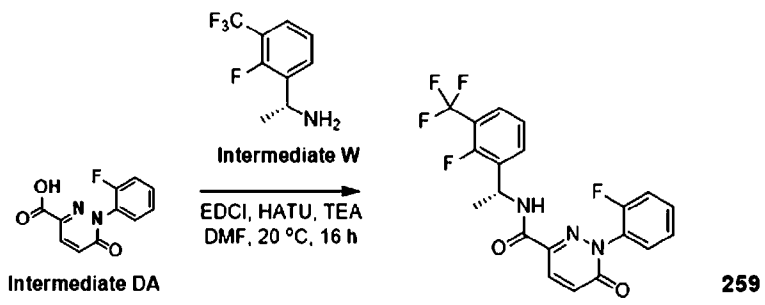
[1906]



[1907] $NH_3 \cdot H_2O$ 대신에 Me_2NH를 사용한 것을 제외하고, 실시예 243과 동일한 방법으로 실시예 258의 화합물 (10.3 mg, 12.67% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 445.2 $[M+H]^+$.

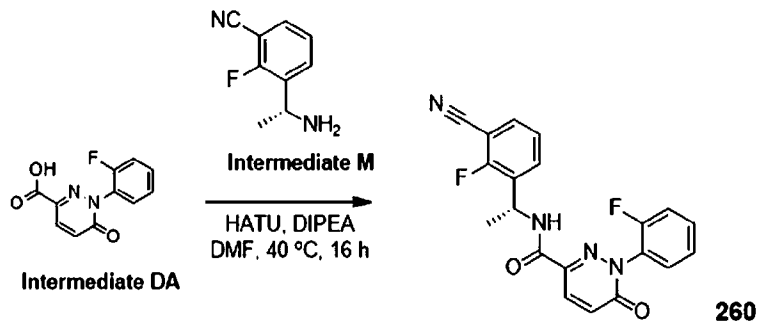
[1908] 실시예 **259: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1909]



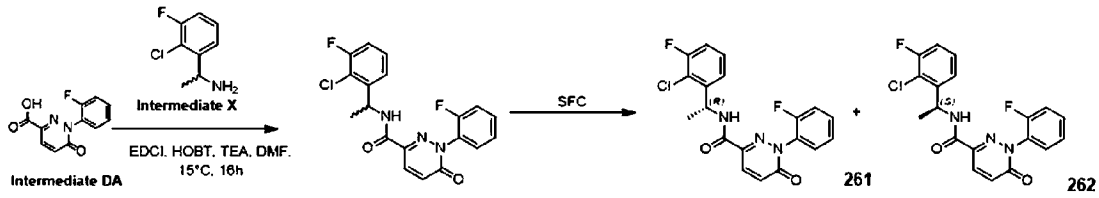
[1910] 중간체 W를 사용하고 커플링 시약을 변경하여 실시예 76의 단계 2과 유사한 방법으로 실시예 259의 화합물 (9.3 mg, 10.54% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.3 $[M+H]^+$.

[1911] **실시예 260: N-[(1R)-1-(3-시아노-2-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1912] 

[1913] 중간체 M 및 중간체 DA를 실시예 64의 단계 2와 유사한 방법으로 반응시켜서 실시예 260의 화합물 (20.1 mg, 20.14% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 381.1 $[M+H]^+$.

[1914] **실시예 261 및 262: N-[(1R)-1-(2-클로로-3-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 및 N-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1915] 

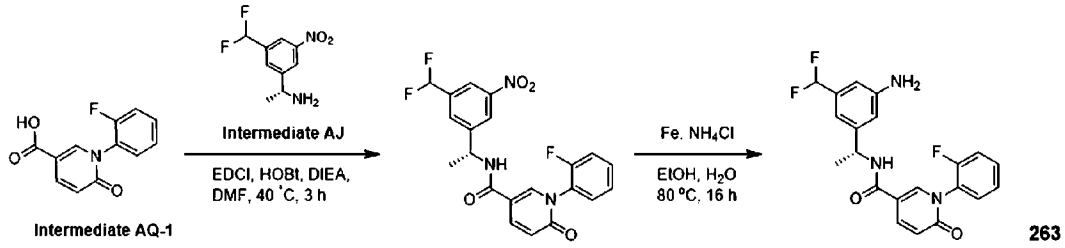
[1916] 중간체 X를 사용하여 실시예 76의 단계 2를 수행한 후, 생성물을 SFC로 분리하여 실시예 261의 화합물 (42.5 mg, 41.97% 수율) 및 실시예 262의 화합물 (28.1 mg, 68.76 umol, 26.80% 수율)을 각각 흰색 고체로 수득하였다.

[1917] 실시예 261의 화합물: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 390.3 $[M+H]^+$.

[1918] 실시예 262의 화합물: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 390.3 $[M+H]^+$.

[1919] **실시예 263: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

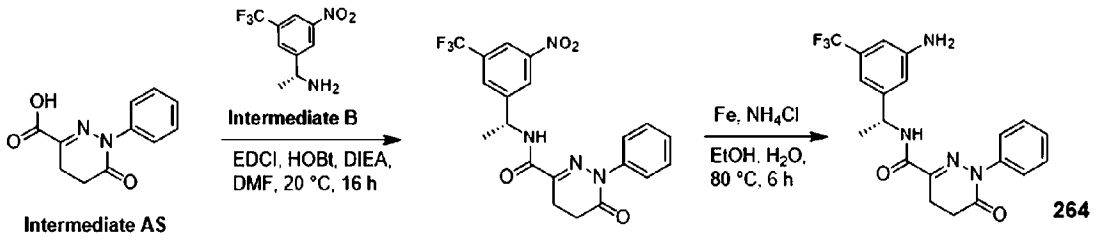
[1920]



[1921] 실시예 51의 단계 2 및 3과 유사한 방법으로 실시예 263의 화합물 (13.1 mg, 19.03% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 2H), 6.66-6.96 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.54-6.59 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 402.3 $[M+H]^+$.

[1922] **실시예 264: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로피리다진-3-카복사미드**

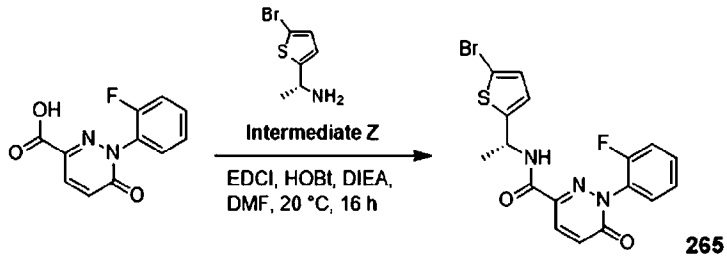
[1923]



[1924] 실시예 51의 단계 2 및 3과 유사한 방법으로 실시예 264의 화합물 (19.8 mg, 42.46% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.96 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 405.0 $[M+H]^+$.

[1925] **실시예 265: N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

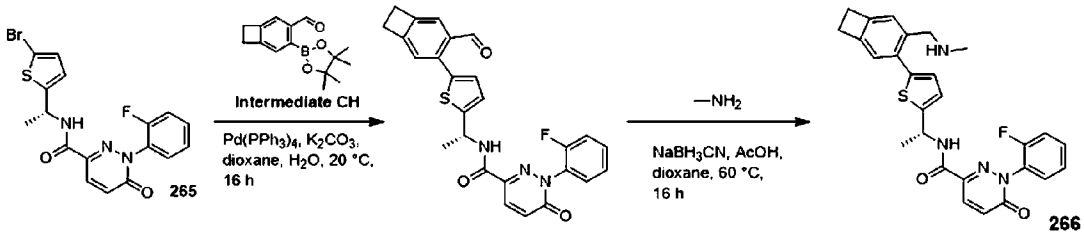
[1926]



[1927] 중간체 Z를 사용하여 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 265의 화합물 (10.1 mg, 19.49% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J*=1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.28 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.4 $[M+H]^+$.

[1928] **실시예 266: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[4-(메틸아미노메틸)-3-바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1929]



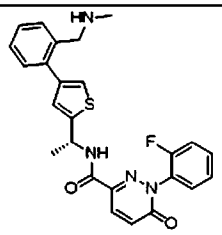
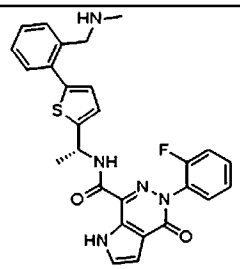
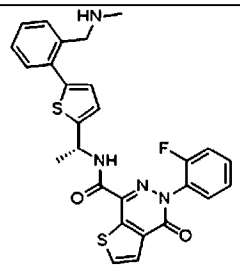
[1930] 실시예 265의 화합물 및 중간체 CH를 실시예 137의 단계 2 및 3과 동일한 방식으로 반응시켜서 실시예 266의 화합물 (8.2 mg, 12.51% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = M 10.0 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 489.1 $[M-16+H]^+$.

[1931] **실시예 267 내지 293**

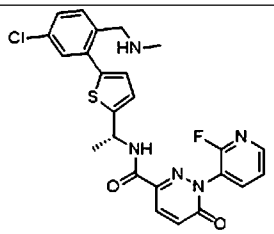
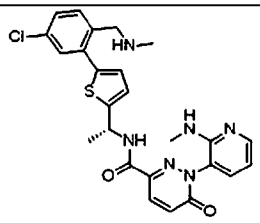
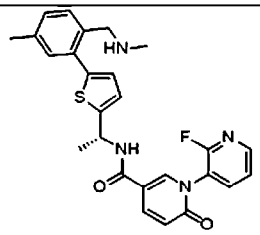
[1932] 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발 물질 및 중간체를 사용하여 실시예 266과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

[1933] [표 17]

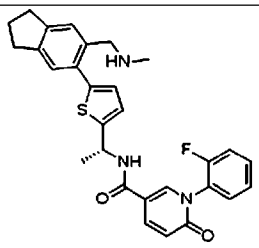
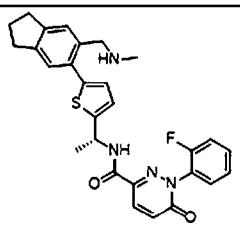
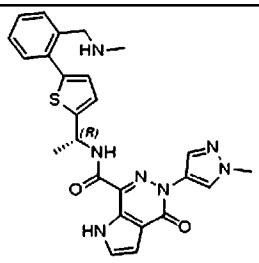
[1934]

No.	Structure/Name	Spectral Data
267	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[4-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 463.3 $[M+H]^+$
268	 5-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.24 (br s, 1H), 9.09 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 502.4 $[M+H]^+$
269	 5-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 5.48 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 - 1.86 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 519.3 $[M+H]^+$

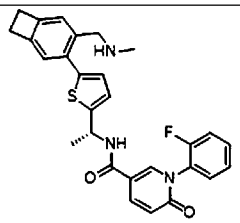
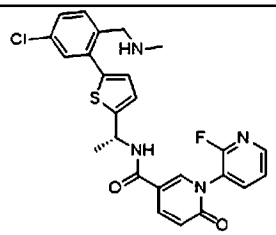
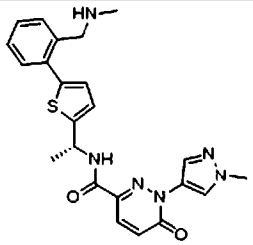
[1935]

270	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.54 - 5.33 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 498.3 $[M+H]^+$
271	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-[2-(메틸아미노)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 509.4 $[M+H]^+$
272	 1-(2-플루오로-3-피리딜)-N-[(1R)-1-[5-[5-메틸-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.14 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 477.4 $[M+H]^+$

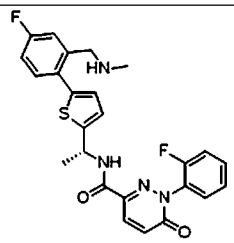
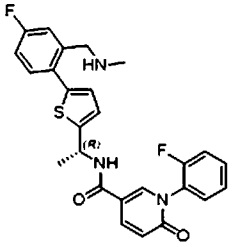
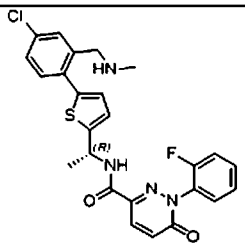
[1936]

273	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[6-(메틸아미노메틸)인단-5-일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 502.4 [M+H]$^+$
274	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[6-(메틸아미노메틸)인단-5-일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.84 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 503.4 [M+H]$^+$
275	 N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz,1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (dq, J = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.2, 3.6Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 488.4 [M+H]$^+$

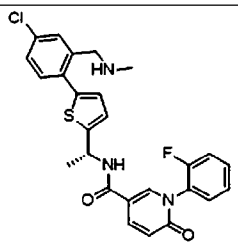
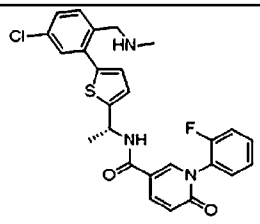
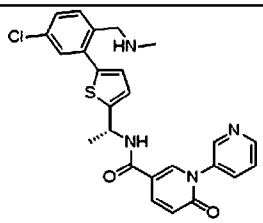
[1937]

276	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[4-(메틸아미노메틸)-3-바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.39 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 488.4 [M+H]$^+$
277	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 497.3 [M+H]$^+$
278	 N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.48 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 449.3 [M+H]$^+$

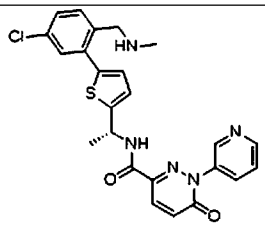
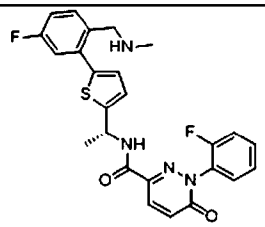
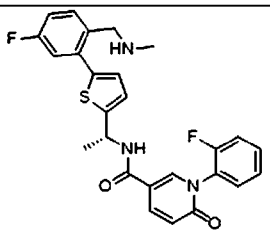
[1938]

279	 N-[(1R)-1-[5-[4-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 481.4 [M+H]$^+$
280	 N-[(1R)-1-[5-[4-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.12 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.3 [M+H]$^+$
281	 N-[(1R)-1-[5-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 497.3 [M+H]$^+$

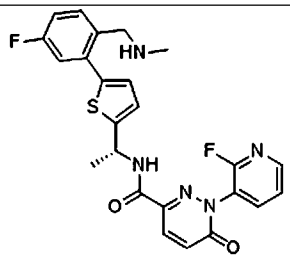
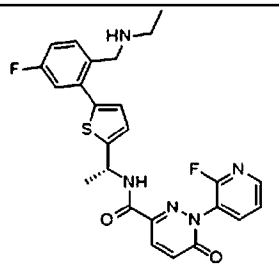
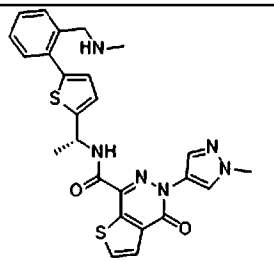
[1939]

282	 N-[(1R)-1-[5-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (br d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 $[M+H]^+$
283	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 $[M+H]^+$
284	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 $[M+H]^+$

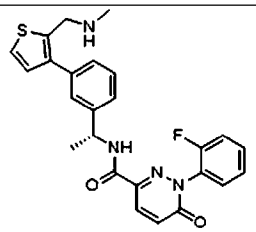
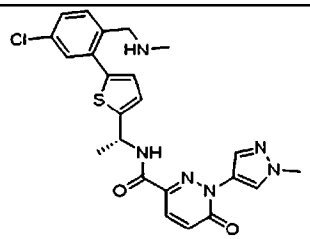
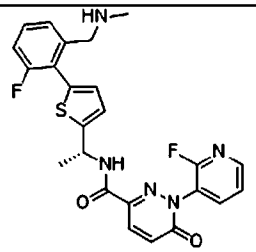
[1940]

285	 N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-1-(3-피리딜)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.2 [M+H]$^+$
286	 N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ = 8.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 481.3 [M+H]$^+$
287	 N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.34 (m, 5H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.4 [M+H]$^+$

[1941]

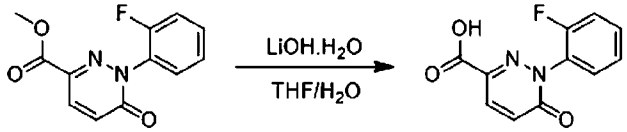
288	 N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 4H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 482.4 [M+H]$^+$
289	 N-[(1R)-1-[5-[2-(에틸아미노메틸)-5-플루오로-페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ = 8.37 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 1H), 8.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 496.3 [M+H]$^+$
290	 N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.6 Hz,1H), 7.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 505.4 [M+H]$^+$

[1942]

291	 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-[2-(메틸아미노메틸)-3-티에닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.71 (m, 1H), 7.53-7.70 (m, 2H), 7.07-7.47 (m, 9H), 5.10-5.24 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 463.3 $[M+H]^+$
292	 (R)-N-(1-(5-(5-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐)티오펜-2-닐)에틸)-1-(1--1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.43 (m, 2H), 2.34 - 2.09 (m, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z = 483.4 $[M+H]^+$
293	 N-[(1R)-1-[5-[2-플루오로-6-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 482.4 $[M+H]^+$

[1943] 실시예 **294: 1-(2-**플루오로페닐)**-N-[(1R)-1-[3-[3-**(메틸아미노메틸)**-2-**티에닐]페닐]에틸]**-6-**옥소-피리다진**-3-**카복사미드

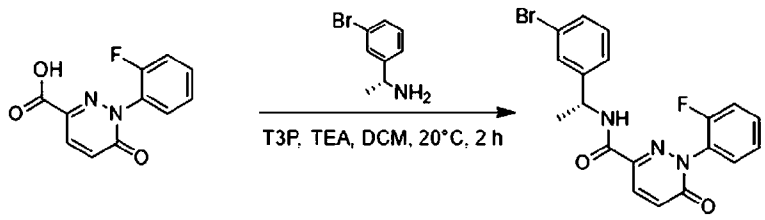
[1944] 단계 1: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[1945] 

[1946] THF (180 mL) 중 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 80.58 mmol)의 용액에 $LiOH{\cdot}H_2O$(10.14 g, 241.73 mmol) 및 H_2O (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 제거하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 혼합물을 pH 3-4로 조정한 뒤 EtOAc (200 mL X 3)로 추출하였다, 조합한 유기층을 염수 (30 mLX2)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (18 g, 92.36% 수율)을 흰색 고체

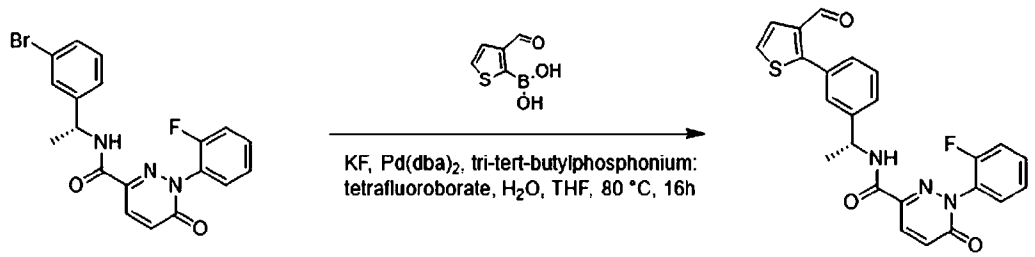
로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.79 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z = 235.0 $[M+H]^+$.

[1947] 단계 2: N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1948] 

[1949] DCM (15 mL) 중의 (1R)-1-(3-브로모페닐)에탄아민 (1 g, 5.00 mmol)과 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (1.17 g, 5.00 mmol) 용액에 T_3P (2.97 mL, 10.00 mmol)와 트리에틸아민 (2.09 mL, 14.99 mmol)을 첨가하여 20 ℃에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 EtOAc (10 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (42% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (1.61 g, 77.56%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (m, 1 H) 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3 H) 5.11 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.42 (m, 5 H) 7.59 (m, 3 H) 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.94 (m, 1 H) 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 416.05 $[M+H]^+$.

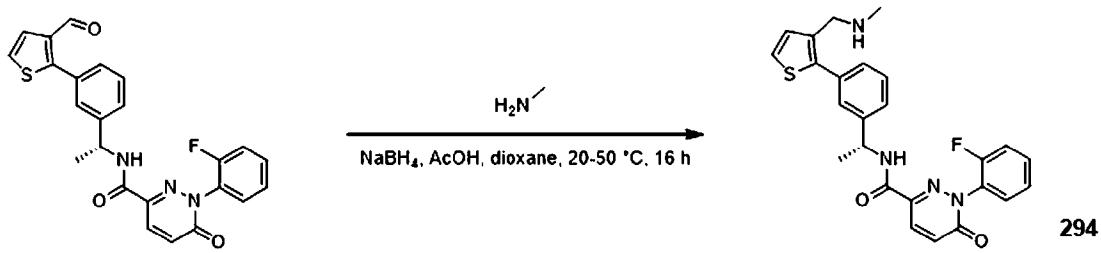
[1950] 단계 3: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(3-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1951] 

[1952] THF (15 mL) 중의 N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (556.00 mg, 1.34 mmol)과 (3-포르밀-2-티에닐)보론산 (250 mg, 1.60 mmol)용액에 KF (143.94 uL, 6.14 mmol), $Pd(dba)_2$ (38.40 mg, 66.79 umol), H_2O (144.38 uL, 8.01 mmol) 및 tri-tert-부틸포스포늄테트라플루오로보레이트 (38.75 mg, 133.58 umol)를 첨가하여 80 ℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL) 붓고 EtOAc (10 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여

조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (37% EtOAc in PE)로 정제하여 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(3-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (450 mg, 70.02% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 448.0 $[M+H]^+$.

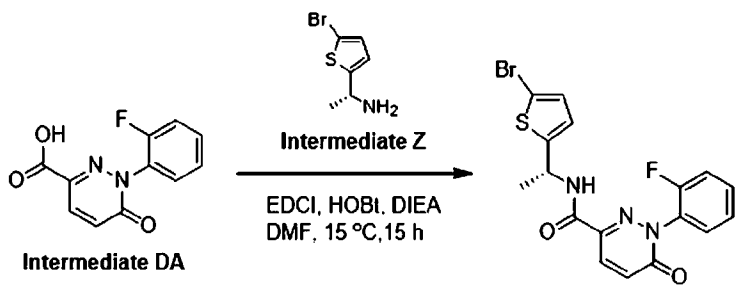
[1953] 단계 4: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-[3-(메틸아미노메틸)-2-티에닐]페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1954] 

[1955] 디옥산 (4 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-(3-포르밀-2-티에닐)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (150 mg, 335.21 umol)와 메틸아민 염산염 (27.16 mg, 402.25 umol) 용액에 아세트산 (38.34 uL, 670.42 umol)을 첨가하여 20 °C에서 30분간 교반 하였다. 그리고 $NaBH_4$ (126.39 mg, 2.01 mmol)를 첨가하고 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL) 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (column: C18-6 100*30mm*5um;mobile phase: [water(FA)-ACN];B%: 18%-48%,15min)로 정제하였다. 감압 하에 CH_3CN을 제거하고 남은 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 294의 화합물 (7.4 mg, 4.31% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 5.18 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H) 7.40 (m, 5 H) 7.52 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.67 (td, *J* = 7.6, 1.56 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) 8.26 (br s, 1 H) 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 463.3 $[M+H]^+$.

[1956] **실시예 295: N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

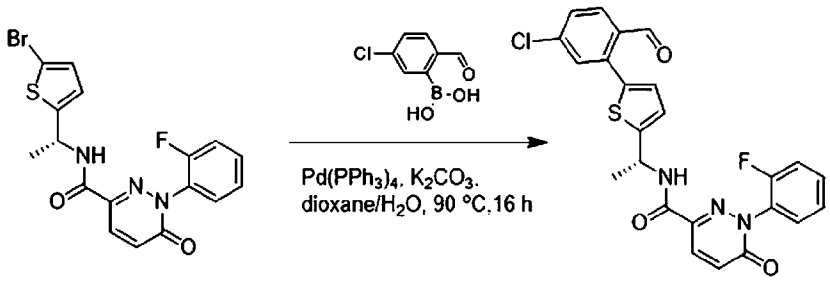
[1957] 단계 1: N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1958] 

[1959] 중간체 DA (5 g, 21.35 mmol) 및 중간체 Z (5.18 g, 21.35 mmol)의 DMF (70 mL) 용액에 EDCI (6.14 g, 32.03 mmol), DIEA (8.28 g, 64.05 mmol, 11.16 mL) 및 HOBt (4.33 g, 32.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 15 ℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (200 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 10)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 4)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (9.11 g, 92.99% 수율)를 미색 고체로 수득하였다.

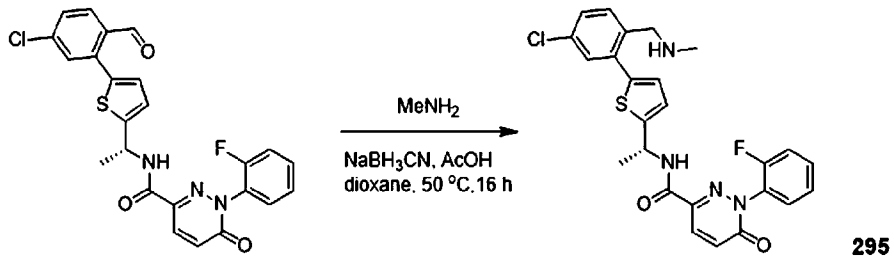
[1960] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 5.29 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 424.0 $[M+H]^+$.

[1961] 단계 2: N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[1962] 

[1963] 디옥산 (90 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (9 g, 21.31 mmol), (5-클로로-2-포르밀-페닐)보론산 (4.95 g, 26.85 mmol), K_2CO_3 (7.36 g, 53.28 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (2.46 g, 2.13 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (150 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O (100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (5.3 g, 47.00% 수율)를 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.04 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.4, 4.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.43 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 482.1 $[M+H]^+$.

[1964] 단계 3: N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

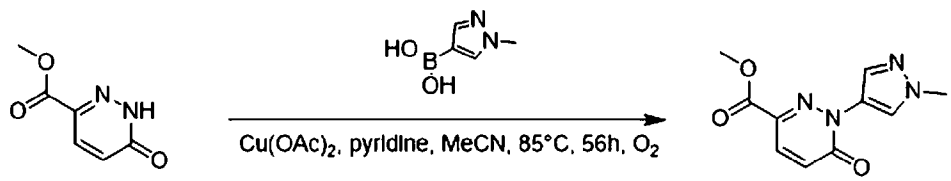
[1965] 

295

[1966] 디옥산 (55 mL) 중 N-[(1R)-1-[5-(5-클로로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (5.3 g, 11.00 mmol)와 AcOH (1.32 g, 22.00 mmol)의 용액에 $MeNH_2$ (46.12 g, 445.50 mmol, 30% 순도)을 첨가하고 15 °C에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물에 $NaBH_3CN$ (2.07 g, 32.99 mmol)을 첨가하고 50 °C에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 실시예 295의 화합물 (2.05 g, 36.22% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 497.1 $[M+H]^+$.

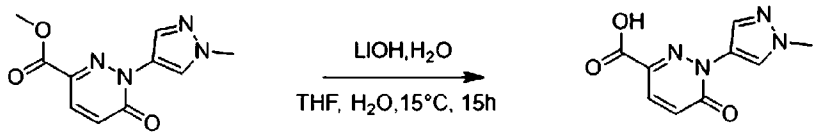
[1967] **실시예 296: N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1968] 단계 1: 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[1969] 

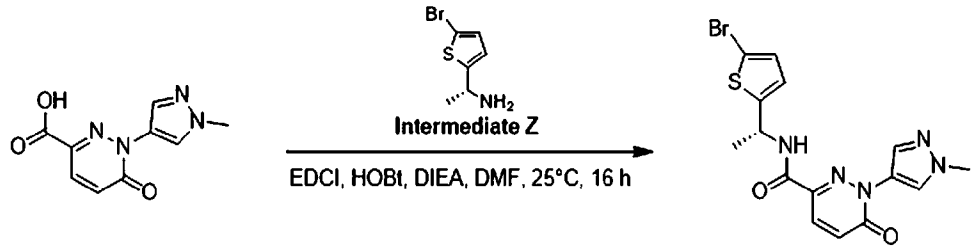
[1970] 아세토니트릴 (100 mL) 중의 메틸 6-옥소-1H-피라진-3-카복실산 (2 g, 12.98 mmol) 및 (1-메틸피라졸-4-일)보론산 (1.96 g, 15.57 mmol) 용액에 $Cu(OAc)_2$ (707.10 mg, 3.89 mmol) 및 피리딘 (3.14 mL, 38.93 mmol)을 첨가하여 85 °C에서 56 시간 동안 O_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과한 후 여액을 감압 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피 (10% EA in DCM)로 정제하여 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (3.08 g, 39.68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 235.0 $[M+H]^+$.

[1971] 단계 2: 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[1972] 

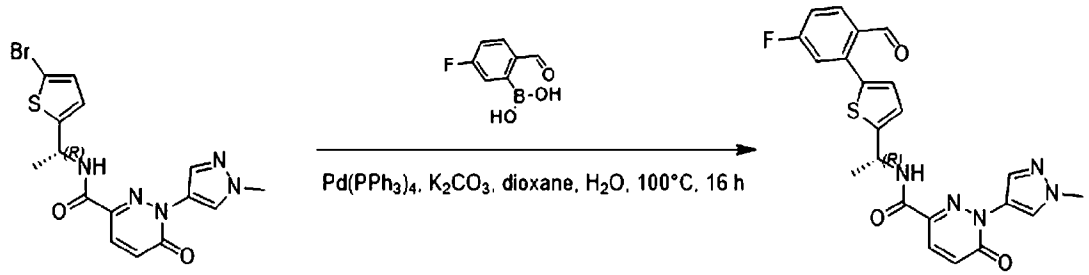
[1973] THF (20 mL)와 H_2O (7 mL) 중의 메틸 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (1.5 g, 6.40 mmol) 용액에 $LiOH.H_2O$ (806.27 mg, 19.21 mmol)를 첨가하여 15 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 수용액으로 to pH = 3-4로 조절하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (840 mg, 55.99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 220.9 $[M+H]^+$.

[1974] 단계 3: N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[1975] 

[1976] DMF (6 mL) 중의 1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (300 mg, 1.36 mmol), 중간체 E (330.49 mg, 1.36 mmol, HCl), EDCI (522.39 mg, 2.72 mmol), HOBt (368.21 mg, 2.72 mmol) 및 DIEA (711.97 uL, 4.09 mmol) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 25 °C에서 3시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (4 % MeOH in DCM)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (210 mg, 30.53% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 407.8 $[M+H]^+$.

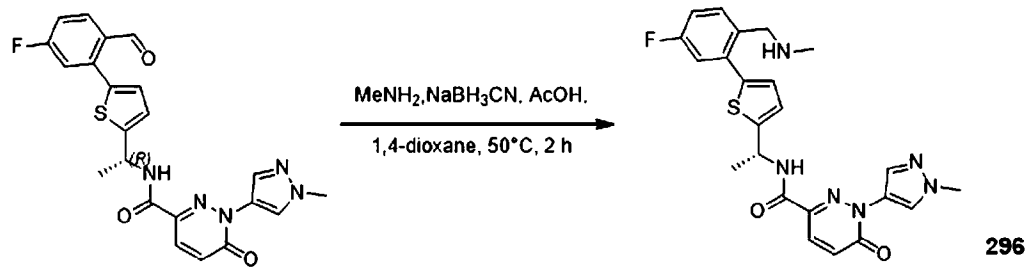
[1977] 단계 4: N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1978] 

[1979] 디옥산 (4 mL) 중의 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (60 mg, 146.96 umol), (5-플루오로-2-포르밀-페닐)보론산 (37.02 mg, 220.44 umol), 탄산칼륨 (50.78 mg, 367.40 umol), $Pd(PPh_3)_4$ (16.98 mg, 14.70 umol) 및 H_2O (0.4 mL) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 100° C에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 감압 여과하여 조생

성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피(48% EtOAc in PE)로 정제하여 N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (75 mg, 68.95% yield, 61% purity)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 452.0 $[M+H]^+$.

[1980] 단계 5: N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

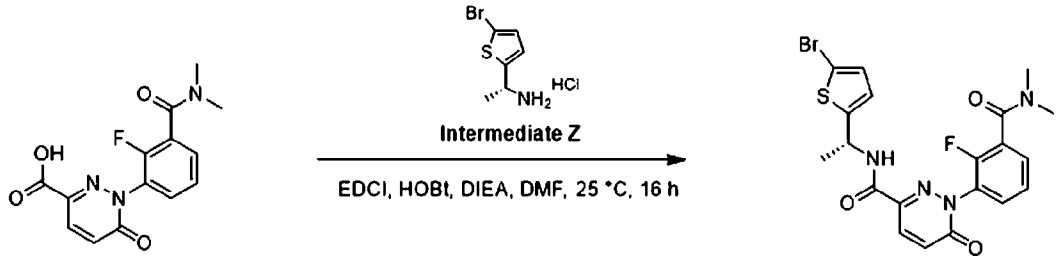
[1981] 

296

[1982] 디옥산 (3 mL) 중의 N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (75 mg, 166.12 umol), 메틸아민 (1.230 g, 11.88 mmol, 30% purity), AcOH (19.00 uL, 332.25 umol) 및 $NaBH_3CN$ (31.32 mg, 498.37 umol) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 50°C에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 prep-HPLC (column: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um;mobile phase: [water(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN];B%: 20%-60%,36min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 296의 화합물 (5.3 mg, 6.81% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 467.1 $[M+H]^+$.

[1983] **실시예 297: 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

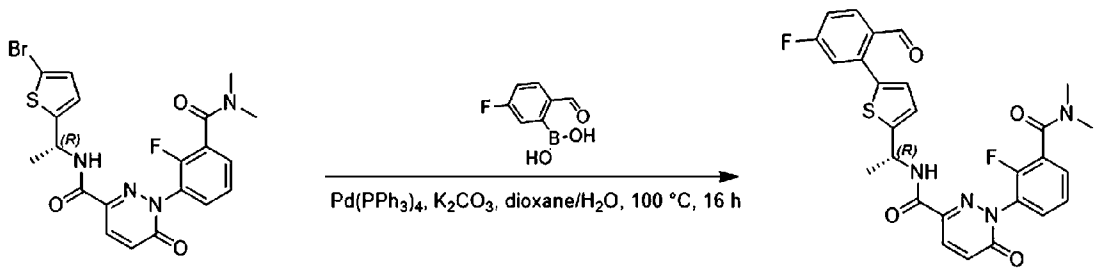
[1984] 단계 1: N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-[3- (디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1985] 

[1986] DMF (2 mL) 중의, 중간체 AC를 에스테르 가수분해하여 수득한 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (30 mg, 98.28 umol), 중간체 Z (23.84 mg, 98.28 umol), HOBt (26.56 mg, 196.55 umol), EDCI (37.68 mg, 196.55 umol) 및 DIEA (51.35 uL, 294.83 umol) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 25℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH in DCM)로 정제하여 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (42 mg, 66.70% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 515.0 $[M+Na]^+$, 494.8 $[M+H]^+$.

[1987] 단계 2: 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

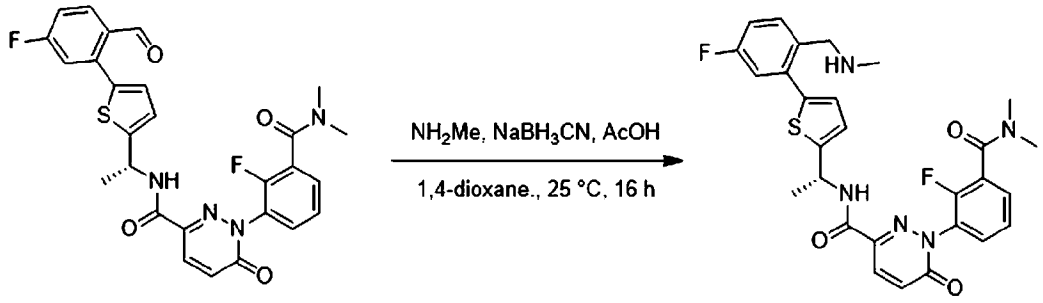
[1988]



[1989] 디옥산 (3 mL) 중의 N-[(1R)-1-(5-브로모-2-티에닐)에틸]- 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (42 mg, 85.13 umol), (5-플루오로-2-포르밀-페닐)보론산 (17.16 mg, 102.16 umol), $Pd(PPh_3)_4$ (9.84 mg, 8.51 umol), K_2CO_3 (29.41 mg, 212.83 umol), 물 (0.3 mL) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 100℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 여과하여 조생성물을 얻었다.이를 실리카 컬럼 크롬나토그래피로 정제하여 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 86.18% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 537.1 $[M+H]^+$).

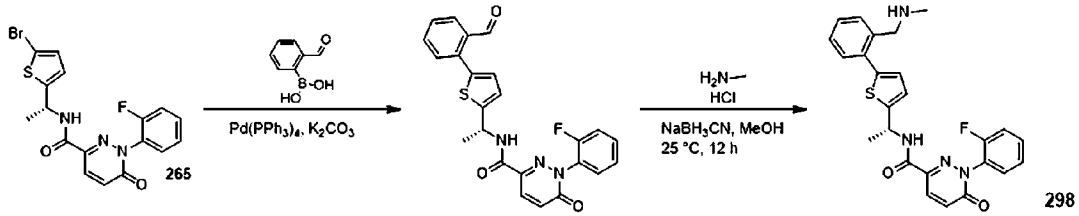
[1990] 단계 3: 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[1991]



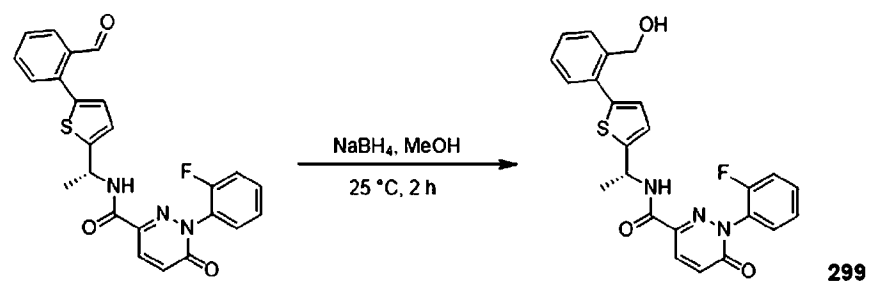
[1992] 디옥산 (2 mL) 중의 1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 93.19 umol), 메틸아민 (330 mg, 3.19 mmol, 30% purity), AcOH (10.66 uL, 186.38 umol) 및 $NaBH_3CN$ (17.57 mg, 279.56 umol) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 25°C에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH in DCM)로 정제하여 황색 오일 잔사를 얻고, prep-HPLC (column: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um; mobile phase: [water(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN];B%: 22%-62%,36min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 297의 화합물 (1.9 mg, 3.66% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 552.4 $[M+H]^+$.

[1993] **실시예 298: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1994] 

[1995] 실시예 265의 화합물을 출발물질로 하여 실시예 266과 동일한 방법으로 실시예 298의 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 463.3 $[M+H]^+$

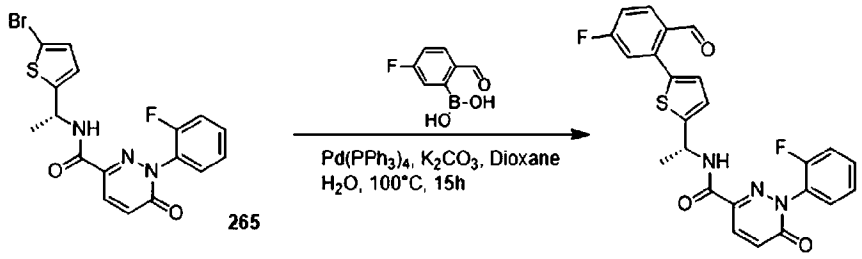
[1996] **실시예 299: 1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[5-[2-(하이드록시메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[1997] 

[1998] 실시예 298의 단계 2에서 수득된 화합물의 케톤기를 $NaBH_4$로 알콜로 환원시켜서 실시예 299의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 450.3 $[M+H]^+$

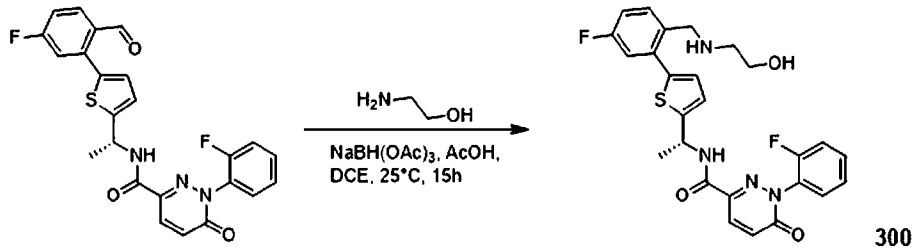
[1999] **실시예 300: N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-[(2-하이드록시에틸아미노)메틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2000] 단계 1: N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2001] 

[2002] 보론산 유도체를 변경하여 실시예 266ㄴ의 단계 1과 동일한 방법으로 N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드를 제조하였다.

[2003] 단계 2: N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-[(2-하이드록시에틸아미노)메틸]페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진 -3-카복사미드의 합성

[2004] 

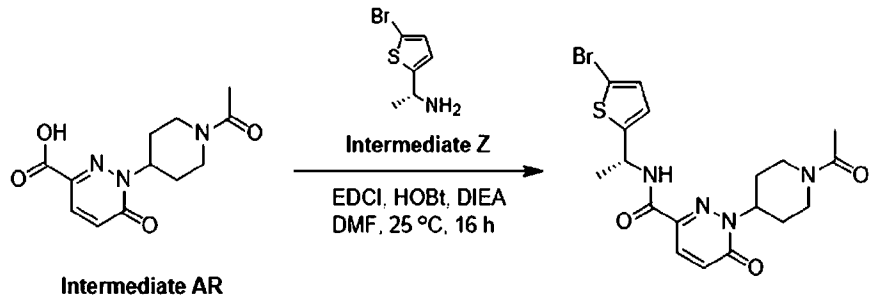
[2005] DCE(3 mL) 중 N-[(1R)-1-[5-(5-플루오로-2-포르밀-페닐)-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (56 mg, 120.31 umol) 및 2-아미노에탄올 (36.74 mg, 601.54 umol)의 용액에 을 AcOH (21.67 mg, 360.92 umol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25 ℃에서 30분 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$ (76.49 mg, 360.92 umol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, N_2 분위기 하에 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc(20mL X 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 7% MeOH)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 정제용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um; 이동상: [물(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN]; B%: 22%-62%, 36분)에 의해 정제하고, 대부

분의 MeCN을 감압하에 제거하였다. 잔류 용매를 동결건조에 의해 제거하여 실시예 300의 화합물 (1.6 mg, 2.60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (br t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 511.4 $[M+H]^+$.

[2006] 실시예 **301: 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2007] 단계 1: (R)-1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드의 합성

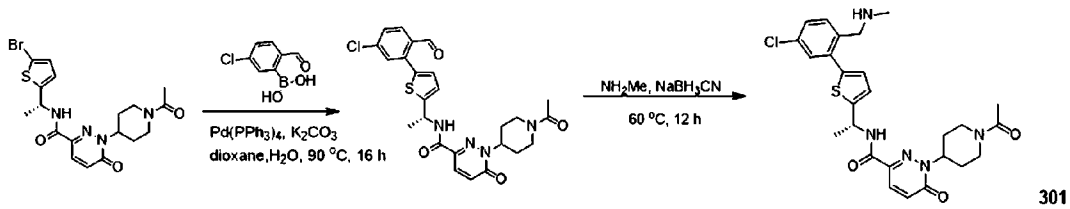
[2008]



[2009] 중간체 AR을 사용하여 실시예 265과 동일한 방법으로 (R)-1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-(1-(5-브로모티오펜-2-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복사미드를 제조하였다.

