



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0137095  
(43) 공개일자 2015년12월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 213/64* (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)  
*A61K 31/4418* (2006.01) *C07D 213/69* (2006.01)  
*C07D 213/85* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 405/06* (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 417/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 213/64* (2013.01)  
*A61K 31/4412* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7030938
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월27일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년10월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/056135
- (87) 국제공개번호 WO 2014/154794  
 국제공개일자 2014년10월02일
- (30) 우선권주장  
 13161588.2 2013년03월28일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 13190944.2 2013년10월30일  
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
**바이엘 파마 악티엔게젤샤프트**  
 독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 :  
 데-13353)
- (72) 발명자  
**뢰리크, 주자네**  
 독일 40724 힐덴 디트리히-본회퍼-스트라쎄 66  
**힐리쉬, 알렉산더**  
 독일 42651 줄링겐 스토케르베르크 3-5  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**양영준, 안철균**

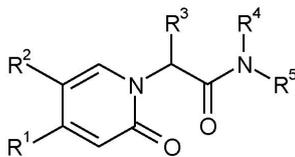
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 치환된 옥소피리딘 유도체 및 심혈관 장애의 치료에서의 그의 용도

(57) 요약

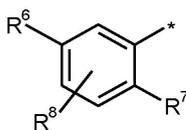
본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 옥소피리딘 유도체, 및 그의 제조 방법 및 질환, 특히 심혈관 질환, 바람직하게는 혈전성 또는 혈전색전성 질환, 및 부종, 및 또한 안과 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기이고,



여기서 \*는 옥소피리딘 고리에 대한 부착 부위이고,

(뒷면에 계속)

R<sup>6</sup>은 브로민, 염소, 플루오린, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시이고,

R<sup>7</sup>은 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, 니트로, 히드록실, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸닐, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-인-1-일 또는 시클로프로필이다.

(52) CPC특허분류

- A61K 31/4418 (2013.01)
- C07D 213/69 (2013.01)
- C07D 213/85 (2013.01)
- C07D 401/12 (2013.01)
- C07D 405/06 (2013.01)
- C07D 409/06 (2013.01)
- C07D 413/12 (2013.01)
- C07D 413/14 (2013.01)
- C07D 417/12 (2013.01)

(72) 발명자

- 스트라스부르거, 울리아**  
독일 42115 부페르탈 모차르트스트라쎄 7
- 하이트마이어, 슈테판**  
독일 42489 빌프라스 암 바셰르투름 56
- 슈밋츠, 마르티나 빅토리아**  
독일 51063 쾰른 뒤셀도르퍼 스트라쎄 75
- 슐레머, 칼-하인츠**  
독일 42113 부페르탈 빌드스타이크 22 아
- 테르스티겐, 아드리안**  
독일 42111 부페르탈 뤼베찰베크 8
- 부흐뮐러, 안야**  
독일 45259 에센 바테르베크 72아
- 게르데스, 히리스토프**  
독일 51063 쾰른 뒤셀도르퍼 스트라쎄 75

**새퍼, 마르티나**

독일 13465 베를린 구르네만츠파트 77

**킨첼, 톰**

독일 40489 뒤셀도르프 프리데리케-프리트너-베크 96

**텔러, 헨리크**

독일 18258 슈반 알테 바이데 40아

**쉬로크, 하르트무트**

독일 40764 랑겐펠트 페스탈로치스트라쎄 39아

**클라, 위르겐**

독일 42109 부페르탈 라이프치거 스트라쎄 6

**지메네즈 누네즈, 엘로이자**

독일 42117 부페르탈 힌텐부르크스트라쎄 74

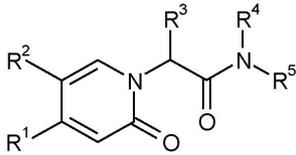
명세서

청구범위

청구항 1

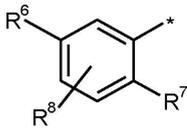
화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물 중 하나.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 \*는 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

R<sup>6</sup>은 브로민, 염소, 플루오린, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

R<sup>7</sup>은 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸닐, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-인-1-일 또는 시클로프로필을 나타내고,

R<sup>8</sup>은 수소, 염소 또는 플루오린을 나타내고,

R<sup>2</sup>는 수소, 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 메틸카르보닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 1,1,2,2,2-펜타듀테로에틸, 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-메톡시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-에톡시프로프-1-일, 프로프-2-인-1-일, 시클로프로필옥시 또는 시클로부틸옥시를 나타내고,

여기서 알킬은 플루오린, 시아노, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬, 4- 내지 6-원 옥소헤테로시클릴, 4- 내지 6-원 티오헤테로시클릴, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

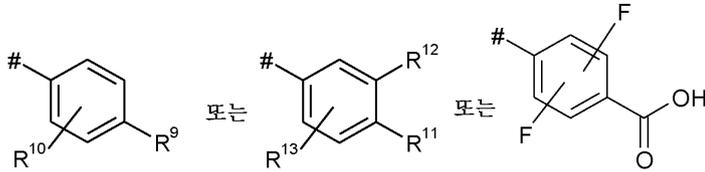
여기서 시클로알킬은 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 옥소헤테로시클릴 및 티오헤테로시클릴은 옥소, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸

및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>4</sup>는 수소를 나타내고,

R<sup>5</sup>는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 #은 질소 원자에 대한 부착 지점이고,

R<sup>9</sup>는 히드록시카르보닐 또는 5-원 헤테로시클릴을 나타내고,

여기서 헤테로시클릴은 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸 및 2-메톡시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 메틸은 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>10</sup>은 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내고,

R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로사이클을 형성하고,

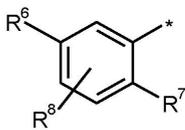
여기서 헤테로사이클은 옥소, 염소, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,2,2-펜타플루오로에틸, 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸 및 2-메톡시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>13</sup>은 수소, 염소, 플루오린, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

R<sup>7</sup>이 브로민, 염소, 시아노, 니트로, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

R<sup>8</sup>이 수소를 나타내고,

R<sup>2</sup>가 수소, 염소, 플루오린, 시아노, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시를 나타내고,

R<sup>3</sup>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, 에톡시, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,

여기서 C<sub>1</sub>-알킬이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로-2H-티오피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

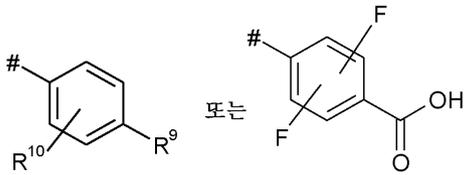
여기서 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 및 옥세타닐이 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐 및 테트라히드로-2H-티오피라닐이 옥소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이 플루오린, 히드록시, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,

R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,

R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 디히드로옥사졸릴을 나타내고,

여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내거나,

또는

R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 또는 1H-인다졸-5-일을 나타내고,

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소, 염소, 히드록시카르보닐, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

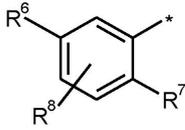
여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-5-일에서 벤질 고리가 플루오린 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것

을 특징으로 하는 화합물, 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물 중 하나.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

R<sup>7</sup>이 시아노 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,

R<sup>8</sup>이 수소를 나타내고,

R<sup>2</sup>가 염소, 시아노, 메톡시, 에톡시 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,

R<sup>3</sup>이 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로프-1-일 또는 n-부틸을 나타내고,

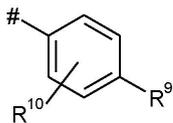
여기서 메틸이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로헥실이 플루오린, 히드록시, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 에틸, n-프로필 및 n-부틸이 플루오린, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,

R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,

R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,

여기서 옥사디아졸릴 및 피라졸릴이 옥소, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 트리아졸릴이 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

R<sup>10</sup>이 수소 또는 플루오린을 나타내거나,

또는

R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 또는 1H-인다졸-5-일을 나타내고,

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서

로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 벤질 고리가 플루오린 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 1H-벤즈이미다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 히드록시카르보닐 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 치환기에 의해 치환될 수 있고,

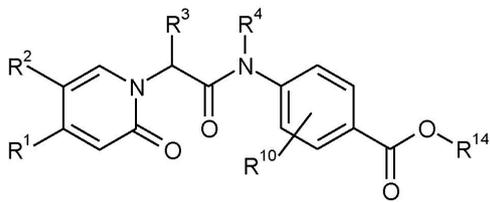
여기서 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 염소 치환기에 의해 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물 중 하나.