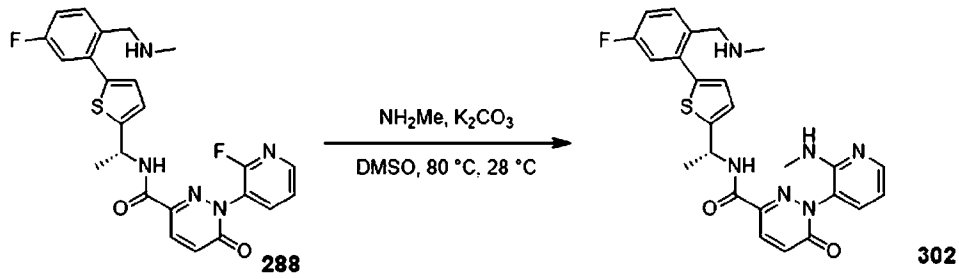
[2010] 단계 2 및 3: 1-(1-아세틸-4-피페리딜)-N-[(1R)-1-[5-[5-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카르복사미드의 합성

[2011]



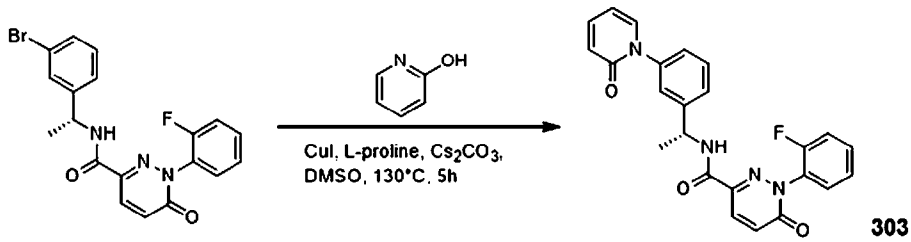
[2012] 실시예 266과 동일한 방법으로 실시예 301의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.52 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.86 (m, 2H), 5.82 - 5.71 (m, 1H), 5.60 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.12 (br dd, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.71 - 0.43 (m, 6H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), 0.22 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 528.3 $[M+H]^+$.

[2013] 실시예 **302: N-[(1R)-1-[5-[5-플루오로-2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티에닐]에틸]-1-[2-(메틸아미노)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2014] 

[2015] DMSO (2 mL) 중 실시예 288의 화합물 (25 mg, 51.92 μmoL), 메탄아민 (7.01 mg, 103.84 μmoL, HCl) 및 K_2CO_3 (14.35 mg, 103.84 μmoL)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 80°C에서 28 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH in DCM)로 정제하여 잔사를 얻었다. prep-HPLC (컬럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um;mobile phase: [물(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN];B%: 20%-60%,36min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 302의 화합물 (1.8 mg, 3.63 μmoL, 7.00% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.4, 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.34 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 493.4 $[M+H]^+$.

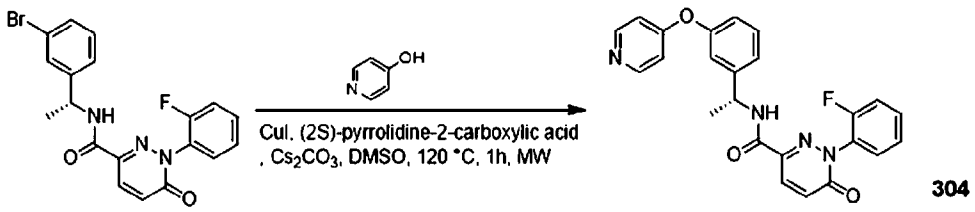
[2016] **실시예 303: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(2-옥소-1-피리딜)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드**

[2017] 

[2018] DMSO (2 mL) 중 N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 120.12 umol), 피리딘-2-올 (17.14 mg, 180.18 umol), CuI (4.58 mg, 24.02 umol), Cs_2CO_3 (117.41 mg, 360.37 umol) 및 (2S)-피롤리딘-2-카복실산 (2.77 mg, 24.02 umol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 130 °C에서 5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (15mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-TLC로 정제하여 (DCM: MeOH = 10:1) 조 생성물을

얻었다. 조 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [물(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN];B%: 20%-50%,14min)로 정제하고, 대부분의 MeCN를 감압 하에서 제거하였다. 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 303의 화합물 (2.6 mg, 4.97% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 2.0, 6.8, 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (dt, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (dt, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 5.21 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 431.3 $[M+H]^+$.

[2019] **실시예 304: 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(4-피리딜옥시)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드**

[2020] 

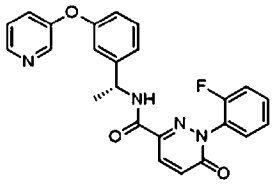
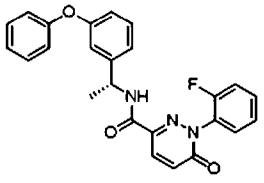
[2021] DMSO (2 mL) 중 N-[(1R)-1-(3-브로모페닐)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (50 mg, 120.12 umol) 및 피리딘-4-올 (17.14 mg, 180.18 umol)의 혼합물에 CuI (4.58 mg, 24.02 umol), Cs_2CO_3 (117.41 mg, 360.37 umol) 및 (2S)-피롤리딘-2-카복실산 (2.77 mg, 24.02 umol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 1 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um; mobile phase: [물 (NH3H2O +NH4HCO3)-ACN]; B%: 16%-46%, 11min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 304의 화합물 (3.3 mg, 6.38% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, *J* =7.2 Hz, 3 H) 5.20 (m, 1 H) 6.23 (m, 2 H) 7.18 (d, *J* =10.0 Hz, 1 H) 7.44 (m, 5 H) 7.58 (m, 2 H) 7.67 (td, *J* =7.6, 1.75 Hz, 1 H) 7.95 (m, 3 H) 8.94 (d, *J* =8.4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z = 431.2 $[M+1+H]^+$.

[2022] **실시예 305 및 306**

[2023] 실시예 304에서 알코올 유도체를 적절히 변경한 것을 제외하고, 실시예 304와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

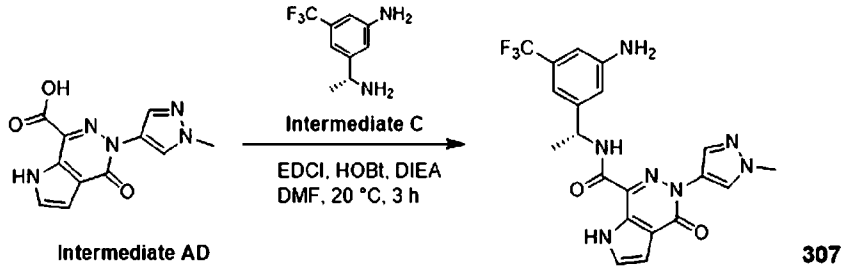
[2024] [표 18]

[2025]

No.	Structure/Name	Spectral Data
305	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-[3-(3-피리딜옥시)페닐]에틸]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (d, *J* =7.2 Hz, 3 H) 5.12 (quin, *J* =7.6 Hz, 1 H) 6.89 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.40 (m, 5 H) 7.58 (m, 1 H) 7.65 (t, *J* =7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J* =10.0 Hz, 1 H) 8.36 (s, 2 H) 8.92 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); LC/MS (ESI) m/z: 431.3 $[M+H]^+$
306	 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-N-[(1R)-1-(3-페녹시페닐)에틸]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (d, *J* =7.2 Hz, 3 H) 5.11 (quin, *J* =7.2 Hz, 1 H) 6.82 (dd, *J* =8.00, 1.75 Hz, 1 H) 6.98 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.15 (m, 3 H) 7.37 (m, 5 H) 7.58 (m, 1 H) 7.64 (br t, *J* =7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J* =10.0 Hz, 1 H) 8.91 (br d, *J* =8.4 Hz, 1 H); LC/MS (ESI) m/z: 430.3 $[M+H]^+$

[2026] 실시예 **307: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-5-(1-**메틸피라졸**-4-**일**)-4-**옥소**-1H-**피롤로**[2,3-**d]피리다진**-7-**카복사미드

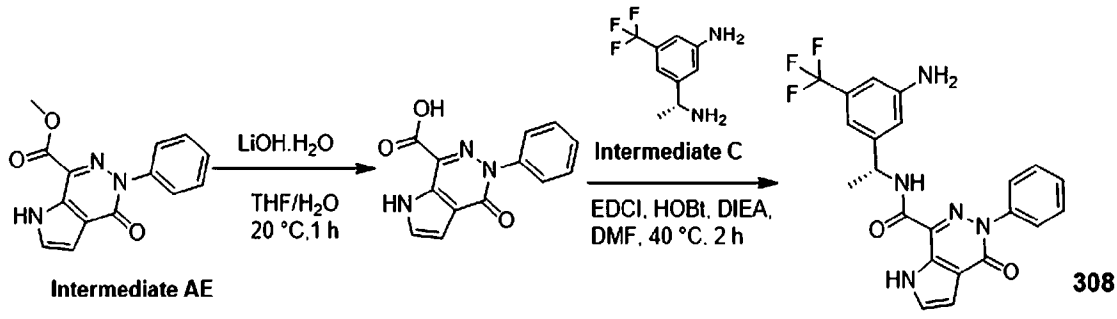
[2027]



[2028] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 307의 화합물 (1.7 mg, 2.47% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ= 12.13 (br s, 1H), 8.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 446.4 $[M+H]^+$.

[2029] 실시예 **308: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-4-**옥소**-5-**페닐**-1H-**피롤로**[2,3-**d]피리다진**-7-**카복사미드

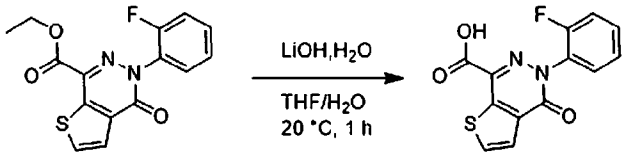
[2030]



[2031] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 308의 화합물 (10.4 mg, 24.05% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.08 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 442.3 $[M+H]^+$.

[2032] **실시예 309: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드**

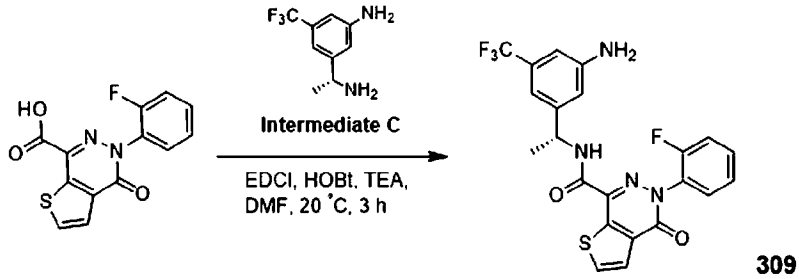
[2033] 단계 1: 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이에노[2,3-d]피리다진-7-카복실산의 합성

[2034] 

Intermediate AG-1

[2035] THF (2 mL)와 물 (1 mL) 중 중간체 AG-1 (30 mg, 94.24 μmol) 및 LiOH (11.28 mg, 471.22 μmol) 혼합물을 15 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염산 수용액을 사용하여 용액의 pH를 3-4로 조절한 후, EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이에노[2,3-d]피리다진-7-카복실산 (20 mg, 73.11% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 291.0 $[M+H]^+$.

[2036] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드의 합성

[2037] 

309

[2038] DMF (2 mL) 중 5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-사이에노[2,3-d]피리다진-7-카복실산 (20 mg, 68.90 μmol), 중간체 C (18.24 mg, 75.79 μmol) 용액에 TEA (20.92 mg, 206.70 μmol), EDCI (19.81 mg, 103.35 μmol) 및 HOBt (13.96 mg, 103.35 μmol)를 가한 반응 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 붓고 EtOAc (10 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(NH_3H_2O +NH_4HCO_3)-ACN];B%: 39%-69%,11min)로 정제하고, MeCN 용매를 감압 하에

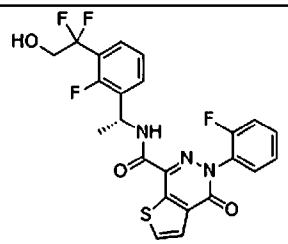
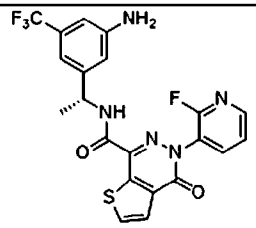
서 농축시킨 후 동결 건조하여 실시예 309의 화합물 (2.8 mg, 8.44% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.75-7.88 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.03-7.16 (m, 2H), 5.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.53-1.62 (m, 3H); MS (ESI) m/z = 477.3 $[M+H]^+$.

[2039] 실시예 **310** 및 **311**

[2040] 실시예 309와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

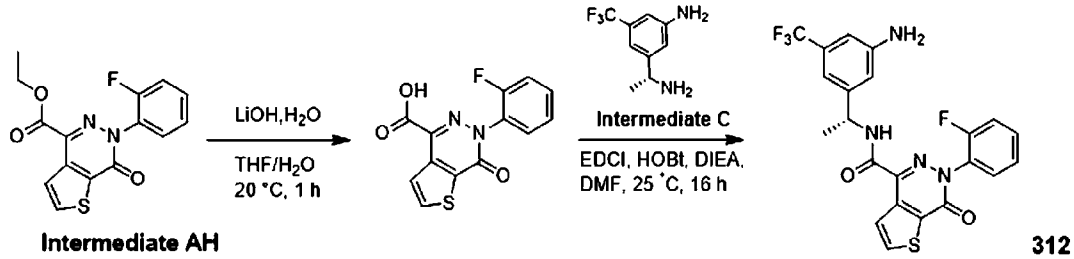
[2041] [표 19]

[2042]

No.	Structure/Name	Spectral Data
310	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-5-(2-플루오로페닐)-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.47 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 492.3 $[M+H]^+$
311	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(2-플루오로-3-피리딜)-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 478.3 $[M+H]^+$

[2043] 실시예 **312: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-6-(2-**플루오로페닐**)-7-**옥소-티에노**[2,3-**d]피리다진**-4-**카복사미드

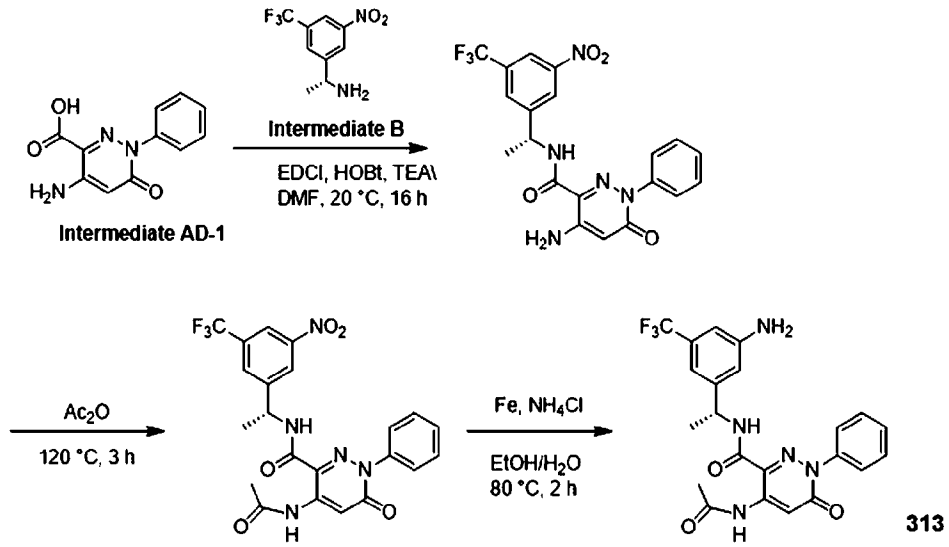
[2044]



Intermediate AH **312**

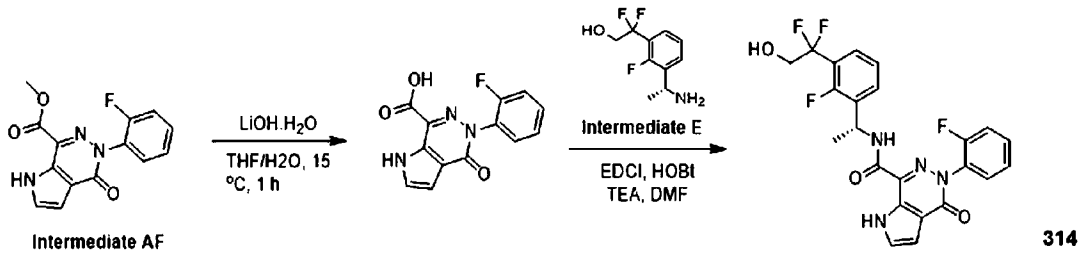
[2045] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 312의 화합물 (6.1 mg, 8.36% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 476.9 $[M+H]^+$.

[2046] 실시예 **313: 4**-아세트아미도-**N**-[(**1R**)-**1**-[**3**-아미노-**5**-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-**6**-옥소-**1**-페닐-피리다진-**3**-카복사미드

[2047] 

[2048] 실시예 113에 기재된 제조 방법을 단계 2, 단계 1 및 단계 3의 순서로 수행하여 실시예 313의 화합물 (8.4 mg, 16.75% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.41 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.06 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 460.3 $[M+H]^+$.

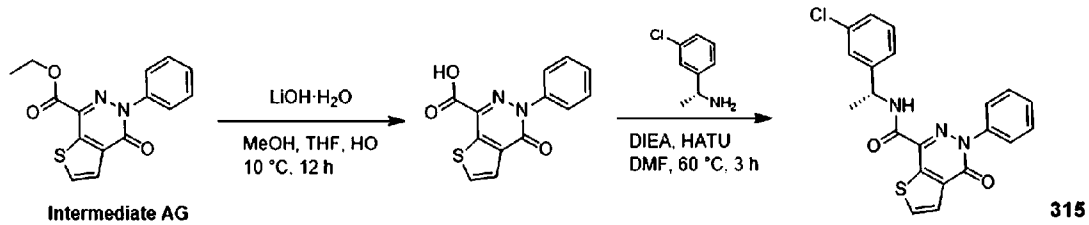
[2049] 실시예 **314: N**-[(**1R**)-**1**-[**3**-(**1,1**-디플루오로-**2**-하이드록시-에틸)-**2**-플루오로-페닐]에틸]-**5**-(**2**-플루오로페닐)-**4**-옥소-**1H**-피롤로[**2,3**-d]피리다진-**7**-카복사미드

[2050] 

[2051] 실시예 21의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 실시예 314의 화합물 (14.4 mg, 27.64% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (td, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 475.2 $[M+H]^+$.

[2052] 실시예 **315: N**-[(**1R**)-**1**-(**3**-클로로페닐)에틸]-**4**-옥소-**5**-페닐-티에노[**2,3**-d]피리다진-**7**-카복사미드

[2053]



Intermediate AG 315

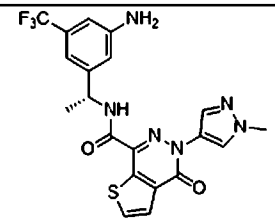
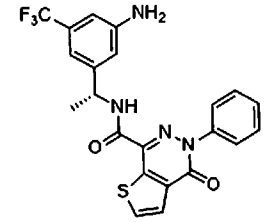
[2054] 실시예 17의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 실시예 315의 화합물 (6.3 mg, 7.75% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.37 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 410.1 $[M+H]^+$.

[2055] **실시예 316 및 317**

[2056] 제조예 33을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 적절한 중간체를 사용하여 실시예 315와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

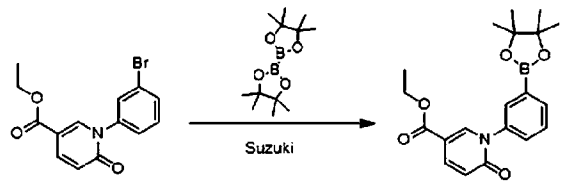
[2057] [표 20]

[2058]

No.	Structure/Name	Spectral Data
316	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 463.3 $[M+H]^+$
317	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-옥소-5-페닐-티에노[2,3-d]피리다진-7-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 3H),7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.10 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 459.3 $[M+H]^+$

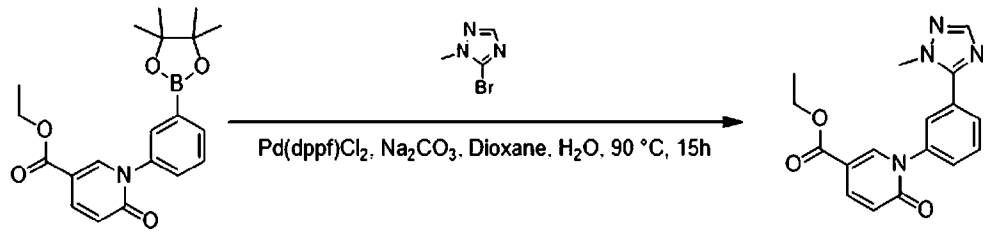
[2059] **실시예 318: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

[2060] 단계 1: 에틸 6-옥소-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[2061] 

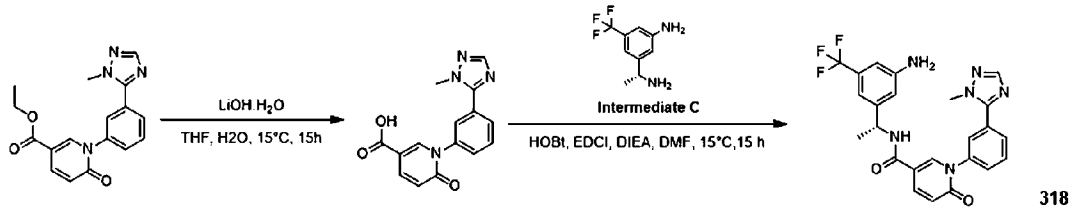
[2062] 실시예 109의 단계 1과 동일한 방법으로 에틸 6-옥소-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트를 수득하였다.

[2063] 단계 2: 에틸 1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[2064] 

[2065] 디옥산 (3 mL) 및 H_2O (0.75 mL) 중 에틸 6-옥소-1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘-3-카복실레이트 (100 mg, 270.84 umol) 및 5-브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸 (65.81 mg, 406.26 umol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (19.82 mg, 27.08 umol) 및 Na2CO3 (86.12 mg, 812.53 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (32% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 7.14% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 325.1 $[M+H]^+$.

[2066] 단계 3 및 4: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[2067] 

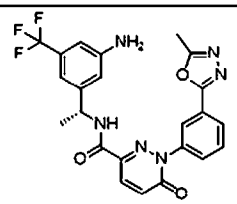
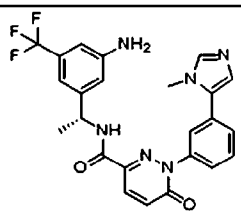
[2068] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 318의 화합물 (15.2 mg, 53.89% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 483.4 $[M+H]^+$.

[2069] 실시예 **319** 및 **320**

[2070] 실시예 318과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물들을 제조하였다.

[2071] [표 21]

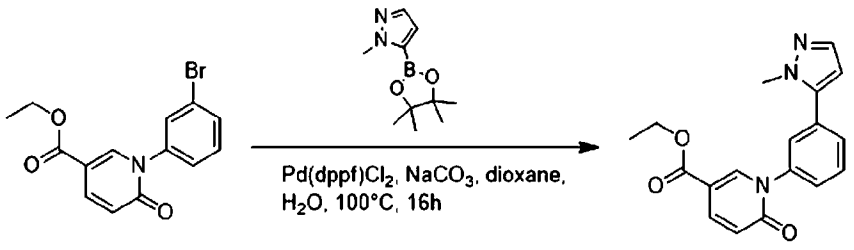
[2072]

No.	Structure/Name	Spectral Data
319	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.94 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.92 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 485.4 $[M+H]^+$
320	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸이미다졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.80 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 483.4 $[M+H]^+$

[2073] 실시예 **321: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸**)**페닐**]**에틸**]-1-[3-(2-**메틸피라졸**-3-**일**)**페닐**]-6-**옥소**-**피리딘**-3-**카복사미드

[2074] 단계 1: 에틸 1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복실레이트의 합성

[2075]



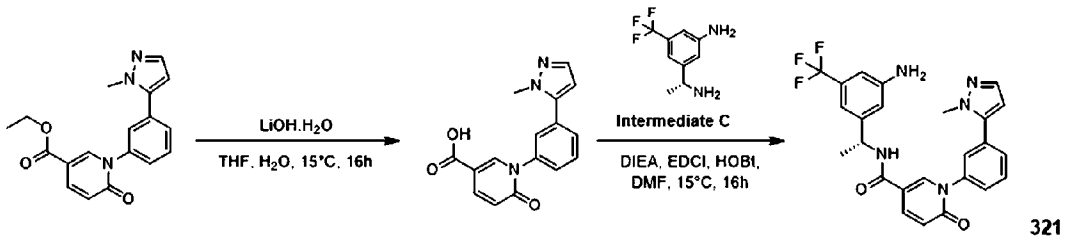
Intermediate K-1

[2076] 디옥산 (15 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 중간체 K-1 (800 mg, 2.48 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (775.03 mg, 3.72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (181.70 mg, 248.33 umol, 0.1*eq*) 및 Na_2CO_3 (789.60 mg, 7.45 mmol)의 혼합물 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)에 붓고 EtOAc (40 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (35% EtOAc in PE)로 정제하여 에틸 1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-

옥소-피리딘-3-카복실레이트 (710 mg, 71.84% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 324.0 $[M+H]^+$.

[2077] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

[2078]

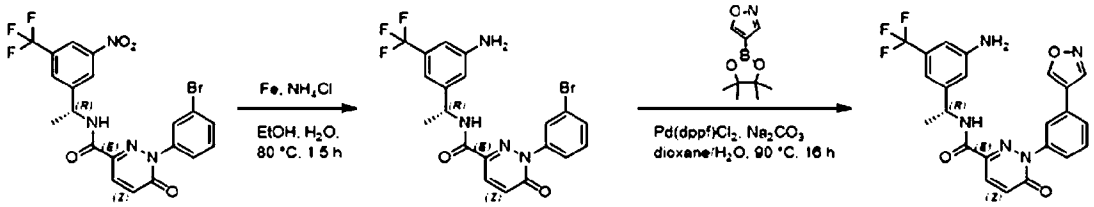


321

[2079] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 321의 화합물 (15.2 mg, 31.03% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 482.4 $[M+H]^+$.

[2080] **실시예 322: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-이속사졸-4-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2081]



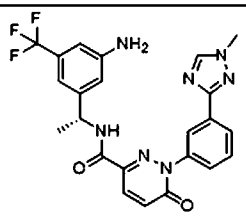
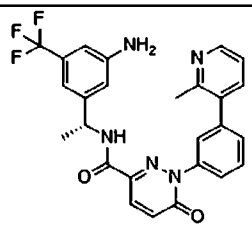
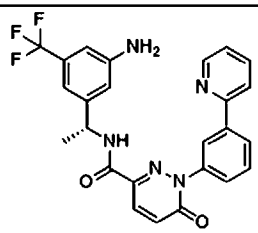
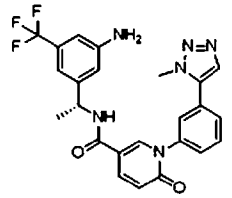
[2082] (R)-1-(3-브로모페닐)-N-(1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드를 출발물질로 하여 실시예 16의 단계 2 및 실시예 321의 단계 1과 동일한 반응을 진행시켜 실시예 322의 화합물 (2.7 mg, 5.33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.52 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 407.3 $[M+H]^+$.

[2083] **실시예 323 내지 346**

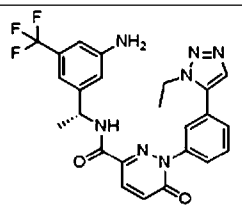
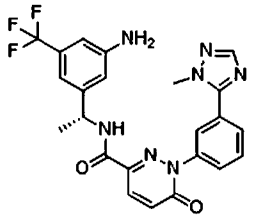
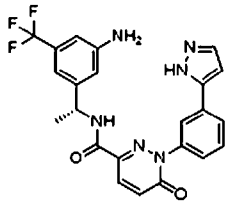
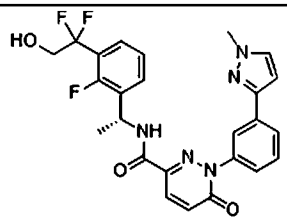
[2084] 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 321과 동일한 방법으로 실시예 323 내지 341의 화합물을 제조하였다.

[2085] [표 22]

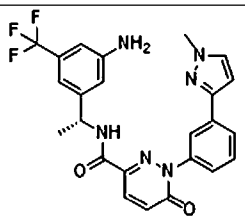
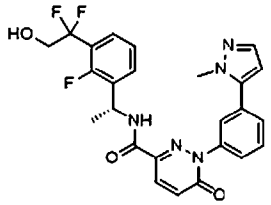
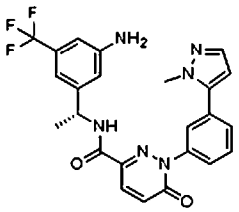
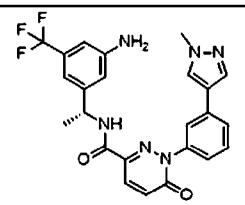
[2086]

No.	Structure/Name	Spectral Data
323	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (td, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.16 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 [M+H]$^+$
324	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-3-피리딜)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (br s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.48 (m, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 494.4 [M+H]$^+$
325	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(2-피리딜)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (td, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.4 [M+H]$^+$
326	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.59 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.01 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.39 (br d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H]$^+$

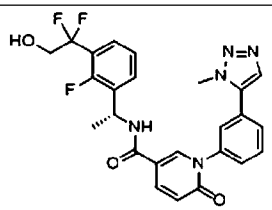
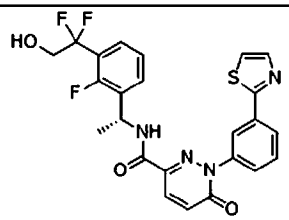
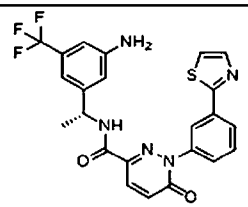
[2087]

327	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-에틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 $[M+H]^+$
328	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H),7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 $[M+H]^+$
329	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(1H-피라졸-5-일)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 (br s, 1H), 8.89 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 1.44 (br d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 469.3 $[M+H]^+$
330	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.64 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (br s, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.3 $[M+H]^+$

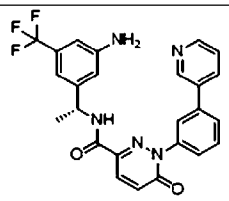
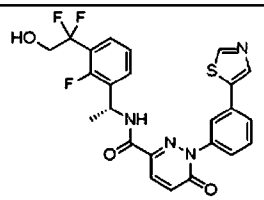
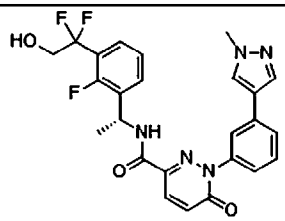
[2088]

331	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H]$^+$
332	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91 - 5.61 (m, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.3 [M+H]$^+$
333	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (td, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H]$^+$
334	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s,1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H]$^+$

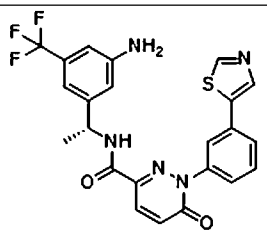
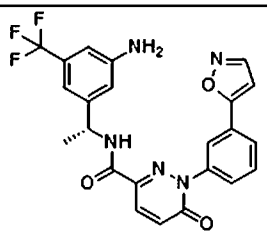
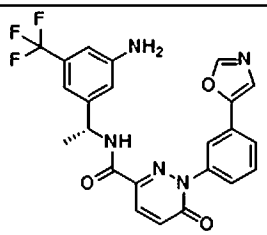
[2089]

335	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H]$^+$
336	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-2-일페닐)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 2.0Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H),7.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 501.3 [M+H]$^+$
337	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-2-일페닐)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.17 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 486.3 [M+H]$^+$

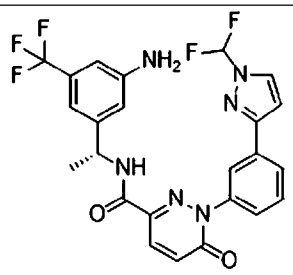
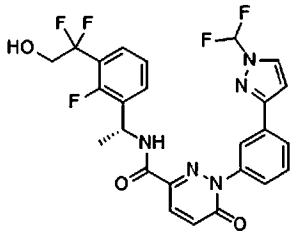
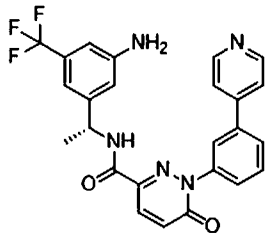
[2090]

338	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(3-피리딜)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 480.4 $[M+H]^+$
339	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-5-일페닐)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.90 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 - 5.37 (m, 1H),4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 501.3 $[M+H]^+$
340	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 $[M+H]^+$

[2091]

341	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-(3-티아졸-5-일페닐)피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.0, 3.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 5.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 486.3 [M+H]$^+$
342	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-이속사졸-5-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 470.3 [M+H]$^+$
343	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-옥사졸-5-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 470.3 [M+H]$^+$

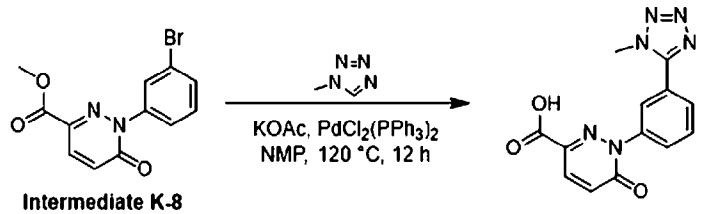
[2092]

344	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-[1-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (d, J =7.2 Hz, 3 H) 5.04 (quin, J =7.2 Hz, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 6.80 (br d, J =15.2 Hz, 2 H) 7.10 (d, J =2.8 Hz, 1 H) 7.17 (d, J =10.0 Hz, 1 H) 7.66 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.92 (d, J =10.0 Hz, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.34 (d, J =2.8 Hz, 1 H) 8.91 (d, J =8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 519.3 [M+H]$^+$
345	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-[1-(디플루오로메틸)피라졸-3-일]페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 (d, J =7.2 Hz, 3 H) 3.91 (br t, J =14.4 Hz, 2 H) 5.41 (quin, J =7.6 Hz, 1 H) 5.71 (m, 1 H) 7.12 (d, J =2.8 Hz, 1 H) 7.17 (d, J =10.0 Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 7.67 (m, 3 H) 7.73 (s, 1 H) 7.88 (d, J =4.0 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.00 (d, J =7.6 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.16 (d, J =1.6 Hz, 1 H) 8.35 (d, J =2.8 Hz, 1 H) 9.03 (d, J =8.00 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 534.3 [M+H]$^+$
346	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-(4-피리딜)페닐]피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (d, J=7.2 Hz, 3 H) 5.05 (q, J =7.2 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.81 (br d, J =14.0 Hz, 2 H) 7.18 (d, J =10.0 Hz, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 7.76 (m, 3 H) 7.92 (m, 2 H) 8.09 (t, J =2.0 Hz, 1 H) 8.67 (m, 2 H) 8.91 (d, J =8.4 Hz, 1 H) ; LC/MS (ESI) m/z: 535.4 [M+H]$^+$

[2093] 실시예 **347: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-[3-(1-**메틸테트라졸**-5-**일)페닐**]-6-**옥소-피리다진**-3-**카복사미드

[2094] 단계 1: 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[2095]



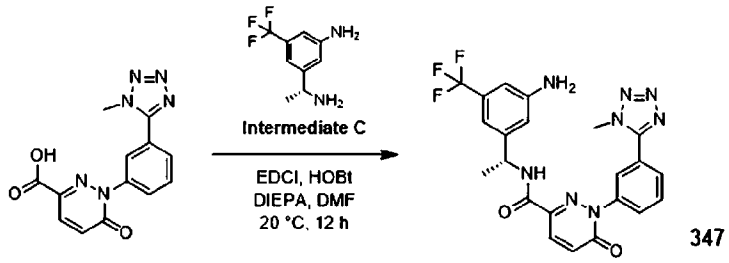
Intermediate K-8

[2096] NMP (3 mL) 중 중간체 K-8 (100 mg, 323.59 umol), 1-메틸테트라졸 (68.0 mg, 808.76 umol), KOAc (47.62 mg, 485.26 umol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (22.71 mg, 32.35 umol) 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 반응 혼합물을 120 °C에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 1N 염

산 수용액을 사용하여 용액의 pH를 3-4로 조절한 후, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. prep-HPLC (column: C18-6 100*30mm*5um; 이동상: [water(FA)-ACN]; B%: 0%-30%,15min)로 정제하고, MeCN 용매를 감압 하에서 농축시킨 후 동결 건조하여 잔류 유기용매를 완전히 제거하고 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (13 mg, 12.26% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 299.1 $[M+H]^+$.

[2097] 단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2098]



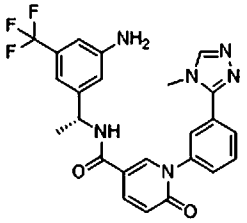
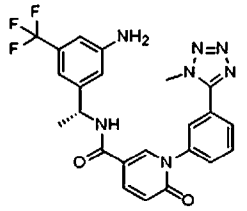
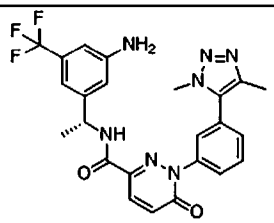
[2099] DMF (3 mL) 중 1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (13 mg, 43.59 umol), 중간체 C (10.49 mg, 43.59 umol) 용액에 DIEA (16.90 mg, 130.76 umol, 22.78 uL), EDCI (10.03 mg, 52.30 umol) 및 HOBt (7.07 mg, 52.30 umol)를 가한 반응 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH in DCM)와 prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um; 이동상: [water(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 18%-48%,10min)로 정제하고, MeCN 용매를 감압 하에서 농축시킨 후 동결 건조하여 실시예 347의 화합물 (3.6 mg, 17.05% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 -7.89 (m, 3H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 485.3 $[M+H]^+$.

[2100] **실시예 348 내지 350**

[2101] 실시예 347과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

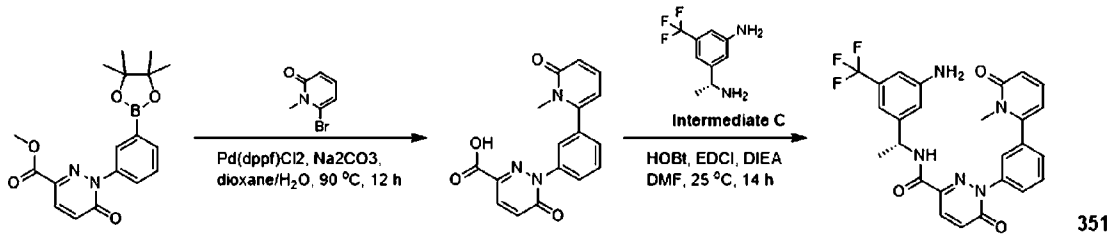
[2102] [표 23]

[2103]

No.	Structure/Name	Spectral Data
348	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 483.4 [M+H]$^+$
349	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(1-메틸테트라졸-5-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 3H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 484.4 [M+H]$^+$
350	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3,5-디메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H]$^+$

[2104] 실시예 **351: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸**)**페닐**]**에틸**]**-1-[3-(1-**메틸**-6-**옥소**-2-**피리딜**)**페닐**]**-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

[2105]



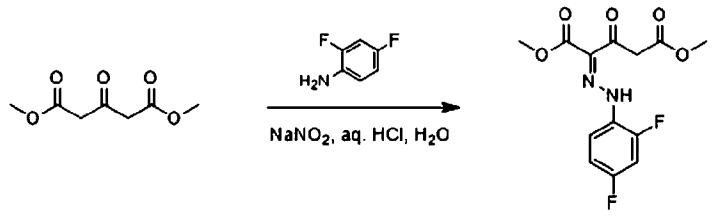
351

[2106] 실시예 318의 단계 2 및 4와 유사한 방법으로 실시예 351의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.95 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

6.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.31-3.32 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 510.2 $[M+H]^+$

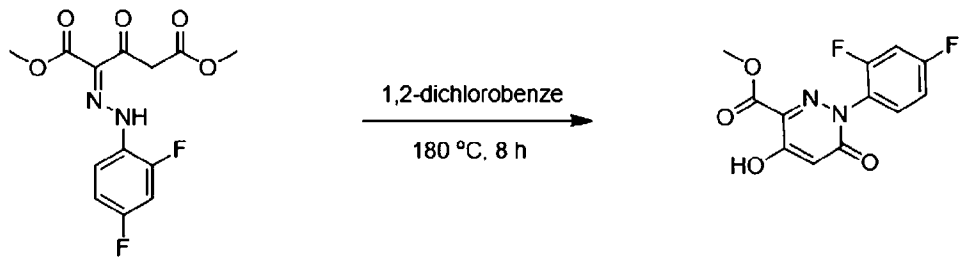
[2107] **실시예 352: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2108] 단계 1: 디메틸 (2E)-2-[(2,4-디플루오로페닐)하이드라조노]-3-옥소-글루타르산의 합성

[2109] 

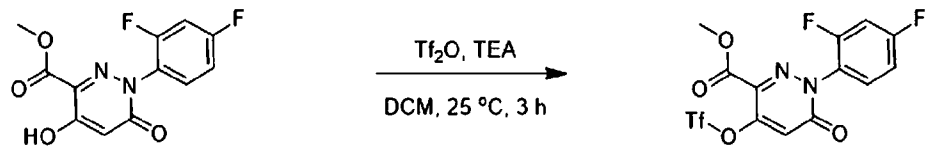
[2110] 물 (15 mL) 중의 $NaNO_2$ (1.38 g, 19.98 mmol) 용액에 10M HCl (10 mL)과 물 (20 mL) 혼합액 및 2,4-디플루오로아닐린 (2.58 g, 19.98 mmol)를 5 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOH (12 mL) 중의 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트 (3.48 g, 19.98 mmol, 2.88 mL) 와 물 (40 mL) 중의 NaOAc (12.00 g, 146.25 mmol) 혼합액에 붓는다. 혼합물을 25 ℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (80 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하였다. 황색 오일의 조생성물 디메틸 (2E)-2-[(2,4-디플루오로페닐)하이드라조노]-3-옥소-글루타르산 (6.2 g, 83.61% 수율)를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z = 315.0 $[M+H]^+$).

[2111] 단계 2: 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[2112] 

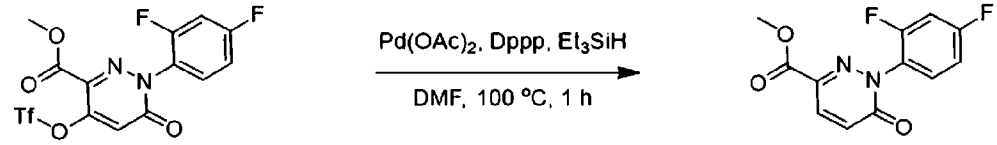
[2113] 1,2-디클로로벤젠 (62 mL) 중의 디메틸 (2E)-2-[(2,4-디플루오로페닐)하이드라조노]-3-옥소-글루타르산 (6.2 g, 19.73 mmol) 용액을 175 ℃에서 6시간 동안 공기 중에서 교반하였다. 반응물은 실리카 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (3.3 g, 59.01% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.21 (br s, 1H), 7.63 (dt, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.28 -7.23 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 282.9 $[M+H]^+$.

[2114] 단계 3: 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실산의 합성

[2115] 

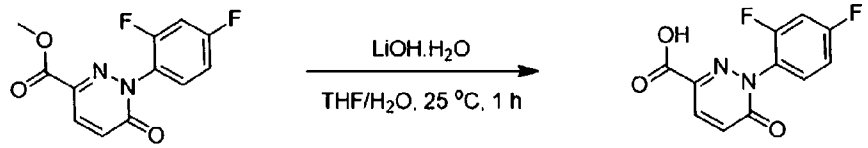
[2116] DCM (30 mL) 중의 To a solution of 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (500 mg, 1.77 mmol) 용액에 Tf_2O (1.25 g, 4.43 mmol, 730.84 uL)와 DCM (20 mL) 혼합액을 -70 °C에서 점적한 후 25°C에서 3시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실산 (600 mg, 76.04% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 414.9 $[M+H]^+$.

[2117] 단계 4: 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실산의 합성

[2118] 

[2119] DMF (3 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리다진-3-카복실산 (250 mg, 603.48 μmol), $Pd(OAc)_2$ (20.32 mg, 90.52 μmol), DPPP (74.67 mg, 181.05 μmol) 및 Et_3SiH (91.22 mg, 784.53 μmol, 125.31 μL) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 100°C에서 1시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실산 (70 mg, 39.83% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z = 247.0 $[M+H]^+$).

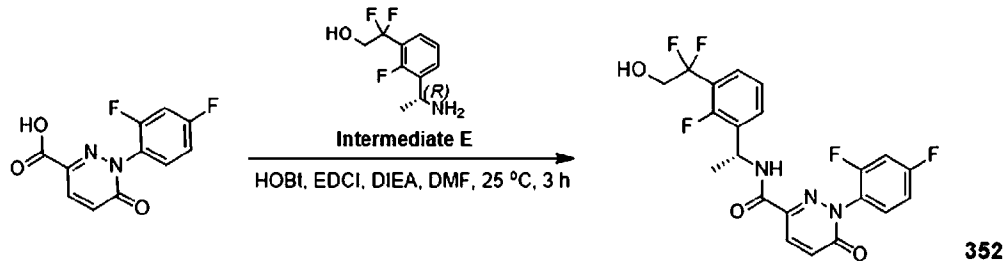
[2120] 단계 5: 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산

[2121] 

[2122] THF (2 mL)와 물 (1 mL) 중의 메틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소피리다진-3-카복실산 (70 mg, 262.96 μmol) , $LiOH·H_2O$ (33.10 mg, 788.88 μmol) 용액을 25 °C에서 1시간 동안 공기중에서 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 로 pH = 3-4로 조절하고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 백색 고체의 조생성물 1-(2,4-

디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (60 mg, 77.10% 수율)을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z = 253 $[M+H]^+$.

[2123] 단계 6: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드

[2124] 

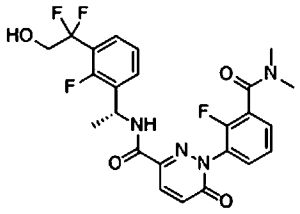
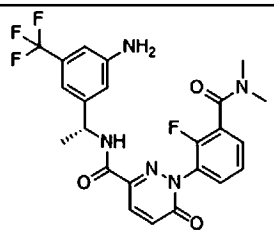
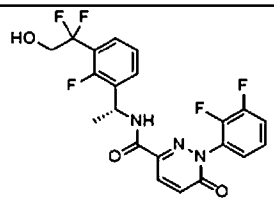
[2125] DMF (2 mL) 중의 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (30 mg, 118.97 μmol), 중간체 E (31.29 mg, 122.40 μmol, HCl), EDCI (45.61 mg, 237.93 μmol), HOBt (32.15 mg, 237.93 μmol) 및 DIEA (46.13 mg, 356.90 μmol, 62.17 μL) 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후 25°C에서 3시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mLX3)로 추출하였다. 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 감압 여과하여 조생성물을 얻었다. 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc in PE)로 정제하여 잔사를 얻고, prep-HPLC (column: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [water(NH3H2O+NH4HCO3)-ACN];B%: 28%-58%,11min)로 정제하였다. 대부분의 CH_3CN를 감압 하에서 제거하고, 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 352의 화합물 (3.4 mg, 6.21% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 454.1 $[M+H]^+$.

[2126] **실시예 353 내지 362**

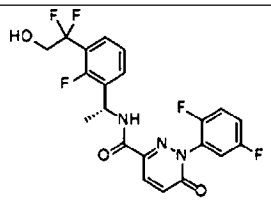
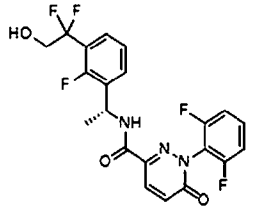
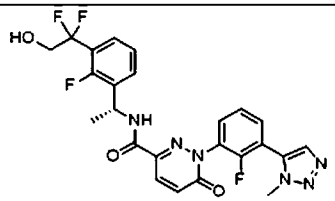
[2127] 제조예 8의 단계 1, 2 및 3과 제조예 29의 단계 2를 기초로 제조된 목적 화합물의 구조와 상응하는 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 352와 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

[2128] [표 24]

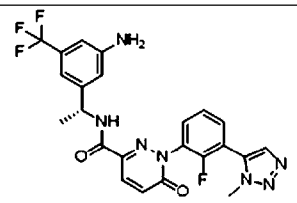
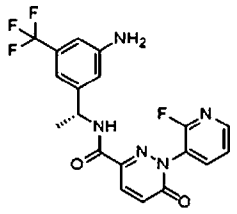
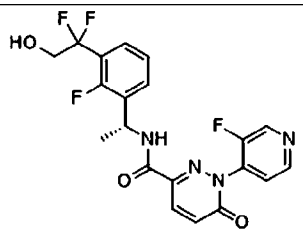
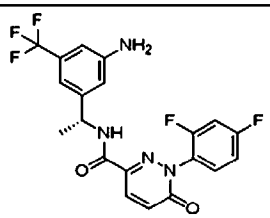
[2129]

No.	Structure/Name	Spectral Data
353	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 507.4 [M+H]$^+$.
354	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(디메틸카바모일)-2-플루오로-페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 492.3 [M+H]$^+$.
355	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,3-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J =10.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H) LC/MS (ESI) m/z: 454.3 [M+H]$^+$

[2130]

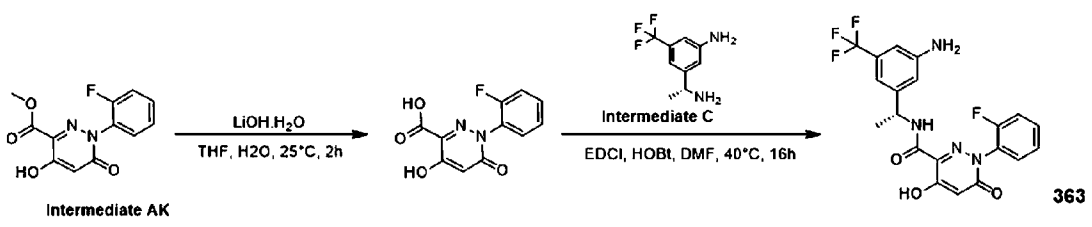
356	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,5-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 3.2, 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 5.6, 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 454.3 [M+H]$^+$
357	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J =10.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.60 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (br t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.39 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H) LC/MS (ESI) m/z: 454.3 [M+H]$^+$
358	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[2-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)) δ = 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 517.4 [M+H]$^+$

[2131]

359	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 502.4 [M+H]$^+$
360	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (ddd, J = 1.6, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 422.3 [M+H]$^+$
361	 N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(3-플루오로-4-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 437.3 [M+H]$^+$
362	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (br s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 439.3 [M+H]$^+$

[2132] 실시예 **363: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-(**트리플루오로메틸**)**페닐**]**에틸**]**-1-(2-**플루오로페닐**)-4-**하이드록시**-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

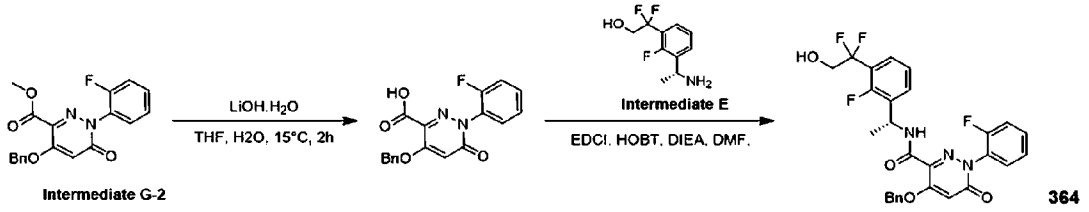
[2133]



[2134] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 363의 화합물 (1.5 mg, 2.81% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.46 - 11.56 (m, 1H), 10.28 - 9.58 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.78 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.77 - 5.37 (m, 2H), 5.01 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 437.1 $[M+H]^+$.

[2135] **실시예 364: 4-벤질옥시-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

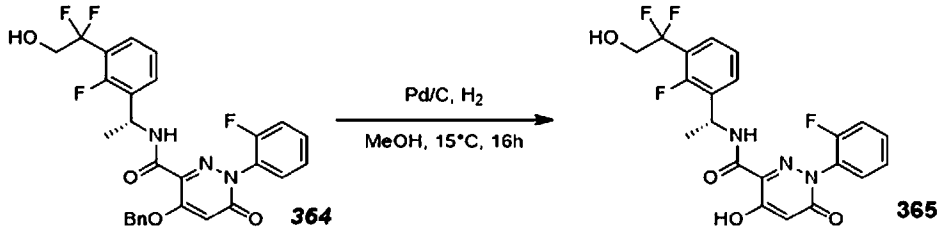
[2136]



[2137] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 364의 화합물 (2.4 mg, 3.02% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 9H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H),6.68 (s, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 3H), 3.89 (dt, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 542.4 $[M+H]^+$.

[2138] **실시예 365: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

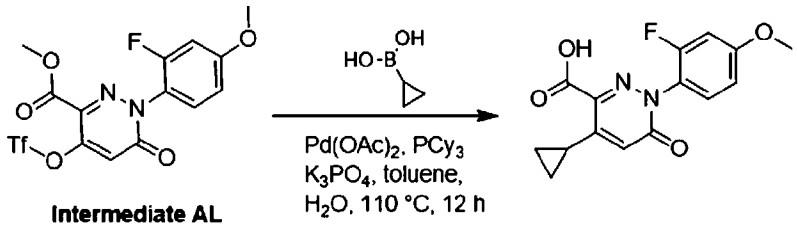
[2139]



[2140] 실시예 364의 화합물을 제조예 3과 동일한 방식으로 반응시켜서 실시예 365의 화합물 (6.1 mg, 24.27% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.66 - 12.16 (m, 1H), 9.50 (br s, 1H), 7.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.71 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 5.2, 14.2 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 452.3 $[M+H]^+$.

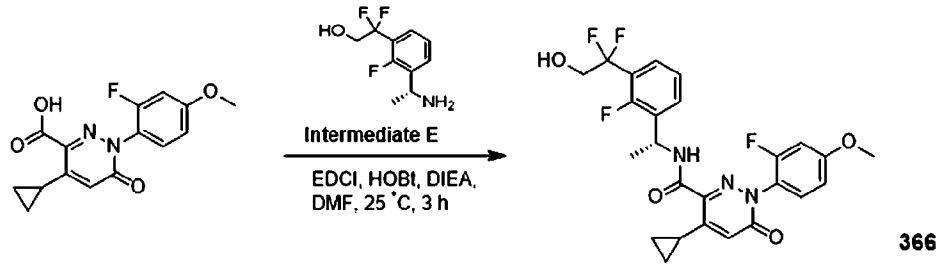
[2141] **실시예 366: 4-사이클로프로필-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소피리다진-3-카복사미드**

[2142] 단계 1: 4-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산의 합성

[2143] 

[2144] 톨루엔 (4 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 중간체 AL (300 mg, 703.74 μmol), 사이클로프로필보론산 (120.90 mg, 1.41 mmol), $Pd(OAc)_2$ (23.70 mg, 105.56 μmol), K_3PO_4 (746.90 mg, 3.52 mmol) 및 $P(Cy)_3$ (59.20 mg, 211.12 umol, 68.44 μL)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 모아서 버리고, 수층을 1 N aq. HCl로 pH = 3-4로 조절한 후, EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 황색 고체의 4-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실산 (조생성물, 200 mg, 79.31% 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z = 304.9 $[M+H]^+$.

[2145] 단계 2: 4-사이클로프로필-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소피리다진-3-카복사미드의 합성

[2146] 

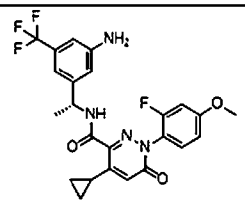
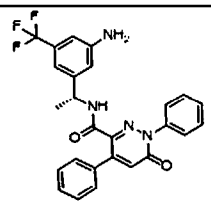
[2147] 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 366의 화합물 (6 mg, 11.83% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H),7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.33 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (br t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 506.4 $[M+H]^+$.

[2148] **실시예 367 및 368**

[2149] 제조예 38을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 적절한 출발물질 및 중간체를 사용하여 실시예 366과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 수득하였다.

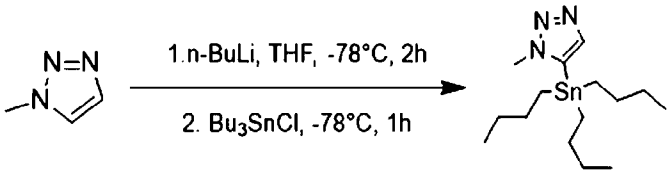
[2150] [표 25]

[2151]

No.	Structure/Name	Spectral Data
367	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-4-사이클로프로필-1-(2-플루오로-4-메톡시-페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.4, 12.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.97 (quin, J = 7.2 Hz,1H), 3.82 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 - 0.82 (m, 4H); LC/MS (ESI) m/z: 491.3 $[M+H]^+$
368	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1,4-디페닐-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H),7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.83 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 1.34(d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 479.3 $[M+H]^+$

[2152] 실시예 **369: N-[(1R)-1-[3-**아미노**-5-**(트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-[3-(3-**메틸트리아졸**-4-**일)페닐**]-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

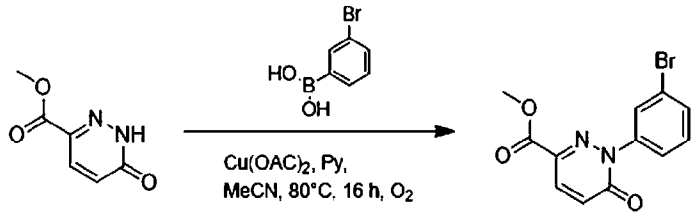
[2153] 단계 1: 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스탄난의 합성

[2154] 

[2155] THF (30 mL) 중의 1-메틸트리아졸 (3 g, 36.10 mmol) 용액을 -78 ℃로 냉각한 후 n-BuLi (2.5M, 899.66 μL)를 적가하고, 혼합물을 -78 ℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 트리부틸(클로로)스탄난 (16.94 g, 52.04 mmol, 14mL)을 적가하고, 생성된 혼합물을 N_2 대기하에 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0 ℃에서 반응 혼합물에 물을 천천히 적가하고 EtOAc로 추출한다(70 mLX3). 조합한 유기층을 염수로 세척하여(50X2 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 밝은 노란색 오일의 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스탄난(17.35 g, 34.97 mmol, 96.85% 수율) 조생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.58 (br s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 4H), 1.28 (br d, J = 7.2 Hz, 8H), 1.19 - 1.12 (m, 6H), 0.87 - 0.82 (m, 9H).

[2156] 단계 2: 메틸 1-(3-브로모페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[2157]

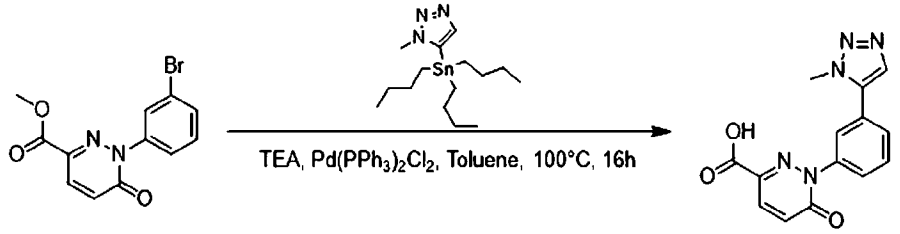


Intermediate K-8

[2158] 아세토니트릴 (200 mL) 중의 (3-브로모페닐)보론산 (15.64 g, 77.86 mmol), 메틸 6-옥소-1H-피리다진-3-카복실레이트 (10 g, 64.88 mmol), Cu(OAc)2 (3.54 g, 19.46 mmol) 및 Py (33.36 g, 421.74 mmol, 34.04 mL) 혼합물을 탈기시키고, O_2로 3회 퍼징한 후 O_2 대기하에 80 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (100 mL)에 붓고 EtOAc (100 mLX3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 100 mL 염수로 세척하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 농축하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% DCM)로 정제하여 메틸 1-(3-브로모페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (17.5 g, 51.96 mmol, 80.09% 수율)를 흰색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 310.8 $[M+H]^+$

[2159] 단계 3: 1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소피리다진-3-카르복실산의 합성

[2160]

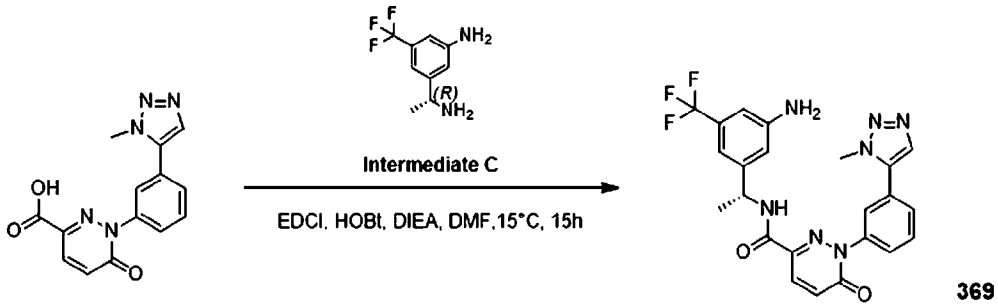


Intermediate K-8

[2161] 톨루엔 (100 mL) 중 중간체 K-8 (8.05 g, 26.04 mmol)에 트리부틸-(3-메틸트리아졸-4-일)스탄난 (14.54 g, 39.06 mmol), TEA (2.64 g, 26.04 mmol, 3.62 mL) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.83 g, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 100 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (100 mL X 4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL X 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH in DCM)로 정제하여 1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카르복실산 (2.96 g, 9.75 mmol, 37.45% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC/MS (ESI) m/z = 298.0 $[M+H]^+$

[2162] 단계 4: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2163]



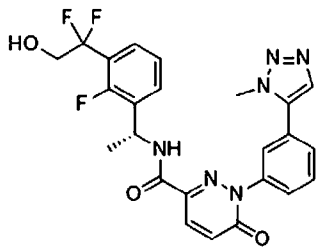
369

[2164] DMF (40 mL) 중의 1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카르복실산 (2.96 g, 9.96 mmol), 중간체 C (2.40 g, 9.96 mmol)의 용액에 EDCI (2.86 g, 14.94 mmol), DIEA (3.86 g, 29.87 mmol, 5.20 mL) 및 HOBt (2.02 g, 14.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 15 ℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증류수 (100 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL X 6)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (30 mL X 5)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 황색 오일 조생성물을 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (75% EtOAc in PE)로 정제하여 실시예 369의 화합물 (1.02 g, 21.19% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[2165] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m,1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z = 484.4 $[M+H]^+$.

[2166] **실시예 370: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2167]



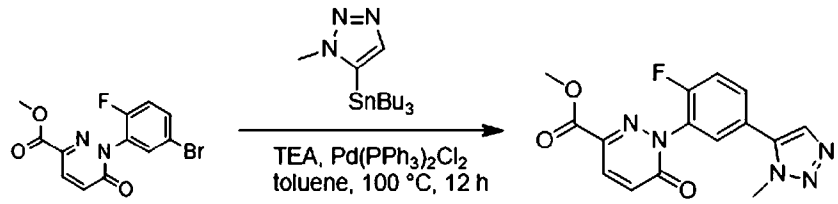
370

[2168] 중간체 E를 사용하여 실시예 369와 동일한 방법으로 실시예 370의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m,1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H),5.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 5.6, 14.0 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/z: 499.4 $[M+H]^+$.

[2169] **실시예 371: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2170] 단계 1: 메틸 1-(2-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[2171]

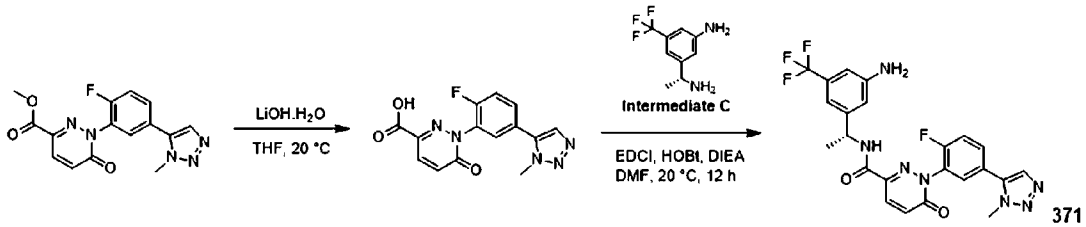


Intermediate K-21

[2172] 실시예 318의 단계 2에서 트리부틸스타닐 유도체를 중간체로 사용하고, 이에 따라서 시약 및 용매를 적절히 변경하여 메틸 1-(2-플루오로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 수득하였다.

[2173] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2174]

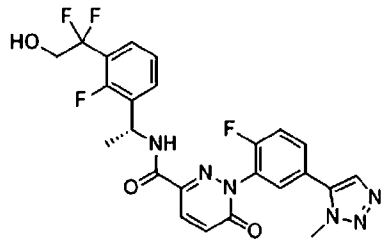


371

[2175] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 371의 화합물 (4.9 mg, 9.50 umol, 9.98% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.93 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 3H), 7.85 (td, *J* =2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* =9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* =10.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, *J* =12.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.03 (br t, *J* =7.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.42 (d, *J* =7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.4 [M+H]$^+$.

[2176] **실시예 372: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2177]



372

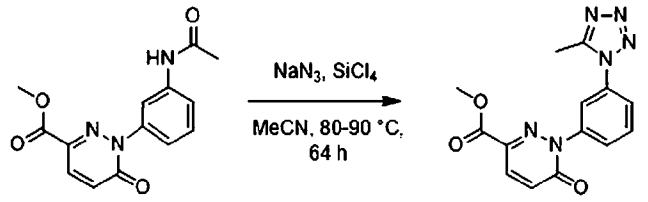
[2178] 중간체 C 대신에 중간체 E를 사용하여 실시예 371과 동일한 방법으로 실시예 372의 화합물 (12.2 mg, 20.26% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (br d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.95 (d, *J* =10.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (br t, *J* =6.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 5.71 (t, *J* =6.4 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* =7.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H),

3.91 (dt, *J* =6.4, 14.3 Hz, 2H), 1.46 (br d, *J* =7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 517.4 [M +H]$^+$).

[2179] 실시예 **373: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2180] 단계 1: 메틸 1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트의 합성

[2181]

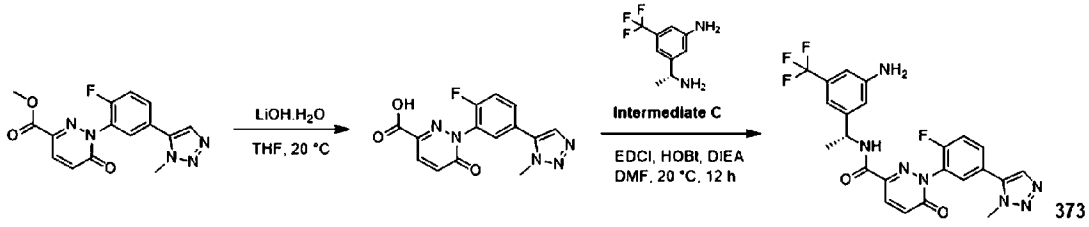


Intermediate K-4

[2182] 건조 아세토니트릴 (4 mL) 중 중간체 K-4 (200 mg, 696.21 umol), NaN_3 (400 mg, 6.15 mmol) 및 $SiCl_4$ (354.85 mg, 2.09 mmol, 239.77 uL)의 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후 혼합물을 90 ℃에서 30 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 수성층을 aq. NaOH로 pH = 11로 조절한 후, NaClO (10 mL)를 첨가하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (57% EtOAc in PE)로 정제하여 메틸 1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복실레이트 (120 mg, 30.62% 수율)를 황색 오일로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 312.9 [M+H]$^+$.

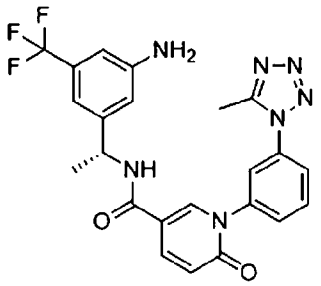
[2183] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[2-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2184]



[2185] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 373의 화합물 (9.6 mg, 12.27% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.04 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 485.1 [M+H]$^+$.

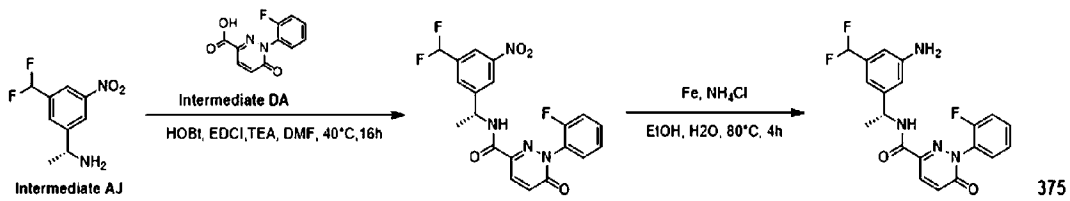
[2186] 실시예 **374: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸테트라졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

[2187] 

374

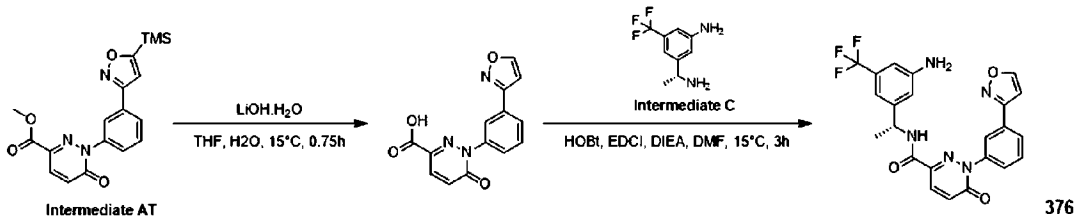
[2188] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발물질을 사용하여 실시예 373과 동일한 방법으로 실시예 374의 화합물 (23.7 mg, 53.11% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 484.4 $[M+H]^+$.

[2189] **실시예 375: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2190] 

[2191] 중간체 AJ 및 중간체 DA를 실시예 89의 단계 3 및 4와 동일한 방법으로 반응시켜서 실시예 375의 화합물 (11.9 mg, 30.97% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.00 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.41 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 403.1 $[M+H]^+$.

[2192] **실시예 376: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(3-이속사졸-3-일페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2193] 

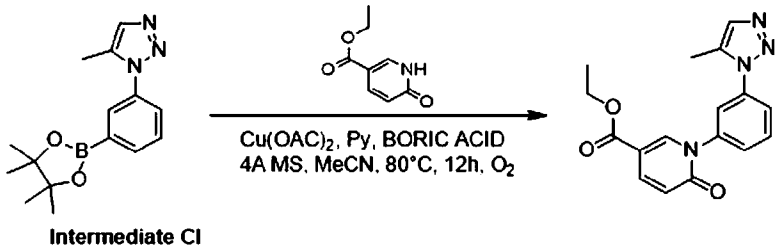
[2194] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 376의 화합물 (7.9 mg, 12.40% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (td, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.6 Hz,

1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 470.3 $[M+H]^+$.

[2195] **실시예 377: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드**

[2196] 단계 1: 에틸 1-(3-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트의 합성

[2197]

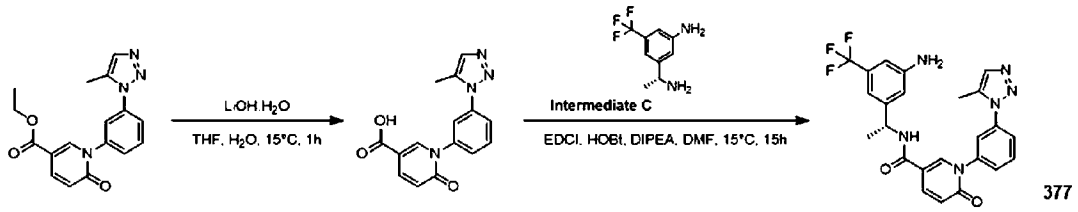


Intermediate CI

[2198] 실시예 21의 단계 1과 동일한 방법으로 에틸 1-(3-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트를 수득하였다.

[2199] 단계 2 및 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드의 합성

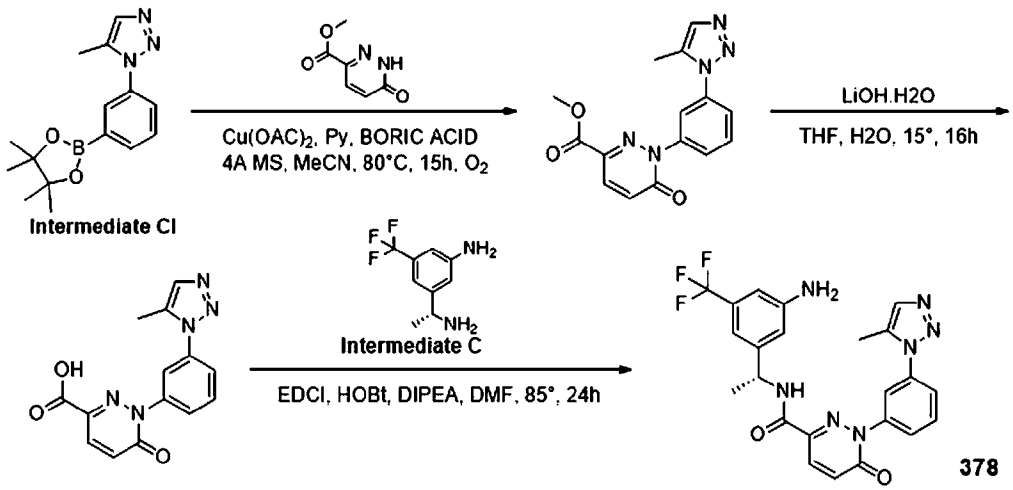
[2200]



377

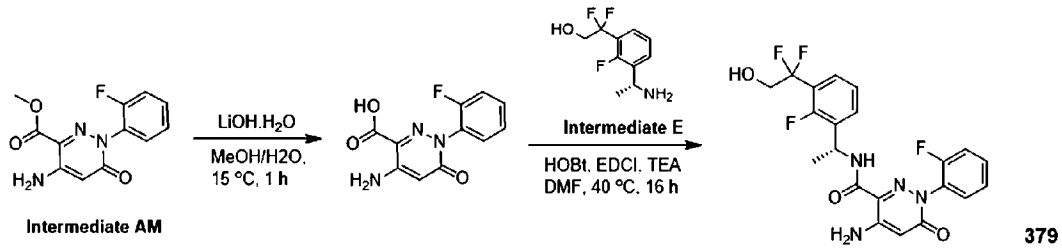
[2201] 실시예 76과 유사한 방법으로 실시예 377의 화합물 (7.7 mg, 11.82% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.02 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 483.4 $[M+H]^+$.

[2202] **실시예 378: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2203] 

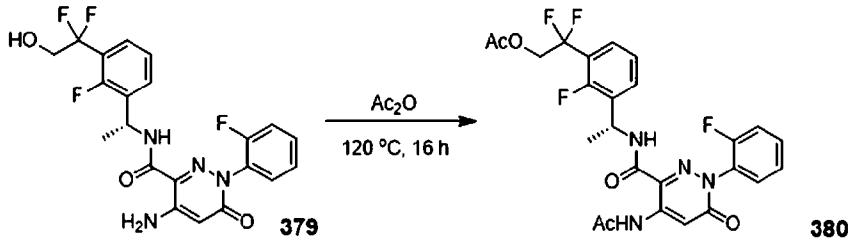
[2204] 단계 1에서 에틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복실레이트 대신에 메틸 6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복실레이트를 사용하여 실시예 377과 동일한 방법으로 실시예 378의 화합물 (11.1 mg, 22.75% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.04 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 484.4 $[M+H]^+$.

[2205] **실시예 379: 4-아미노-N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2206] 

[2207] 실시예 76과 유사한 방법으로 실시예 379의 화합물 (7.8 mg, 7.12% 5-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.19-7.30 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 5.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 451.1 $[M+H]^+$.

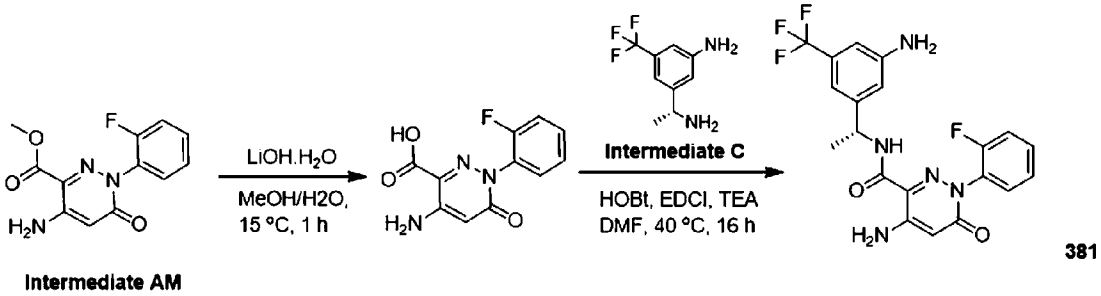
[2208] **실시예 380: [2-[3-[(1R)-1-[[4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카보닐]아미노]에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-디플루오로-에틸]아세테이트**

[2209] 

[2210] 실시예 379의 화합물 (76 mg, 168.74 μmol)의 Ac_2O (5 mL) 중의 혼합물을 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 중화시키고, EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 37%-67%,10min)로 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에서 농축시키고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 380의 화합물 (5.7 mg, 6.19% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.37 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.61-4.76 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 535.3 $[M+H]^+$.

[2211] **실시예 381: 4-아미노-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2212]

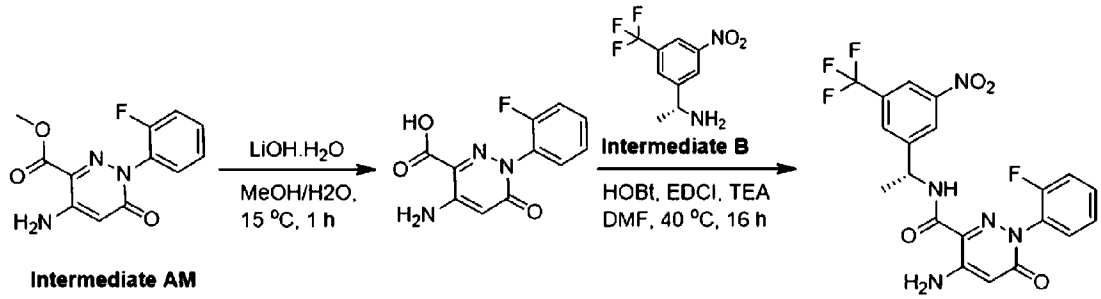


[2213] 중간체 E 대신에 중간체 C를 사용하여 실시예 379와 동일한 방법으로 실시예 381의 화합물 (12.8 mg, 18.13% 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.62 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.94-5.04 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.49 (m, 1H); MS (ESI) m/z = 436.3 $[M+H]^+$.

[2214] **실시예 382: 4-아세트아미도-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

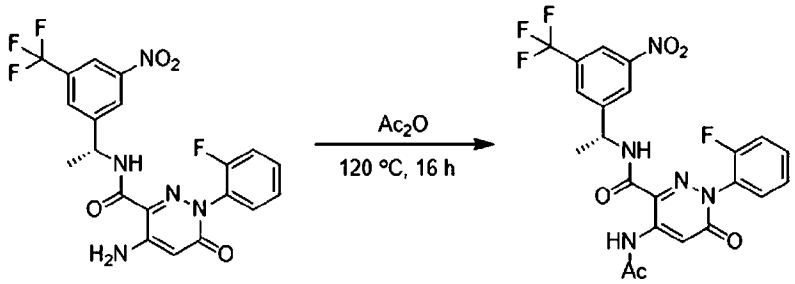
[2215] 단계 1 및 2: 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2216]



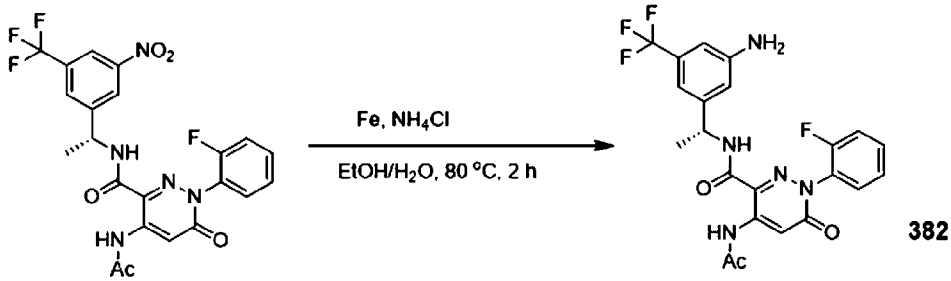
[2217] 중간체 E 대신에 중간체 B를 사용하여 실시예 379와 동일한 방법으로 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (36 mg, 13.46% 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 466.2 $[M+H]^+$.

[2218] 단계 3: 4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2219] 

[2220] Ac_2O (3 mL) 중 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (36 mg, 77.36 μmol)의 혼합물을 준비하고 혼합물을 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (조생성물, 45 mg)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 343.2 $[M+H]^+$.

[2221] 단계 4: 4-아세트아미도-N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

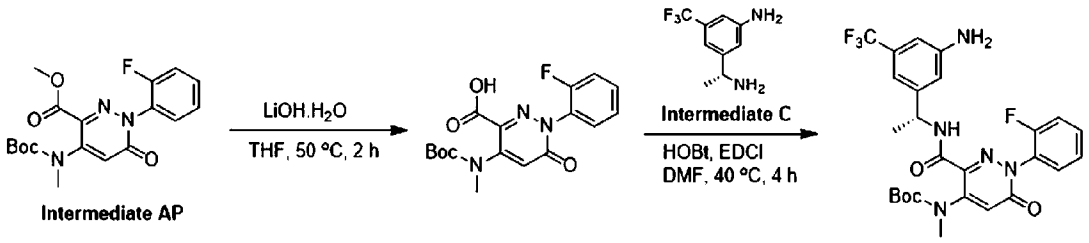
[2222] 

[2223] EtOH (2.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 4-아세트아미도-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (45 mg, 88.69 μmol), Fe (49.53 mg, 886.89 μmol) 및 NH_4Cl (47.44 mg, 886.89 μmol)의 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 조생성물을 여과하여 여액을 얻고 여액을 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 잔사를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex C18 75*30mm*3um;mobile phase: [물(NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN];B%: 30%-60%,14min)로 정제하였다. 원하는 부분을 감압 하에서 농축시키고 잔여 용매를 동결건조로 제거하여 실시예 382의 화합물 (6.2 mg, 20.73% 2-단계 수율)를 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.47 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 15.6

Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 478.2 $[M+H]^+$.

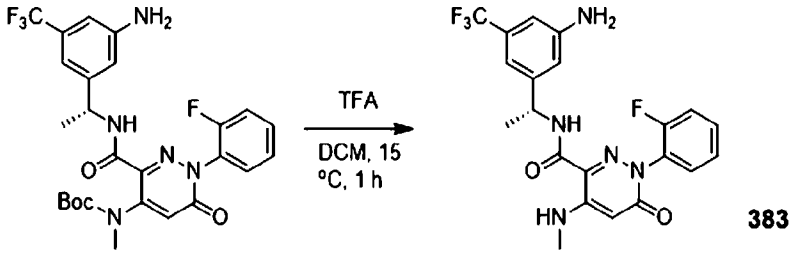
[2224] **실시예 383: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2225] 단계 1 및 2: tert-부틸 N-[3-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-4-일]-N-메틸-카바메이트의 합성

[2226] 

[2227] 실시예 76과 동일한 방법으로 tert-부틸 N-[3-[[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카바모일]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-피리다진-4-일]-N-메틸-카바메이트 (139 mg, 65.62% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 364.1 $[M+H]^+$.

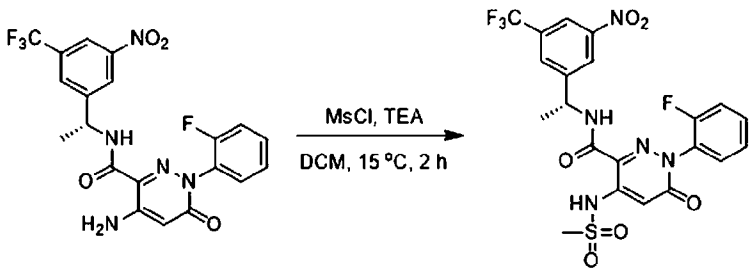
[2228] 단계 3: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2229] 

[2230] 실시예 79의 단계 5와 동일한 방법으로 실시예 383의 화합물 (21.3 mg, 18.00% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98-8.10 (m, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 450.2 $[M+H]^+$).

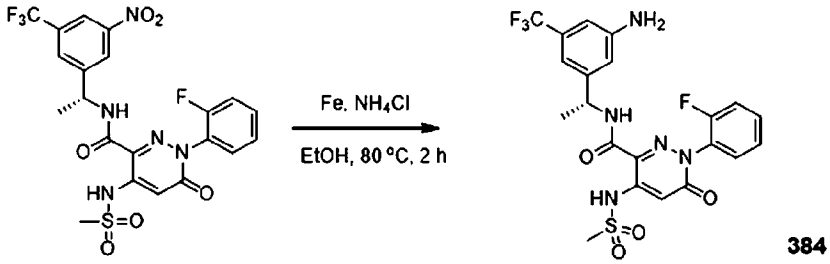
[2231] **실시예 384: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2232] 단계 1: 1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2233] 

[2234] 실시예 382의 단계 2에서 수득된 4-아미노-1-(2-플루오로페닐)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (35 mg, 75.21 μmol) 및 TEA (76.11 mg, 752.11 μmol)의 DCM (3 mL) 중의 혼합물에 MsCl (86.16 mg, 752.11 μmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 15 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (129.23 mg, 1.13 mmol) 및 DMAP (2.76 mg, 22.56 μmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 15 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL X 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-N-[(1R)-1-[3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (조생성물, 44 mg)를 황색 고체로 수득하였다. MS (ESI) m/z = 544.2 $[M+H]^+$.

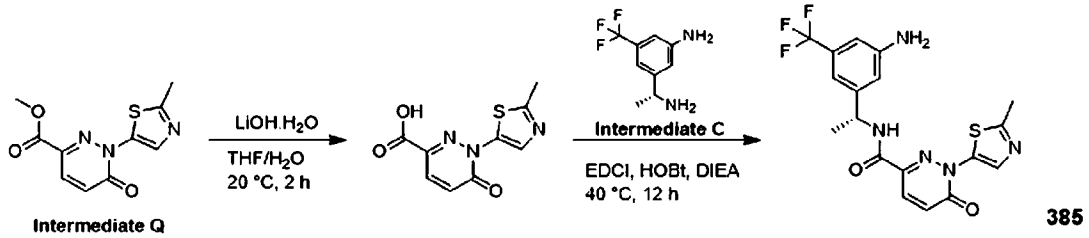
[2235] <u>단계 2: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-플루오로페닐)-4-(메탄설폰아미도)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성</u>

[2236] 

384

[2237] 실시예 382의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 384의 화합물 (4.3 mg, 10.02% 2-단계 수율)을 흰색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15-8.24 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H), 6.81-7.30 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 514.3 $[M+H]^+$.

[2238] **실시예 385: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메틸티아졸-5-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2239] 

Intermediate Q
385

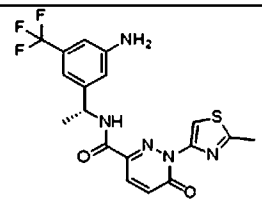
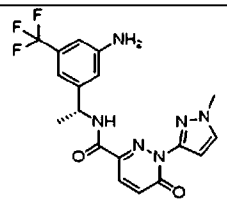
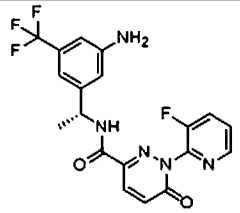
[2240] 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 385의 화합물(8.4 mg, 15.03 % 수율)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.3 $[M+H]^+$

[2241] **실시예 386 내지 388**

[2242] 제조예 7을 기초로 목적 화합물의 구조에 상응하는 출발 물질을 사용하여 실시예 385과 동일한 방법으로 하기 표의 화합물을 제조하였다.