**청구항 4**

제1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물 중 하나를 제조하는 방법으로서,

[A] 하기 화학식 IIa의 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하거나,

<화학식 IIa>

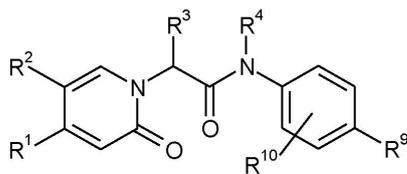


(상기 식에서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 제1항에 주어진 의미를 갖고,

R<sup>14</sup>는 tert-부틸을 나타냄)

<화학식 Ib>



(상기 식에서,

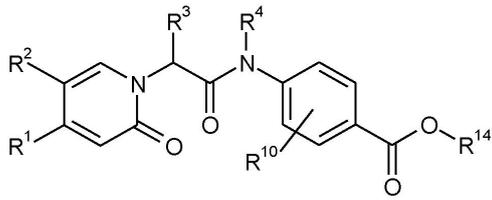
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 제1항에 주어진 의미를 갖고,

R<sup>9</sup>는 히드록시카르보닐을 나타냄)

또는

[B] 하기 화학식 IIb의 화합물을 염기와 반응시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하거나,

<화학식 IIb>

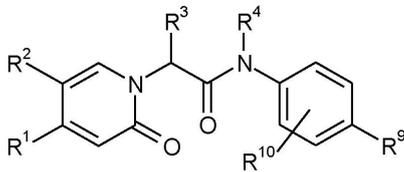


(상기 식에서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 제1항에 주어진 의미를 갖고,

R<sup>14</sup>는 메틸 또는 에틸을 나타냄)

<화학식 Ib>



(상기 식에서,

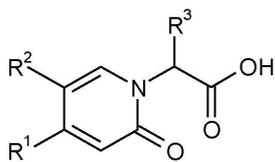
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 제1항에 주어진 의미를 갖고,

R<sup>9</sup>는 히드록시카르보닐을 나타냄)

또는

[C] 하기 화학식 III의 화합물을 탈수제의 존재 하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하거나,

<화학식 III>



(상기 식에서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 제1항에 주어진 의미를 가짐)

<화학식 IV>



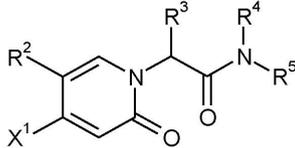
(상기 식에서,

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 제1항에 주어진 의미를 가짐)

또는

[D] 하기 화학식 V의 화합물을 스즈키 커플링 조건 하에 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 것

<화학식 V>



(상기 식에서,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 제1항에 주어진 의미를 갖고,

X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타냄)

<화학식 VI>



(상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 제1항에 주어진 의미를 갖고,

Q는 -B(OH)<sub>2</sub>, 보론산 에스테르, 바람직하게는 보론산 피나콜 에스테르, 또는 -BF<sub>3</sub><sup>-</sup>K<sup>+</sup>을 나타냄)

을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물.

#### 청구항 6

질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 7

혈전성 또는 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 8

안과 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 조합하여 포함하는 의약.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 혈전성 또는 혈전색전성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 안과 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약.

**청구항 12**

치료 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물, 제9항에 따른 의약 또는 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따라 수득된 의약의 투여에 의한 인간 및 동물에서의 혈전성 또는 혈전색전성 장애의 치료 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 치환된 옥소피리딘 유도체 및 그의 제조 방법, 및 또한 질환, 특히 심혈관 장애, 바람직하게는 혈전성 또는 혈전색전성 장애, 및 부종, 및 또한 안과 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 혈액 응고는 혈관벽의 결손을 신속하고 확실하게 "봉인"하는 것을 돕는 유기체의 보호 메카니즘이다. 따라서, 혈액 손실을 회피하거나 최소로 유지할 수 있다. 혈관의 손상 후의 지혈은 혈장 단백질의 복합 반응의 효소적 캐스케이드가 유발되는 응고 시스템에 의해 주로 행해진다. 수많은 혈액 응고 인자가 이 과정에 수반되며, 여기서 각각의 인자는 활성화 시 후속 불활성 전구체를 그의 활성 형태로 각각 전환시킨다. 캐스케이드의 말기에 가용성 피브리노겐의 불용성 피브린으로의 전환으로 혈전의 형성을 유발한다. 혈액 응고에서, 전통적으로 내인성 시스템 및 최종 연대 반응 경로의 마지막인 외인성 시스템은 구별된다. 여기서, 인자 Xa 및 IIa (트롬빈)는 주요 역할을 한다: 인자 Xa는 2개의 응고 경로의 신호를 번들링하는데, 이는 VIIa/조직 인자 (외인성 경로), 및 X의 전환에 의한 테나제 복합체 (내인성 경로) 둘 다를 통해 형성되기 때문이다. 활성화된 세린 프로테아제 Xa는, 캐스케이드로부터 혈액의 응고 상태로의 임펄스를 전달하는 일련의 반응을 통해 프로트롬빈을 트롬빈으로 절단한다.

[0003] 보다 최근에, 응고 캐스케이드 (외인성 및 내인성 경로)의 2개의 개별적인 영역의 전통적인 이론이 새로운 발견으로 인해 수정되었다: 이들 모델에서, 응고는 활성화 인자 VIIa의 조직 인자 (TF)에의 결합에 의해 개시된다. 생성된 복합체는 인자 X를 활성화시키고, 이는 결과적으로 트롬빈의 생성과 피브린의 후속적 생산 및 혈소관 활성화 (PAR-1을 통해)를 지혈의 손상-봉인 최종 생성물로서 발생시킨다. 후속적 증폭/전파 단계와 비교하여, 트롬빈 생산율은 낮고, TF-FVIIa-FX 복합체의 억제제로서의 TFPI의 발생의 결과로서 시간에 제한된다.

[0004] 응고의 개시로부터 증폭 및 전파로의 전이의 중심 성분은 인자 XIa이다. 양성 피드백 루프에서, 트롬빈은 인자 V 및 인자 VIII에 더하여, 또한 인자 XI을 인자 XIa로 활성화시키고, 그에 의해 인자 IX는 인자 IXa로 전환되고, 따라서 이 방식으로 생성된 IXa/인자 VIIIa 복합체를 통해 비교적 다량의 인자 Xa를 신속하게 생산한다. 이는 다량의 트롬빈의 생산을 유발하여 강한 혈전 성장을 일으키고, 혈전을 안정화시킨다.

[0005] 또한, 응고 시스템의 활성화는 인공 표면, 예컨대 혈관 인공삽입물, 스텐트 및 체외 순환을 포함하는 특히 음으로 하전된 표면에서 또한 발생할 수 있다. 표면 상에서, 초기에 인자 XII은 인자 XIIa로 활성화되고, 이는 후속적으로 키니노겐 또는 당단백질 Ib를 통해, 세포 표면에 부착된 인자 XI을 활성화시킨다. 이는 응고 캐스케이드의 추가 활성화를 발생시킨다.

[0006] 또한, 인자 XIIa는 결합된 혈장 칼리크레인을 혈장 프리칼리크레인으로 또한 활성화시킨다. 강화작용 루프에서, 혈장 칼리크레인은 결과적으로 추가의 인자 XII 활성화를 발생시키고, 전체적으로 응고 캐스케이드의 개시의 증폭을 야기한다. 또한, 혈장 칼리크레인은 중요한 브라디키닌-방출 프로테아제이며, 특히 따라서 증가된 내피 투과성을 발생시킨다. 기재된 추가의 기질은 프로레닌 및 프로우로키나제이며, 이들의 활성화는 레닌-안지오텐신 시스템 및 섬유소용해의 조절 과정을 유발할 수 있다.

[0007] 응고 시스템의 비제어된 활성화 또는 활성화 과정의 억제에서의 결손은 혈관 (동맥, 정맥, 림프관) 또는 심방실에서 국부 혈전증 또는 색전증의 형성의 원인이 될 수 있다. 이는 심각한 혈전성 또는 혈전색전성 장애를 유발

할 수 있다. 또한, 전신 응고항진은 파종성 혈관내 응고와 관련하여 소모 응고병증을 유발할 수 있다.

- [0008] 다수의 심혈관 및 대사 장애의 과정에서, 전신 인자, 예컨대 고지혈증, 당뇨병 또는 흡연으로 인해, 정체를 갖는 혈류의 변화, 예를 들어 심방 세동으로 인해, 또는 혈관 벽에서의 병리학적 변화, 예를 들어 내피 기능장애 또는 아테롬성동맥경화증으로 인해, 응고 및 혈소판 활성화에 대한 증가된 경향이 존재한다. 원치 않고 과도한 지혈은, 피브린-풍부 및 혈소판-풍부 혈전의 형성에 의한 것이고, 생명을 위협하는 상태를 동반하는 혈전색전성 장애 및 혈전성 합병증을 유발할 수 있다. 염증성 과정은 또한 여기서 수반될 수 있다.
- [0009] 혈전색전성 장애는 대부분의 산업화 국가에서 이환율 및 사망률의 가장 빈번한 원인이다 [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5th edition, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].
- [0010] 선형 기술로부터 공지된 항응고제, 예를 들어 혈액 응고를 억제 또는 방지하는 물질은 다양한, 종종 심각한 단점을 갖는다. 따라서, 실제로 혈전성/혈전색전성 장애의 효율적인 치료 방법 또는 예방은 종종 매우 어렵고 불만족스러운 것으로 밝혀진다.
- [0011] 혈전색전성 장애의 요법 및 예방에서, 비경구로 또는 피하로 투여되는 헤파린이 먼저 사용된다. 보다 유리한 약동학적 특성 때문에, 오늘날 저분자량 헤파린이 더욱 바람직하지만; 헤파린 요법에서 직면하는 이하 기재된 공지된 단점은 이 방식으로 회피할 수 없다. 따라서, 헤파린은 경구적으로 비효과적이고, 단지 비교적 짧은 반감기를 갖는다. 또한, 출혈의 높은 위험이 존재하고, 특히 뇌 출혈 및 위장관에서의 출혈이 존재할 수 있고, 혈소판감소증, 약물성 탈모증 또는 골다공증이 존재할 수 있다 [Pschyrembel, Klinisches Woerterbuch [clinical dictionary], 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 610, keyword "Heparin"; Roempp Lexikon Chemie, version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, keyword "Heparin"]. 저분자량 헤파린은 헤파린-유발 혈소판감소증의 발생을 일으키는 보다 낮은 가능성을 갖지만; 이들은 마찬가지로 오직 피하로만 투여될 수 있다. 이는 긴 반감기를 갖는 합성적으로 생산된 선택적 인자 Xa 억제제, 폰다파리녹스에 또한 적용된다.
- [0012] 제2 부류의 항응고제는 비타민 K 길항제이다. 이들은, 예를 들어 1,3-인단디온 및 특히 화합물, 예컨대 와파린, 펜프로쿠몬, 디쿠마롤 및 간에서 특정 비타민 K-의존성 응고 인자의 다양한 생성물의 합성을 비-선택적으로 억제하는 다른 쿠마린 유도체를 포함한다. 작용 메카니즘으로 인해, 작용의 개시는 매우 느리다 (작용 개시에 대한 잠복기 36 내지 48시간). 화합물은 경구로 투여될 수 있지만; 출혈의 높은 위험 및 좁은 요법 지수로 인해 복합적인 개별 조정 및 환자의 모니터링이 요구된다 [J. Hirsch, J. Dalen, D.R. Anderson et al., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsch, J. Dalen et al., "Managing oral anticoagulant therapy" Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther et al., "Interactions of warfarin with drugs and food" Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683]. 또한, 다른 부작용, 예컨대 위장 문제, 탈모 및 피부 괴사가 기재되었다.
- [0013] 경구 항응고제에 대한 보다 최근의 접근법은 임상 평가 또는 임상 용도에서 다양한 단계에 있지만; 이들은 단점, 예컨대, 예를 들어 고도로 가변적인 생체이용률, 간 손상 및 출혈 합병증을 또한 나타내었다.
- [0014] 항혈전 의약을 위해, 치료 폭이 매우 중요하다: 응집 억제를 위한 치료 활성 용량 및 출혈을 발생시킬 수 있는 용량 사이의 차이는 최대의 치료 활성을 최소의 위험 프로파일로 달성할 수 있도록 가능한 한 커야 할 것이다.
- [0015] 예를 들어, 인자 XIa 억제제로서의 항체를 갖는 다양한 생체내 모델 뿐만 아니라 인자 XIa 녹-아웃 모델에서, 출혈 시간 또는 출혈 부피의 자연의 작은 연장/연장의 부재를 갖는 항혈전 효과가 확인되었다. 임상 연구에서, 상승된 인자 XIa 농도는 증가된 사건율과 연관되었다. 그러나, 인자 VIIIa 또는 인자 IXa (각각 A 및 B형 혈우병)와 대조적으로, 인자 XI 결핍 (C형 혈우병)은 자발성 출혈을 발생시키지 않았고, 단지 외과적 개입 및 외상 동안에만 주목되었다. 대신에, 특정 혈전색전성 사건에 대한 보호가 발견되었다.
- [0016] 게다가, 다수의 장애에 대해 항혈전 및 항염증 원칙의 조합이 응고 및 염증의 상호 증강을 방지하는데 또한 특히 매력적일 수 있다.
- [0017] 혈장 칼리크레인은, 예를 들어 당뇨병성 망막병증 및 황반 부종에서의 경우와 같이 상승된 혈관 투과성에 의해 동반된 장애와 연관되어 있다.
- [0018] 당뇨병성 망막병증, 잘 특성화된 만성 눈 장애는, 제1형 및 제2형 당뇨병의 가장 빈번한 미세혈관 후유증이다.