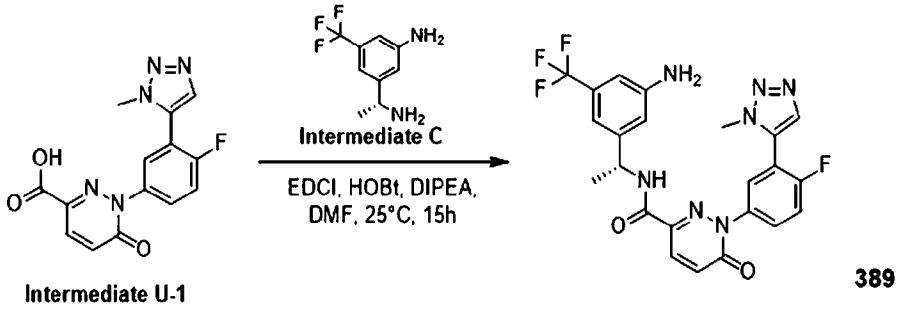
[2243] [표 26]

[2244]

No.	Structure/Name	Spectral Data
386	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메틸티아졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 424.3 $[M+H]^+$
387	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(1-메틸피라졸-3-일)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz,1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 407.3 $[M+H]^+$
388	 N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-(2-메틸티아졸-4-일)-6-옥소-피리다진-3-카르복사미드	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.02 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 422.2 $[M+H]^+$

[2245] **실시예 389: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[4-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

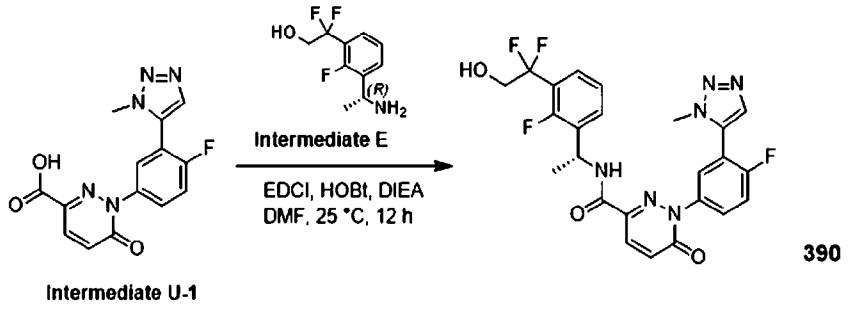
[2246]



[2247] 실시예 76의 단계 2와 유사한 방법으로 실시예 389의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.11 - 4.95 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.3 $[M+H]^+$.

[2248] **실시예 390: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[4-플루오로-3-(3-메틸트리아졸-4)-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

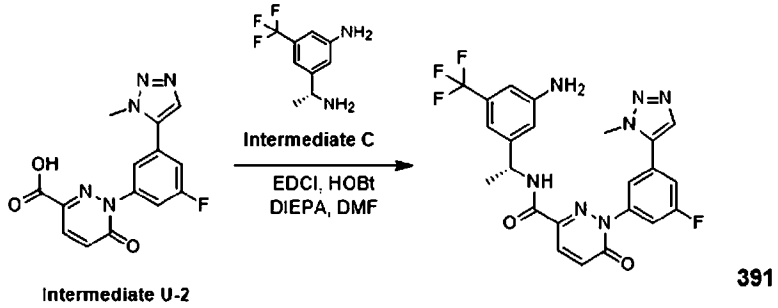
[2249]



[2250] 중간체 E를 사용하여 실시예 389와 동일한 방법으로 실시예 390의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.96 (ddd, J = 2.8, 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 5.2, 14.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 517.4 $[M+H]^+$.

[2251] **실시예 391: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[3-플루오로-5-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카르복사미드**

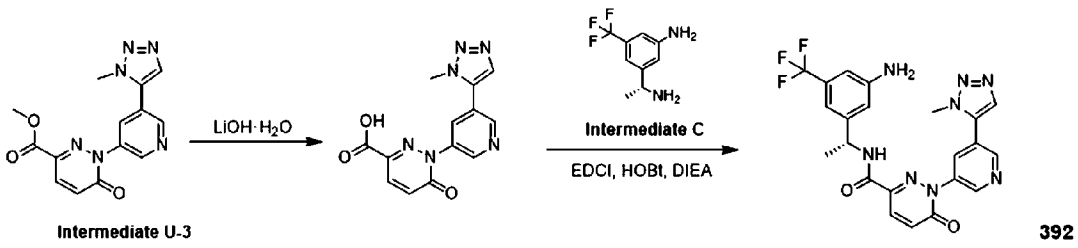
[2252]



[2253] 중간체 U-2를 사용하여 실시예 389와 동일한 방법으로 실시예 391의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.4 $[M+H]^+$.

[2254] 실시예 **392: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2255]

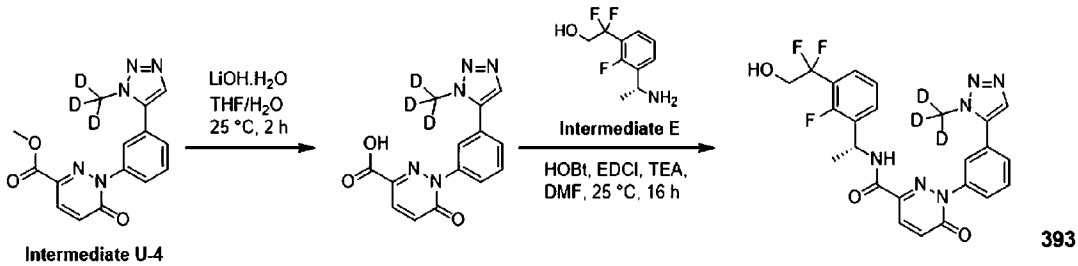


Intermediate U-3 392

[2256] 중간체 U-3 및 중간체 C를 사용하여 실시예 76과 동일한 방법으로 실시예 392의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4): δ = 9.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 485.4 $[M+H]^+$

[2257] 실시예 **393: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6-옥소-1-[3-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]페닐]피리다진-3-카복사미드**

[2258]

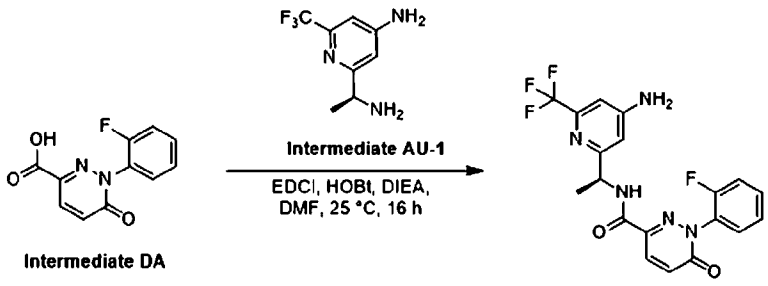


Intermediate U-4 393

[2259] 중간체 U-4 및 중간체 E를 사용하여 실시예 21의 단계 2 및 3과 동일한 방법으로 실시예 373의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 502.4 $[M+H]^+$.

[2260] 실시예 **394: N-[(1S)-1-[4-아미노-6-(트리플루오르메틸)-2-피리딜]에틸]-1-(2-플루오르페닐)-6-옥소-피리다진-3-타복사미드**

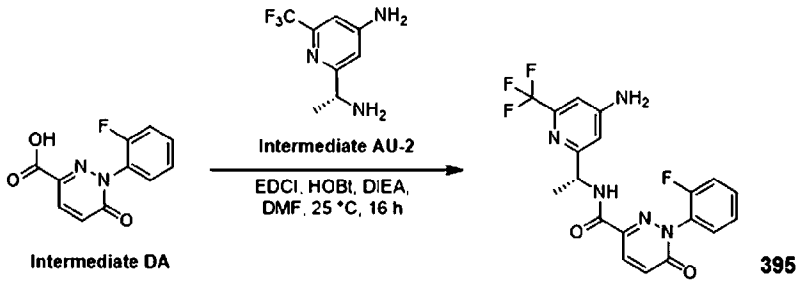
[2261]



[2262] 중간체 AU-1을 사용하여 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 394의 화합물 (11.5 mg, 8.2% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 422.2 $[M+H]^+$.

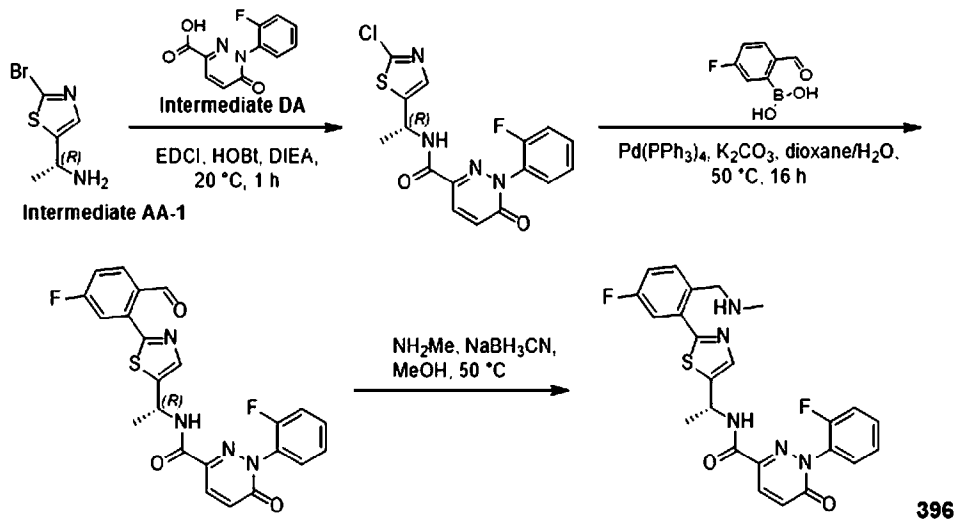
[2263] **실시예 395: N-[(1R)-1-[4-아미노-6-(트리플루오르메틸)-2-피리딜]에틸]-1-(2-플루오르페닐)-6-옥소-피리다진-3-타복사미드**

[2264]



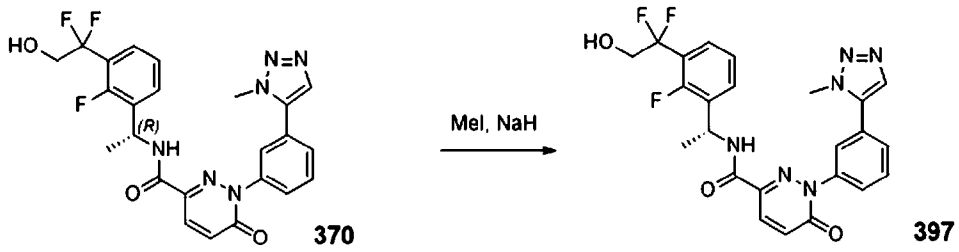
[2265] 중간체 AU-2를 사용하여 실시예 76의 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 395의 화합물 (6.27 mg, 17.9% 수율)을 무색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 422.2 $[M+H]^+$.

[2266] **실시예 396: N-[(1R)-1-[2-[5-플루오르-2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-5-일]에틸]-1-(2-플루오르페닐)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2267] 

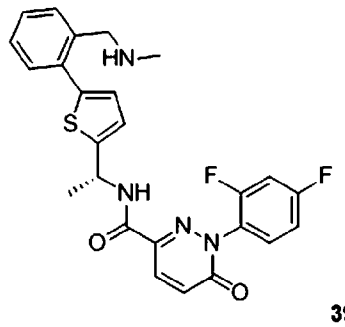
[2268] 실시예 76의 단계 1에서 수득된 1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실산 및 중간체 AA-1을 사용하여 실시예 132와 동일한 방법으로 실시예 396의 화합물 (7.49 mg, 58% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) m/z: 482.1 $[M+H]^+$.

[2269] **실시예 397: N-[(1R)-1-[3-(1,1-디플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[3-(3-메틸트리아졸-4-일)페닐]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2270] 

[2271] 실시예 370을 화합물을 이용해 실시예 242와 동일한 방법으로 실시예 397의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.63 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 513.4 $[M+H]^+$.

[2272] **실시예 398: (R)-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(1-(5-(2-((메틸아미노)메틸)페닐)티오페닐-2-일)에틸)-6-옥소-1,6-디하디로피리다진-3-카복사미드**

[2273] 

398

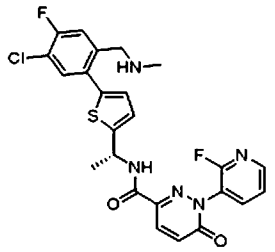
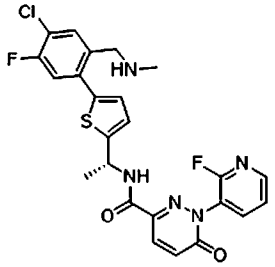
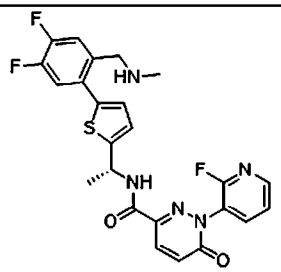
[2274] 실시예 352의 단계 5의 생성물과 (2-포밀페닐)보론산을 이용해 실시예 265와 266과 동일한 방법으로 실시예 398의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 481.4 $[M+H]^+$

[2275] **실시예 399 내지 415**

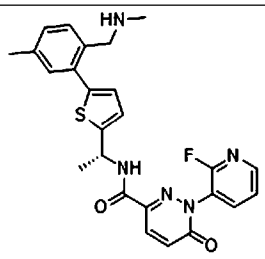
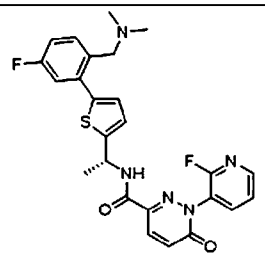
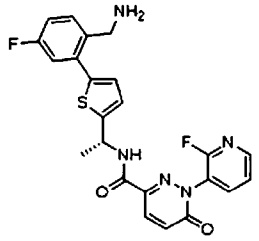
[2276] 실시예 398과 유사한 방법으로 하기 표의 화합물들을 제조하였다.

[2277] [표 27]

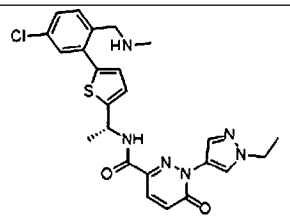
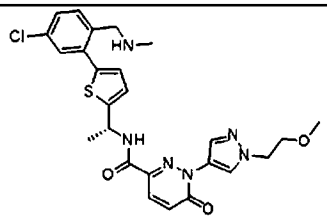
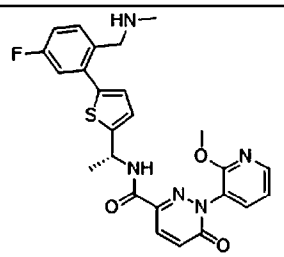
[2278]

No.	Structure/Name	Spectral Data
399	 N-[(1R)-1-(5-{5-클로로-4-플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 2.0, 7.6,9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.2, 5.6, 6.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 516.3 $[M+H]^+$
400	 N-[(1R)-1-(5-{4-클로로-5-플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.35 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 10.0, 11.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H),7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 516.3 $[M+H]^+$
401	 N-[(1R)-1-(5-{4,5-디플루오로-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 2.0, 8.0, 9.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.2, 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 12.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 11.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.40 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 500.3 $[M+H]^+$

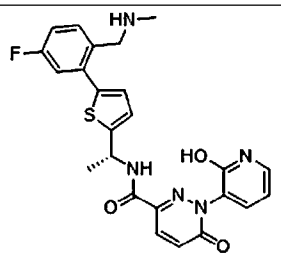
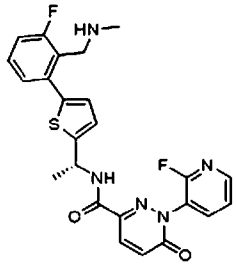
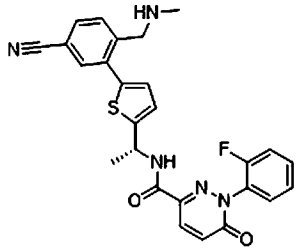
[2279]

402	 1-(2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(1R)-1-(5-{5-메틸-2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.42 (br s, 1H), 8.36 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 478.4 $[M+H]^+$
403	 N-[(1R)-1-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]-5-플루오로페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.34 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.17 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.17 (br dd, J = 9.6, 18.0 Hz, 3H), 7.03 (br s, 2H), 5.58 - 5.41 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.66 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 496.3 $[M+H]^+$
404	 N-[(1R)-1-(5-{2-[(아미노메틸)-5-플루오로페닐]티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (ddd, J = 2.0, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.27 - 7.06 (m, 4H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.26 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 468.1 $[M+H]^+$

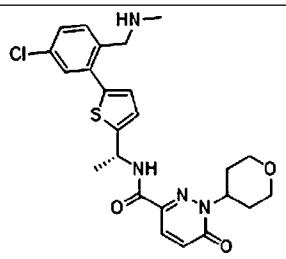
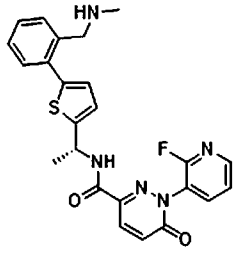
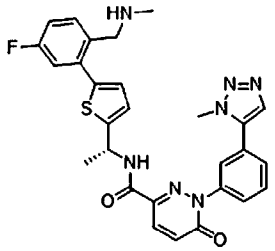
[2280]

405	 N-[(1R)-1-(5-{5-클로로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 6.8 Hz,1H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 497.4 [M+H]$^+$
406	 N-[(1R)-1-(5-{5-클로로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.56 - 5.39 (m, 1H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (br d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 527.4 [M+H]$^+$
407	 N-[(1R)-1-(5-{5-플루오로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-메톡시피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.40 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 494.4 [M+H]$^+$

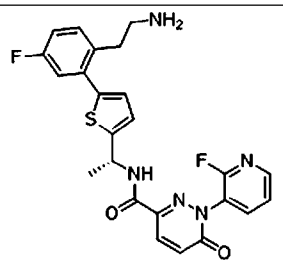
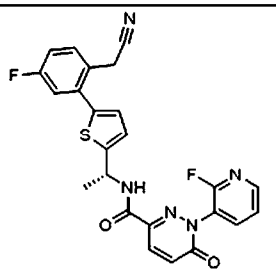
[2281]

408	 N-[(1R)-1-(5-{5-플루오로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-하이드록시피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.42 (td, J = 1.2, 3.2 Hz, 1H), 8.25 (ddd, J = 1.8, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.2, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 250.1 [M+H]$^+$
409	 N-[(1R)-1-(5-{3-플루오로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.40 (br d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.59 (br d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 482.4 [M+H]$^+$
410	 N-[(1R)-1-(5-{5-시아노-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(2-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H),7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 488.4 [M+H]$^+$

[2282]

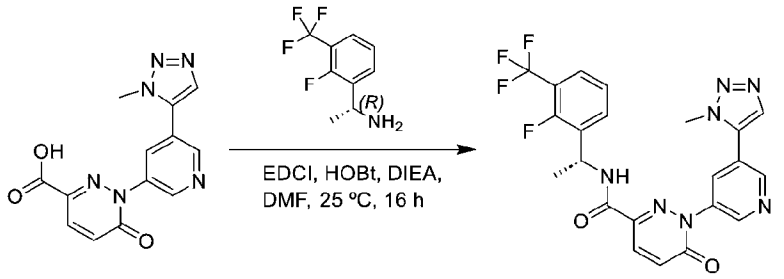
411	 N-[(1R)-1-(5-{5-클로로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-(옥산-4-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (tt, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (br t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 5H), 2.16 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 5H); LC/MS (ESI) m/z: 487.4 $[M+H]^+$
412	 1-(2-플루오로피리딘-3-일)-N-[(1R)-1-(5-{2-[(메틸아미노)메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.62 (ddd, J = 1.2, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 5.41 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 464.4 $[M+H]^+$
413	 N-[(1R)-1-(5-{5-플루오로-2-[(메틸아미노)[메틸]페닐}티오펜-2-일)에틸]-1-[3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 2.49 (br s, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 544.4 $[M+H]^+$

[2283]

414	 N-[(1R)-1-[5-[2-(2-아미노에틸)-5-플루오로-페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H),8.00 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.44 - 5.37 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 4H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 482.4 [M+H]$^+$
415	 N-[(1R)-1-[5-[2-(시아노메틸)-5-플루오로페닐]-2-티에닐]에틸]-1-(2-플루오로-3-피리딜)-6-옥소-피리다진-3-카복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.42 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.60 (d, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 478.3 [M+H]$^+$

[2284] 실시예 **B01: N-[(1R)-1-[2-**플루오로**-3-** (트리플루오로메틸)페닐]에틸**]-1-[5-(3-**메틸트리아졸**-4-**일**)-3-**피리딜**]-6-**옥소**-**피리다진**-3-**카복사미드

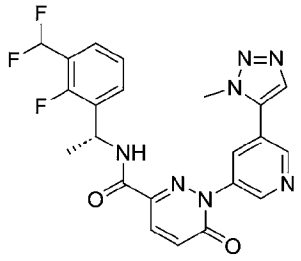
[2285]



[2286] DMF (8 mL) 중의 중간체 BA (40 mg, 0.13 mmol, 1 eq) 및 중간체 W (25.17 mg, 0.1 mmol, 0.8 eq, HCl염) 용액에 HOBt (26.34 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq), DIEA (0.67 mL, 0.39 mmol, 3 eq) 및 EDCI (37.38 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 25 ℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (10 mL × 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL × 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조한 후 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM)로 정제하여 실시예 B01의 화합물 (24.7 mg, 38.98% 수율)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16-9.10 (m, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H),

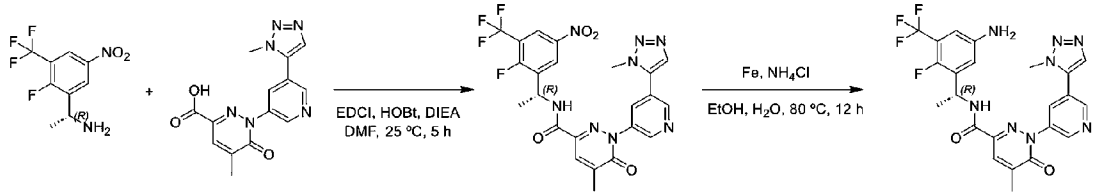
5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS: t_R = 2.105 min, MS (ESI) m/z = 488.1 $[M+H]^+$.

[2287] 실시예 **B02: N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2288] 

[2289] 출발 물질로 중간체 BB를 사용한 것을 제외하고, 실시예 B01과 동일한 방법으로 실시예 B02의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 5.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: t_R = 0.540 min, MS (ESI) m/z = 470.2 $[M+H]^+$.

[2290] 실시예 **B03: N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2291] 

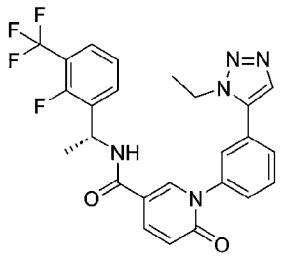
[2292] 단계 1: N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

[2293] DMF (2 mL) 중의 중간체 BC (40 mg, 128.09 umol, 1 eq) 및 중간체 AX (36.97 mg, 128.09 umol, 1 eq, HCl) 의 용액에 HOBt (34.62 mg, 256.18 umol, 2 eq), EDCI (49.11 mg, 256.18 umol, 2 eq) 및 DIEA (49.66 mg, 384.27 umol, 66.93 uL, 3 eq) 를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에 30 ℃에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL × 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH in DCM) 로 정제하여 주요 생성물인 N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (98 mg, 92% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. LCMS: t_R = 1.026 min, MS (ESI) m/z = 497.1 $[M+H]^+$.

[2294] 단계 2: N-[(1R)-1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드의 합성

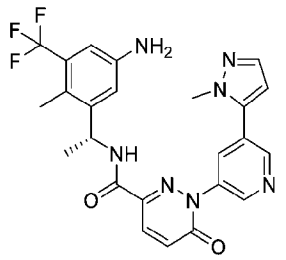
[2295] EtOH (5 mL) 및 H_2O (2 mL) 중의 N-[(1R)-1-[2-플루오로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드 (98 mg, 179.34 umol, 1 eq) 용액에 Fe (50.08 mg, 896.72 umol, 5 eq) 및 NH_4Cl (95.93 mg, 1.79 mmol, 10 eq) 를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2 로 3회 퍼징한 후 N_2 대기하에서 80 ℃ 에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 여과하여 농축하였고 이후 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL × 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 (10 mL × 3)로 세척하여 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에 농축하여 조생성물을 수득하였고, 이를 prep-HPLC (Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 um; 이동상: [물(NH_3H_2O+ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 8%-48%, 28분)로 정제하였다. 잔여 용매를 동결 건조로 제거하여 실시예 B03의 화합물 (29.4 mg, 31.58% 수율, 99.5% 순도)을 흰색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.30 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: t_R = 1.929 min, MS (ESI) m/z = 517.1 $[M+H]^+$.

[2296] **실시예 B04: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[m-(1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로노틴아마이드**

[2297] 

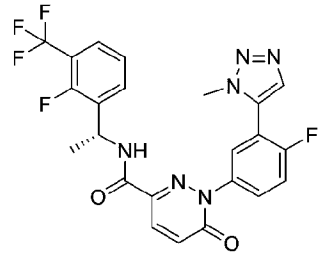
[2298] 실시예 321의 단계 1에서, 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 대신 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)트리아졸을 사용하고, 단계 3에서 중간체 C 대신 중간체 W를 사용한 것을 제외하고 실시예 321과 동일한 방법으로 실시예 B04의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 6H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 4.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 500.16 $[M+H]^+$.

[2299] **실시예 B05: N-[(1R)-1-[5-아미노-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(2-메틸피라졸-3-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카복사미드**

[2300] 

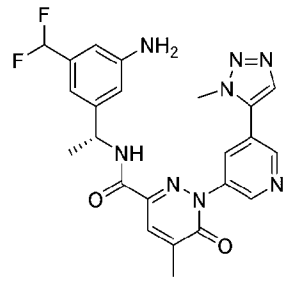
[2301] 실시예 B03에서 중간체 BC 대신 중간체 BD를 사용하고, 중간체 AX 대신 중간체 N을 사용하여 실시예 B05의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS: t_R = 1.876 min, MS (ESI) m/z = 498.2 $[M+H]^+$.

[2302] **실시예 B06: N-[(R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[4-플루오로-3-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐]-6-옥소-1,6-디하이드로-3-피리다진카르복사미드**

[2303] 

[2304] 실시예 369의 단계 5에서, 중간체 U-1을 출발 물질로 사용하고, 실시예 369의 단계 4에서 중간체 C 대신 중간체 W를 사용하여 실시예 B06의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 3H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H) 7.67 - 7.62 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 505.1 $[M+H]^+$.

[2305] **실시예 B07: N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-5-메틸-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리다진-3-카르복사미드**

[2306] 

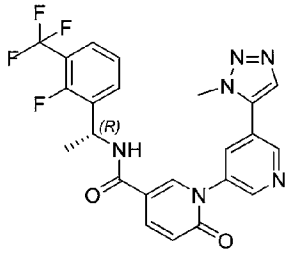
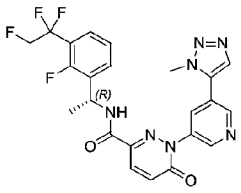
[2307] 실시예 B03에서, 중간체 AX 대신 중간체 AJ를 사용하여 실시예 B07의 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 2H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: t_R = 1.463 min, MS (ESI) m/z = 481.1 $[M+H]^+$.

[2308] **실시예 B08 내지 B11**

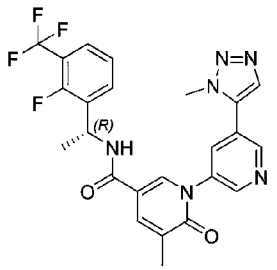
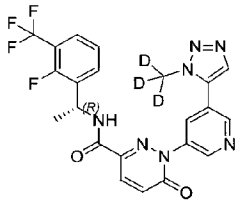
[2309] 실시예 B01과 동일한 방법으로 제조예에 기술된 상응하는 중간체들을 사용하여 1-단계 아미드 커플링(one-step amide coupling)을 통하여 하기 표 28의 화합물들을 제조하였다.

[2310] [표 28]

[2311]

No.	Chemical Name/Structure	Spectra (LCMS / ^{1}H NMR)
B08	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-1-[5-(3-메틸트리아졸-4-일)-3-피리딜]-6-옥소-피리딘-3-카복사미드 	LCMS: t_R = 1.748 min, MS (ESI) m/z = 487.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
B09	(R)-N-(1-(2-플루오로-3-(1,1,2-트리플루오로에틸)페닐)-1-(5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카복사미드 	LCMS: t_R = 2.542 min, MS (ESI) m/z = 502.18 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.13-9.11 (m, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.42 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
B10	(R)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-3-메틸-5'-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2-옥	LCMS: t_R = 2.696 min, MS (ESI) m/z = 501.14 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95

[2312]

	소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카복사미드 	(d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
B11	N-[(1R)-1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-[5-[3-(트리듀테리오메틸)트리아졸-4-일]-3-피리딜]피리다진-3-카복사미드 	LCMS: t_R = 0.560 min, MS (ESI) m/z = 491.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ = 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.72 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[2313]

[2314] **[실험예]**

[2315] **실험예 1: SOS 촉매화된 뉴클레오티드 교환 에세이 (SOS-catalyzed nucleotide exchange assay)**

[2316] SOS1 활성은 $KRAS^{G12D}$의 SOS1-매개 GTP 로딩 정량화에 의해 측정하였다. GTP가 로딩된 $KRAS^{G12D}$는 공여자로써 anti-GST 테르븀 (Cisbio, France) 및 수용자로써 형광 GTP 유사체(EDA-GTP-DY-647P1, [DY-647P1로 표지된 2'/3'-O-(2-아미노에틸-카바모일)구아노신-5'-트리포스페이트(Jena bioscience, Germany)])를 사용하는 HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence)에 의해 검출하였다.

[2317] 분석 완충액은 10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0.05% BSA Fraction V pH 7.0 (Sigma) 및 0.0025%(v/v) Igepal (Sigma)로 구성되었다. $KRAS^{G12D}$ 작업 용액은 분석 완충액에 동량의 GST-$KRAS^{G12D}$ (100 nM) 및 항-GST-테르븀 (2 nM; Cisbio, France)을 추가하고 얼음에서 10분 동안 배양하여 준비하였다. $SOS1_{cat}$ 작업 용액은 분석 완충액에 동량의 HIS-$SOS1_{cat}$ (160 nM; Cytoskeleton, US) 및 EDA-GTP-DY-647P1 (200 nM; Jena bioscience, Germany)을 추가하여 준비하였다. 대조군 용액은 GEF-비의존적 GTP 로딩 및 배경 신호를 배제하기 위한 정규화 제어를 위하여 동일한 부피의 EDA-GTP-DY-647P1 및 분석 완충액을 추가하여 준비하였다. 반응 유도를 위해 각 웰에 $SOS1_{cat}$ 작업 용액 또는 대조군 용액을 5 uL씩 주입하였다. 128 pM에서 10 μM까지 다양한 농도를 갖

는 5 uL의 화합물을 $SOS1_{cat}$ 작업 용액이 포함된 웰에 첨가하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 SOS1에 결합시켰다.

[2318] 10 uL의 $KRAS^{G12D}$ 용액을 각 웰에 첨가하고 실온에서 30분 동안 진탕하며 인큐베이션하였다. HTRF는 Thermo Varioskan (여기 334 nm, 방출 665 nm)을 사용하여 측정하였다. 각 억제제의 IC_{50}은 Graphad Prism을 사용하여 분석하였다.

[2319] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 SOS1 억제 활성을 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 29에 나타내었다.

[2320]

IC_{50} 범위	≤1,000 nM	1,000 nM < IC_{50} ≤ 10,000 nM	>10,000 nM
등급	A	B	C

[2321] 하기 표 29에 나타낸 바와 같이, 본원 실시예 화합물은 우수한 SOS1 억제 활성을 나타내었다.

[2322] [표29]

실시예 No.	**SOS-catalyzed nucleotide exchange assay**	실시예 No.	**SOS-catalyzed nucleotide exchange assay**
1	B	81	NA
2	B	82	NA
3	C	83	NA
4	B	84	NA
5	C	85	A
6	C	86	NA
7	C	87	NA
8	B	88	NA
9	B	89	A
10	B	90	NA
11	B	91	NA
12	C	92	NA
13	A	93	NA
14	B	94	A
15	A	95	A
16	A	96	A
17	B	97	B

18	B	98	NA
19	B	99	NA
20	A	100	NA
21	A	101	NA
22	A	102	NA
23	A	103	NA
24	B	104	NA
25	A	105	NA
26	A	106	NA
27	A	107	NA
28	C	108	NA
29	A	109	NA
30	A	110	NA
31	A	111	NA
32	A	112	NA
33	A	113	A
34	B	114	NA
35	A	115	B
36	A	116	B
37	A	117	B
38	A	118	B
39	A	119	C
40	A	120	B
41	A	121	NA
42	A	122	NA
43	A	123	NA
44	A	124	B
45	A	125	B
46	A	126	A
47	A	127	B

48	B	128	A
49	B	129	A
50	B	130	A
51	A	131	NA
52	B	132	NA
53	B	133	NA
54	A	134	NA
55	A	135	NA
56	A	136	NA
57	A	137	A
58	A	138	A
59	A	139	NA
60	C	140	A
61	B	141	A
62	A	142	A
63	B	143	A
64	B	144	B
65	A	145	NA
66	B	146	NA
67	A	147	NA
68	A	148	C
69	B	149	A
70	B	150	A
71	A	151	A
72	A	152	A
73	A	153	A
74	A	154	B
75	A	155	B
76	NA	156	B
77	NA	157	B

78	A	158	A
79	NA	159	A
80	NA	160	B
B01	A	B07	A
B02	A	B08	A
B03	A	B09	A
B04	A	B10	A
B05	A	B11	A
B06	A		

[2323] **실험예 2: $KRAS^{G12C}$와 SOS1의 단백질-단백질 상호결합 억제 에세이 ($KRAS^{G12C}$::SOS1 protein-protein interaction (PPI) inhibition assay)**

[2324] SOS1과 $KRAS^{G12C}$의 단백질-단백질 상호결합은 CISBIO사의 KRAS G12C/SOS1 binding kit (64KRASG12PEH, CISBIO, FRANCE)을 이용하여 제조사의 에세이 방법에 따라 검출하였다. 간략히 설명하면, 억제제 시료의 최대 농도를 3 μM로 하여 1/3씩 7회 희석하고 총 8개 농도의 시료를 준비하였다. HTRF(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 전용 96-well 저용량 백색 플레이트(66PL96005, CISBIO, FRANCE)에 각각의 농도별로 준비된 2 μl의 억제제 시료와 제조사에서 제공된 희석용액으로 희석된 5 μl의 Tag1 표지 $KRAS^{G12C}$ 단백질과 GTP 혼합용액, 5 μl의 Tag2 표지 SOS1 단백질을 혼합하고, 동일 비율로 혼합된 8 μl의 항 Tag1 $KRAS^{G12C}$ XL665 (HTRF 수용자) 표지 항체와 항 Tag2 SOS1 Terbium cryptate (HTRF 공여자) 표지 항체 희석용액을 넣어 상온에서 2시간 배양하였다. 이 후, 항체에서 발생된 HTRF신호는 Thermo Varioskan 다용도 플레이트 신호검출기를 사용하여 측정하고, 결과값은 아래와 같이 665 nm와 620 nm에서 방출되는 신호의 비율로 산출하였다.

[2325] 결과값 = 10^4 X 665 nm 신호/620 nm 신호

[2326] 각 억제제의 IC_{50} 값은 세 번의 반복 실험된 결과값을 이용하여 Graphad Prism 9.0 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[2327] 상기 방법으로 측정된 실시예 화합물의 SOS1 억제 활성을 하기 기준으로 평가하여 그 결과를 표 30에 나타내었다.

[2328]

IC_{50} 범위	≤1,000 nM	1,000 nM < IC_{50} ≤ 10,000 nM	>10,000 nM
등급	A	B	C

[2329] NA = Not Applied

[2330] 하기 표 30에 나타낸 바와 같이, 본원 실시예 화합물은 우수한 SOS1 억제 활성을 나타내었다.

[2331] [표30]

실시예 No.	**$KRAS^{G12C}$::SOS1 PPI assay**	실시예 No.	**$KRAS^{G12C}$::SOS1 PPI assay**
140	A	278	A
141	A	279	A
142	A	280	A
143	A	281	A
144	A	282	A
145	A	283	A
146	A	284	A
147	A	285	A
148	C	286	A
149	A	287	A
150	A	288	A
151	A	289	A
152	A	290	A
153	A	291	A
154	A	292	A
155	A	293	A
156	B	294	A
157	B	295	A
158	A	296	A
159	A	297	A
160	A	298	A
161	A	299	B
162	A	300	A
163	A	301	A
164	A	302	A
165	A	303	C

166	A	304	C
167	A	305	C
168	A	306	C
169	A	307	A
170	A	308	A
171	A	309	A
172	A	310	A
173	A	311	A
174	A	312	A
175	B	313	A
176	C	314	A
177	A	315	B
178	A	316	A
179	A	317	A
180	A	318	A
181	A	319	A
182	A	320	A
183	A	321	A
184	A	322	A
185	A	323	A
186	A	324	A
187	A	325	A
188	A	326	A
189	A	327	A
190	A	328	A
191	A	329	A
192	A	330	A
193	A	331	A
194	A	332	A
195	A	333	A

196	A	334	A
197	A	335	A
198	A	336	A
199	A	337	A
200	A	338	A
201	A	339	A
202	A	340	A
203	A	341	A
204	A	342	A
205	A	343	A
206	A	344	A
207	A	345	A
208	A	346	A
209	A	347	A
210	A	348	A
211	A	349	A
212	B	350	A
213	A	351	A
214	A	352	A
215	A	353	A
216	B	354	A
217	A	355	A
218	A	356	A
219	A	357	B
220	A	358	A
221	A	359	A
222	A	360	A
223	A	361	A
224	A	362	A
225	A	363	C

226	A	364	B
227	A	365	C
228	A	366	B
229	B	367	B
230	A	368	A
231	A	369	A
232	A	370	A
233	A	371	A
234	A	372	A
235	A	373	A
236	A	374	A
237	A	375	A
238	A	376	A
239	B	377	A
240	A	378	A
241	A	379	A
242	A	380	A
243	A	381	A
244	A	382	A
245	A	383	A
246	A	384	A
247	A	385	A
248	A	386	A
249	A	387	A
250	A	388	C
251	A	389	A
252	A	390	A
253	A	391	A
254	A	392	A
255	A	393	A

256	A	394	C
257	A	395	B
258	A	396	A
259	A	397	A
260	A	398	A
261	C	399	A
262	B	400	A
263	A	401	A
264	A	402	A
265	A	403	A
266	A	404	A
267	A	405	A
268	A	406	A
269	A	407	A
270	A	408	A
271	A	409	A
272	A	410	A
273	A	411	A
274	A	412	A
275	A	413	A
276	A	414	A
277	A	415	A
B01	A	B07	A
B02	A	B08	A
B03	A	B09	A
B04	A	B10	A
B05	A	B11	A
B06	A		

[2332] **실험예 3: 병용투여에 따른 암 세포 성장 억제 평가**

[2333] 실시예 화합물과 항암제의 병용 시, KRAS 변이형 또는 EGFR 변이형이 발현된 암 세포의 성장능에 미치는 영향을 확인하였다. KRAS 변이형을 갖는 세포주

에서 MEK 저해제 또는 KRAS G12C 저해제와 실시예 화합물의 병용효과 확인을 위하여, KRAS G12D 변이형을 갖는 위암 세포주 SNU1과 췌장암 세포주 KP4, KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358과 췌장암 세포주 MIA PaCa-2, KRAS G12V 변이형을 갖는 대장암 세포주 SW480, KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암세포주 A549, KRAS G13D 변이형을 갖는 대장암 세포주 LoVo를 대상으로, 실시예의 화합물과 MEK 저해제 또는 KRAS G12C 저해제와의 병용처리에 따른 세포 성장 억제 효과를 확인하였다. 또한, EGFR 변이형을 갖는 세포주에서 EGFR 저해제와 상기 실시예의 화합물의 병용효과 확인을 위하여, EGFR L858R/T790M 변이형을 갖는 폐암 세포주 H1975와 EGFR Del19 변이형을 갖는 폐암 세포주 HCC827를 대상으로, 실시예의 화합물과 EGFR 저해제 병용처리에 따른 세포 성장 억제 효과를 확인하였다.

[2334] **실험예 3.1: 세포 분주 웰 플레이트 및 시험 용액 준비**

[2335] 액체 질소 탱크에 보관되어 있던 세포주를 꺼내어 37 ℃에서 빠르게 녹인 후, 10 배 부피의 세포배양 배지로 희석하고 원심분리하여 냉동보관 배지를 제거하였다. 회수된 세포 펠렛(pellet)을 배양 배지에 잘 섞어서 배양 플라스크에 넣어 37 ℃ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 배양하여 세포를 안정화시켰다. 각각의 세포는 10%(v/v) FBS와 1%(v/v) 페니실린/스트랩토마이신을 함유하는 RPMI 1640 Medium (1x) 또는 Dulbecco Modified Eagle Medium (DMEM, 1x) 배지에서 배양하였다. 이후, 플라스크로부터 세포를 수득하고 원심분리하여, 배양 배지를 제거하고 PBS(Phosphate Buffered Saline)로 세척한 다음, 다시 원심분리하여 PBS를 제거하였다. 세포를 배양 배지로 1.25 x 10^4 세포/mL가 되도록 희석하고 384-웰(384-well) 플레이트에 웰 당 40 μL씩 분주하였다. 또한, 세포를 5 x 10^4 세포/mL가 되도록 배지로 희석하고 96-웰(96-well) 플레이트에 웰 당 100 μL씩 분주하였다. 이후 세포가 분주 된 플레이트를 37℃ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 24 시간 배양하였다.

[2336] 실시예 46, 실시예 295, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06, 실시예 B07, 실시예 141, 실시예 B08, 실시예 B09, 실시예 B10, 실시예 B11과 MEK 저해제, KRAS G12C 저해제 및 EGFR 저해제 (INK-128, Sotorasib, Adagrasib, Trametinib, Osimertinib, Lazertinib 등)를 각각 99.5%(v/v) 디메틸설폭사이드 (이하 DMSO)에 10 mM이 되도록 용해시켰다.

[2337] **실험예 3.2: INK-128 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**

[2338] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 실시예 295 화합물 및 INK-128의 시험 용액을 처리하였다.

[2339] 이 때, 실시예 295 화합물은 웰 당 0 nM, 4 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM 및 300 nM의 최종 농도가 되도록 처리하였으며, INK-128은 실시예 295 화합물의 각 농도에

대하여 웰 당 3.2 nM, 4.9 nM, 7.5 nM, 11.6 nM, 17.9 nM, 27.5 nM, 42.3 nM, 65 nM 및 100 nM의 최종 농도가 되도록 처리하였다.

[2340] 시험 용액을 처리한 세포를 37℃ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 72 시간 배양하였다. 이후 세포를 배양시킨 플레이트를 30 분간 상온에 적응시킨 후 CellTiter-Glo Reagent (CTG, Promega)를 384-웰 플레이트 및 96-웰 플레이트에 웰 당 50 μL씩 분주하였다. 386-웰에 대하여 2 분, 96-웰에 대하여 10 분 동안 내용물을 혼합하여 세포 용해를 유도하고, 10 분간 발광 신호를 안정화한 후 EnVision™ LUX 멀티모드 마이크로플레이트 판독기 혹은 Varioskan™ LUX 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 발광 세기를 측정하였다. 이후, 측정된 값을 근거로, 시험물질을 처리하지 않은 웰의 최종 세포밀도 값을 100%로 하였을 때 각 화합물을 처리한 웰의 세포 성장 정도를 산출하여 도 1의 그래프를 얻었다.

[2341] 도 1을 참고하면, INK-128을 단독으로 처리하는 경우에 비하여, INK-128과 실시예 295의 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2342] **실험예 3.3: Sotorasib 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**

[2343] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 실시예 295의 화합물 및 Sotorasib의 시험 용액을 처리하였다.

[2344] 이 때, 실시예 295 화합물은 웰 당 0 nM, 4 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM 및 300 nM의 최종 농도가 되도록 처리하였으며, Sotorasib은 실시예 295 화합물의 각 농도에 대하여 웰 당 0.14 nM, 0.24 nM, 0.41 nM, 0.70 nM, 1.20 nM, 2.04 nM, 3.46 nM, 5.88 nM, 10 nM의 최종 농도가 되도록 처리하였다.

[2345] 또한, NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 Sotorasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2346] Sotorasib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Sotorasib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2347] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 2 및 도 3의 그래프를 얻었다.

[2348] 도 2를 참고하면, Sotorasib을 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Sotorasib과 실시예 295의 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2349] 도 3을 참고하면, Sotorasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Sotorasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2350] **실험예 3.4: Sotorasib 병용투여에 따른 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존성 평가**

[2351] KRAS G12C 변이형을 갖는 췌장암 세포주 MIA PaCa-2가 분주된 웰 플레이트에 Sotorasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2352] Sotorasib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Sotorasib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2353] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 4의 그래프를 얻었다.

[2354] 도 4를 참고하면, Sotorasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Sotorasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2355] **실험예 3.5: Adagrasib 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**

[2356] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 Adagrasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2357] Adagrasib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Adagrasib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2358] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 5의 그래프를 얻었다.

[2359] 도 5를 참고하면, Adagrasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Adagrasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2360] **실험예 3.6: Adagrasib 병용투여에 따른 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존성 평가**

[2361] KRAS G12C 변이형을 갖는 췌장암 세포주 MIA PaCa-2가 분주된 웰 플레이트에 Adagrasib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2362] Adagrasib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Adagrasib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2363] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 6의 그래프를 얻었다.

[2364] 도 6을 참고하면, Adagrasib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Adagrasib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 췌장암 세포 MIA PaCa-2의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2365] **실험예 3.7: Trametinib 병용투여에 따른 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존성 평가**

[2366] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 NCI-H358가 분주된 웰 플레이트에 Trametinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2367] Trametinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06 및 실시예 B07의 시험 용액을 각각 단독 및 Trametinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06 및 실시예 B07 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2368] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 7 및 도 8의 그래프를 얻었다.

[2369] 도 7 및 도 8을 참고하면, Trametinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Trametinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 NCI-H358의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2370] **실험예 3.8: Trametinib 병용투여에 따른 위암 세포 SNU1의 세포 생존성 평가**

[2371] KRAS G12D 변이형을 갖는 위암 세포주 SNU1이 분주된 웰 플레이트에 Trametinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2372] Trametinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06 및 실시예 B07의 시험 용액을 각각 단독 및 Trametinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06 및 실시예 B07 중 하나의

병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2373] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 9 및 도 10의 그래프를 얻었다.

[2374] 도 9 및 도 10을 참고하면, Trametinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Trametinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 위암 세포 SNU1의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2375] **실험예 3.9: Trametinib 병용투여에 따른 대장암 세포 SW480의 세포 생존성 평가**

[2376] KRAS G12V 변이형을 갖는 대장암 세포주 SW480이 분주된 웰 플레이트에 Trametinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2377] Trametinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06 및 실시예 B07의 시험 용액을 각각 단독 및 Trametinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352, 실시예 B03, 실시예 B04, 실시예 326, 실시예 B05, 실시예 B06 및 실시예 B07 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2378] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 11 및 도 12의 그래프를 얻었다.

[2379] 도 11 및 도 12를 참고하면, Trametinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Trametinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 대장암 세포 SW480의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2380] **실험예 3.10: Osimertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H1975의 세포 생존성 평가**

[2381] EGFR L858R/T790M 변이형을 갖는 폐암 세포주 H1975이 분주된 웰 플레이트에 Osimertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2382] Osimertinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Osimertinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2383] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 13의 그래프를 얻었다.

[2384] 도 13을 참고하면, Osimertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Osimertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H1975의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2385] **실험예 3.11: Osimertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 HCC827의 세포 생존성 평가**

[2386] EGFR Del19 변이형을 갖는 폐암 세포주 HCC827이 분주된 웰 플레이트에 Osimertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2387] Osimertinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Osimertinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2388] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 14의 그래프를 얻었다.

[2389] 도 14을 참고하면, Osimertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Osimertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 HCC827의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2390] **실험예 3.12: Lazertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H1975의 세포 생존성 평가**

[2391] EGFR L858R/T790M 변이형을 갖는 폐암 세포주 H1975이 분주된 웰 플레이트에 Lazertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2392] Lazertinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Lazertinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2393] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 15의 그래프를 얻었다.

[2394] 도 15를 참고하면, Lazertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Lazertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H1975의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2395] **실험예 3.13: Lazertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 HCC827의 세포 생존성 평가**

[2396] EGFR Del19 변이형을 갖는 폐암 세포주 HCC827이 분주된 웰 플레이트에 Lazertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2397] Lazertinib, 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03의 시험 용액을 각각 단독 및 Lazertinib과 실시예 B01, 실시예 B02, 실시예 369, 실시예 352 및 실시예 B03 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였으며, 96-웰 플레이트에는 각 물질을 처리 농도의 3 배로 배지에 희석하여 웰 당 50 μL씩 가하여 150 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 120 nM 내지 2 nM이 되도록 처리하였다.

[2398] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 평가하여 도 16의 그래프를 얻었다.

[2399] 도 16을 참고하면, Lazertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, Lazertinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 HCC827의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2400] **실험예 3.14: Alpelisib 병용투여에 따른 유방암 세포 MCF7의 세포 생존율 평가**

[2401] PIK3CA 돌연변이 유방암 세포주 MCF7이 분주된 웰 플레이트에 alpelisib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2402] alpelisib, 실시예 B01, 실시예 B03, 실시예 B08, 실시예 B09 및 실시예 B10의 시험 용액을 각각 단독 및 alpelisib과 실시예 B01, 실시예 B03, 실시예 B08, 실시예 B09 및 실시예 B10 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 100 nM 내지 97.7 pM이 되도록 처리하였다.

[2403] 시험 용액을 처리한 세포를 37 ℃ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 72 시간 배양하였다. 이후 세포를 배양시킨 플레이트를 30 분간 상온에 적응시킨 후, 세포 독성을 정량하기 위하여 ATP를의 양을 측정하는 Cell Titer-Glo Reagent (CTG, Promega)를 384-웰 플레이트에 웰 당 50 μL씩 분주하였다. 2 분 동안 내용물을 혼합하여 세포 용해를 유도하고, 10 분간 발광 신호를 안정화한 후 Varioskan™ LUX 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 발광 세기를 측정하였다. 시험물질을 처리하지 않은 웰의 최종 값을 100% 세포 생존율로 하였을 때, 각 화합물을 처리한 웰의 세포 생존율을 산출하였다.

[2404] 도 17을 참고하면, alpelisib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, alpelisib과 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 유방암 세포 MCF7의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2405] **실험예 3.15: JDQ443 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2406] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 JDQ443 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2407] JDQ443 및 실시예 B01의 시험 용액을 각각 단독 및 JDQ443와 실시예 B01의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 JDQ443

의 최종 농도가 100 nM 내지 6.1 pM, 실시예 B01의 최종 농도가 30 μM 내지 13.7 nM이 되도록 처리하였다.

[2408] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 18의 그래프를 얻었다.

[2409] 도 18을 참고하면, JDQ443 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, JDQ443와 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2410] **실험예 3.16: TNO155 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2411] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 TNO155 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2412] TNO155, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 TNO155와 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μM 내지 41.1 nM이 되도록 처리하였다.

[2413] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 19의 그래프를 얻었다.

[2414] 도 19를 참고하면, TNO155 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, TNO155와 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2415] **실험예 3.17: Cisplatin 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2416] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 cisplatin 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2417] cisplatin, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 cisplatin과 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 5 μM 내지 156 nM이 되도록 처리하였다.

[2418] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 20의 그래프를 얻었다.

[2419] 도 20을 참고하면, cisplatin 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, cisplatin과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2420] **실험예 3.18: Rineterkib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2421] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 rineterkib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2422] rineterkib, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 rineterkib과 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μM 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.

[2423] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 21의 그래프를 얻었다.

[2424] 도 21을 참고하면, rineterkib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, rineterkib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2425] **실험예 3.19: Ulixertinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2426] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 ulixertinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2427] ulixertinib, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 ulixertinib과 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μM 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.

[2428] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 22의 그래프를 얻었다.

[2429] 도 22를 참고하면, ulixertinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, ulixertinib과 실시예 화합물을 병용 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2430] **실험예 3.20: Pralsetinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2431] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 pralsetinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2432] pralsetinib, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 pralsetinib 과 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μM 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.

[2433] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 23의 그래프를 얻었다.

[2434] 도 23을 참고하면, pralsetinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, pralsetinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2435] **실험예 3.21: Repotrectinib 병용투여에 따른 폐암 세포 H358의 세포 생존율 평가**

[2436] KRAS G12C 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 웰 플레이트에 repotrectinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2437] repotrectinib, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 repotrectinib과 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 1 μM 내지 31.3 nM이 되도록 처리하였다.

[2438] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 24의 그래프를 얻었다.

[2439] 도 24를 참고하면, repotrectinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, repotrectinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 H358의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2440] **실험예 3.22: Tepotinib 병용투여에 따른 위암 세포 SNU-5의 세포 생존율 평가**

[2441] c-Met 과발현 위암 세포주 SNU-5이 분주된 웰 플레이트에 tepotinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2442] tepotinib 및 실시예 B01의 시험 용액을 각각 단독 및 tepotinib과 실시예 B01의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μM 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.

[2443] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 25의 그래프를 얻었다.

[2444] 도 25를 참고하면, tepotinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, tepotinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 위암 세포 SNU-5의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2445] **실험예 3.23: Bemcentinib 병용투여에 따른 폐암 세포 PC-9의 세포 생존율 평가**

[2446] AXL 발현이 높은 폐암 세포주 PC-9이 분주된 웰 플레이트에 bemcentinib 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2447] bemcentinib 및 실시예 B01의 시험 용액을 각각 단독 및 bemcentinib과 실시예 B01의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μM 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.

[2448] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 26의 그래프를 얻었다.

[2449] 도 26을 참고하면, bemcentinib 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, bemcentinib과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 PC-9의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2450] **실험예 3.24: Alrizomadlin 병용투여에 따른 폐암 세포 A549의 세포 생존율 평가**

[2451] KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포주 A549이 분주된 웰 플레이트에 alrizomadlin 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2452] alrizomadlin 및 실시예 B01의 시험 용액을 각각 단독 및 alrizomadlin과 실시예 B01의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μM 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.

[2453] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 27의 그래프를 얻었다.

[2454] 도 27을 참고하면, alrizomadlin 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, alrizomadlin과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 A549의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2455] **실험예 3.25: Everolimus 병용투여에 따른 대장암 세포 LoVo의 세포 생존율 평가**

[2456] KRAS G13D 변이형을 갖는 대장암 세포주 LoVo가 분주된 웰 플레이트에 everolimus 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2457] everolimus 및 실시예 B01의 시험 용액을 각각 단독 및 everolimus과 실시예 B01의 병용(Combi.)으로 384-웰 플레이트에 10 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 10 μM 내지 9.77 nM이 되도록 처리하였다.

[2458] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.14와 동일한 방법으로 평가하여 도 28의 그래프를 얻었다.

[2459] 도 28을 참고하면, everolimus 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, everolimus과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 대장암 세포 LoVo의 세포 생존율이 저하된 것이 확인되었다.

[2460] **실험예 3.26: MRTX1133 병용투여에 따른 폐암 세포 AsPC-1의 세포 생존성 평가**

[2461] KRAS G12D 변이형을 갖는 폐암 세포주 AsPC-1이 분주된 웰 플레이트에 MRTX1133 및 실시예 화합물의 시험 용액을 처리하였다.

[2462] MRTX1133, 실시예 B01 및 실시예 B11의 시험 용액을 각각 단독 및 MRTX1133과 실시예 B01 및 실시예 B11 중 하나의 병용(Combi.)으로 96-웰 플레이트에 50 μL씩 가하여 웰 당 150 μL의 용액에 MRTX1133의 최종 농도가 100 nM 내지 20 nM이 되고 실시예 화합물은 5 μM이 되도록 처리하였다.

[2463] 시험 용액을 처리한 세포를 실험예 3.1과 동일한 방법으로 시험 용액을 단독 또는 병용 처리한 웰의 세포 생존율을 평가하여 도 29의 그래프를 얻었다.

[2464] 도 29를 참고하면, MRTX1133 및 실시예 화합물을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여, MRTX1133과 실시예 화합물을 함께 처리하는 경우 폐암 세포 AsPC-1의 세포 생존률이 저하된 것이 확인되었다.

[2465] **실험예 4.1: SynergyScreen™ 병용 농도 결정**

[2466] KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 384 웰 플레이트에 실시예 B01의 시험 용액을 웰 당 5 μL씩 가하여 웰 당 50 μL의 용액에 물질의 최종 농도가 31.6 μM 내지 0.00316 μM이 되도록 처리하였다. 실시예 B01이 처리된 세포를 37 ℃ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 72 시간 또는 120 시간 배양하였다. 세포 생존율 측정을 위하여 24 μL의 ATPlite 1Step™ (PerkinElmer) 용액을 각 웰에 처리 후, 2 분간 혼합하고 5 분간 빛을 차단하여 반응시킨 뒤 Envision multilabel reader (PerkinElmer)를 이용하여 발광 신호를 측정하였다. 세포 생존율은 아래와 같은 공식에 따라 결정되었으며, IDBS XLfit 5로 20%의 세포사를 유도하는 실시예 B01의 농도 ($EFFECT_{20}$)를 산출하였다. 해당 실험을 통하여 결정된 실시예 B01

의 $EFFECT_{20}$ 농도는 병용 효과 실험 시, 실시예 B01의 최종 처리 농도로 적용하였다.

[2467] % growth= 100% x (luminescence treated wells, t=end / luminescence of untreated wells, t=end).

[2468] **실험예 4.2: SynergyScreen™ 병용 효능 평가**

[2469] 실시예 B01과 다양한 항암제와의 병용 효과를 확인하기 위하여 세포독성 항암제 및 표적 항암제를 포함하는 총 42 종의 항암제를 평가에 사용하였다(표 31). KRAS G12S 변이형을 갖는 폐암 세포주 H358이 분주된 384 웰 플레이트에 대하여, 배양 시간이 72 시간인 경우 실시예 B01의 최종 농도를 1854 nM로 처리하였으며, 배양 시간이 120 시간인 경우 실시예 B01을 최종 농도 652 nM로 각각 처리하였다. 실시예 B01 처리 후, 병용 항암제를 웰 당 50 μL의 용액에 각 물질의 최종 농도가 31.6 μM 내지 0.00316 μM이 되도록 처리하였다. 시험 용액을 처리한 세포를 37 ℃ 및 5% 이산화탄소의 조건으로 표 31에 표시된 배양 시간동안 배양하였다. 세포 생존율 측정을 위하여 24 μL의 ATPlite 1Step™ (PerkinElmer) 용액을 각 웰에 처리 후, 2 분간 혼합하고 5 분간 빛을 차단하여 반응시킨 뒤 Envision multilabel reader (PerkinElmer)를 이용하여 발광 신호를 측정하였다. 세포 생존율은 실험예 4.1과 동일한 방법을 통하여 결정하였으며, 병용 처리 효과는 병용 항암제 또는 실시예 B01 단독 처리군의 세포 생존율과 병용 처리 시 세포 생존율을 비교하여 평가하였다.

[2470] 병용 항암제 단독 사용 시 세포 생존율(%) 대비 실시예 B01과 병용 시 세포 생존율(%)의 저하량(세포사 증가량)으로부터 시너지 1(식 1)을 결정하고, 시너지 1과 실시예 B01 단독 사용 시 세포사율(%)의 차이를 시너지 2(식 2)로 결정하였다.

[2471] [식 1]

[2472] 시너지 1(%) = 병용 항암제 단독 사용 시 세포 생존율(%) - 실시예 화합물 병용 시 세포 생존율(%)

[2473] [식 2]

[2474] 시너지 2(%) = 시너지 1(%) - 실시예 화합물 단독 사용 시 세포사율(%)

[2475] 실시예 B01과의 병용 처리에 의하여 병용 항암제 단독 대비 시너지가 50% 이상인 경우 “++++”, 50% 미만 30% 이상인 경우 “+++”, 30% 미만 10% 이상인 경우 “++”, 10% 미만인 경우 “+”로 표시하고, 이를 도 30a 내지 도 31c에 나타내었다.

[2476] [표31]

No.	항암제	타겟/작용기전	배양 시간 (h)	용량 (log M)		시너지 1	시너지 2
				항암제	Ex. B01		
1	Paclitaxel	탁산 유도체	72	-9.0	-5.9	++	++
2	Cytarabine	항대사물질	72	-8.5	-5.9	++	-

3	Palbociclib	CDK4/6 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
4	Nintedanib	신생혈관 형성 억제 또는 FGFR1/FGFR2/FGFR3 억제	72	-6.0	-5.9	++	++
5	Regorafenib	신생혈관 형성 억제	72	-8.5	-5.9	++	+
6	SN-38	TOP1 억제	72	-10.5	-5.9	++	-
7	Doxorubicin	TOP2 억제	72	-9.0	-5.9	++++	++
8	Niraparib	PARP 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
9	JQ1	BET 억제	120	-8.5	-6.3	++	-
10	NVP-A DW742	IGF1/2 또는 IGF1-R 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
11	duvelisib	PIK 억제	72	-7.0	-5.9	++	+
12	Gefitinib	EGFR 억제	72	-7.0	-5.9	+++	++
13	Irbinitinib (tucatinib)	ErbB2(HER2) 억제	72	-6.5	-5.9	++	++
14	Neratinib	HER2, EGFR 억제	72	-9.0	-5.9	+++	++
15	Alectinib	ALK 억제	72	-6.0	-5.9	++	-
16	Cobimetinib	MEK 억제	72	-8.0	-5.9	+++	++
17	Imatinib	BCR-ABL 억제	72	-8.5	-5.9	++	+
18	Dasatinib		72	-8.0	-5.9	+++	++
19	Dabrafenib	mutBRAF 억제	72	-8.5	-5.9	++	+
20	Sorafenib	pan-RAF	72	-8.5	-5.9	++	+
21	AT-7519	CDK9 억제	72	-8.5	-5.9	++	-
22	danusertib	pan Aurora	72	-7.0	-5.9	+++	+
23	ibrutinib	BTK	72	-8.0	-5.9	+++	+
24	MK-1775	WEE1	72	-7.0	-5.9	++	++
25	methotrexate	DHFR	72	-7.5	-5.9	++	+++
26	AMG-900	pan Aurora	72	-8.0	-5.9	+++	++
27	BIIB021	HSP90	72	-9.5	-5.9	+++	+

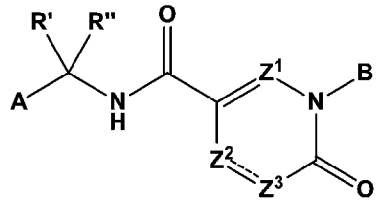
28	6-thioguanine	purine anti metabolite	72	-7.0	-5.9	+++	+
29	reversine	A3AR 길항, pan-aurora 억제	120	-8.0	-6.3	++	+
30	MLN-7243	ubiquitin E 1 enzyme	120	-7.5	-6.3	++	+
31	ABT-737	Bcl-2	72	-7.0	-5.9	+++	++
32	MK-5108	Aurora A	72	-7.5	-5.9	++	++
33	GSK-343	EZH2/ARID1A	120	-8.5	-6.3	++	-
34	2-D08	SUMOylation	120	-6.0	-6.3	+++	+
35	SCH-900776	Chk1	72	-7.5	-5.9	++	+
36	entinostat	HDAC1, HDAC3	72	-7.5	-5.9	++	-
37	ruxolitinib	JAK1/2	72	-6.0	-5.9	++	+
38	carfilzomib	proteasome	72	-9.0	-5.9	++	-
39	apitolisib	PI3Kα/ß/δ/γ	72	-8.5	-5.9	+++	+
40	ipatasertib	Akt	72	-8.0	-5.9	++	+
41	prednisolone	GR	72	농도의 존적 변화 없음	-5.9	NA	NA
42	volasertib	PLK1	72	-8.0	-5.9	++	-

[2477] 표 31 및 도 30a 내지 도 31c를 참고하면, 기존 항암제와 실시예의 화합물을 병용할 경우, 기존 항암제 및 실시예 화합물을 각각 단독 사용할 때의 세포 사멸율의 단순합보다 높은 세포 사멸율이 나타났다. 즉, 실시예의 화합물은 항암제와 병용할 경우 상승된 항암 활성을 나타낼 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및 항암제를 유효 성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

------ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

Z^1은 N 또는 CH이고;

Z^1이 N인 경우, Z^2 및 Z^3가 모두 CHR^1이고, ------ 은 단일 결합이거나, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1이고 ------ 은 이중 결합이고;

Z^1이 CH인 경우, Z^2는 N 또는 CR^1이고, Z^3은 CR^1이고, ------ 은 이중 결합이고; 또는

Z^1이 N이고, Z^2 및 Z^3가 모두 CR^1이고 ------ 은 이중 결합인 경우, 2개의 R^1은 임의로 서로 연결되어 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 티오펜 또는 피롤 고리를 형성할 수 있고;

R^1은 각각 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실아미노, C_1-C_6 알킬설폰일아미노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, (C_6-C_{10} 아릴)-(C_1-C_6 알킬)옥시 및 C_6-C_{10} 아릴아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

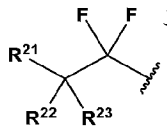
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나, R' 및 R"은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 C_1-C_3 알킬 및 C_3-C_4 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, OH, CN, C_1-C_3 알콕시 또는 NR^bR^c로 임의로 치환될 수 있고;

A는 Cy_1 또는 Cy_1-Y-Cy_2이고;

Y는 O, S, 또는 직접 결합이고;

Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있고;

R^{2a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, SF_5, NR^bR^c, -Si(C_{1-3} 알킬)$_3$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬 및  로 구성되는 군으로부터 선택되고,

R^{21}는 H, 할로겐, OH, NR^bR^c, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 아실옥시이고, R^{22} 및 R^{23}은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_2 알킬이고;

Cy_2는 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_6 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

Cy_2는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환될 수 있고;

R^{2b}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c; C_1-C_6 알킬; 할로겐, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬; 및 하이드록시-(C_1-C_6 알킬)아미노-로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

B는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_o$-Cy_3 또는 $-(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4이고;

W는 NH, C(O) 또는 직접 결합이고;

o는 0 또는 1의 정수이고;

Cy_3는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-10} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 사이클릭 기가 융합된 페닐, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

Cy_3는 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고,

R^{3a}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬; 할로겐, OH, CN 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬아미노, C_1-C_6 하이드록시알킬아미노, (C_3-C_6 사이클로알킬)카본일아미노, $-NR^bR^c$, $-NR^bCOR^c$, $-NR^bC(O)OR^c$, $-SO_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-NR^bSO_2R^c$ 및 $-CONR^{b1}R^{c1}$로 구성된 군으로부터 선택되고;

Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴,

및 N, O 및 S 로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

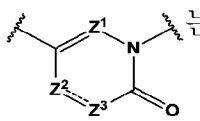
Cy_4는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있고,

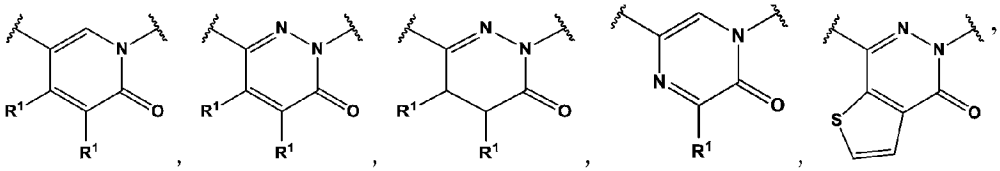
R^{3b}는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

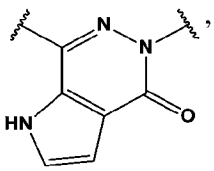
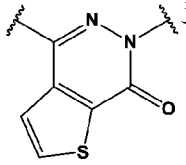
R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{b1} 및 R^{c1} 중 하나는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{b1} 및 R^{c1} 중 나머지 하나는 H, C_1-C_6 알킬, NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

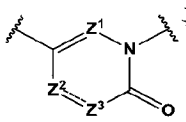
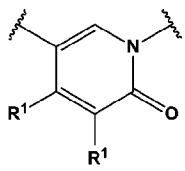
[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 화학식 I 중 는



, 및 로 구성된 군으로부터 선택되되, 상기 R^1은 각각 서로 동일하거나 상이한, 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제2항에 있어서,

상기 화학식 I 중 는  또는 이고, 상기 R^1은 각각 서로 동일하거나 상이한, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 4] 제3항에 있어서,

R^1은 각각 독립적으로 H, F, Br, Cl, I, CN, OH, OCH_3, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 아세틸아미노, 메틸설폰일아미노, 에틸설폰일아미노, 메틸, 에틸, 에텐일, 에틴일, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 페닐, 페녹시, 벤질옥시 및 페닐아미노로 구성된 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

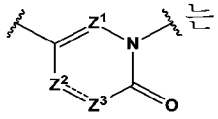
[청구항 5] 제4항에 있어서,

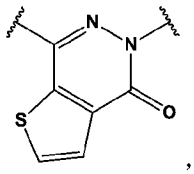
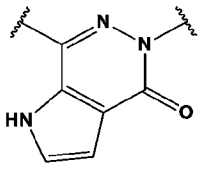
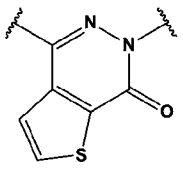
동일 고리에 치환된 2개의 R^1 중 하나는 H이고, 나머지 하나는 H가 아닌 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 6] 제4항에 있어서,

동일 고리에 치환된 2개의 R^1이 모두 H인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 7] 제2항에 있어서,

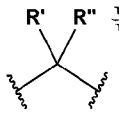
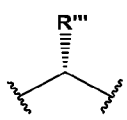
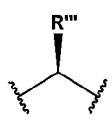
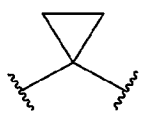
상기 화학식 I 중  는

 ,  , 또는  인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 8] 제1항에 있어서,

R' 및 R''은 각각 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, R' 및 R''은 임의로 이들이 결합한 탄소 원자와 함께 C_3-C_4 사이클로알킬을 형성할 수 있는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

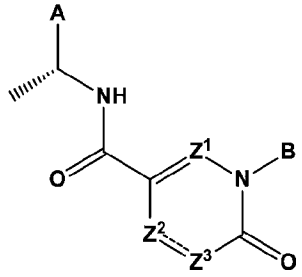
[청구항 9] 제8항에 있어서,

화학식 I에서  는  ,  , 또는  이고, R'''은 메틸 또는 에틸인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 10] 제9항에 있어서,

하기 화학식 IA로 표시되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 IA]



상기 화학식 IA에서,

A, Z^1, Z^2, Z^3 및 B는 제1항에서 정의된 바와 같다.

[청구항 11] 제1항에 있어서,

A가 Cy_1인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 12] 제11항에 있어서,

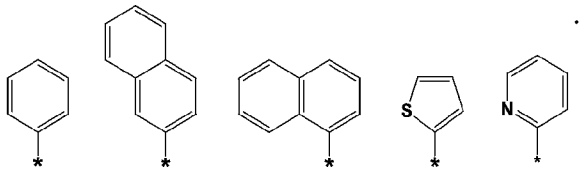
Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 13] 제12항에 있어서,

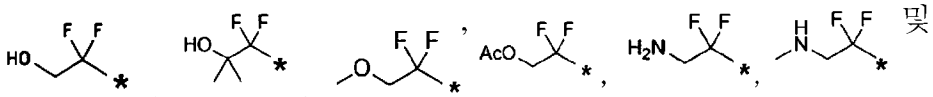
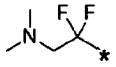
A는 Cy_1이고, Cy_1은 페닐, 나프탈렌일, 티오펜일 또는 피리딘일인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 14] 제11항에 있어서,

Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환된 임의의 하기 고리 구조를 갖는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:



[청구항 15] 제11항에 있어서,

Cy_1은 1 내지 3개의 R^{2a}로 임의로 치환될 수 있고, R^{2a}는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, CN, SF_5, -$Si(CH_3)_3$, CH_3SO_2-, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CF_3, CHF_2, CH_2F, NH_2, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, 메톡시, 에톡시, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, -CF_2CH_2F,  및  로 구성되는 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 16] 제1항에 있어서,

A가 Cy_1-Y-Cy_2인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 17] 제16항에 있어서,

Cy_1은 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

Y는 O 또는 직접 결합이고;

Cy_2은 C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_5 사이클로알킬과 융합된 페닐, 또는 N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 18] 제17항에 있어서,

Cy_1은 페닐이고, Cy_2는 페닐, 피롤일, 피라졸일, 티오펜일, 피리딘일, 또는 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘일이거나, 또는

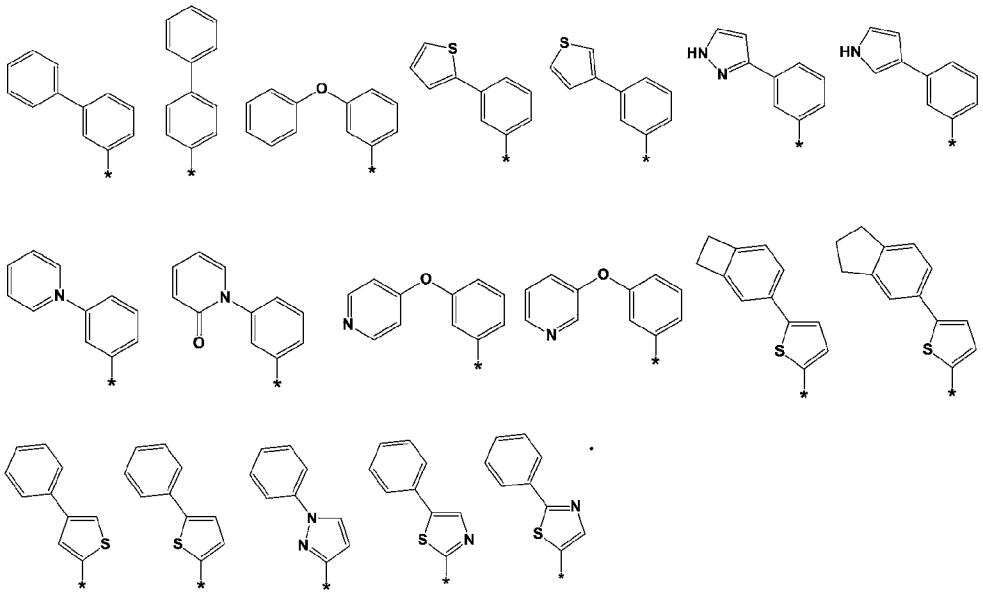
Cy_1은 티아졸일, 티오펜일 또는 피라졸일이고, Cy_2는 페닐, 2,3-디하이드로인덴일 또는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔일인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 19] 제17항에 있어서,

Y가 직접 결합인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 20] 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

Cy_1-Y-Cy_2는 R^{2a} 및 R^{2b}로 임의로 치환된 하기 고리 구조를 갖는 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:



[청구항 21] 제16항에 있어서,

Cy_1은 1개의 R^{2a}로 임의로 치환되고, R^{2a}는 H, 할로겐, OH, CN, 아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Cy_2는 1개 내지 3개의 R^{2b}로 임의로 치환되고, R^{2b}는 H, 할로겐, OH, CN, 옥소, NR^bR^c; C_1-C_6 알킬; 할로겐, CN, OH, NR^bR^c 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 1개 내지 3개의 산소 원자 및/또는 질소 원자로 임의로 중단된 C_1-C_6 알킬; 및 하이드록시-(C_1-C_6 알킬)아미노-로 치환된 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 22] 제21항에 있어서,

R^{2a}는 H인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 23] 제21항에 있어서,

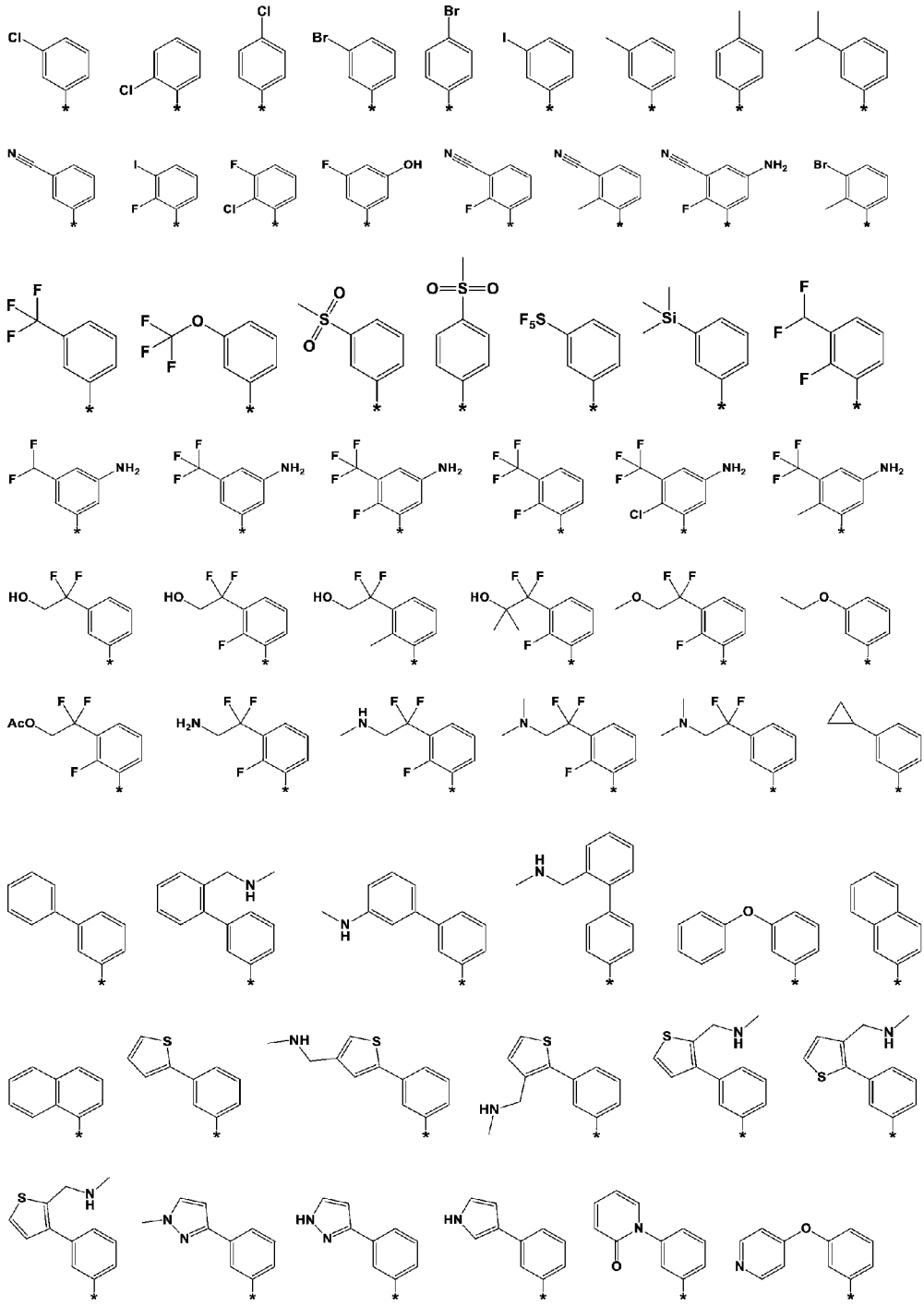
R^{2a}는 H이고;

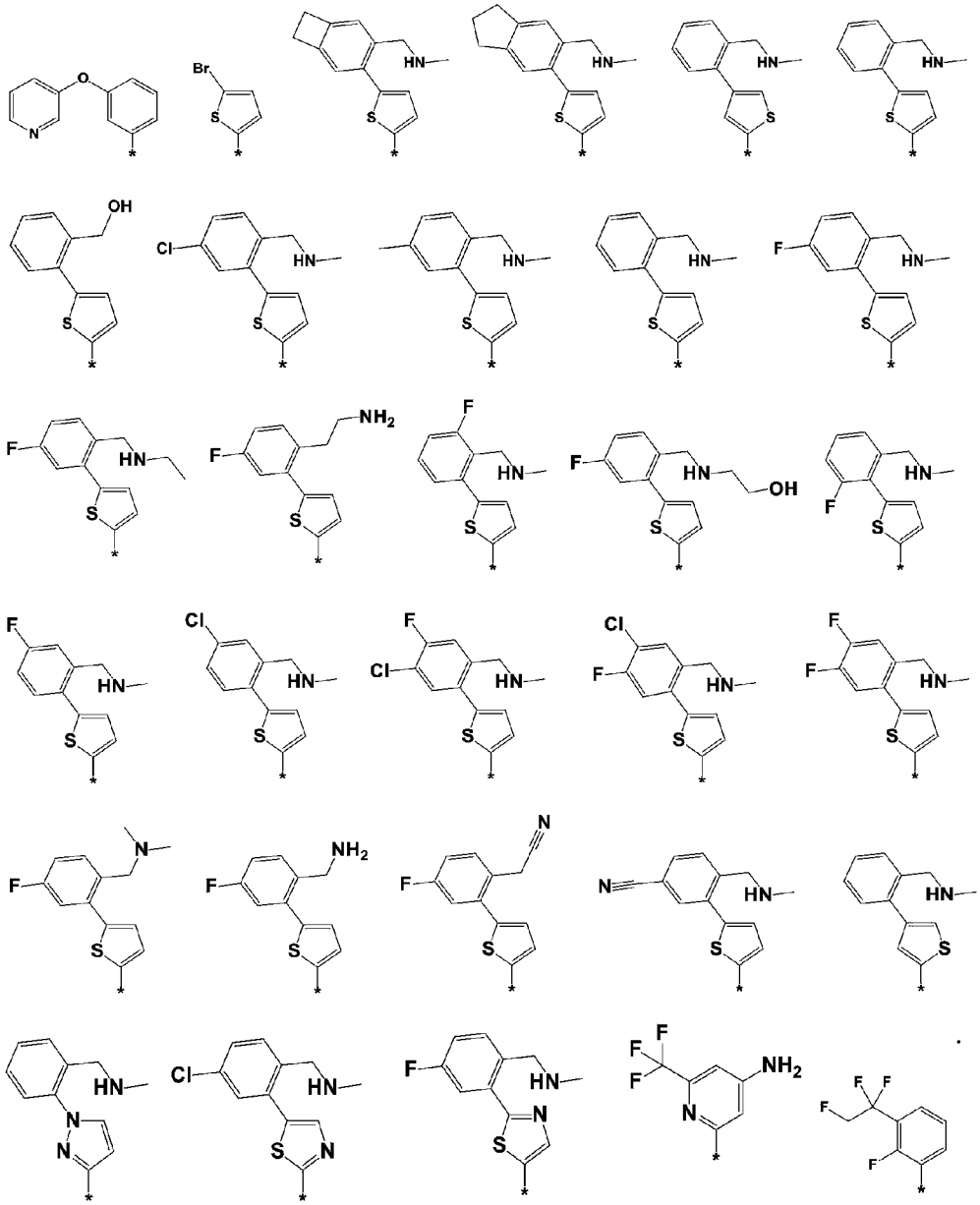
R^{2b}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 아미노, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, $(CH_3)_2NCH_2$- 메틸, 에틸, 시아노메틸, 하이드록시메틸, 아미노메틸,

CH_3NHCH_2-, $C_2H_5NHCH_2$- 및 $HOC_2H_4NHCH_2$-로 구성되는 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 24] 제1항에 있어서,

화학식 I의 A는 하기 구조로부터 선택되는 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:





[청구항 25] 제1항에 있어서,

B는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬, 또는 NR^bR^c로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 26] 제1항에 있어서,

B가 -$(CH_2)_o$-Cy_3이고, o는 0 또는 1인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 27] 제26항에 있어서,

Cy_3는 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알켄일, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, 가교 바이사이클릭 C_{5-8} 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 1개의 N, O 또는 S를 포함하는 5원 헤테로사이클로알킬이 융합된 페닐, N 또는 S 중 1개 또는 2개의 헤테로원

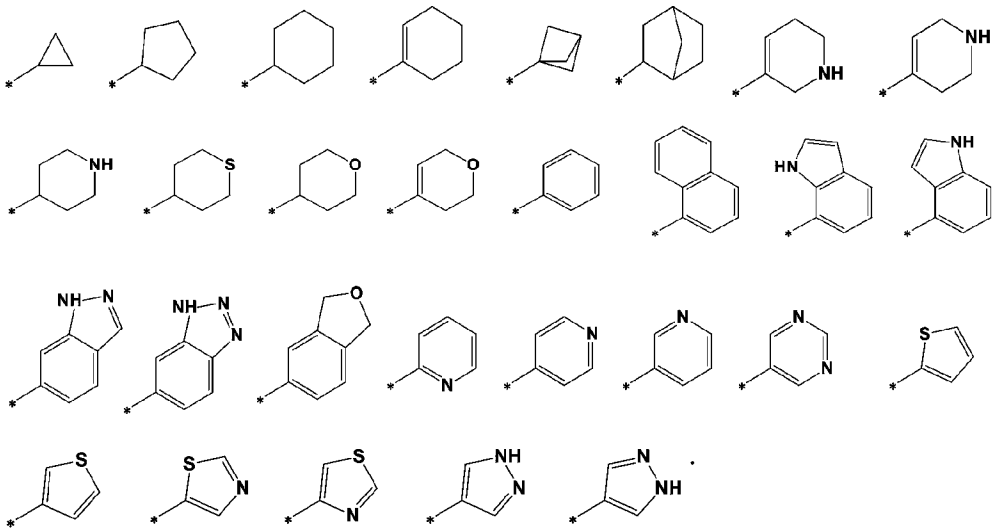
자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 1개 내지 3개의 N을 포함하는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴으로 구성된 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 28] 제27항에 있어서,

Cy_3는 C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_6 사이클로알켄일, 테트라하이드로피란일, 디하이드로피란일, 티안일, 1,1-디옥소티안일, 피페리딘일, 디하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, C_{6-10} 아릴, 티오펜일, 티아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 디하이드로이소벤조퓨란일, 인돌일, 인다졸일 또는 벤조트리아졸일인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 29] 제26항에 있어서,

Cy_3은 1 내지 3개의 R^{3a}로 임의로 치환된 하기 임의의 고리 구조를 갖는 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:



[청구항 30] 제26항에 있어서,

R^{3a}는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 옥소, 메틸, 에틸, 아미노, CH_3NH-, $(CH_3)_2NH$-, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노, CH_3CONH-, $(CH_3CO)(CH_3)N$-, CH_3OCONH-, 사이클로프로필카본일아미노, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 메톡시메틸, 2-메톡시에틸, $OCHF_2$, OCF_3, CH_3SO_2-, CH_3CO-, CH_3SO_2NH-, -COOH, $-COOC(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHC_2H_4OCH_3$ 및 $-CONHC_2H_4N(CH_3)_2$로 구성되는 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 31] 제1항에 있어서,

B는 $-(CH_2)_o$-Cy_3-W-Cy_4이고, o는 0인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 32] 제31항에 있어서,

Cy_3는 C_6-C_{10} 아릴, 또는 N 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

W는 NH, C(O) 또는 직접 결합이고;

Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 및 N, O 및 S 로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 33] 제32항에 있어서,

Cy_3는 C_6-C_{10} 아릴이고, Cy_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고, W는 NH 또는 C(O)인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 34] 제32항에 있어서,