이는 2가지 형태, 비-증식성 망막병증 및 증식성 망막병증으로 분류되고, 이는 다시 그의 중증도의 정도에 따라 분류된다.

[0019] 당뇨병성 망막병증은 주로 미세혈관 결핍에 의해 야기된다. 혈관의 기저 막의 초기 비후 및 혈관화 혈관주위세포의 손실에 이어서 혈관 폐쇄 및 망막 허혈이 존재한다. 이어서, 추가의 발생은, 망막전 신생혈관화 및 증가된 혈관 투과성과 황반 부종의 후속적 형성을 야기하는 생성된 망막 저산소증에 의해 제어된다. 모든 이러한 것이 최종적으로 환자에게 실명을 유발한다.

[0020] 동물 모델로부터, 혈장 칼리크레인의 억제제가 상승된 혈관 투과성을 억제하며 따라서 황반 부종 및/또는 당뇨병성 망막병증의 형성을 방지할 수 있다는 암시가 존재한다.

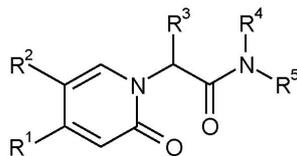
**발명의 내용**

[0021] 따라서 본 발명의 목적은 인간 및 동물에서 넓은 치료 대역폭을 갖는, 심혈관 장애, 특히 혈전성 또는 혈전색전성 및 또한 부종성 장애, 및/또는 안과 장애, 특히 당뇨병성 망막병증 및/또는 황반 부종의 치료를 위한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0022] WO 2006/030032는 특히 mGluR2 수용체의 알로스테릭 조절제로서의 치환된 피리디논을 기재하고, WO 2008/079787은 치환된 피리딘-2-온 및 글루코키나제 활성화제로서의 그의 용도를 기재한다.

[0023] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물을 제공한다.

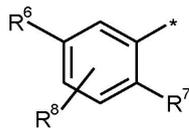
[0024] <화학식 I>



[0025] 상기 식에서,

[0026] R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기를 나타내고,

[0027] R<sup>1</sup>은 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0028] 여기서 \*는 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,  
 [0029] R<sup>6</sup>은 브로민, 염소, 플루오린, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

[0030] R<sup>7</sup>은 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸닐, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-인-1-일 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0031] R<sup>8</sup>은 수소, 염소 또는 플루오린을 나타내고,  
 [0032] R<sup>2</sup>는 수소, 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 메틸카르보닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0033] R<sup>3</sup>은 수소, 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 메틸카르보닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0034] R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 1,1,2,2,2-펜타듀테로에틸, 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-메톡시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-에톡시프로프-1-일, 프로프-2-인-1-일, 시클로프로필옥시 또는 시클로부틸옥시를 나타내고,

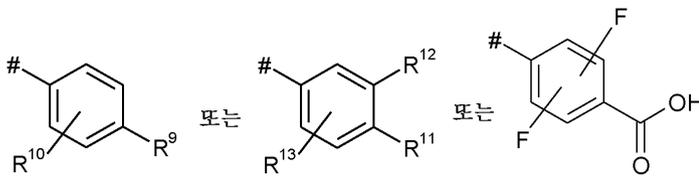
[0035] 여기서 알킬은 플루오린, 시아노, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬, 4- 내지 6-원 옥소헤테로시클릴, 4- 내지 6-원 티오헤테로시클릴, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0036] 여기서 시클로알킬은 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0037] 여기서 옥소헤테로시클릴 및 티오헤테로시클릴은 옥소, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0038] R<sup>4</sup>는 수소를 나타내고,

[0039] R<sup>5</sup>는 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0040]

[0041] 여기서 #은 질소 원자에 대한 부착 지점이고,

[0042] R<sup>9</sup>는 히드록시카르보닐 또는 5-원 헤테로시클릴을 나타내고,

[0043] 여기서 헤테로시클릴은 옥소, 히드록시, 티옥소, 술파닐, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸 및 2-메톡시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0044] 여기서 메틸은 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0045] R<sup>10</sup>은 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내고,

[0046] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0047] 여기서 헤테로사이클은 옥소, 염소, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸, 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸 및 2-메톡시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0048] R<sup>13</sup>은 수소, 염소, 플루오린, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0049] 본 발명에 따른 화합물은, 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 및 또한 화학식 I에 의해 포괄되고 하기 본원에 명시된 화합물이 이미 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 한, 화학식 I에 의해 포괄되고 작업 실시예(들)로서 하기 본원에 명시된 화합물, 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0050] 본 발명에 따른 화합물은 그의 구조에 따라 상이한 입체이성질체 형태로, 즉 배위 이성질체의 형태로 또는 다른 계는 임의로 형태 이성질체 (회전장애이성질체의 경우의 것들을 비롯한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질

체)로 존재할 수 있다. 따라서 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그의 각각의 혼합물을 포괄한다. 입체이성질체적으로 균일한 구성성분은 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 이러한 혼합물로부터 공지된 방식으로 분리될 수 있고; 바람직하게는 이를 위해 크로마토그래피 방법, 특히 비키랄 또는 키랄 상상의 HPLC 크로마토그래피가 사용된다.

[0051] 본 발명에 따른 화합물이 호변이성질체 형태로 발생할 수 있는 경우에, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포괄한다.

[0052] 본 발명의 문맥에서, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 키랄 중심의 절대 배위와 관련하여 해당 화합물이 95% 초과, 바람직하게는 97% 초과, 거울상이성질체 과잉률로 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 거울상이성질체 과잉률, ee는 여기서 하기 화학식을 사용하는 키랄 상상의 상응하는 HPLC 크로마토그램의 평가에 의해 계산된다.

[0053] 
$$ee = [E^A (\text{면적}\%) - E^B (\text{면적}\%)] \times 100\% / [E^A (\text{면적}\%) + E^B (\text{면적}\%)]$$

[0054] ( $E^A$ : 주요 거울상이성질체,  $E^B$ : 부차 거울상이성질체)

[0055] 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형체를 또한 포괄한다. 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체는 여기서, 본 발명에 따른 화합물 내의 적어도 1개의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 또는 우세하게 발생하는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 또 다른 원자로 교환된 화합물을 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명에 따른 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$  (중수소),  $^3\text{H}$  (삼중수소),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  및  $^{131}\text{I}$ 이다. 본 발명에 따른 화합물의 특정한 동위원소 변형체, 특히 1개 이상의 방사성 동위원소가 혼입된 것들은, 예를 들어 작용 메카니즘 또는 체내 활성 성분 분포의 검사에 유익할 수 있고; 비교적 용이한 제조가능성 및 검출감도로 인해, 특히  $^3\text{H}$  또는  $^{14}\text{C}$  동위원소로 표지된 화합물이 이러한 목적에 적합하다. 게다가, 동위원소, 예를 들어 중수소의 혼입은 화합물의 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 체내 반감기의 연장 또는 요구되는 활성 용량의 감소의 결과로서 특정의 치료 이점을 발생시킬 수 있으며; 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 이러한 변형은, 일부 경우에 본 발명의 바람직한 실시양태를 또한 구성할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체는 통상의 기술자에 공지된 방법에 대해, 예를 들어 하기 기재된 방법 및 작업 실시예에 기재된 절차에 의해, 각각의 시약 및/또는 출발 화합물의 상응하는 동위원소 변형을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0056] 본 발명의 문맥에서, 바람직한 염은 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염이다. 그 자체로는 제약 용도에 적합하지 않지만, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다.