W는 직접 결합인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

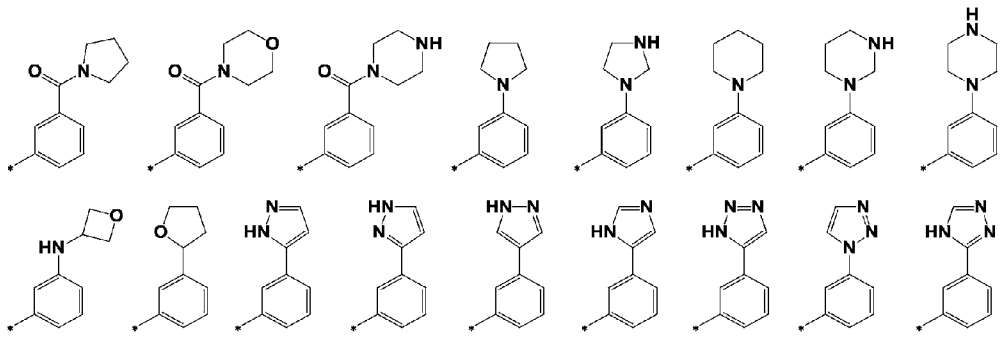
[청구항 35] 제32항에 있어서,

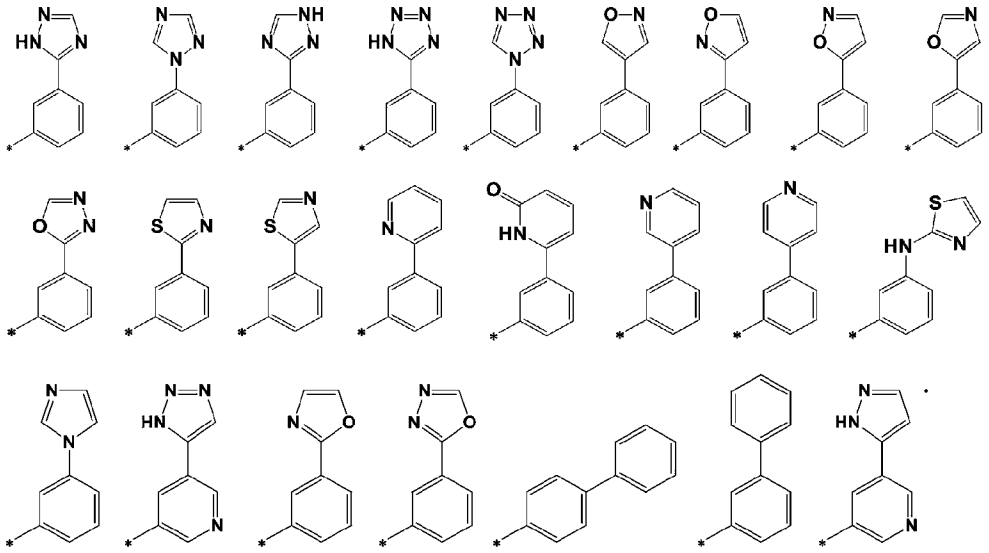
Cy_3는 페닐 또는 피리딘일이고;

Cy_4는 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 2-옥소-피롤리딘일, 피페리딘일, 모르폴린일, 이미다졸리딘일, 2-옥소-이미다졸리딘일, 피페라진일, 2-옥소-피페라진일, 헥사하이드로피리미딘일, 2-옥소-헥사하이드로피리미딘일, 페닐, 옥사졸일, 이속사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사디아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딘일 또는 2-옥소-피리딘일인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 36] 제31항에 있어서,

Cy_3-W-Cy_4는 R^{3a} 및 R^{3b}로 임의로 치환된 하기 임의의 고리 구조를 갖는 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:





[청구항 37] 제31항에 있어서,

Cy_3는 1개 또는 2개의 R^{3a}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3a}는 H, 할로겐, OH 또는 CN이고;

Cy_4는 1개 내지 3개의 R^{3b}로 임의로 치환될 수 있고, R^{3b}는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, 옥소, C_1-C_6 알킬, 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 38] 제37항에 있어서,

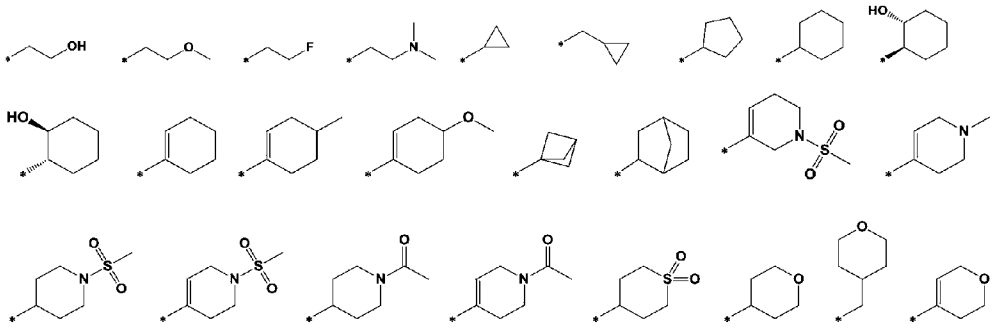
R^{3a}는 H 또는 F이고;

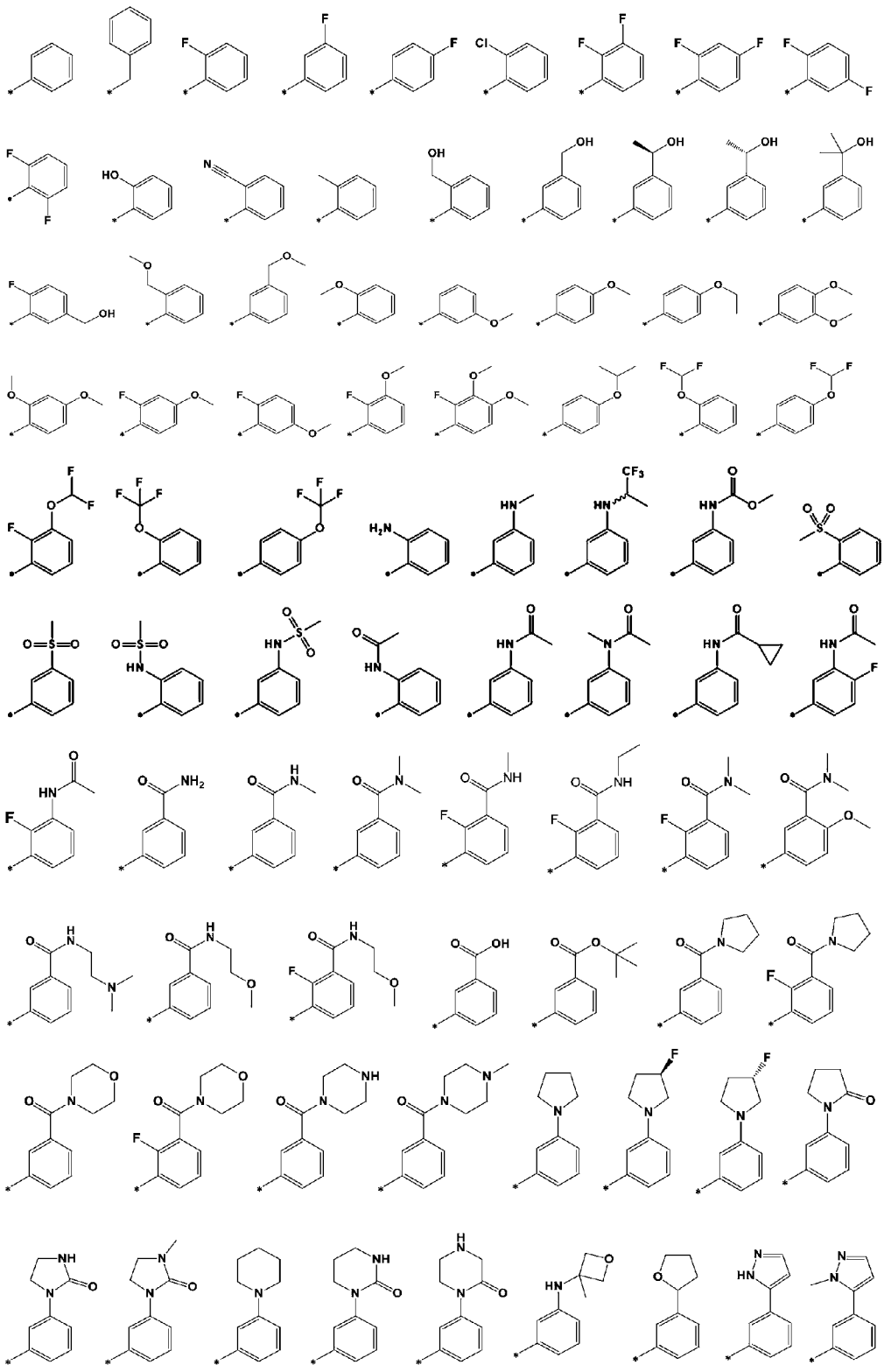
R^{3b}는 H, F, 옥소, 메틸, 에틸, CHF_2 및 CD_3로 구성되는 군으로부터 선택되는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

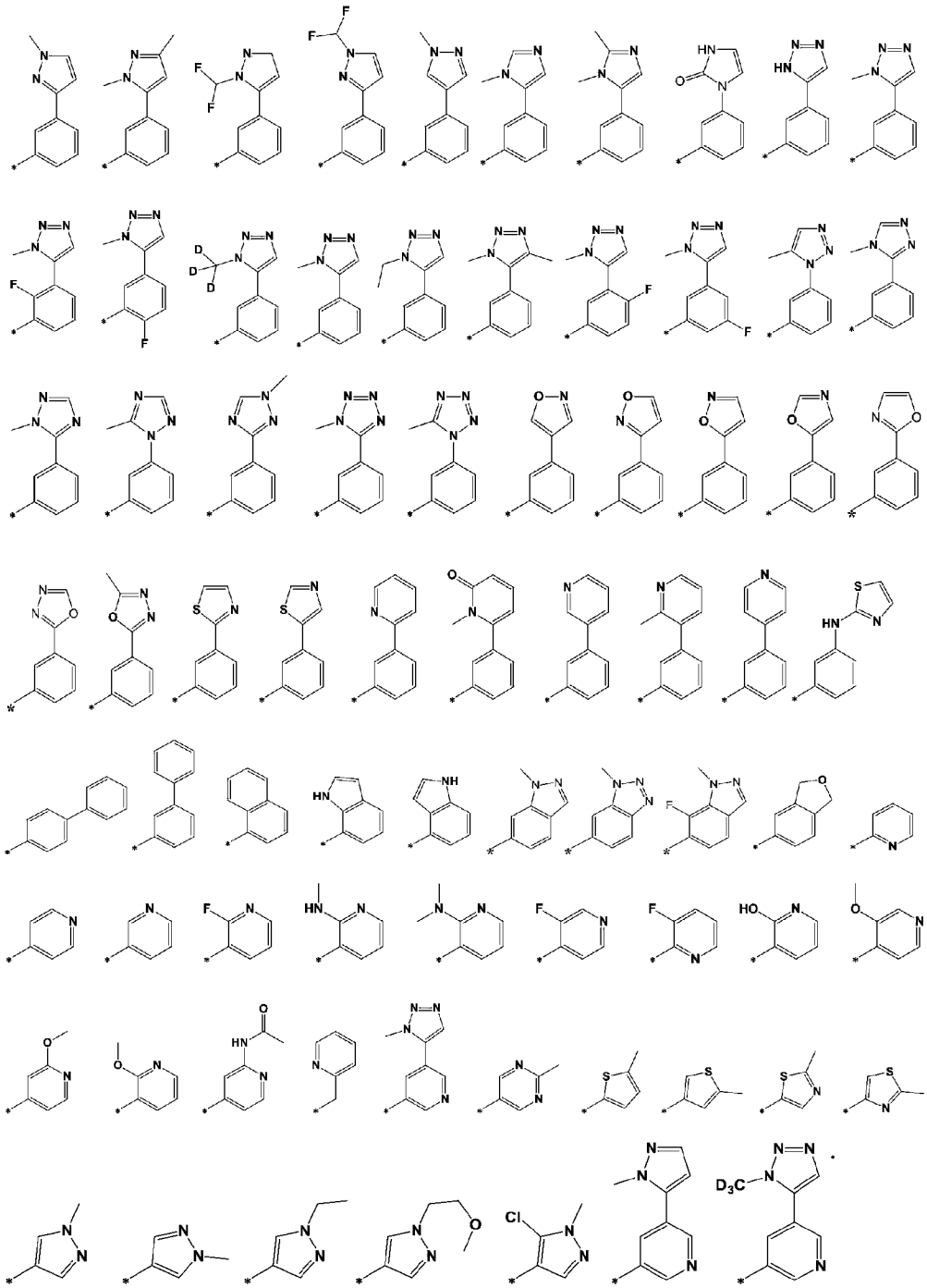
[청구항 39] 제31항에 있어서,

B는 임의의 하기 구조인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물:

H, CH_3,

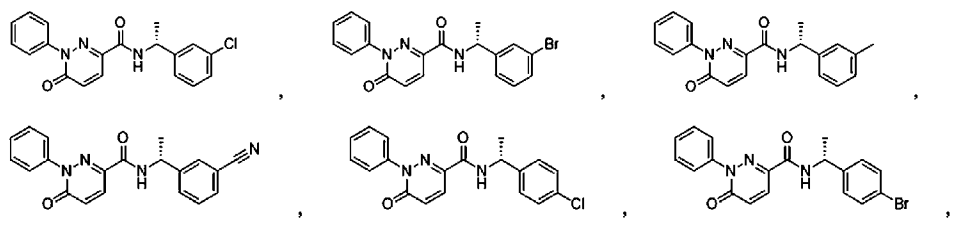


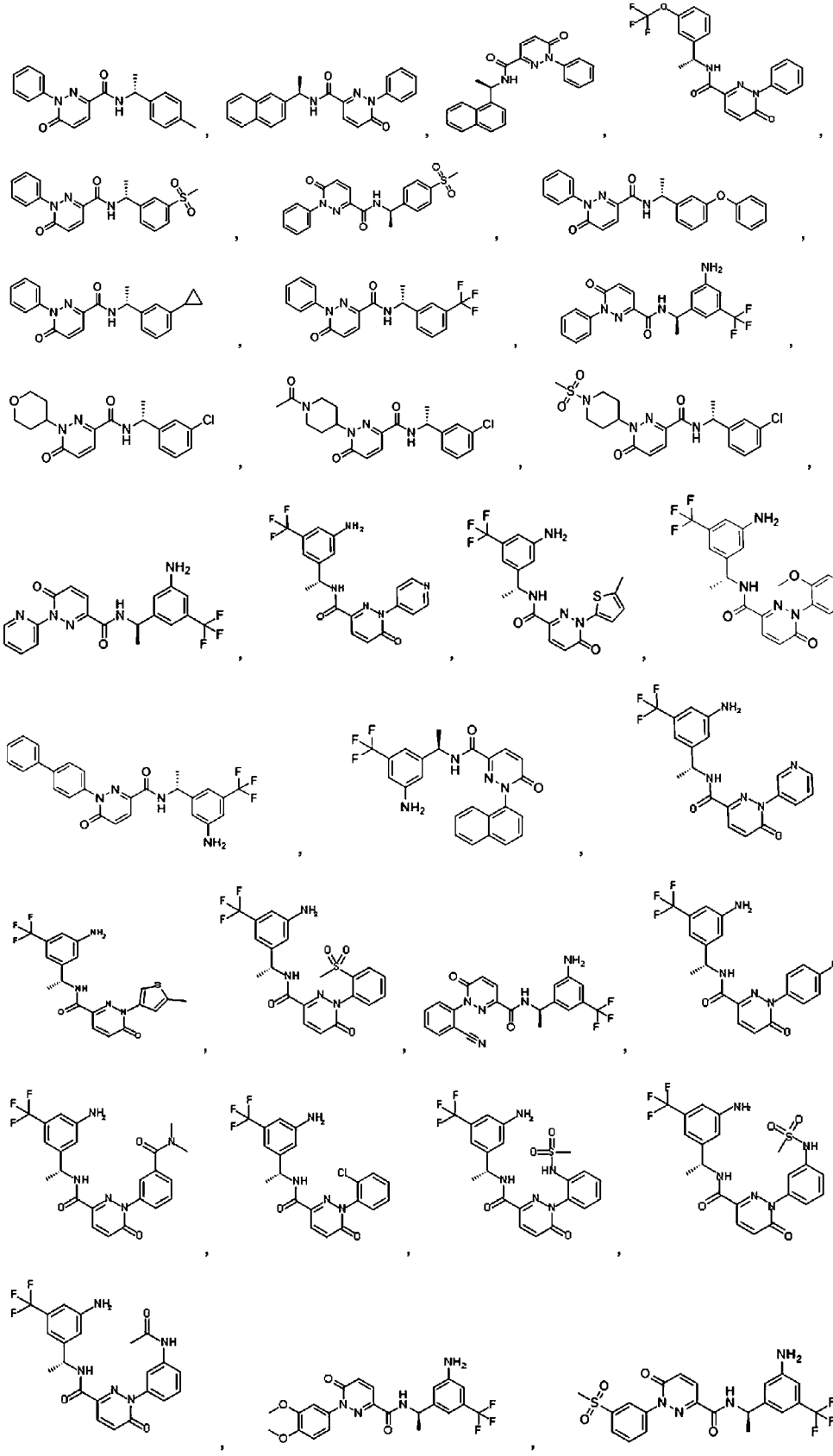


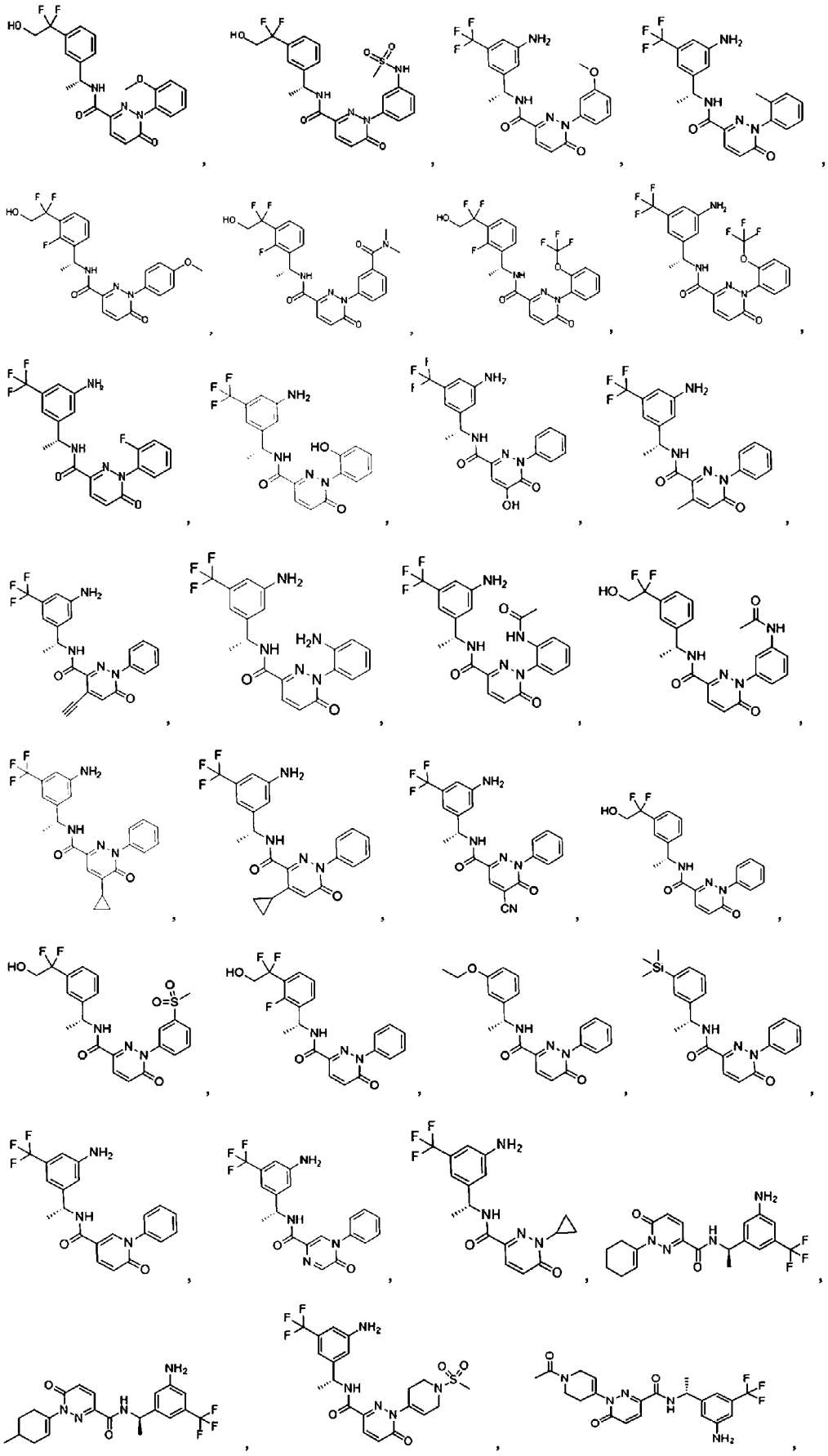


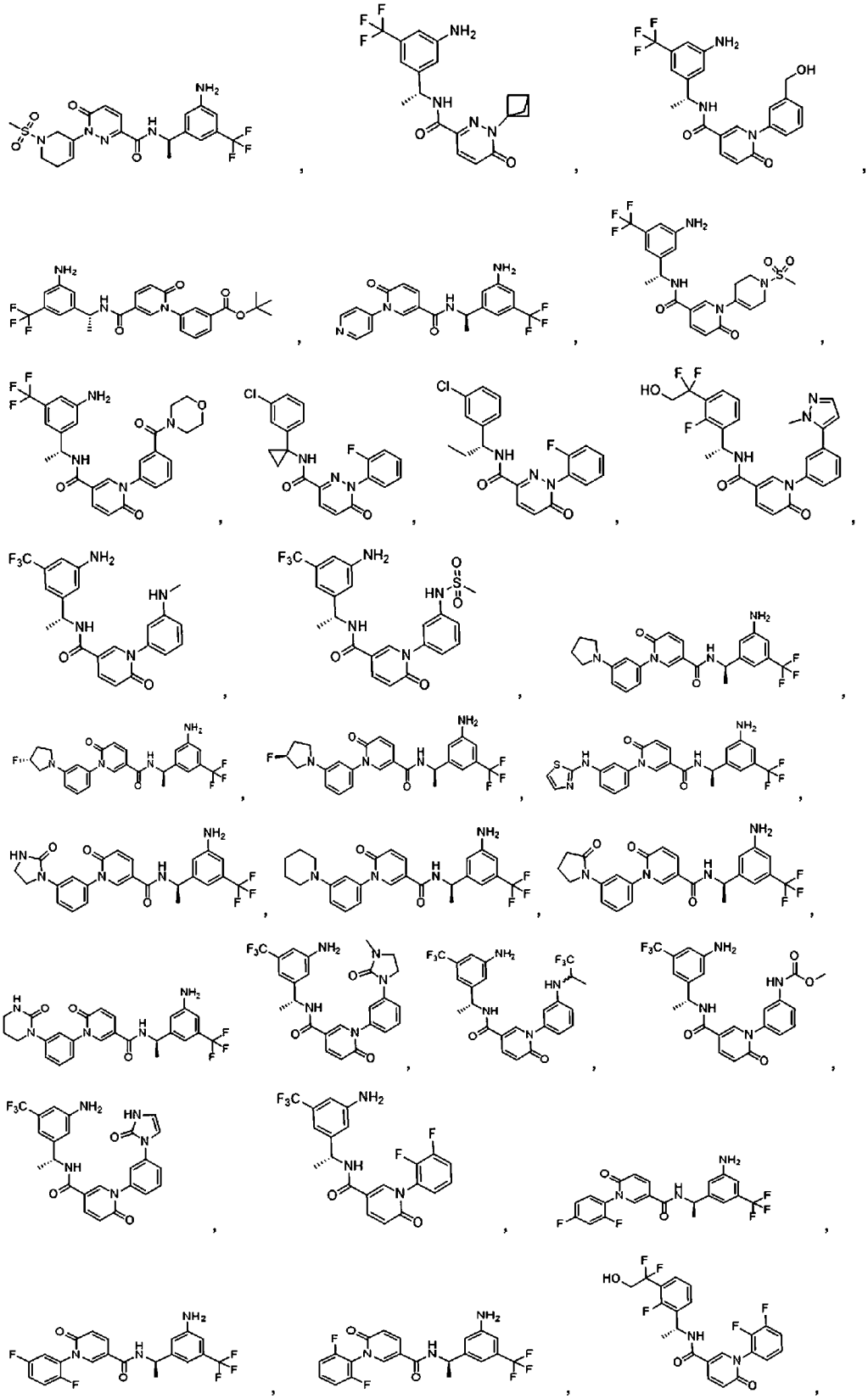
[청구항 40] 제1항에 있어서,

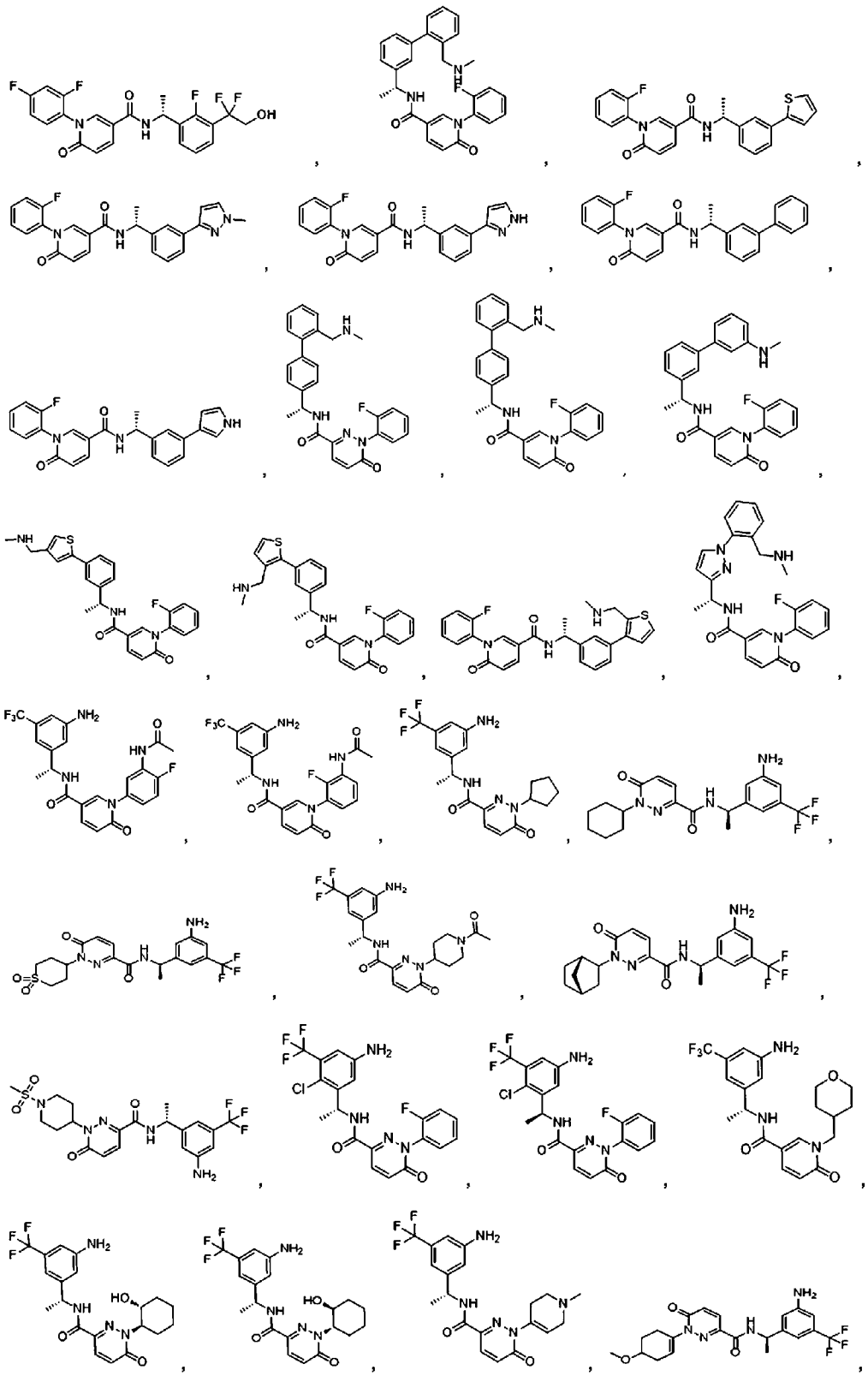
하기 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 용매화물, 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

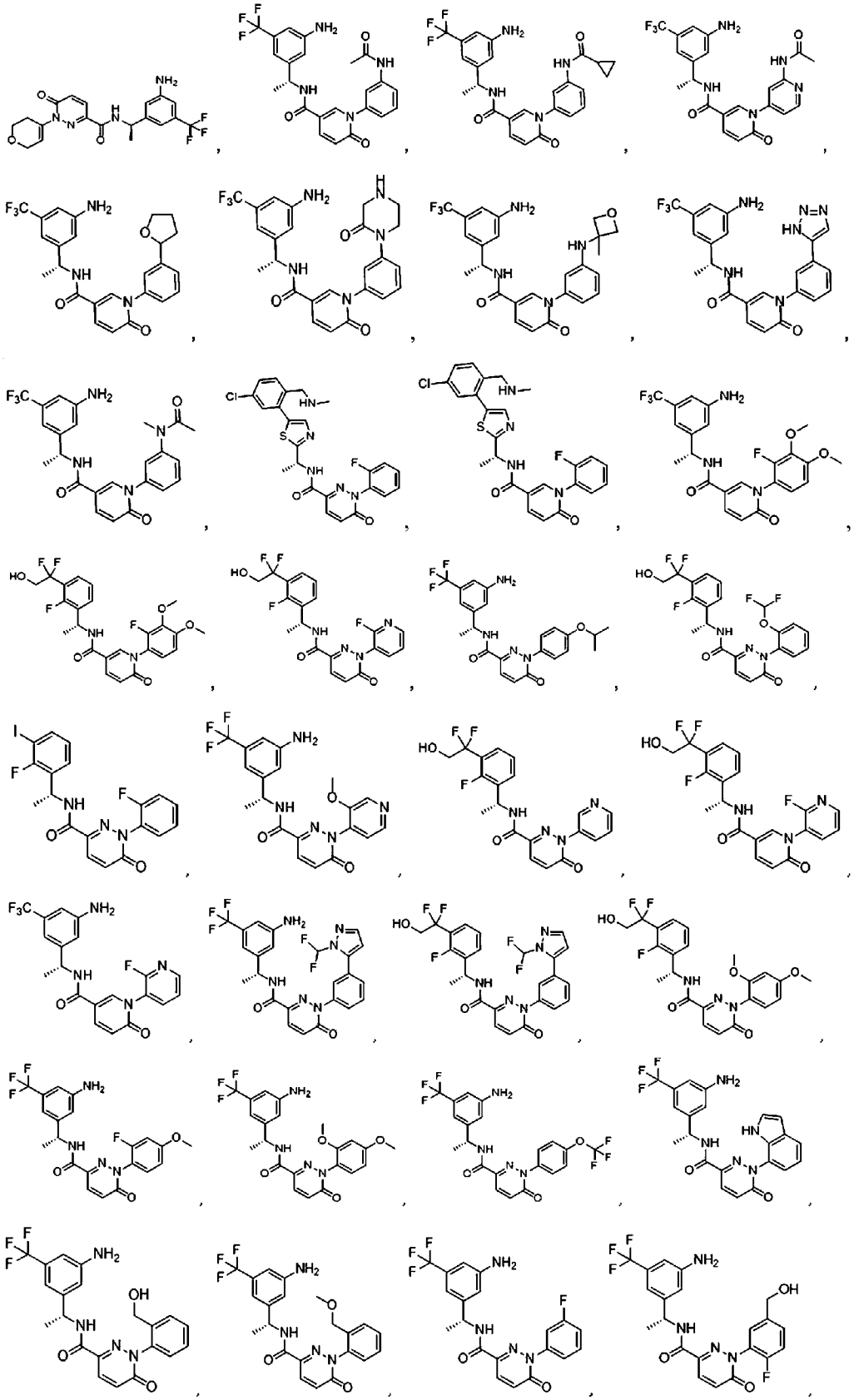


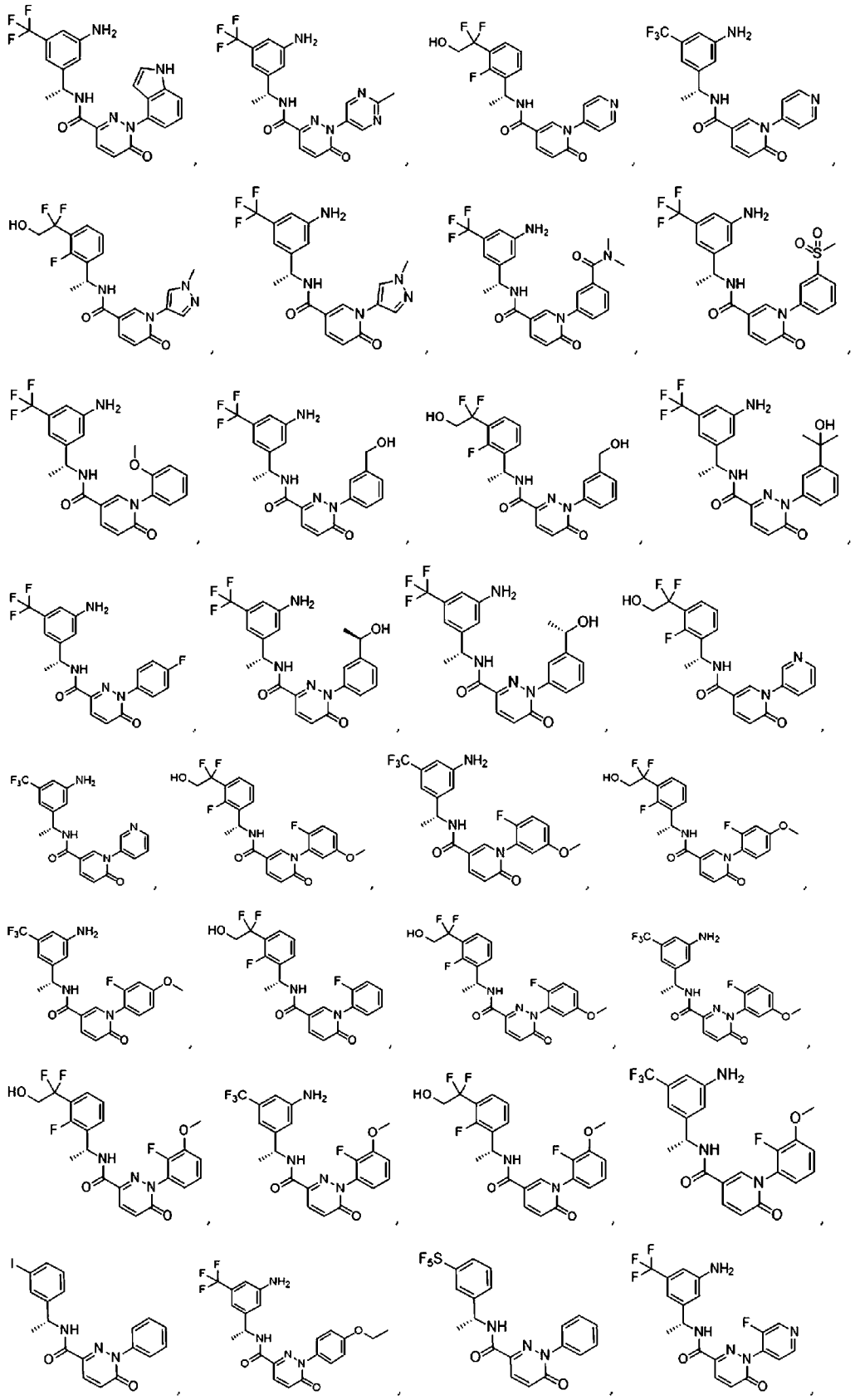


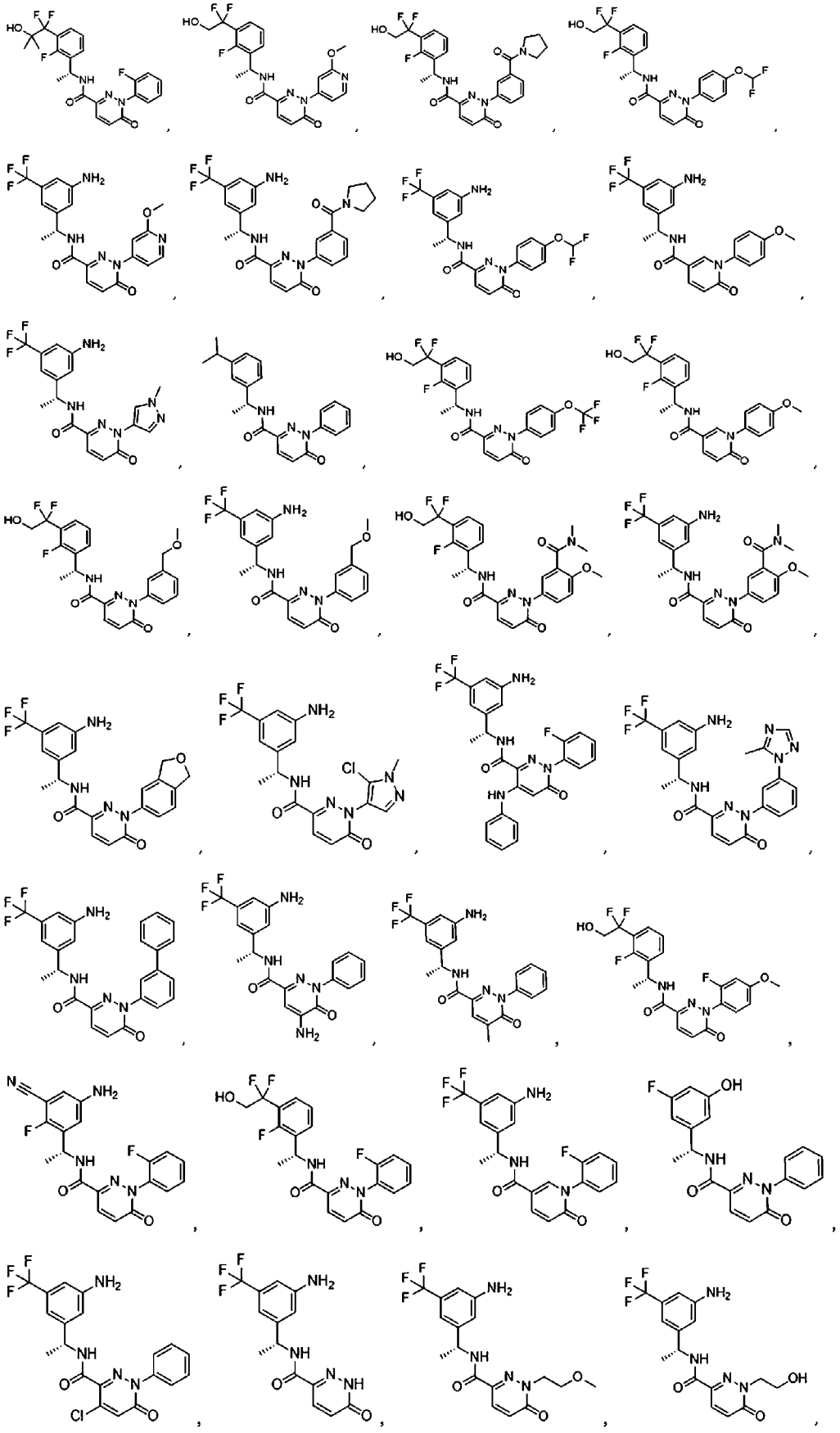


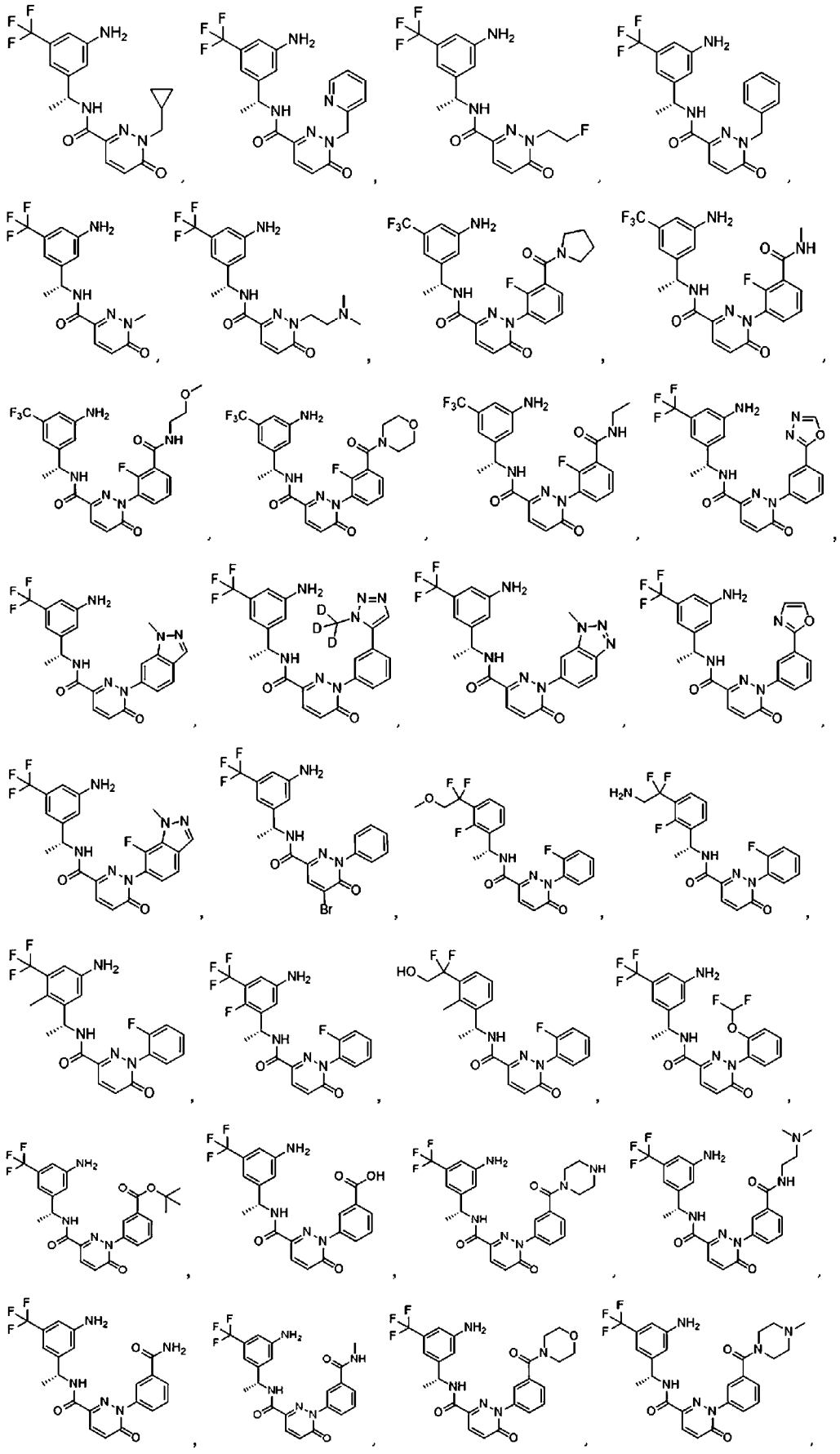


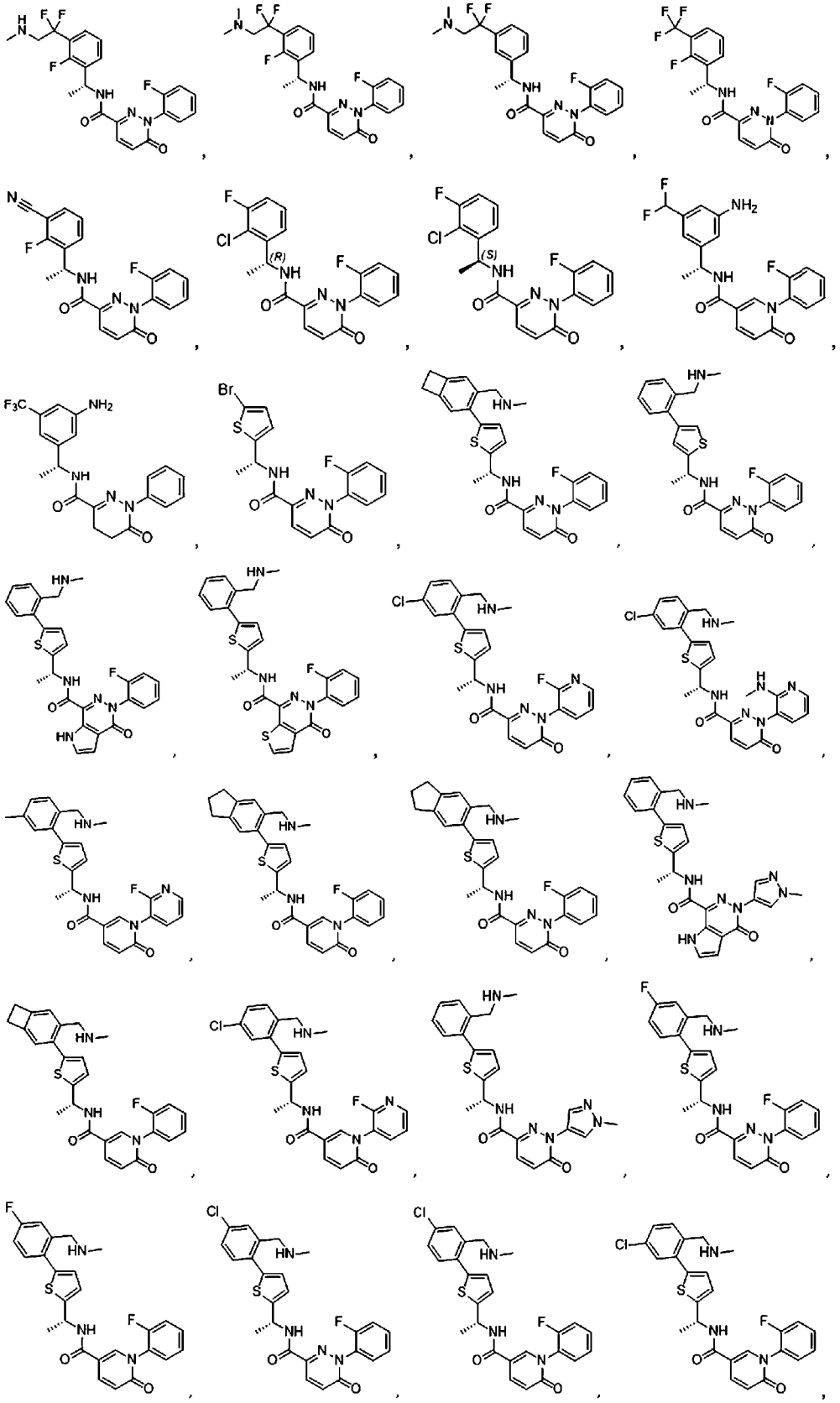


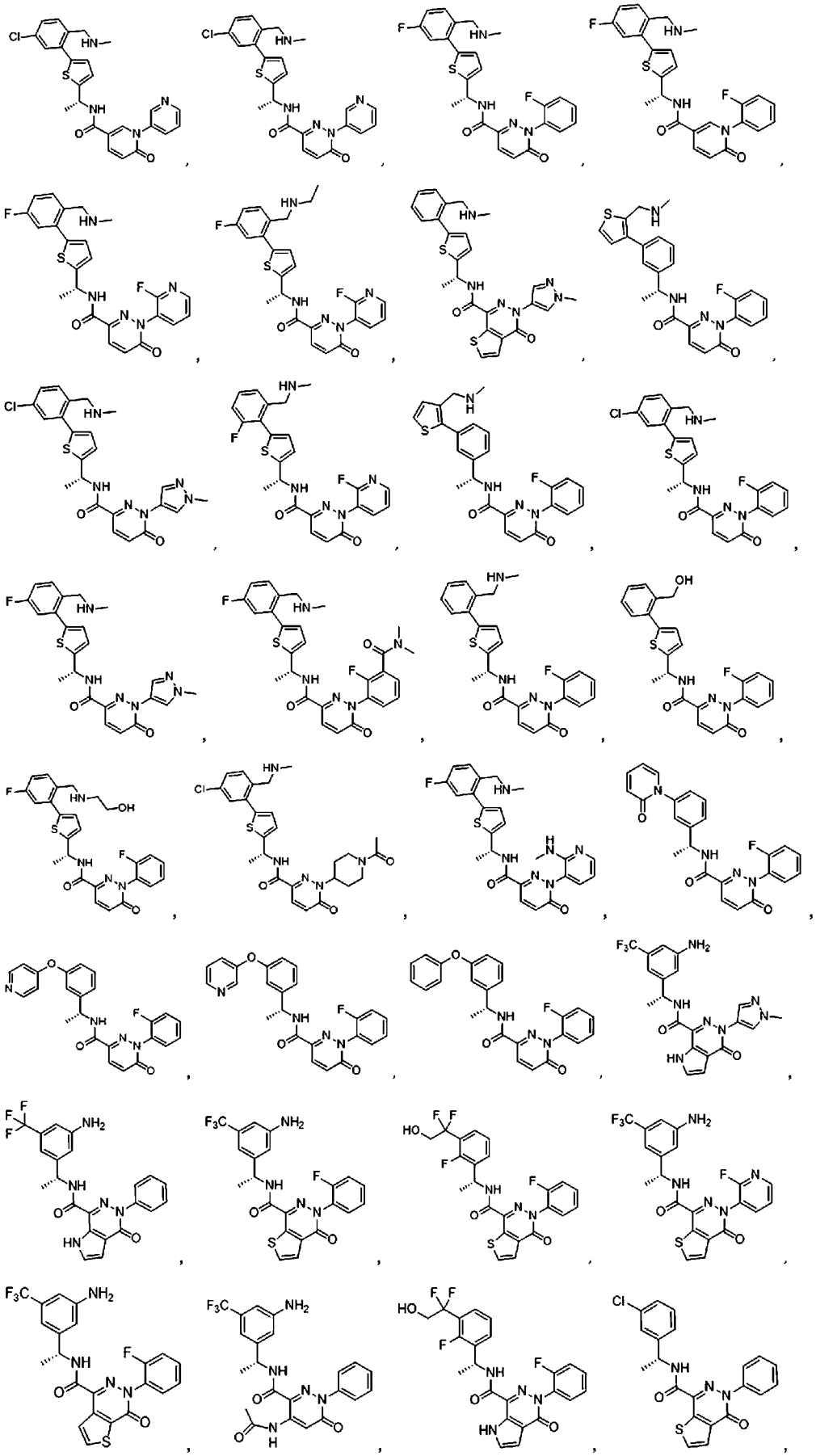


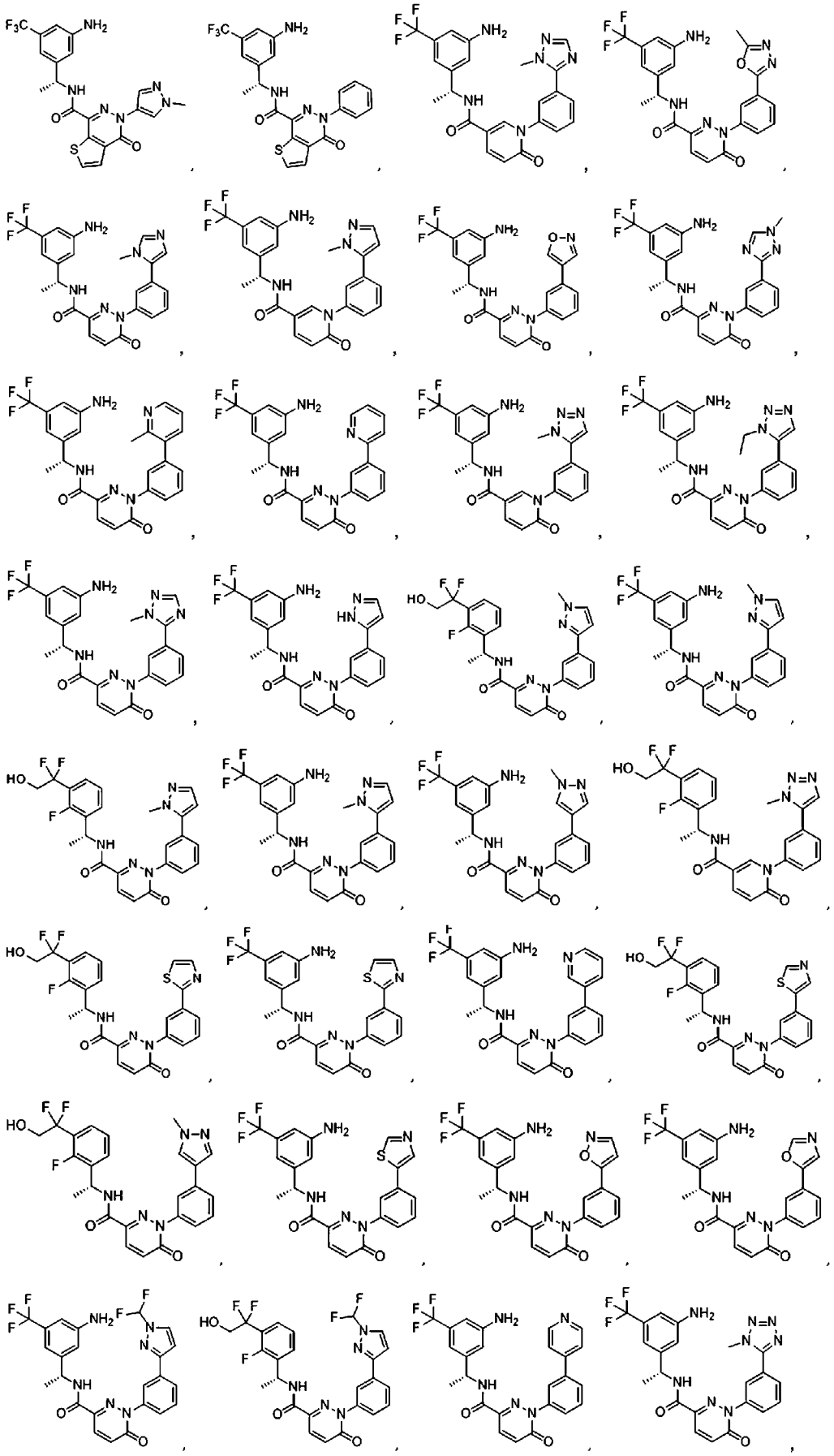


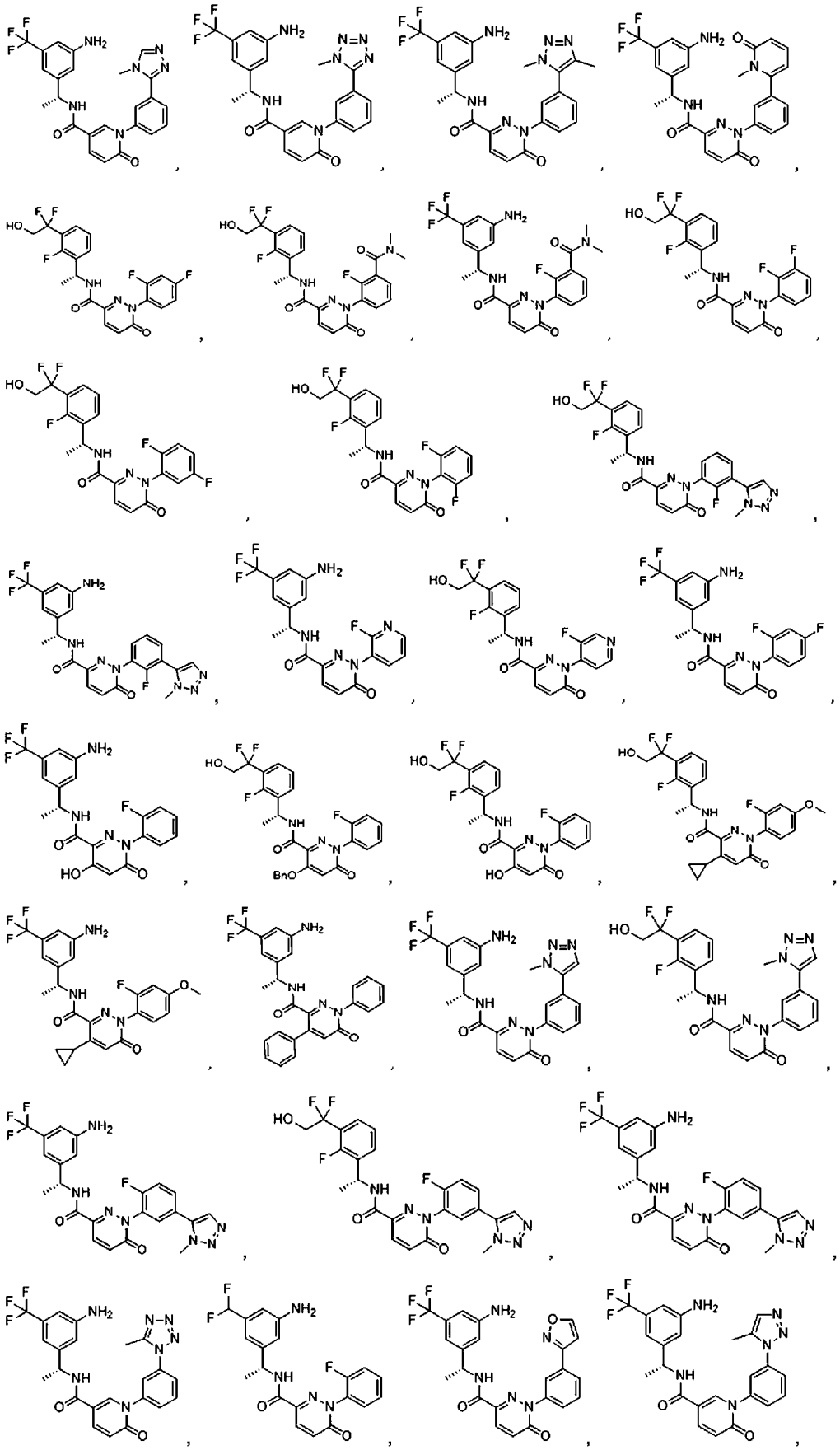


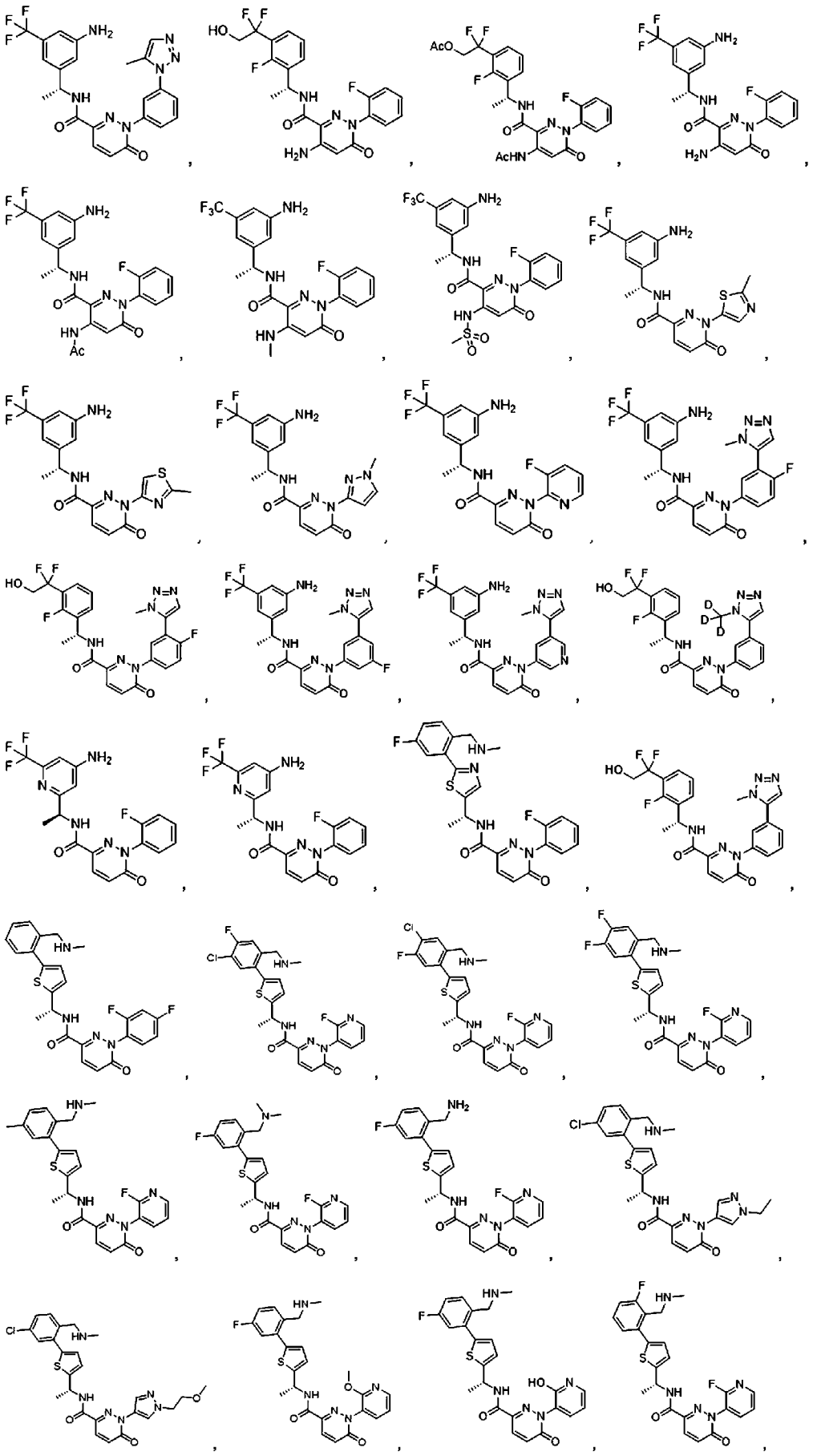


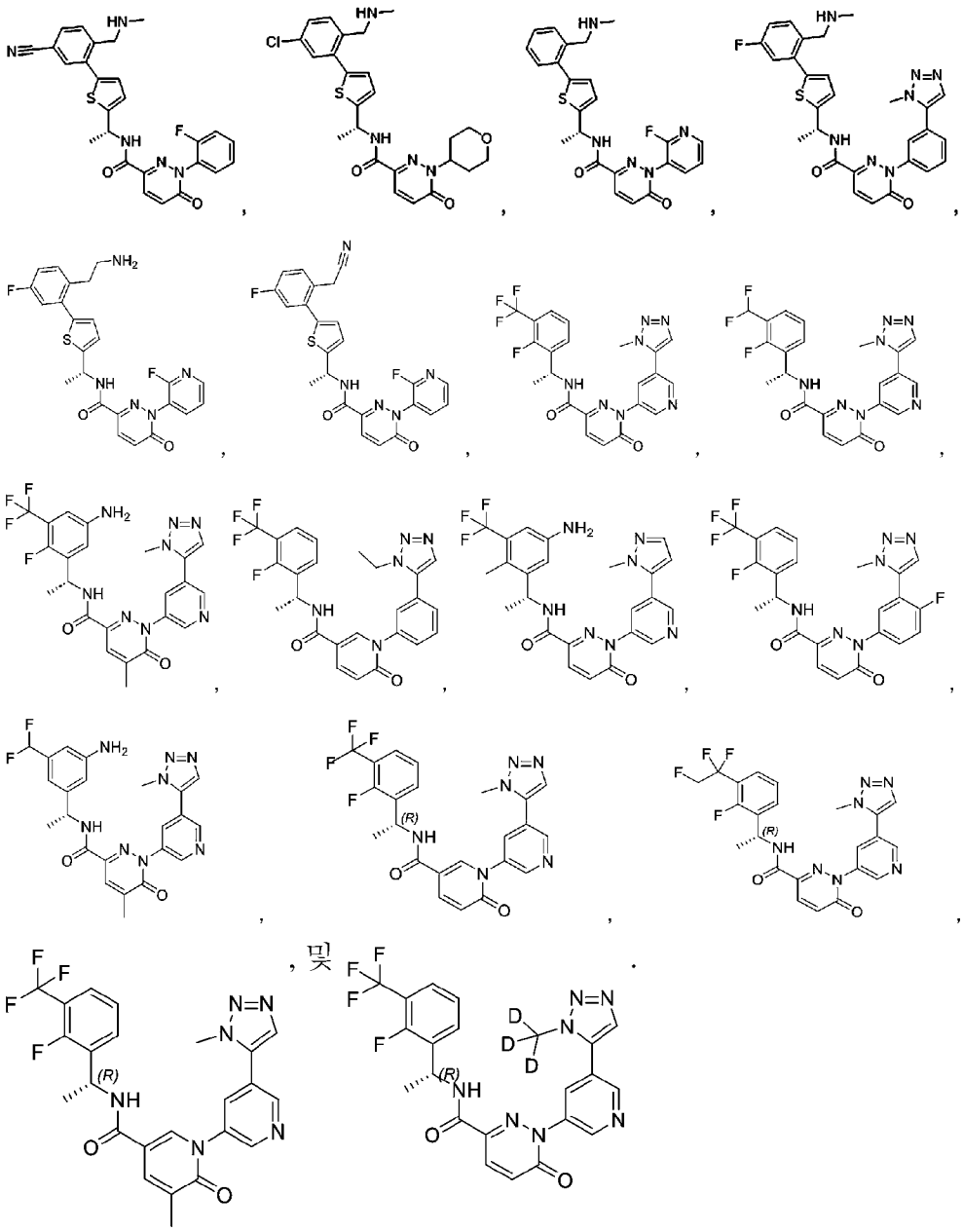












[청구항 41] 제1항에 있어서,

상기 항암제는 화학항암제, 표적항암제, 항암 바이러스, 항체치료제, 세포치료제 및 면역관문 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 42] 제41항에 있어서,

상기 화학항암제는 Alkylating Agent, Microtubule Inhibitor, Antimetabolite 및 Topoisomerase Inhibitor로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 43] 제42항에 있어서,

상기 화학항암제는 Mechlorethamine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Thiotepa, Altretamine, Procarbazine, Busulfan,

Streptozotocin, Carmustine, Lomustine, Dacarbazine, Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Docetaxel, Velban, Oncovin, Navelbine, Fluorouracil, Capecitabine, Cytarabine, Gemcitabine, Fludarabine, Methotrexate, Pemetrexed, 6-thioguanine, Mercaptopurine, Hycamtin, Camptosar, Vepesid, Paclitaxel, Blenoxane, Adriamycin, SN-38, Doxorubicin 및 Cerubidine으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 44] 제41항에 있어서,

상기 표적항암제는 mTOR, PI3K, EGFR, VEGFR, CD20, CD38, RNAK-L, BTK, Bcr-abl, PDGFR/FGFR 계열, MEK, KRAS, ERK1/2, HER2/Neu, Ubiquitin, JAK, ALK, PARP, TGFβR, Proteasome, Bcl-2, C-Met, VR1, VR2, VR3, c-kit, AXL, RET, BRAF, pan-RAF, SHP2, SRC, LCK, DNMT, CDK4/6, CDK9, BET, MDM2, IGF1/2 또는 IGF1-R, ROS1, NTRK1, PIK, DHFR, pan Aurora, Aurora A, WEE1, HSP90, A3AR, EZH2, ARID1A, Chk1, ATR, HDAC1/3, Akt, PLK1, SUMOylation 관련 단백질 및 STING으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 단백질을 표적으로 하는 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 45] 제44항에 있어서,

상기 표적항암제는 Rapamycin, Sirolimus, Temsilorimus, Everolimus, Ridaforolimus, INK-128, Alpelisib, Cetuximab, Trastuzumab, Pertuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib, Lazertinib, Panitumumab, Axitinib, Lenvatinib, Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept, Rituximab, Obinutuzumab, Daratumumab, Denosumab, Ibrutinib, Dasatinib, Nilotinib, Imatinib, Bosutinib, Galunisertib, Vactosertib, Futibatinib, Nintedanib, Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib, Regorafenib, Masitinib, Semaxanib, Tivozanib, Vandetanib, Pazopanib, Dabrafenib, Sotorasib, Adagrasib, JDQ443, MRTX1133, Ulixertinib, Afatinib, Lapatinib, Neratinib, Lenalidomide, Ixazomib, Ruxolitinib, Lestaurtinib, Pacritinib, Trametinib, Cobimetinib, Selumetinib, Binimetinib, Alectinib, Lorlatinib, Crizotinib, Venetoclax, Bemcentinib, Gilteritinib, Selpercatinib, Pralsetinib, Encorafenib, Vemurafenib, Belvarafenib, RMC-4630, Batoprotafib, WH-4-023, Olaparib, Talazoparib, Niraparib, Rucaparib, Azacitidine, Decitabine, Guadecitabine, Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib, CDNs, SB11285, Rineterkib, Repotrectinib, Tepotinib, Alrizomadlin, JQ1, NVP-ADW742, Duvelisib, Irbinitinib, Danusertib, MK-1775, AMG-900, BIIB021, Reversine, MLN-7243, ABT-737, MK-5108, GSK-343, 2-D08, SCH-900776, Entinostat, Carfilzomib, Apitolisib, Ipatasertib, Volasertib, AT-7519, Methotrexate, Wortmannin, ERAS-007, PYR-41, MLN4924, RO-5503781, MK-8242, SAR-405838,

CGM097, DS3032b, Lactacystin, Disulfiram, Epigallocatechin-3-gallate, Marizomib, Oprozomib, Delanzomib, Epoxomicin, MG132, Beta-hydroxy beta-methylbutyrate, Bortezomib, Navitoclax, Naporafenib, PF-07284892, TNO155, Hesperadin, LY3295668 , Tozasertib, Azenosertib, ZNL-02-096, RP-6306, GSK-1520489A, BIIB028, MPC-3100, PU-H71, Debio093, SNX-5422, AUY922, KF-26777, MRS-545, CAY10498, DZNep, EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, Tazemetostat, Sinefungin, GSK-343 , Davidiin, CID9549553, SRA737, V158411, PF-477736, AZD7762, Prexasertib, Berzosertib, Gartisertib, Ceralasertib, Panobinostat, Mocetinostat, Trichostatin A, CBUD-1001, Abexinostat, VQD-002, Perifosine, Miltefosine, MK-2206, AZD5363, Rigosertib, I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, Olinone, RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645, Figitumumab, Mecasermin, rhIGF-1, BI 885578, Buparlisib, Copanlisib, Dactolisib, Idelalisib, Parsaclisib, Paxalisib, Taselisib, Zandelisib, Inavolisib, AZD4573, Atuveciclib, VIP152, A-1592668, JSH-150, SLS009, Roscovitine 및 DMXAA로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 46] 제41항에 있어서,
상기 항암 바이러스는 Talimogene Laherparepvec인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 47] 제41항에 있어서,
상기 항체치료제는 Cetuximab, Trastuzumab, Pertuzumab, Panitumumab, Emtansine, Rituximab, Daratumumab, Denosumab, Ibritumomab, Tositumomab, Brentuximab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Necitumumab, Bevacizumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab 및 Ipilimumab으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 48] 제41항에 있어서,
상기 세포치료제는 Tisagenlecleucel 및 Axicabtagene Ciloleucel로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 49] 제41항에 있어서,
상기 면역관문 억제제는 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-B7-H4 항체, 항-HVEM 항체, 항-TIM3 항체, 항-GAL9 항체, 항-LAG3 항체, 항-VISTA 항체, 항-KIR 항체, 항-BTLA 항체 및 항-TIGIT 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

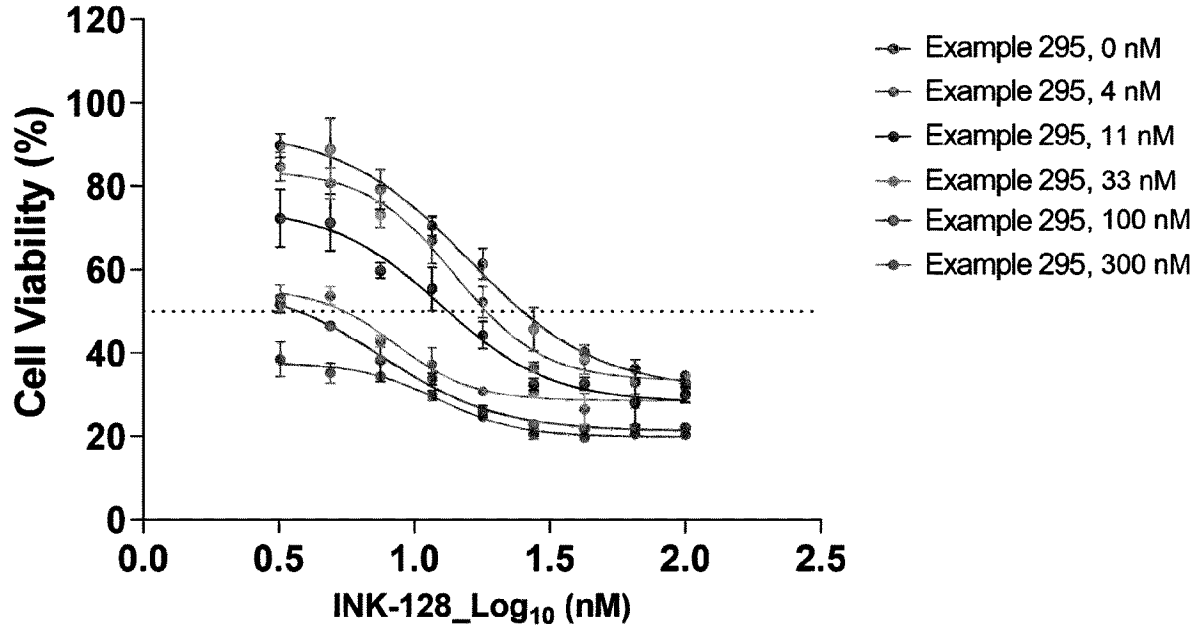
[청구항 50] 제49항에 있어서,

상기 면역관문 억제제는 Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Avelumab 및 Durvalumab로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

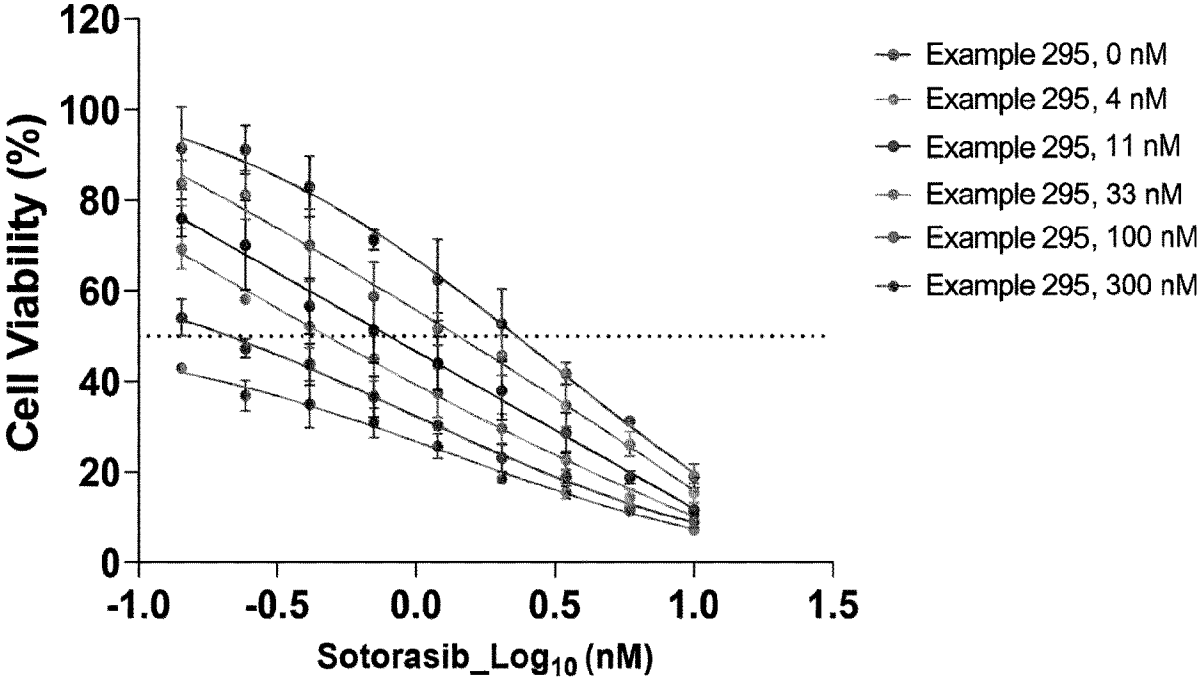
[청구항 51] 제1항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁내막암, 갑상선암, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

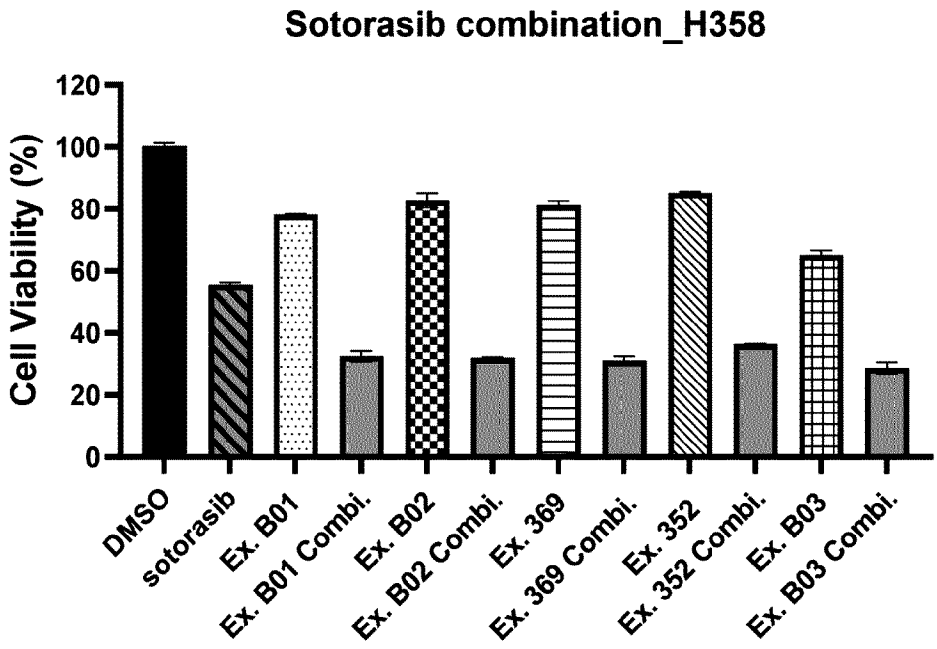
[도1]


Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
INK-128_Log10 (nM)
Example 295, 0 nM
Example 295, 4 nM
Example 295, 11 nM
Example 295, 33 nM
Example 295, 100 nM
Example 295, 300 nM

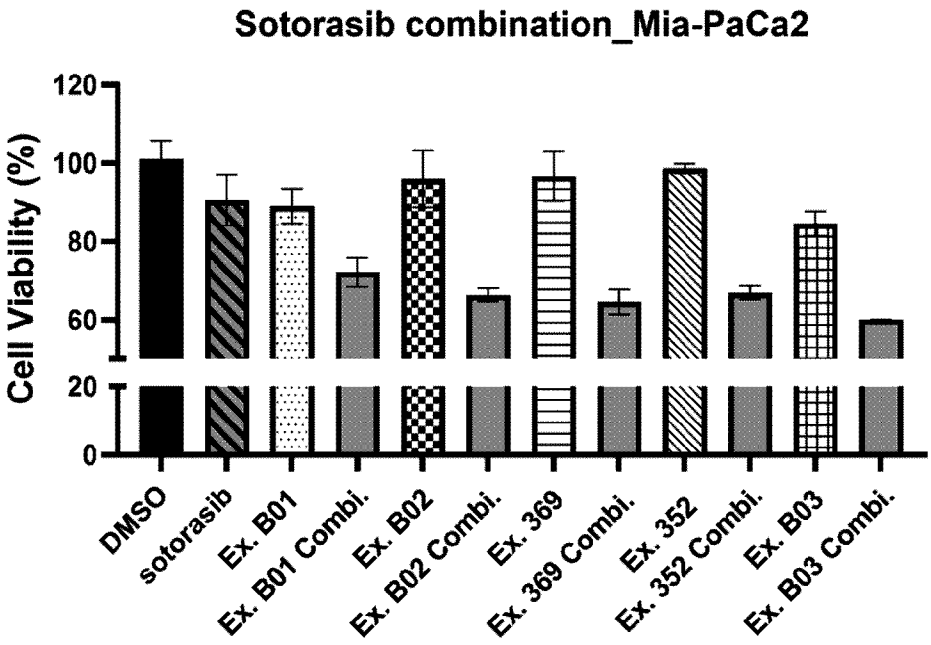
[도2]


Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
Sotorasib_Log10 (nM)
Example 295, 0 nM
Example 295, 4 nM
Example 295, 11 nM
Example 295, 33 nM
Example 295, 100 nM
Example 295, 300 nM

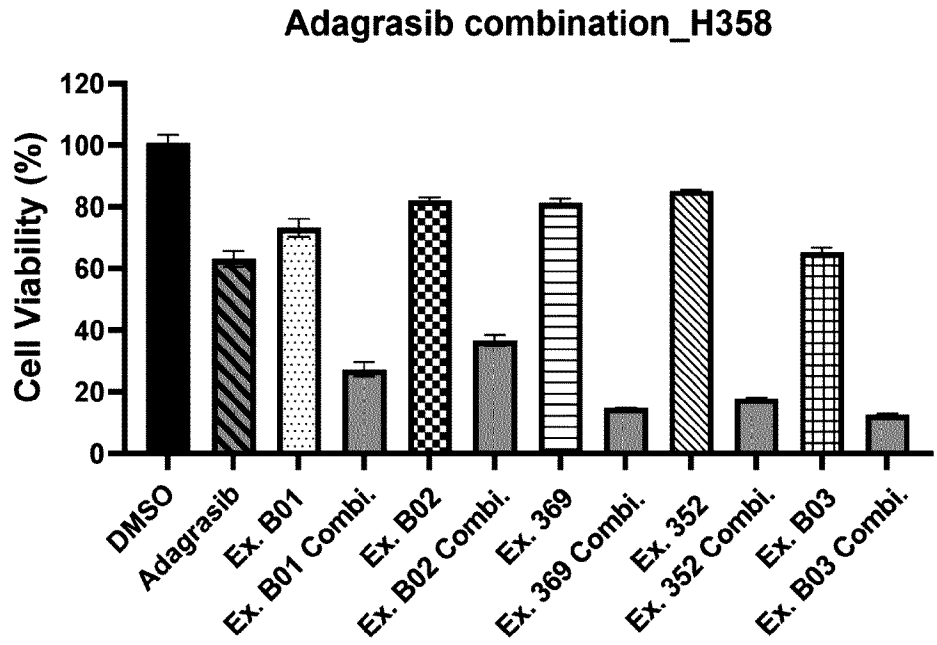
[도3]


Sotorasib combination_H358
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
sotorasib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

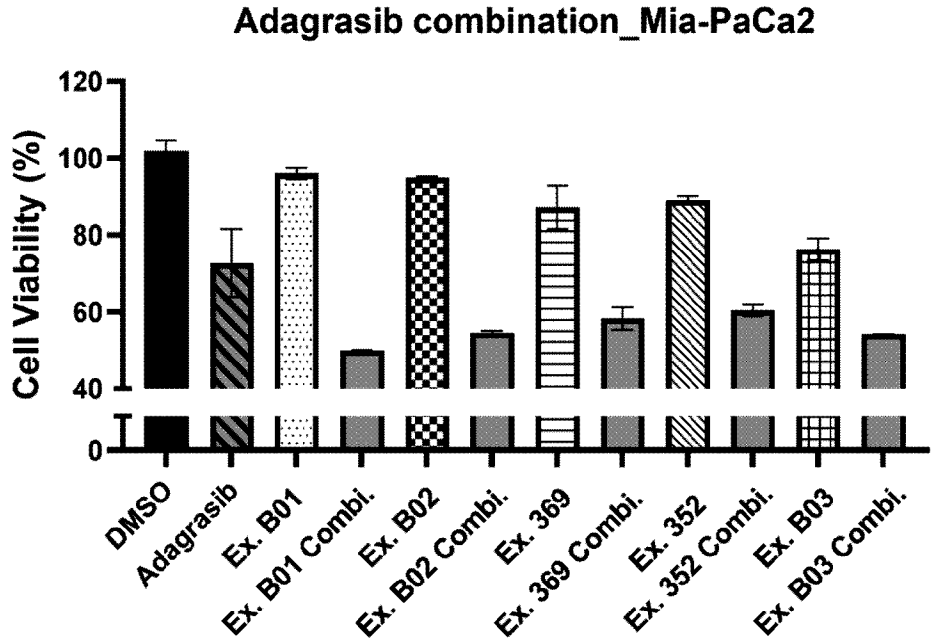
[도4]


Sotorasib combination_Mia-PaCa2
Cell Viability (%)
120
100
80
60
20
0
DMSO
sotorasib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

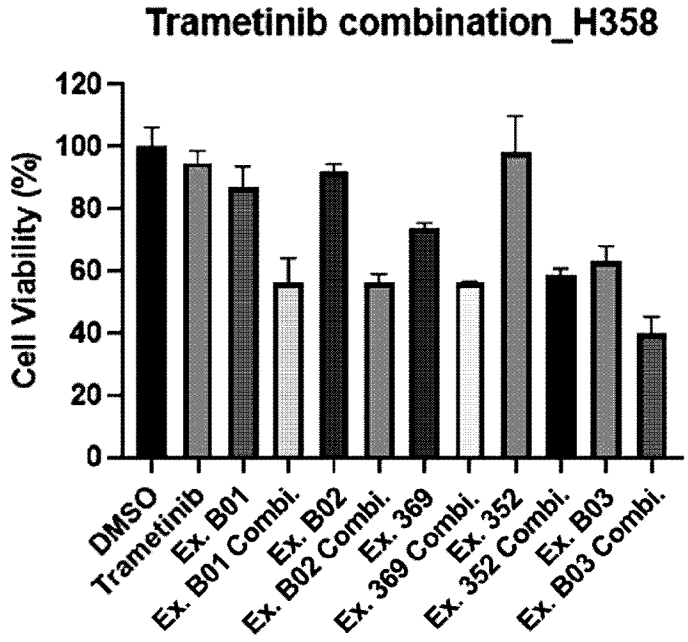
[도5]


Adagrasib combination_H358
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Adagrasib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

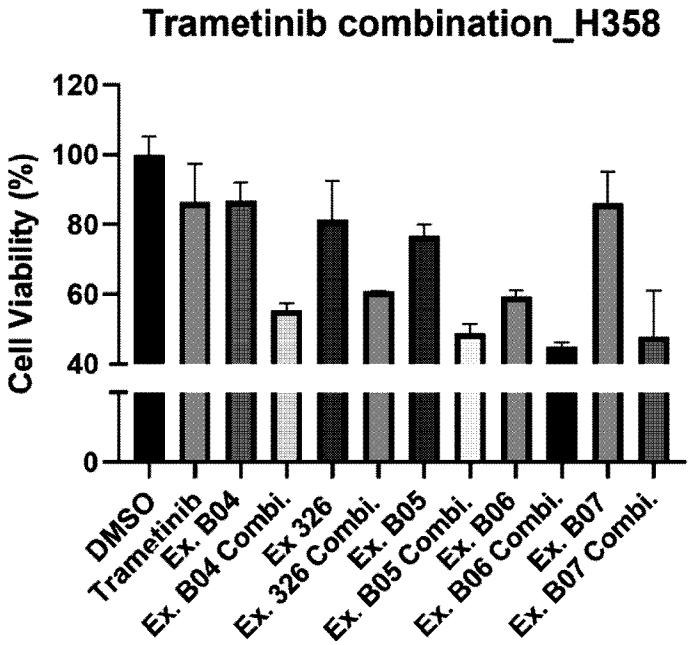
[도6]


Adagrasib combination_Mia-PaCa2
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
0
DMSO
Adagrasib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

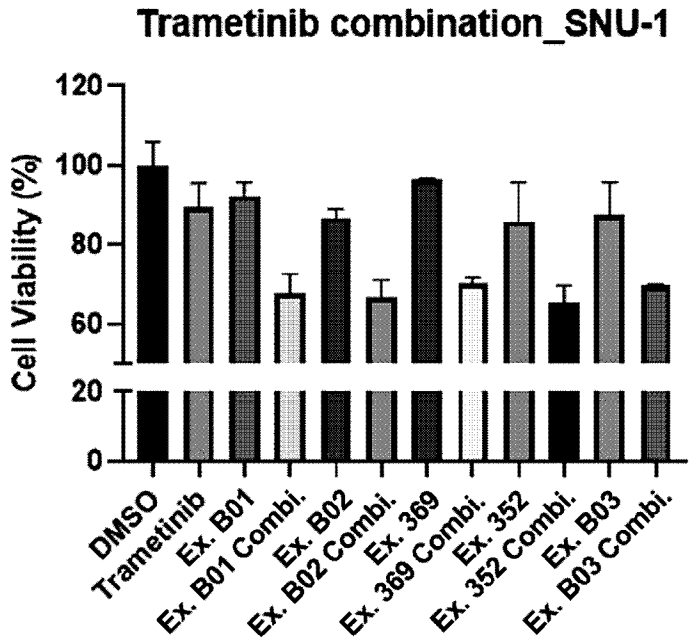
[도7]


Trametinib combination_H358
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Trametinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

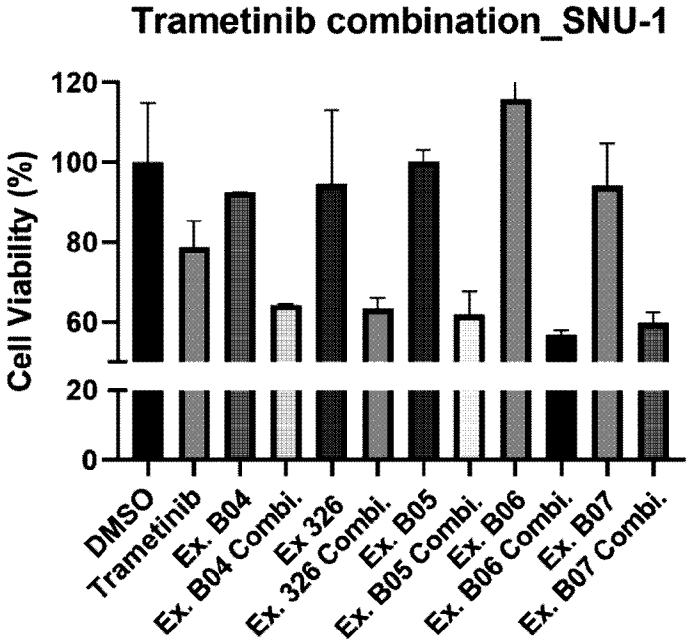
[도8]


Trametinib combination_H358
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
0
DMSO
Trametinib
Ex. B04
Ex. B04 Combi.
Ex 326
Ex. 326 Combi.
Ex. B05
Ex. B05 Combi.
Ex. B06
Ex. B06 Combi.
Ex. B07
Ex. B07 Combi.