[0057] 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염은 무기 산, 카르복실산 및 술폰산의 산 부가염, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염을 포함한다.

[0058] 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염은 통상의 염기의 염, 예로서 및 바람직하게는 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘 염), 및 암모니아 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예로서 및 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민, N-메틸피페리딘 및 콜린으로부터 유래된 암모늄 염을 또한 포함한다.

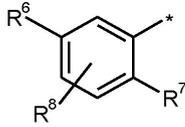
[0059] 본 발명의 문맥에서, 용매화물은 고체 또는 액체 상태에서 용매 분자와의 배위에 의해 복합체를 형성하는 본 발명에 따른 화합물의 그러한 형태를 지칭한다. 수화물은 배위가 물로 이루어진 특이적 형태의 용매화물이다.

[0060] 더욱이, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 전구약물을 또한 포괄한다. 용어 "전구약물"은, 그 자체는 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있지만 체내에 머무는 동안 (예를 들어, 대사적으로 또는 가수분해적으로) 본 발명에 따른 화합물로 전환되는 화합물을 포함한다.

- [0061] 본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생, 경과 또는 진행의 억제, 지연, 확인, 완화, 약화, 제한, 감소, 저해, 방지 또는 치유를 포함한다. 용어 "요법"은 여기서 용어 "치료"와 동의어인 것으로 이해된다.
- [0062] 용어 "방지", "예방" 또는 "저지"는 본 발명의 문맥에서 동의어로 사용되고, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생 또는 진행에 걸리거나, 이를 경험하거나, 이를 앓거나 또는 이를 가질 위험의 회피 또는 감소를 지칭한다.
- [0063] 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 완전할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 문맥에서, 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 하기와 같이 정의된다:
- [0065] 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 라디칼을 나타내며, 예로서 및 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸프로프-1-일, n-부틸, tert-부틸 및 2,2-디메틸프로프-1-일이다.
- [0066] 알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알콕시 라디칼을 나타내며, 예로서 및 바람직하게는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 2-메틸프로프-1-옥시, n-부톡시 및 tert-부톡시이다.
- [0067] 시클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 시클로알킬 기를 나타내며, 예로서 및 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸로, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 시클로알킬에 대해 언급될 수 있다.
- [0068] 라디칼 R<sup>9</sup>의 정의에서 5-원 헤테로시클릴은 5개의 고리 원자 및 S, O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 가지며, 여기서 질소 원자는 N-옥시드를 또한 형성할 수 있는 것인, 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노시클릭 라디칼을 나타내며, 예로서 및 바람직하게는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 디히드로옥사졸릴 및 디히드로이미다졸릴이다.
- [0069] 라디칼 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>의 정의에서 5-원 헤테로사이클은 5개의 고리 원자 및 S, O 및 N으로 이루어진 군으로부터의 2개 이하의 헤테로원자를 가지며, 여기서 질소 원자는 N-옥시드를 또한 형성할 수 있는 것인, 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노시클릭 라디칼을 나타낸다. 상기 5-원 헤테로사이클은 이들이 부착된 페닐 고리와 함께, 예로서 및 바람직하게는 2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일, 1,3-디히드로-2-벤조티오펜-5-일, 2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일, 1,3-디히드로-2-벤조푸란-5-일, 인돌린-5-일, 이소인돌린-5-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 1,3-디히드로-2,1-벤족사졸-5-일, 2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일, 1,3-디히드로-2,1-벤조티아졸-5-일, 2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일, 1H-벤즈이미다졸-5-일, 1H-인다졸-5-일, 1,2-벤족사졸-5-일, 인돌-5-일, 이소인돌-5-일, 벤조푸란-5-일, 벤조티오펜-5-일, 2,3-디히드로-1-벤조티오펜-6-일, 1,3-디히드로-2-벤조티오펜-6-일, 2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일, 1,3-디히드로-2-벤조푸란-6-일, 인돌린-6-일, 이소인돌린-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-6-일, 1,3-디히드로-2,1-벤족사졸-6-일, 2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-6-일, 1,3-디히드로-2,1-벤조티아졸-6-일, 2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 1H-인다졸-6-일, 1,2-벤족사졸-6-일, 인돌-6-일, 이소인돌-6-일, 벤조푸란-6-일 및 벤조티오펜-6-일을 나타낸다.
- [0070] 라디칼 R<sup>3</sup>의 정의에서 4- 내지 6-원 옥소헤테로시클릴은 1개의 고리 원자가 산소 원자인 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화 모노시클릭 라디칼을 나타내며, 예로서 및 바람직하게는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로-2H-피라닐이다.
- [0071] 라디칼 R<sup>3</sup>의 정의에서 4- 내지 6-원 티오헤테로시클릴은 1개의 고리 원자가 황 원자인 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화 모노시클릭 라디칼을 나타내며, 예로서 및 바람직하게는 티엔타닐, 테트라히드로티에닐 및 테트라히드로-2H-티오피라닐이다.
- [0072] R<sup>1</sup>을 나타낼 수 있는 거의 화학식에서, \*에 의해 표시된 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH<sub>2</sub> 기를 나타내지는 않지만, R<sup>1</sup>이 부착되어 있는 원자에 대한 결합의 일부이다.
- [0073] R<sup>5</sup>을 나타낼 수 있는 거의 화학식에서, #에 의해 표시된 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH<sub>2</sub> 기를 나타내지는 않지만,

만, R<sup>5</sup>가 부착되어 있는 원자에 대한 결합의 일부이다.

[0074] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0075] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,  
 [0076] R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

[0077] R<sup>7</sup>이 브로민, 염소, 시아노, 니트로, 메틸, 디플루오르메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0078] R<sup>8</sup>이 수소를 나타내고,  
 [0079] R<sup>2</sup>가 수소, 염소, 플루오린, 시아노, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시를 나타내고,

[0080] R<sup>3</sup>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 에톡시, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,

[0081] 여기서 C<sub>1</sub>-알킬이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로-2H-티오피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0082] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 및 옥세타닐이 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0083] 여기서 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐 및 테트라히드로-2H-티오피라닐이 옥소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0084] 여기서 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이 플루오린, 히드록시, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0085] R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,  
 [0086] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,

[0087] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,

[0088] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0089] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 디히드로옥사졸릴을 나타내고,  
 [0090] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

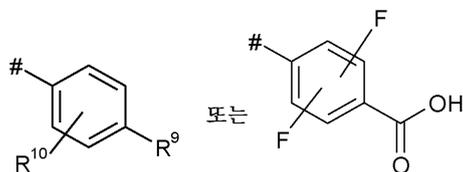
[0091] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

[0092] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

[0093] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

[0094] R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,

[0095] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0096] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0097] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 디히드로옥사졸릴을 나타내고,  
 [0098] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

[0099] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

[0100] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술폰닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라

플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0092] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0093]  $R^{10}$ 이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내거나,

[0094] 또는

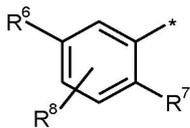
[0095]  $R^5$ 가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 또는 1H-인다졸-5-일을 나타내고,

[0096] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소, 염소, 히드록시카르보닐, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0097] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-5-일에서 벤질 고리가 플루오린 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0098] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 바람직하다.

[0099]  $R^1$ 이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0100] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

[0101]  $R^6$ 이 염소를 나타내고,

[0102]  $R^7$ 이 시아노 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,

[0103]  $R^8$ 이 수소를 나타내고,

[0104]  $R^2$ 가 염소, 시아노, 메톡시, 에톡시 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,

[0105]  $R^3$ 이 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로프-1-일 또는 n-부틸을 나타내고,

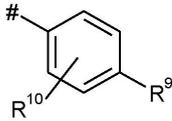
[0106] 여기서 메틸이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0107] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로헥실이 플루오린, 히드록시, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0108] 여기서 에틸, n-프로필 및 n-부틸이 플루오린, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0109]  $R^4$ 가 수소를 나타내고,

[0111] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0112] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0113] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,

[0114] 여기서 옥사디아졸릴 및 피라졸릴이 옥소, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0115] 여기서 트리아졸릴이 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0116] 여기서 R<sup>10</sup>이 수소 또는 플루오린을 나타내거나,  
 [0117] 또는

[0118] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 또는 1H-인다졸-5-일을 나타내고,  
 [0119] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 및 메틸로 이루어진 기로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0120] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 벤질 고리가 플루오린 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0121] 여기서 1H-벤즈이미다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 히드록시카르보닐 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0122] 여기서 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0123] 여기서 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 염소 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인  
 [0124] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0125] R<sup>3</sup>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, 에톡시, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,  
 [0126] 여기서 C<sub>1</sub>-알킬이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로-2H-티오피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0127] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 및 옥세타닐이 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0128] 여기서 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐 및 테트라히드로-2H-티오피라닐이 옥소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0129] 여기서 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이 플루오린, 히드록시, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인  
 [0130] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0131] R<sup>3</sup>이 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로프-1-일 또는 n-부틸을 나타내고,  
 [0132] 여기서 메틸이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 테트라히드

[0133]

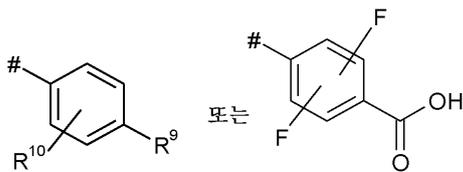
로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0134] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로헥실이 플루오린, 히드록시, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0135] 여기서 에틸, n-프로필 및 n-부틸이 플루오린, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0136] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0137] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0138] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0139] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 디히드로옥사졸릴을 나타내고,

[0140] 여기서 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 티옥소, 술파닐, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0141] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0142] R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내는 것인

[0143] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.  
 [0144] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,

[0145] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점인



[0146] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점인  
 [0147] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0148] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 또는 1H-인다졸-5-일을 나타내고,  
 [0149] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소, 염소, 히드록시카르보닐, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0150] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소, 염소, 히드록시카르보닐, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0151] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일, 인돌-5-일, 1H-인다졸-6-일 및 1H-인다졸-

5-일에서 벤질 고리가 플루오린 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 또는 1H-인다졸-5-일을 나타내고,

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 벤질 고리가 플루오린 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 1H-벤즈이미다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 히드록시카르보닐 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 치환기에 의해 치환될 수 있고,

여기서 1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 염소 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

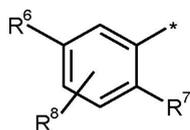
화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 또는 인돌-5-일을 나타내고,

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 및 인돌-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소, 히드록시카르보닐, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

R<sup>6</sup>이 브로민, 염소, 플루오린, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

R<sup>7</sup>이 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸닐, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-인-1-일 또는 시클로프로필을 나타내고,

R<sup>8</sup>이 수소, 염소 또는 플루오린을 나타내고,

R<sup>2</sup>가 수소, 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 메틸카르보닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

R<sup>3</sup>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-메톡시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-에톡시프로프-1-

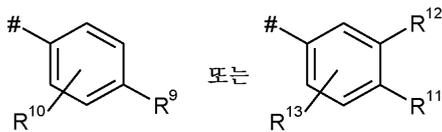
일, 프로프-2-인-1-일, 시클로프로필옥시 또는 시클로부틸옥시를 나타내고,

[0171] 여기서 알킬이 플루오린, 시아노, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬, 4- 내지 6-원 옥소헤테로시클릴, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0172] 여기서 시클로알킬이 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0173] R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,

[0174] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0175] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0176]

[0177] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐 또는 5-원 헤테로시클릴을 나타내고,

[0178] 여기서 헤테로시클릴이 옥소, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸 및 2-메톡시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0179] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0180] R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내고,

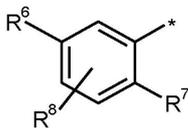
[0181] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로사이클을 형성하고,

[0182] 여기서 헤테로사이클이 옥소, 염소, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,2,2-헨타플루오로에틸, 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸 및 2-메톡시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0183] R<sup>13</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내는 것인

[0184] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0185] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0186] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,  
 [0187]

[0188] R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

[0189] R<sup>7</sup>이 브로민, 염소, 시아노, 니트로, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0190]

$R^8$ 이 수소를 나타내고,

[0191]

$R^2$ 가 수소, 염소, 플루오린, 시아노, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 디플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시를 나타내고,

[0192]

$R^3$ 이 수소,  $C_1-C_5$ -알킬, 에톡시 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,

[0193]

여기서  $C_1$ -알킬이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0194]

여기서 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 및 옥세타닐이 플루오린, 히드록시, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0195]

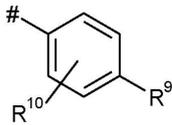
여기서  $C_2-C_4$ -알킬이 플루오린, 히드록시, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0196]

$R^4$ 가 수소를 나타내고,

[0197]

$R^5$ 가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0198]

여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,

[0199]

$R^9$ 가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 디히드로옥사졸릴을 나타내고,

[0201]

여기서 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 디히드로옥사졸릴이 옥소, 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0202]

여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0203]

$R^{10}$ 이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내거나,

[0204]

또는

[0205]

$R^5$ 가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 또는 인돌-5-일을 나타내고,

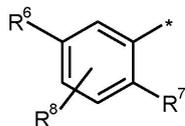
[0206]

여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일, 인돌-6-일, 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일, 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일 및 인돌-5-일이 옥소, 히드록시카르보닐, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0207]

화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0208] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,

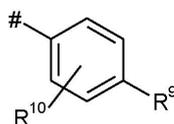


[0209] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,  
 [0210] R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

[0211] R<sup>7</sup>이 시아노 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,  
 [0212] R<sup>8</sup>이 수소를 나타내고,

[0213] R<sup>2</sup>가 염소, 시아노, 메톡시, 에톡시 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,  
 [0214] R<sup>3</sup>이 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로프-1-일 또는 n-부틸을 나타내고,

[0215] 여기서 메틸이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0216] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로헥실이 플루오린, 히드록시 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0217] 여기서 에틸, n-프로필 및 n-부틸이 플루오린, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0218] R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,  
 [0219] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



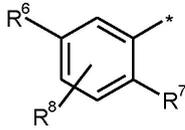
[0220] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0221] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,  
 [0222] 여기서 옥사디아졸릴 및 피라졸릴이 옥소, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0223] 여기서 트리아졸릴이 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0224] R<sup>10</sup>이 수소 또는 플루오린을 나타내거나,  
 [0225] 또는  
 [0226] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 또는 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일을 나타내고,  
 [0227] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일이 옥소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0228] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일이 옥소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0229]

[0230] 여기서 1H-벤즈이미다졸-6-일이 히드록시카르보닐 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0231] 여기서 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일이 옥소 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0232] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0233] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0234] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

[0235] R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

[0236] R<sup>7</sup>이 시아노 또는 디플루오로메톡시를 나타내고,

[0237] R<sup>8</sup>이 수소를 나타내는 것인

[0238] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0239] R<sup>2</sup>가 염소, 시아노, 메톡시, 에톡시 또는 디플루오로메톡시를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0240] R<sup>3</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-메톡시프로프-1-일, 3,3,3-트리플루오로-2-에톡시프로프-1-일, 프로프-2-인-1-일, 시클로프로필옥시 또는 시클로부틸옥시를 나타내고,

[0241] 여기서 알킬이 플루오린, 시아노, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬, 4- 내지 6-원 옥소헤테로시클릴, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0242] 여기서 시클로알킬이 플루오린, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0243] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0244] R<sup>3</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, 에톡시 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,

[0245] 여기서 C<sub>1</sub>-알킬이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0246] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실 및 옥세타닐이 플루오린, 히드록시, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0247] 여기서 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이 플루오린, 히드록시, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0248] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0249] R<sup>3</sup>이 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로프-1-일 또는 n-부틸을 나타내고,

[0250] 여기서 메틸이 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의

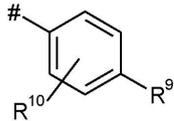
해 치환될 수 있고,

[0252] 여기서 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로헥실이 플루오린, 히드록시 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0253] 여기서 에틸, n-프로필 및 n-부틸이 플루오린, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0254] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0255] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0256] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0257] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,

[0258] 여기서 옥사디아졸릴 및 피라졸릴이 옥소, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0259] 여기서 옥사디아졸릴 및 피라졸릴이 옥소, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0260] 여기서 트리아졸릴이 트리플루오로메틸 및 2-히드록시카르보닐-1,1,2,2-테트라플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0261] R<sup>10</sup>이 수소 또는 플루오린을 나타내는 것인

[0262] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0263] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 또는 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일을 나타내고,

[0264] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일이 옥소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0265] 여기서 1H-벤즈이미다졸-6-일이 히드록시카르보닐 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0266] 여기서 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일이 옥소 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0267] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0268] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 또는 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일을 나타내고,

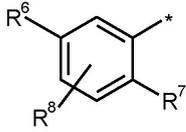
[0269] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0270] 여기서 1H-벤즈이미다졸-6-일에서 5-원 헤테로사이클이 히드록시카르보닐 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0271] 여기서 2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일에서 5-원 헤테로사이클이 옥소 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0272] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0273] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0274] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,  
 [0275] R<sup>6</sup>이 브로민, 염소, 플루오린, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

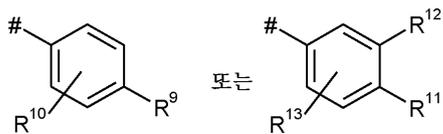
[0276] R<sup>7</sup>이 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, 니트로, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에틸, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-인-1-일 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0277] R<sup>8</sup>이 수소, 염소 또는 플루오린을 나타내고,  
 [0278] R<sup>2</sup>가 수소, 브로민, 염소, 플루오린, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 메틸카르보닐 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0279] R<sup>3</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,  
 [0280] 여기서 알킬이 플루오린, 시아노, 히드록시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬, 4- 내지 6-원 옥소헤테로시클릴, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0281] R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,  
 [0282] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,

[0283] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,

[0284] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0285] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐 또는 5-원 헤테로시클릴을 나타내고,  
 [0286] 여기서 헤테로시클릴이 옥소, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0287] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0288] R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내고,  
 [0289] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로사이클을 형성하고,  
 [0290] 여기서 헤테로사이클이 옥소, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0291]

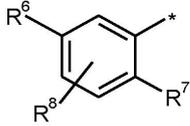


[0284] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0285] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐 또는 5-원 헤테로시클릴을 나타내고,  
 [0286] 여기서 헤테로시클릴이 옥소, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0287] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0288] R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내고,  
 [0289] R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로사이클을 형성하고,  
 [0290] 여기서 헤테로사이클이 옥소, 히드록시, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0291]

[0292]  $R^{13}$ 이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내는 것인

[0293] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0294]  $R^1$ 이 하기 화학식의 기를 나타내고,



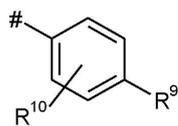
[0295] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,  
 [0296]  $R^6$ 이 염소를 나타내고,

[0297]  $R^7$ 이 브로민, 염소, 시아노, 니트로, 디플루오르메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 에틸닐 또는 시클로프로필을 나타내고,  
 [0298]  $R^8$ 이 수소를 나타내고,