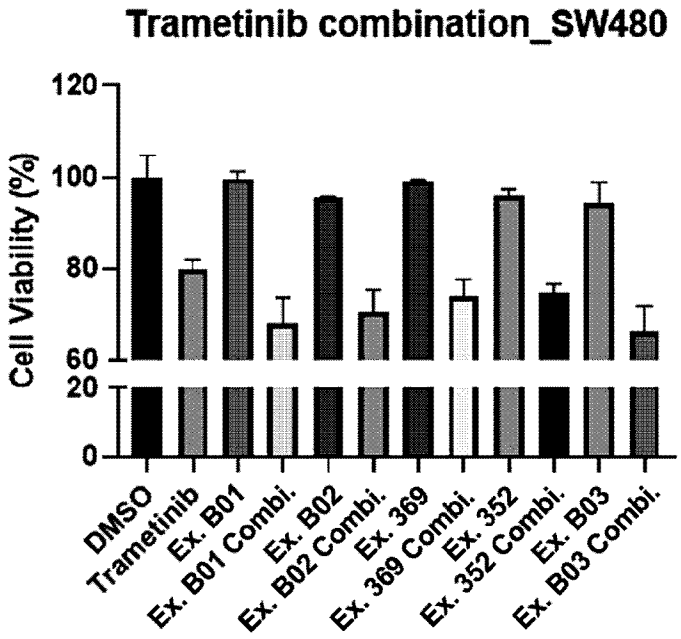
[도9]


Trametinib combination_SNU-1
Cell Viability (%)
120
100
80
60
20
0
DMSO
Trametinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

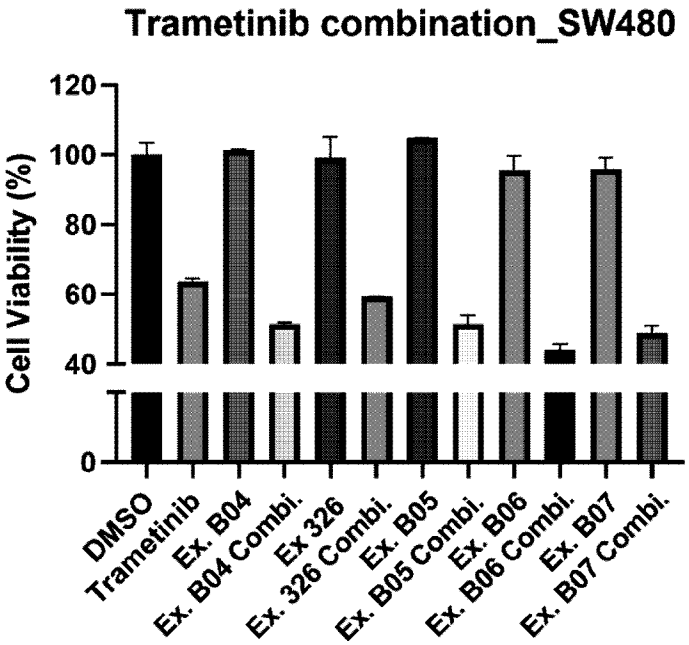
[도10]


Trametinib combination_SNU-1
Cell Viability (%)
120
100
80
60
20
0
DMSO
Trametinib
Ex. B04
Ex. B04 Combi.
Ex 326
Ex. 326 Combi.
Ex. B05
Ex. B05 Combi.
Ex. B06
Ex. B06 Combi.
Ex. B07
Ex. B07 Combi.

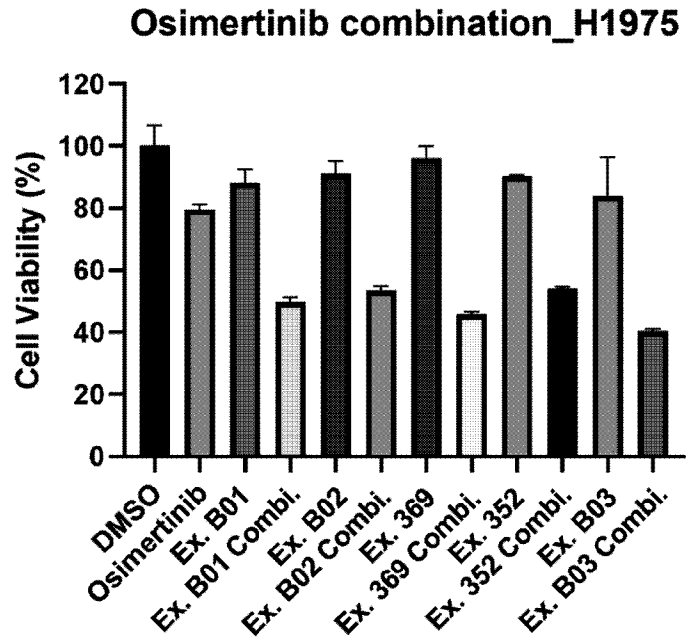
[도11]


Trametinib combination_SW480
Cell Viability (%)
120
100
80
60
20
0
DMSO
Trametinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

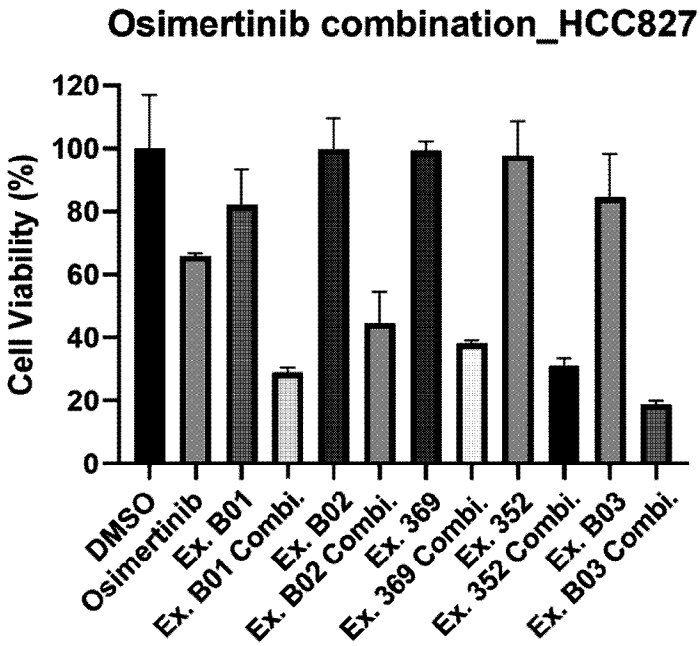
[도12]


Trametinib combination_SW480
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
0
DMSO
Trametinib
Ex. B04
Ex. B04 Combi.
Ex 326
Ex. 326 Combi.
Ex. B05
Ex. B05 Combi.
Ex. B06
Ex. B06 Combi.
Ex. B07
Ex. B07 Combi.

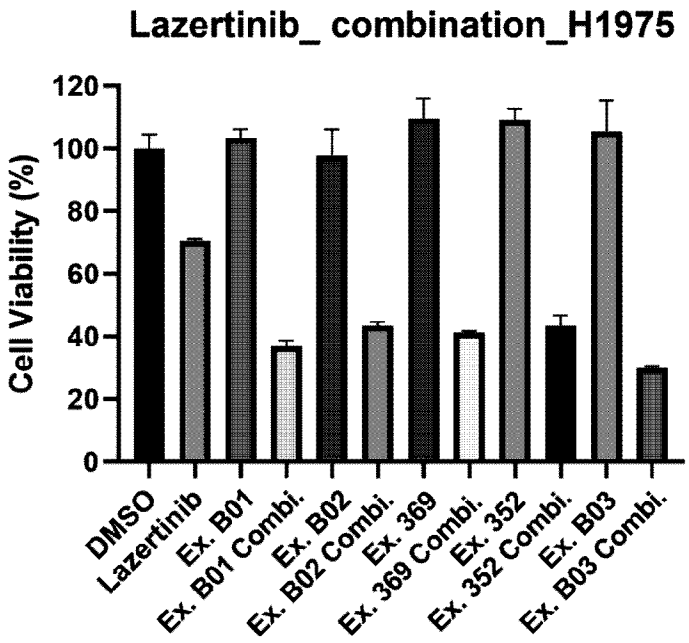
[도13]


Osimertinib combination_H1975
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Osimertinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

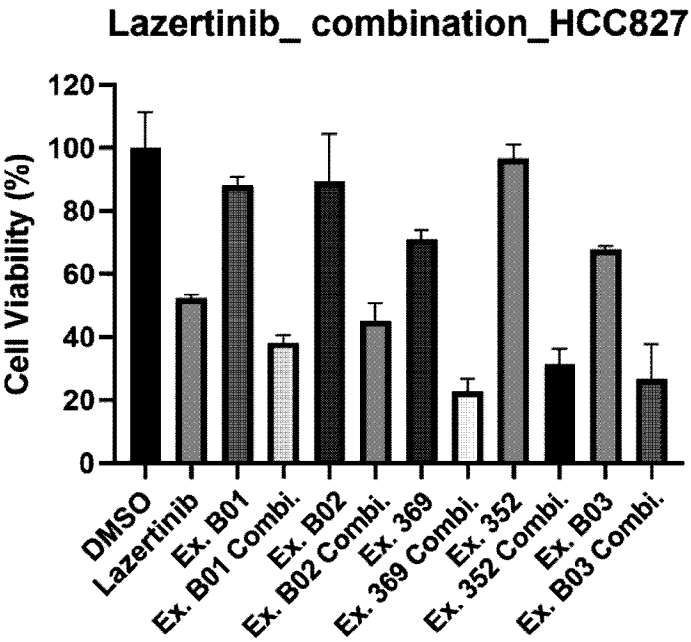
[도14]


Osimertinib combination_HCC827
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Osimertinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

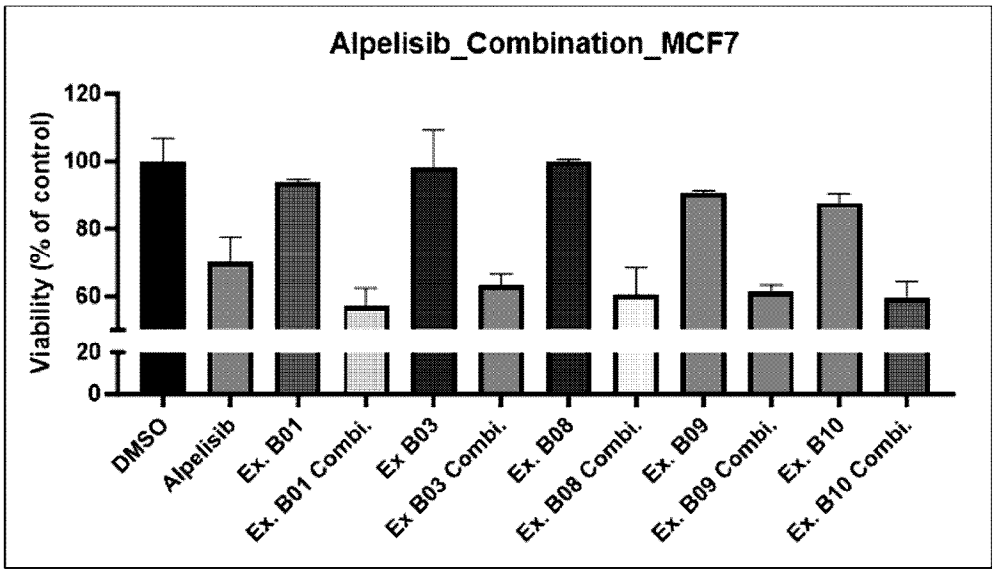
[도15]


Lazertinib_ combination_H1975
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Lazertinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

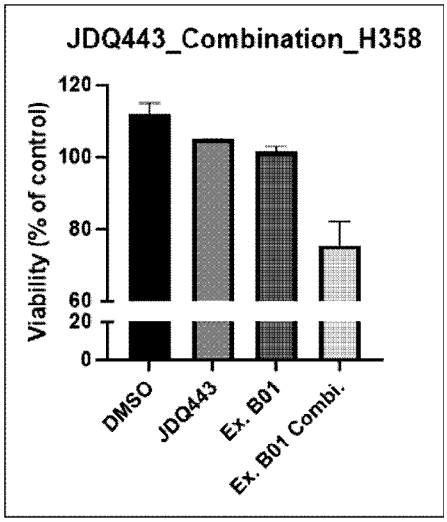
[도16]


Lazertinib_ combination_HCC827
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Lazertinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B02
Ex. B02 Combi.
Ex. 369
Ex. 369 Combi.
Ex. 352
Ex. 352 Combi.
Ex. B03
Ex. B03 Combi.

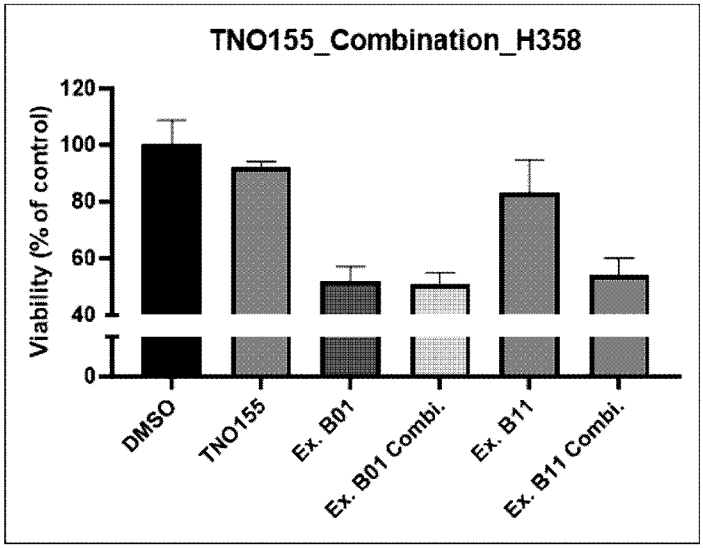
[도17]


Alpelisib_Combination_MCF7
Viability (% of control)
120
100
80
60
20
0
DMSO
Alpelisib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex B03
Ex B03 Combi.
Ex. B08
Ex. B08 Combi.
Ex. B09
Ex. B09 Combi.
Ex. B10
Ex. B10 Combi.

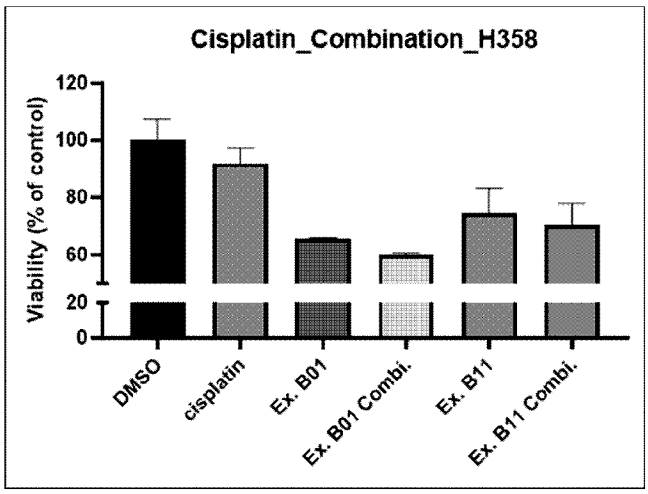
[도18]


JDQ443_Combination_H358
Viability (% of control)
120
100
80
60
20
0
DMSO
JDQ443
Ex. B01
Ex. B01 Combi.

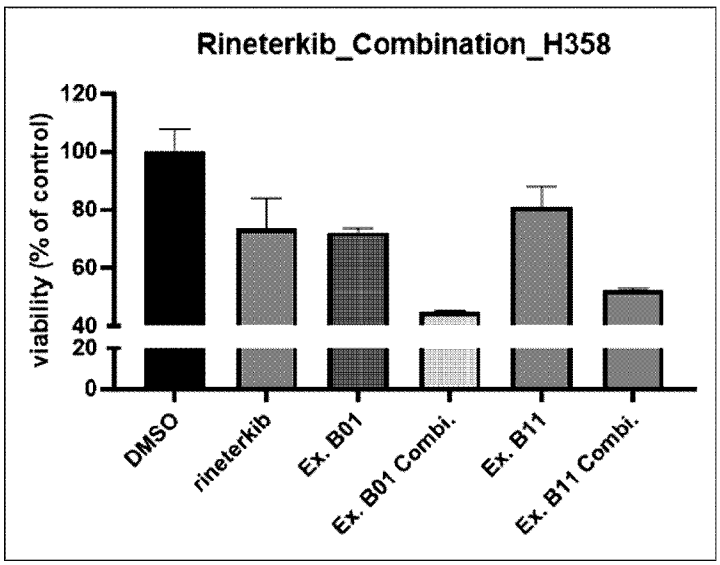
[도19]


TNO155_Combination_H358
Viability (% of control)
120
100
80
60
40
0
DMSO
TNO155
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B11
Ex. B11 Combi.

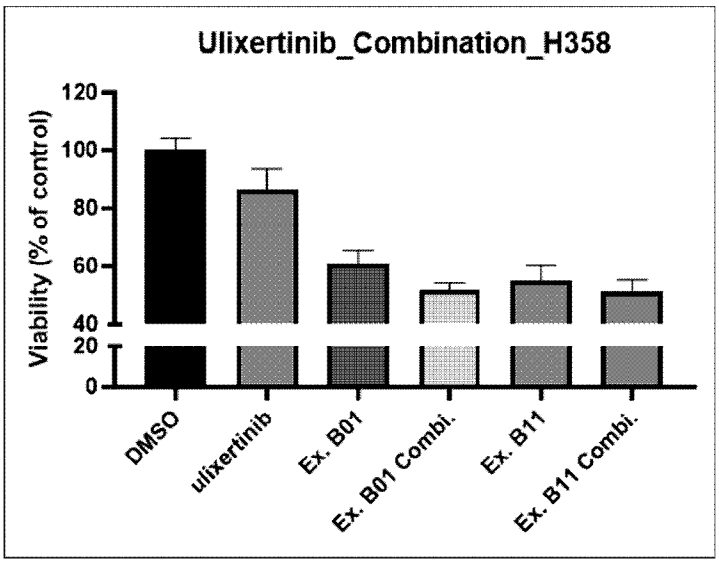
[도20]


Cisplatin_Combination_H358
Viability (% of control)
120
100
80
60
20
0
DMSO
cisplatin
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B11
Ex. B11 Combi.

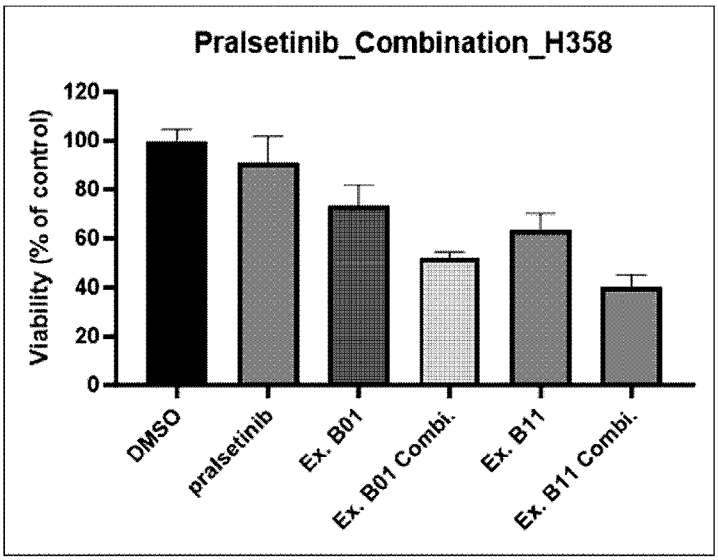
[도21]


Rineterkib_Combination_H358
viability (% of control)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
rineterkib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B11
Ex. B11 Combi.

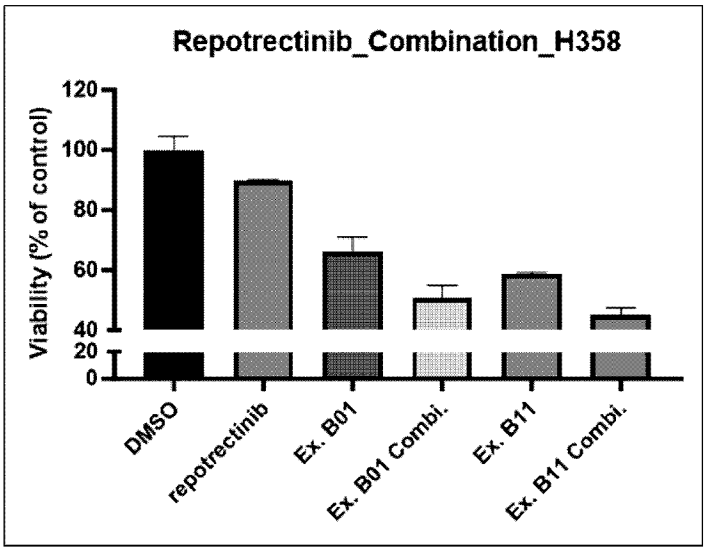
[도22]


Ulixertinib_Combination_H358
Viability (% of control)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
ulixertinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B11
Ex. B11 Combi.

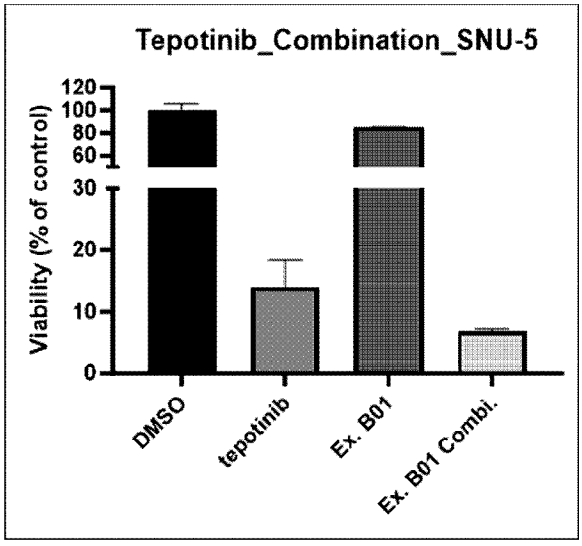
[도23]


Pralsetinib_Combination_H358
Viability (% of control)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
pralsetinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B11
Ex. B11 Combi.

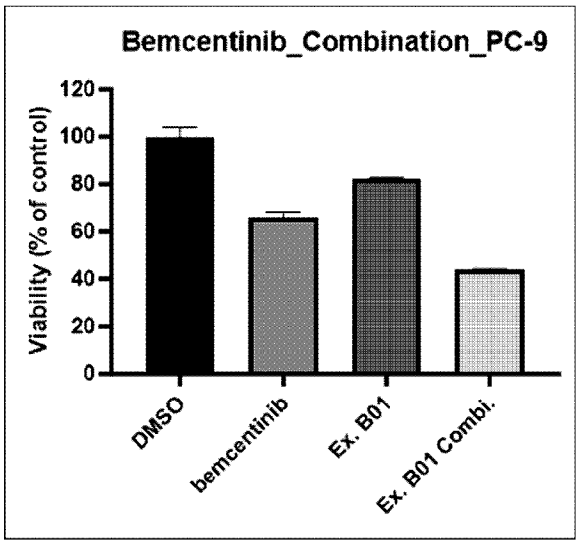
[도24]


Repotrectinib_Combination_H358
Viability (% of control)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
repotrectinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.
Ex. B11
Ex. B11 Combi.

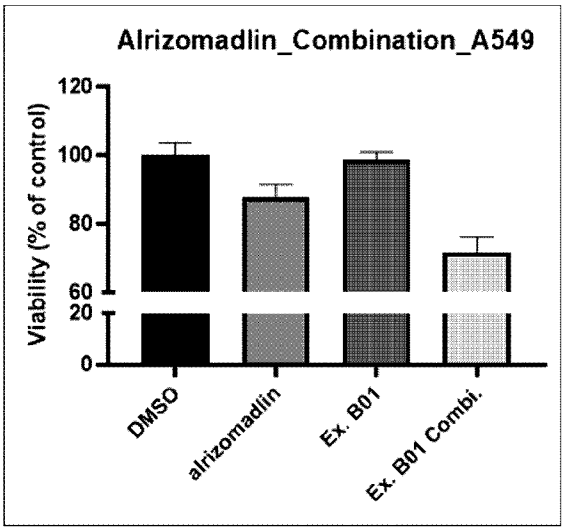
[도25]


Tepotinib_Combination_SNU-5
Viability (% of control)
120
100
80
60
30
20
10
0
DMSO
tepotinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.

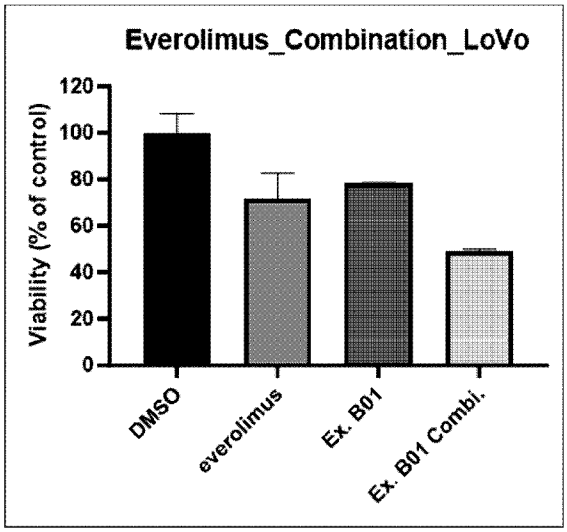
[도26]


Bemcentinib_Combination_PC-9
Viability (% of control)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
bemcentinib
Ex. B01
Ex. B01 Combi.

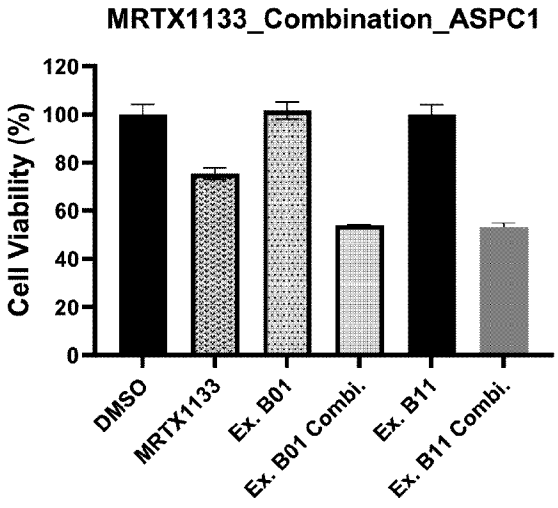
[도27]


Alrizomadlin_Combination_A549
Viability (% of control)
120
100
80
60
20
0
DMSO
alrizomadlin
Ex. B01
Ex. B01 Combi.

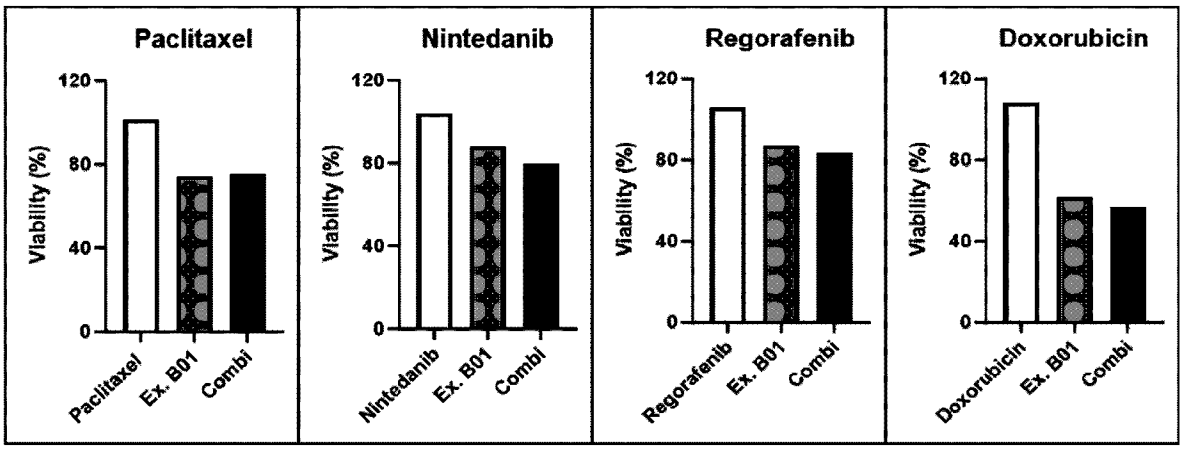
[도28]


Everolimus_Combination_LoVo
Viability (% of control)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
everolimus
Ex. B01
Ex. B01 Combi.

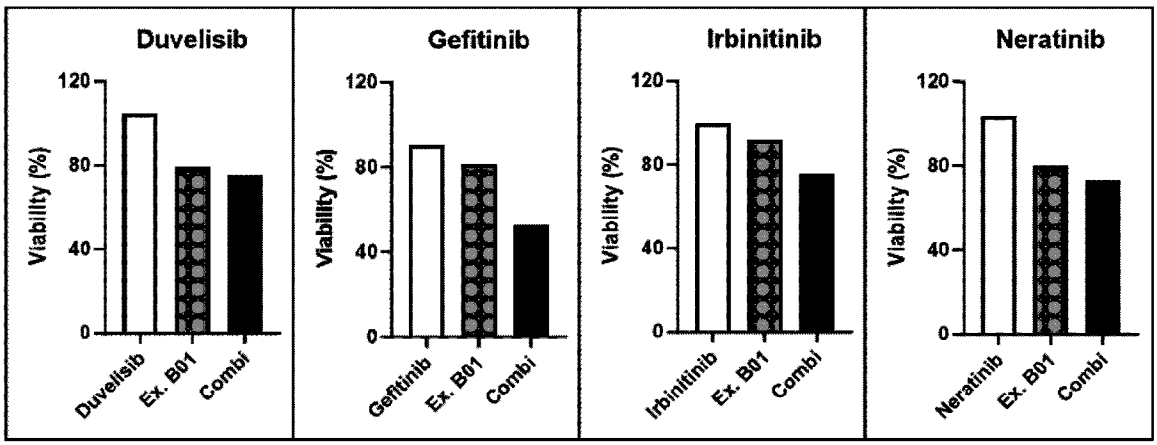
[도29]



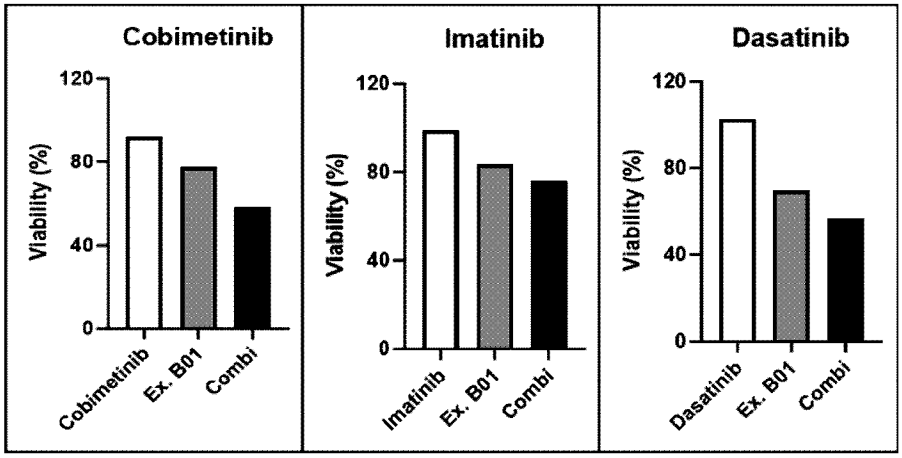
[도30a]



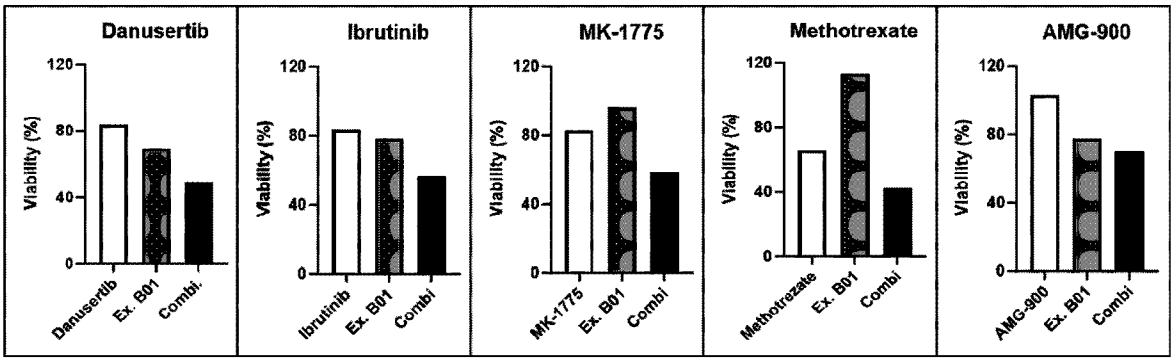
[도30b]



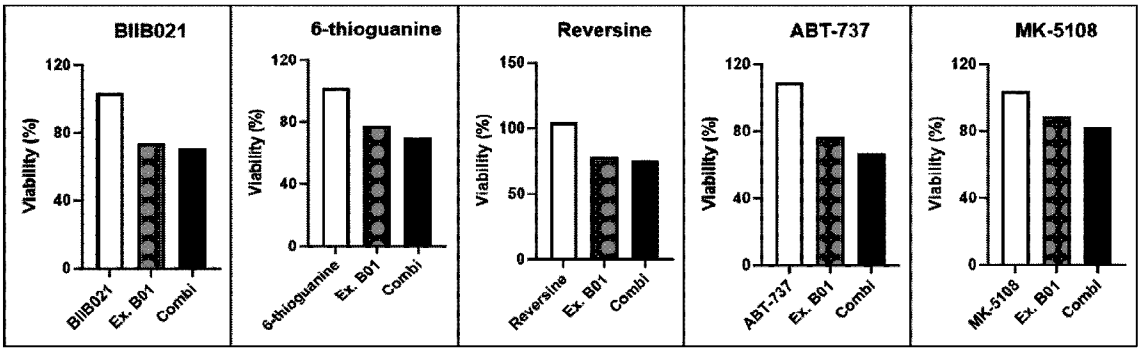
[도30c]



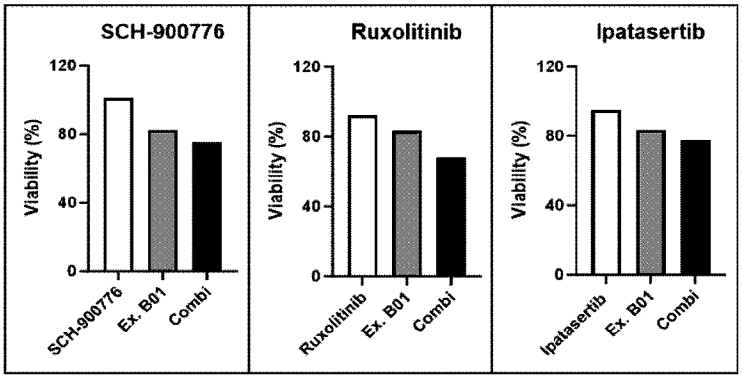
[도31a]



[도31b]



[도31c]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/095358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 237/24(2006.01)i; **A61K 31/50**(2006.01)i; **A61K 31/501**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C07D 405/04**(2006.01)i; **C07D 401/04**(2006.01)i; **C07D 409/04**(2006.01)i; **C07D 401/10**(2006.01)i; **C07D 417/10**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 237/24(2006.01); A61K 31/496(2006.01); A61K 31/50(2006.01); C07C 317/32(2006.01); C07C 317/34(2006.01); C07D 211/90(2006.01); C07D 237/14(2006.01); C07D 401/12(2006.01); C07D 401/14(2006.01); C07D 413/14(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (registry, caplus) & keywords: SOS1(Son of Sevenless 1), 암(cancer), 피리다진(pyridazine), 피라진(pyrazine), 항암제(anti-cancer agent), 병용 요법(combination therapy)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014-031928 A2 (JONES, P. et al.) 27 February 2014 (2014-02-27) See abstract; paragraphs [0072]-[0074], [0229], [0231]-[0232], [0235] and [0238]; and example 93.	1-4,6,11-15,25,41-51
A		5,7-10,16-24,26-40
A	KR 10-2015-0013563 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKIKAISHA) 05 February 2015 (2015-02-05) See entire document.	1-51
A	US 2005-0176775 A1 (DEVADAS, B. et al.) 11 August 2005 (2005-08-11) See entire document.	1-51
A	CN 102558147 A (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LIMITED) 11 July 2012 (2012-07-11) See entire document.	1-51

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 June 2024	**04 June 2024**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015-022546 A1 (KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED) 19 February 2015 (2015-02-19) See entire document.	1-51
PX	KR 10-2023-0026288 A (KANAPH THERAPEUTICS INC. et al.) 24 February 2023 (2023-02-24) See claims 1-48; and paragraphs [0520] and [0526].	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/095358

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2014-031928 A2	27 February 2014	EP 2888256 A2	01 July 2015
		EP 2888256 A4	17 February 2016
		US 2014-0073634 A1	13 March 2014
		WO 2014-031928 A3	22 May 2014
KR 10-2015-0013563 A	05 February 2015	CN 104379560 A	25 February 2015
		EP 2842939 A1	04 March 2015
		EP 2842939 A4	11 November 2015
		EP 2842939 B1	30 May 2018
		JP 2015-161851 A1	24 December 2015
		JP 6177768 B2	09 August 2017
		US 2015-0152047 A1	04 June 2015
		US 9695118 B2	04 July 2017
		WO 2013-161851 A1	31 October 2013
US 2005-0176775 A1	11 August 2005	TW 200517109 A	01 June 2005
		WO 2005-018557 A2	03 March 2005
		WO 2005-018557 A3	04 August 2005
CN 102558147 A	11 July 2012	CN 102558147 B	17 September 2014
WO 2015-022546 A1	19 February 2015	CN 105683179 A	15 June 2016
		CN 105683179 B	26 October 2018
		EP 3033336 A1	22 June 2016
		EP 3033336 B1	30 May 2018
		JP 2016-530262 A	29 September 2016
		JP 6527147 B2	05 June 2019
		US 10221161 B2	05 March 2019
		US 2016-0168123 A1	16 June 2016
KR 10-2023-0026288 A	24 February 2023	AU 2024-330732 A1	15 February 2024
		TW 202328076 A	16 July 2023
		WO 2023-022497 A1	23 February 2023

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/095358

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 237/24(2006.01)i; **A61K 31/50**(2006.01)i; **A61K 31/501**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C07D 405/04**(2006.01)i; **C07D 401/04**(2006.01)i; **C07D 409/04**(2006.01)i; **C07D 401/10**(2006.01)i; **C07D 417/10**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 237/24(2006.01); A61K 31/496(2006.01); A61K 31/50(2006.01); C07C 317/32(2006.01); C07C 317/34(2006.01); C07D 211/90(2006.01); C07D 237/14(2006.01); C07D 401/12(2006.01); C07D 401/14(2006.01); C07D 413/14(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(registry, caplus) & 키워드: SOS1(Son of Sevenless 1), 암(cancer), 피리다진(pyridazine), 피라진(pyrazine), 항암제(anti-cancer agent), 병용 요법(combination therapy)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2014-031928 A2 (JONES, P. 등) 2014.02.27 요약; 단락 [0072]-[0074], [0229], [0231]-[0232], [0235], [0238]; 실시예 93	1-4,6,11-15,25,41-51
A		5,7-10,16-24,26-40
A	KR 10-2015-0013563 A (추가이 세이야쿠 가부시키가이샤) 2015.02.05 전문	1-51
A	US 2005-0176775 A1 (DEVADAS, B. 등) 2005.08.11 전문	1-51
A	CN 102558147 A (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LIMITED) 2012.07.11 전문	1-51
A	WO 2015-022546 A1 (KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED) 2015.02.19 전문	1-51

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2024년06월04일(04.06.2024)	**2024년06월04일(04.06.2024)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/095358

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	KR 10-2023-0026288 A (주식회사 카나프테라퓨틱스 등) 2023.02.24 청구항 1-48; 단락 [0520], [0526]	1-51

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2024/095358

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2014-031928 A2	2014/02/27	EP 2888256 A2	2015/07/01
		EP 2888256 A4	2016/02/17
		US 2014-0073634 A1	2014/03/13
		WO 2014-031928 A3	2014/05/22
KR 10-2015-0013563 A	2015/02/05	CN 104379560 A	2015/02/25
		EP 2842939 A1	2015/03/04
		EP 2842939 A4	2015/11/11
		EP 2842939 B1	2018/05/30
		JP 2015-161851 A1	2015/12/24
		JP 6177768 B2	2017/08/09
		US 2015-0152047 A1	2015/06/04
		US 9695118 B2	2017/07/04
		WO 2013-161851 A1	2013/10/31
US 2005-0176775 A1	2005/08/11	TW 200517109 A	2005/06/01
		WO 2005-018557 A2	2005/03/03
		WO 2005-018557 A3	2005/08/04
CN 102558147 A	2012/07/11	CN 102558147 B	2014/09/17
WO 2015-022546 A1	2015/02/19	CN 105683179 A	2016/06/15
		CN 105683179 B	2018/10/26
		EP 3033336 A1	2016/06/22
		EP 3033336 B1	2018/05/30
		JP 2016-530262 A	2016/09/29
		JP 6527147 B2	2019/06/05
		US 10221161 B2	2019/03/05
		US 2016-0168123 A1	2016/06/16
KR 10-2023-0026288 A	2023/02/24	AU 2024-330732 A1	2024/02/15
		TW 202328076 A	2023/07/16
		WO 2023-022497 A1	2023/02/23