[0299]  $R^2$ 가 수소, 염소, 플루오린, 시아노, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고,  
 [0300]  $R^3$ 이  $C_1-C_5$ -알킬 또는 프로프-2-인-1-일을 나타내고,

[0301] 여기서  $C_1$ -알킬이 시클로프로필, 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0302]  $R^4$ 가 수소를 나타내고,

[0303]  $R^5$ 가 하기 화학식의 기를 나타내고,  
 [0304]



[0305] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0306]  $R^9$ 가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,  
 [0307] 여기서 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 트리아졸릴이 옥소, 히드록시, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0308]

[0309] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0310]  $R^{10}$ 이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내거나,

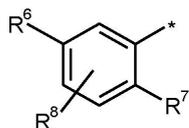
[0311] 또는

[0312]  $R^5$ 가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 또는 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일을 나타내고,

[0313] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 및 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일이 옥소, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0314] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0315] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0316] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

[0318] R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

[0319] R<sup>7</sup>이 시아노 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

[0320] R<sup>8</sup>이 수소를 나타내고,

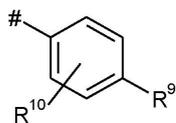
[0321] R<sup>2</sup>가 수소, 염소, 플루오린, 시아노, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고,

[0322] R<sup>3</sup>이 메틸, 에틸 또는 2-메틸프로프-1-일을 나타내고,

[0323] 여기서 메틸이 시클로프로필 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0324] R<sup>4</sup>가 수소를 나타내고,

[0325] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0326] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,

[0328] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,

[0329] 여기서 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 트리아졸릴이 옥소, 히드록시, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0330] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[0331] R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내거나,

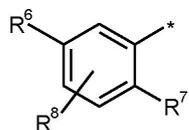
[0332] 또는

[0333] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일 및 1H-벤즈이미다졸-6-일을 나타내고,

[0334] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일 및 1H-벤즈이미다졸-6-일이 옥소, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인

[0335] 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0336] R<sup>1</sup>이 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0337]

[0338] 여기서 \*가 옥소피리딘 고리에 대한 부착 지점이고,

[0339] R<sup>6</sup>이 염소를 나타내고,

[0340] R<sup>7</sup>이 시아노 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

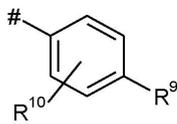
[0341] R<sup>8</sup>이 수소를 나타내는 것인

[0342] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0343] R<sup>2</sup>가 수소, 염소, 시아노, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시 또는 에톡시를 나타내는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0344] R<sup>3</sup>이 메틸, 에틸 또는 2-메틸프로프-1-일을 나타내고, 여기서 메틸이 시클로프로필 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0345] R<sup>5</sup>가 하기 화학식의 기를 나타내고,



[0346] 여기서 #이 질소 원자에 대한 부착 지점이고,  
 [0347] R<sup>9</sup>가 히드록시카르보닐, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 나타내고,

[0348] 여기서 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴 및 트리아졸릴이 옥소, 히드록시, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,  
 [0349] 여기서 메틸이 메톡시 치환기에 의해 치환될 수 있고,

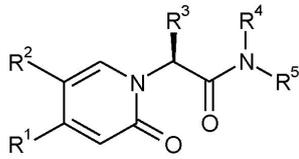
[0350] R<sup>10</sup>이 수소, 염소, 플루오린 또는 메틸을 나타내는 것인  
 [0351] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0352] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 또는 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일을 나타내고,  
 [0353] 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일, 1H-벤즈이미다졸-6-일 및 2,3-디히드로-1H-인다졸-5-일에서 5-원 헤테로 사이클이 옥소, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인  
 [0354] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0355] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일 또는 1H-벤즈이미다졸-6-일을 나타내고, 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일 및 1H-벤즈이미다졸-6-일이 옥소, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.  
 [0356] R<sup>5</sup>가 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일 또는 1H-벤즈이미다졸-6-일을 나타내고, 여기서 2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일 및 1H-벤즈이미다졸-6-일에서 5-원 헤테로 사이클이 옥소, 메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0357] 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.  
 [0358] 화학식 Ia의 화합물이 또한 바람직하다.

[0359] <화학식 Ia>



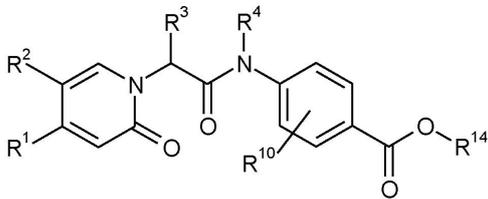
[0360]

[0361] 상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0362] 본 발명은

[0363] [A] 하기 화학식 IIa의 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하거나,

[0364] <화학식 IIa>



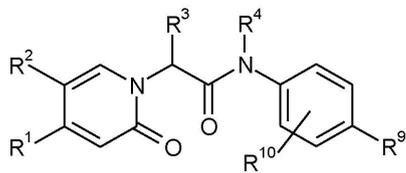
[0365]

[0366] (상기 식에서,

[0367] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0368] R<sup>14</sup>는 tert-부틸을 나타냄)

[0369] <화학식 Ib>



[0370]

[0371] (상기 식에서,

[0372] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

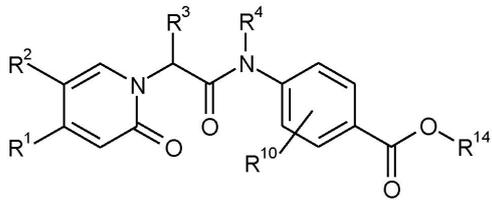
[0373] R<sup>9</sup>는 히드록시카르보닐을 나타냄)

[0374] 또는

[0375] [B] 하기 화학식 IIb의 화합물을 염기와 반응시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 수득하거나,

[0376]

<화학식 IIb>



[0377]

[0378]

(상기 식에서,

[0379]

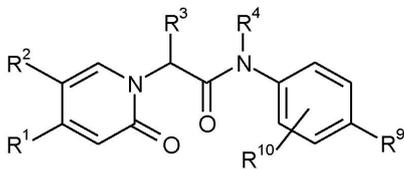
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0380]

R<sup>14</sup>는 메틸 또는 에틸을 나타냄)

[0381]

<화학식 Ib>



[0382]

[0383]

(상기 식에서,

[0384]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0385]

R<sup>9</sup>는 히드록시카르보닐을 나타냄)

[0386]

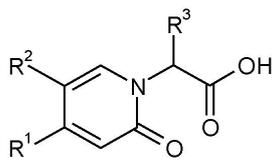
또는

[0387]

[C] 하기 화학식 III의 화합물을 탈수제의 존재 하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하거나,

[0388]

<화학식 III>



[0389]

[0390]

(상기 식에서,

[0391]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 가짐)

[0392]

<화학식 IV>



[0393]

[0394]

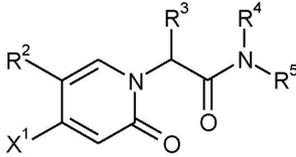
(상기 식에서,

[0395] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 상기 주어진 의미를 가짐)

[0396] 또는

[0397] [D] 하기 화학식 V의 화합물을 스즈키 커플링 조건 하에 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는,

[0398] <화학식 V>



[0399]

[0400] (상기 식에서,

[0401] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 상기 주어진 의미를 갖고,

[0402] X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타냄)

[0403] <화학식 VI>

[0404] R<sup>1</sup>-Q

[0405] (상기 식에서,

[0406] R<sup>1</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0407] Q는 -B(OH)<sub>2</sub>, 보론산 에스테르, 바람직하게는 보론산 피나콜 에스테르, 또는 -BF<sub>3</sub><sup>-</sup>K<sup>+</sup>을 나타냄)

[0408] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다.

[0409] 화학식 Ib의 화합물은 화학식 I의 화합물의 하위세트이다.

[0410] 화학식 IIa 및 IIb의 화합물은 함께 화학식 II의 화합물의 군을 형성한다.

[0411] 방법 [A]에 따른 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 바람직하게는 실온 내지 60°C의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

[0412] 불활성 용매는, 예를 들어 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산이고, 디클로로메탄이 바람직하다.

[0413] 산은, 예를 들어 트리플루오로아세트산 또는 디옥산 중 염화수소이고, 트리플루오로아세트산이 바람직하다.

[0414] 방법 [B]에 따른 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 바람직하게는 실온 내지 용매의 환류의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

[0415] 불활성 용매는, 예를 들어 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소 또는 1,2-디클로로에탄, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 또는 테트라히드로푸란, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 피리딘, 또는 용매의 혼합물, 또는 용매와 물의 혼합물이고; 테트라히드로푸란 및 물의 혼합물 또는 메탄올 및 물의 혼합물이 바람직하다.

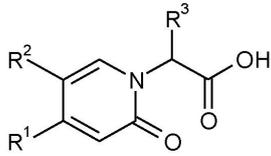
[0416] 염기는, 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨, 또는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 알콕시드, 예컨대 포타슘 tert-부톡시드 또는 소듐 tert-부톡시드이고, 수산화리튬 또는 탄산세슘이 바람직하다.

[0417] 방법 [C]에 따른 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 적절한 경우에 염기의 존재 하에, 바람직하게는 0°C 내지 실온의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

- [0418] 여기서 적합한 탈수제는, 예를 들어 카르보다이미드, 예컨대 N,N'-디에틸-, N,N'-디프로필-, N,N'-디이소프로필-, N,N'-디시클로헥실카르보다이미드, N-(3-디메틸아미노이소프로필)-N'-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (EDC) (임의로 펜타플루오로페놀 (PFP)의 존재 하에), N-시클로헥실카르보다이미드-N'-프로필옥시메틸-폴리스티렌 (PS-카르보다이미드) 또는 카르보닐 화합물, 예컨대 카르보닐디이미다졸, 또는 1,2-옥사졸륨 화합물, 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨 3-술페이트 또는 2-tert-부틸-5-메틸-이속사졸륨 퍼클로레이트, 또는 아실아미노 화합물, 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린, 또는 프로판포스폰산 무수물, 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 또는 비스-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포릴 클로라이드 또는 벤조트리아졸릴옥시트리(디메틸아미노)포스포늄 핵사플루오로포스페이트, 또는 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (HBTU), 2-(2-옥소-1-(2H)-피리디닐)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU), (벤조트리아졸-1-일옥시)비스디메틸아미노메틸륨 플루오로보레이트 (TBTU) 또는 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (HATU), 또는 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리(디메틸아미노)포스포늄 핵사플루오로포스페이트 (BOP), 또는 염기와 이들의 혼합물이다. 촉합은 바람직하게는 HATU를 사용하여 수행된다.
- [0419] 염기는, 예를 들어 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨, 또는 유기 염기, 예컨대 트리알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘, 4-디메틸아미노피리딘 또는 디이소프로필에틸아민이다. 촉합은 바람직하게는 디이소프로필에틸아민을 사용하여 수행된다.
- [0420] 불활성 용매는, 예를 들어 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 또는 다른 용매, 예컨대 니트로메탄, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드 또는 아세토니트릴이다. 용매의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하다. 디메틸포름아미드가 특히 바람직하다.
- [0421] 방법 [D]에 따른 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서 촉매의 존재 하에, 임의로 추가의 시약의 존재 하에, 임의로 마이크로웨이브에서, 바람직하게는 실온 내지 150°C의 온도 범위에서 대기압 내지 3 bar 하에 수행된다.
- [0422] 촉매는, 예를 들어 스즈키 반응 조건을 위한 통상의 팔라듐 촉매이고; 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 팔라듐(II) 아세테이트/트리시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스판페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 팔라듐(II) 아세테이트/디시클로헥실-(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스-(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물 또는 XPhos 전촉매 [(2'-아미노비페닐-2-일)(클로로)팔라듐 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀 (1:1)]과 같은 촉매가 바람직하고, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), [1,1-비스-(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물 또는 XPhos 전촉매 [(2'-아미노비페닐-2-일)(클로로)팔라듐 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀 (1:1)]가 바람직하다.
- [0423] 추가의 시약은, 예를 들어 수용액 중에 존재할 수 있는, 아세트산칼륨, 탄산세슘, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨, 포타슘 tert-부톡시드, 플루오린화세슘 또는 인산칼륨이고; 추가의 시약, 예컨대 탄산칼륨 또는 수성 인산칼륨 용액이 바람직하다.
- [0424] 불활성 용매는, 예를 들어 에테르, 예컨대 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 1,2-디메톡시에탄, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 크실렌, 또는 톨루엔, 또는 카르복사미드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드, 알킬 술폭시드, 예컨대 디메틸 술폭시드, 또는 N-메틸피롤리돈 또는 아세토니트릴, 또는 용매와 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 및/또는 물과의 혼합물이고; 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 아세토니트릴이 바람직하다.
- [0425] 화학식 IV의 화합물은 공지되어 있거나, 공지된 방법에 의해 상응하는 출발 화합물로부터 합성될 수 있거나, 또는 실시예 섹션에 기재된 방법에 대해 유사하게 제조될 수 있다.
- [0426] 화학식 VI의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.
- [0427] 화학식 II의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 III의 화합물을 탈수제의 존재 하에 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0428]

<화학식 III>



[0429]

상기 식에서,

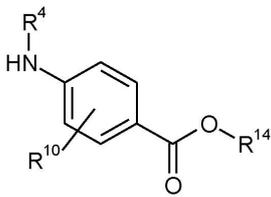
[0430]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖는다.

[0431]

[0432]

<화학식 VII>



[0433]

상기 식에서,

[0434]

R<sup>4</sup> 및 R<sup>10</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0435]

[0436]

R<sup>14</sup>는 메틸, 에틸 또는 tert-부틸을 나타낸다.

[0437]

반응은 방법 [C]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0438]

화학식 VII의 화합물은 공지되어 있거나, 공지된 방법에 의해 상응하는 출발 화합물로부터 합성될 수 있거나, 또는 실시예 섹션에 기재된 방법에 대해 유사하게 제조될 수 있다.

[0439]

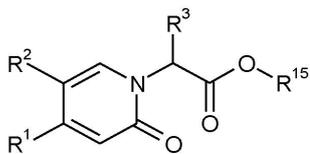
화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나, 또는

[0440]

[E] 하기 화학식 VIIIa의 화합물을 산과 반응시키거나,

[0441]

<화학식 VIIIa>



[0442]

(상기 식에서,

[0443]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0444]

[0445]

R<sup>15</sup>는 tert-부틸을 나타냄)

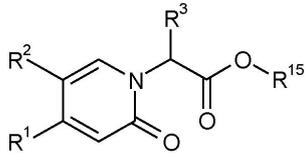
[0446]

또는

[0447]

[F] 하기 화학식 VIIIb의 화합물을 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0448] <화학식 VIIIb>



[0449]

(상기 식에서,

[0450]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0451]

R<sup>15</sup>는 메틸, 에틸 또는 벤질을 나타냄)

[0452]

화학식 VIIIa 및 VIIIb의 화합물은 함께 화학식 VIII의 화합물의 균을 형성한다.

[0453]

방법 [E]에 따른 반응은 방법 [A]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0454]

방법 [F]에 따른 반응은 방법 [B]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0455]

화학식 VIII의 화합물은 공지되어 있거나, 또는

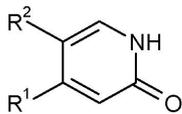
[0456]

[G] 하기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 X의 화합물과 반응시키거나,

[0457]

<화학식 IX>

[0458]



[0459]

(상기 식에서,

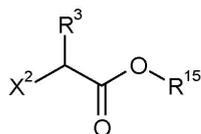
[0460]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 가짐)

[0461]

<화학식 X>

[0462]



[0463]

(상기 식에서,

[0464]

R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0465]

R<sup>15</sup>는 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸을 나타내고,

[0466]

X<sup>2</sup>는 염소, 브로민, 아이오딘, 메탄술폰닐옥시 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시를 나타냄)

[0467]

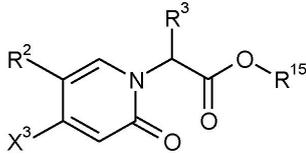
또는

[0468]

[H] 하기 화학식 XI의 화합물을 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 VI의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0469]

[0470] <화학식 XI>



[0471]

(상기 식에서,

[0472]

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0473]

R<sup>15</sup>는 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸을 나타내고,

[0474]

X<sup>3</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타냄)

[0475]

방법 [G]에 따른 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 임의로 염기의 존재 하에, 바람직하게는 실온 내지 용매의 환류의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

[0476]

불활성 용매는, 예를 들어 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소 또는 1,2-디클로로에탄, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 또는 테트라히드로푸란, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 피리딘, 또는 용매의 혼합물, 또는 용매와 물의 혼합물이고; 디메틸포름아미드가 바람직하다.

[0477]

염기는, 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨, 또는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 포타슘 tert-부톡시드 또는 소듐 tert-부톡시드, 수소화나트륨 또는 이들 염기의 혼합물 또는 수소화나트륨 및 브로민화리튬의 혼합물이고; 탄산칼륨 또는 수소화나트륨이 바람직하다.

[0478]

화학식 X의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0479]

방법 [H]에 따른 반응은 방법 [D]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0480]

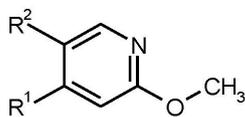
화학식 VIII의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 추가의 방법은 실시예 32.1A-C, 41.1A-C, 43.1B, 43.1C, 44.1B 및 44.1C의 출발 물질 하에 발견될 수 있다.

[0481]

화학식 IX의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 XII의 화합물을 피리디늄 히드로클로라이드 또는 피리디늄 히드로브로마이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0482]

[0483] <화학식 XII>



[0484]

상기 식에서,

[0485]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖는다.

[0486]

반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 바람직하게는 80°C 내지 120°C의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

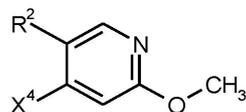
[0487]

불활성 용매는, 예를 들어 탄화수소, 예컨대 벤젠, 또는 다른 용매, 예컨대 니트로메탄, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폰시드 또는 아세토니트릴이다. 용매의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하다. 디메틸포름아미드가 특히 바람직하다.

[0488]

[0489] 화학식 XII의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 XIII의 화합물을 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 VI의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0490] <화학식 XIII>



[0491]

[0492] 상기 식에서,

[0493] R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖고,

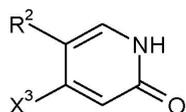
[0494] X<sup>4</sup>는 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0495] 반응은 방법 [D]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0496] 화학식 XIII의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0497] 화학식 XI의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 XIV의 화합물을 화학식 X의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0498] <화학식 XIV>



[0499]

[0500] 상기 식에서,

[0501] R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖고,

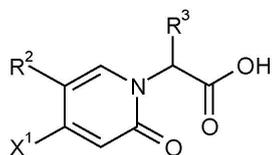
[0502] X<sup>3</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0503] 반응은 방법 [G]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0504] 화학식 XIV의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0505] 화학식 V의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 XV의 화합물을 탈수제의 존재 하에 화학식 IV의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0506] <화학식 XV>



[0507]

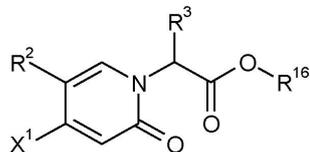
[0508] 상기 식에서,

[0509] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

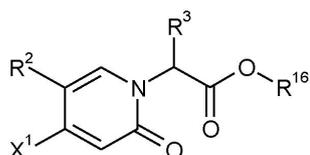
[0510] X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0511] 반응은 방법 [C]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

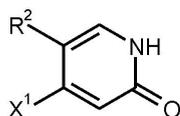
[0512] 화학식 XV의 화합물은 공지되어 있거나, 또는  
 [0513] [I] 하기 화학식 XVIa의 화합물을 산과 반응시키거나,  
 [0514] <화학식 XVIa>



[0515] (상기 식에서,  
 [0516] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,  
 [0517] R<sup>16</sup>은 tert-부틸을 나타내고,  
 [0518] X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타냄)  
 [0519] 또는  
 [0520] [J] 하기 화학식 XVIb의 화합물을 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.  
 [0522] <화학식 XVIb>



[0523] (상기 식에서,  
 [0524] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,  
 [0525] R<sup>16</sup>은 메틸, 에틸 또는 벤질을 나타내고,  
 [0526] X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타냄)  
 [0527] 화학식 XVIa 및 XVIb의 화합물은 함께 화학식 XVI의 화합물의 군을 형성한다.  
 [0528] 방법 [I]에 따른 반응은 방법 [A]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.  
 [0529] 방법 [J]에 따른 반응은 방법 [B]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.  
 [0530] 화학식 XVI의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 하기 화학식 XVII의 화합물을 하기 화학식 XVIII의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.  
 [0532] <화학식 XVII>

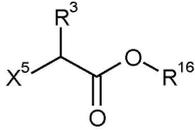


[0533] 상기 식에서,  
 [0534]

[0535] R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖고,

[0536] X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0537] <화학식 XVIII>



[0538]

[0539] 상기 식에서,

[0540] R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0541] R<sup>16</sup>은 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸을 나타내고,

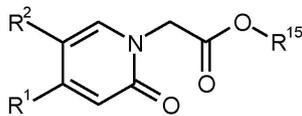
[0542] X<sup>5</sup>는 염소, 브로민, 아이오딘, 메탄술폰닐옥시 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시를 나타낸다.

[0543] 반응은 방법 [G]에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0544] 화학식 XVII 및 XVIII의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0545] 대안적 방법에서, 화학식 VIII의 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물을 하기 화학식 XX의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0546] <화학식 XIX>



[0547]

[0548] 상기 식에서,

[0549] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖고,

[0550] R<sup>15</sup>는 메틸, 에틸, 벤질 또는 tert-부틸을 나타낸다.

[0551] <화학식 XX>



[0552]

[0553] 상기 식에서,

[0554] R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0555] X<sup>6</sup>은 염소, 브로민, 아이오딘, 메탄술폰닐옥시, 트리플루오로메탄술폰닐옥시 또는 파라-톨루엔술폰닐옥시를 나타낸다.

[0556] 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 적절한 경우에 염기의 존재 하에, 바람직하게는 -78°C 내지 실온의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

[0557] 불활성 용매는, 예를 들어 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소 또는 1,2-디클로로에탄, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 또는 테트라히드로푸란, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 피리딘, 또는 용매의 혼합물, 또는 용매와 물의 혼합물이고; 테트라히드로푸란이

바람직하다.

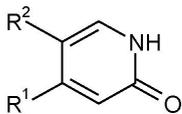
[0558] 염기는, 예를 들어 포타슘 tert-부톡시드 또는 소듐 tert-부톡시드, 수소화나트륨, N-부틸리튬 또는 비스(트리메틸실릴)리튬 아미드이고, 비스(트리메틸실릴)리튬 아미드가 바람직하다.

[0559] 화학식 XIX의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 상기 기재된 방법, 예를 들어 방법 [G]에 의해 합성될 수 있다.

[0560] 화학식 XX의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0561] 대안적 방법에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 XXI의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0562] <화학식 IX>

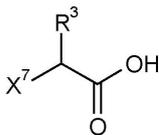


[0563]

[0564] 상기 식에서,

[0565] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖는다.

[0566] <화학식 XXI>



[0567]

[0568] 상기 식에서,

[0569] R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

[0570] X<sup>7</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0571] 반응은 일반적으로 불활성 용매 중에서, 적절한 경우에 염기의 존재 하에, 바람직하게는 -10℃ 내지 90℃의 온도 범위에서 대기압 하에 수행된다.

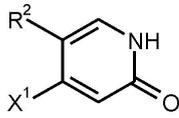
[0572] 불활성 용매는, 예를 들어 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소 또는 1,2-디클로로에탄, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 또는 테트라히드로푸란, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 피리딘, 또는 용매의 혼합물, 또는 용매와 물의 혼합물이고; 테트라히드로푸란이 바람직하다.

[0573] 염기는, 예를 들어 포타슘 tert-부톡시드 또는 소듐 tert-부톡시드, 수소화나트륨 또는 비스(트리메틸실릴)리튬 아미드 또는 마그네슘 디-tert-부톡시드 및 포타슘 tert-부톡시드의 혼합물이고, 마그네슘 디-tert-부톡시드 및 포타슘 tert-부톡시드의 혼합물이 바람직하다.

[0574] 화학식 XXI의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0575] 대안적 방법에서, 화학식 XV의 화합물은 하기 화학식 XVII의 화합물을 하기 화학식 XXII의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0576] <화학식 XVII>



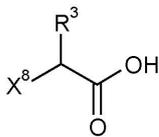
[0577]

[0578] 상기 식에서,

[0579] R<sup>2</sup>는 상기 주어진 의미를 갖고,

[0580] X<sup>1</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0581] <화학식 XXII>



[0582]

[0583] 상기 식에서,

[0584] R<sup>3</sup>은 상기 주어진 의미를 갖고,

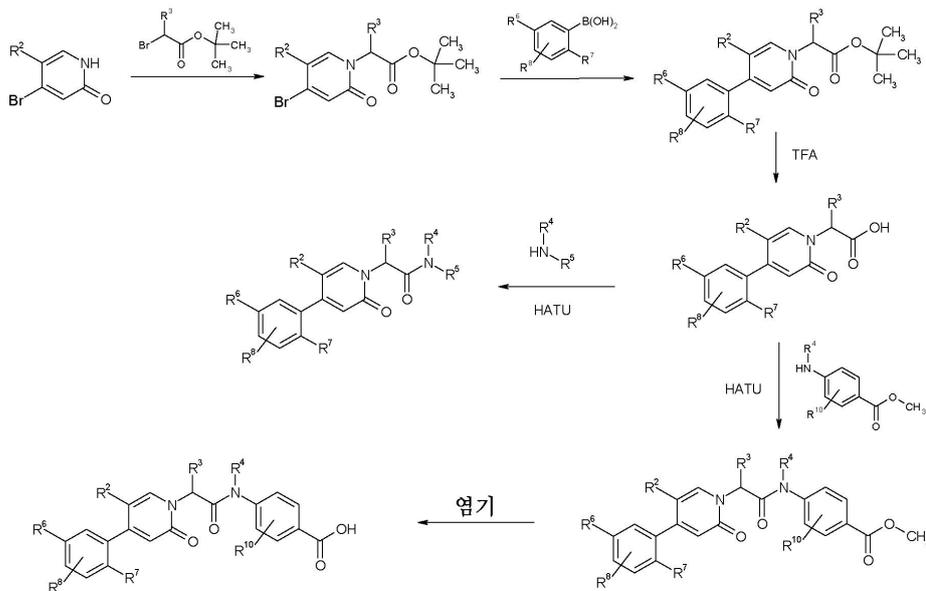
[0585] X<sup>8</sup>은 염소, 브로민 또는 아이오딘을 나타낸다.

[0586] 반응은 화학식 IX의 화합물과 화학식 XXI의 화합물의 반응에 대해 기재된 바와 같이 수행된다.

[0587] 화학식 XXII의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 적절한 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0588] 출발 화합물 및 화학식 I의 화합물의 제조는 하기 반응식에 의해 예시될 수 있다.

[0589] <반응식 1>



[0590]

[0591] 본 발명에 따른 화합물은 약리학적 및 약동학적 활성의 예측불가능한 유용한 스펙트럼을 갖는다. 이들은 세린 프로테아제 FXIa의 단백질분해 활성을 조절하는 화합물이다. 본 발명에 따른 화합물은 혈액 응고 캐스케이드 및 혈소판 응집의 활성화에서 본질적인 역할을 하는 기질의 효소적 절단을 억제한다. 게다가, 화합물의 일부는

혈장 칼리크레인을 또한 억제한다.

- [0592] 따라서 이들은 인간 및 동물에서 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로 사용하기에 적합하다.
- [0593] 본 발명은 장애, 특히 심혈관 장애, 바람직하게는 혈전성 또는 혈전색전성 장애 및/또는 혈전성 또는 혈전색전성 합병증, 및/또는 안과 장애, 특히 당뇨병성 망막병증 또는 황반 부종, 및/또는 염증성 장애, 특히 과도한 혈장 칼리크레인 활성화와 연관된 것들의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0594] 본 발명의 관점에서 "혈전색전성 장애"는 특히 장애, 예컨대 급성 관상동맥 증후군 (ACS), ST-절편 상승 심근경색 (STEMI) 및 비-ST-절편 상승 심근경색 (비-STEMI), 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 관상동맥 개입, 예컨대 혈관성형술, 스텐트 이식 또는 대동맥관상동맥 우회술 후의 재폐쇄 및 재협착, 말초 동맥 폐쇄 질환, 폐색전증, 정맥 혈전증, 특히 깊은 하지 정맥 및 신정맥에서, 일과성 허혈 발작 및 또한 혈전성 및 혈전색전성 줄증을 포함한다.
- [0595] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 급성, 간헐성 또는 지속성 심장 부정맥, 예컨대, 예를 들어 심방 세동을 갖는 환자, 및 심장율동전환을 겪고 있는 환자, 게다가 심장 판막 장애 또는 인공 심장 판막을 갖는 환자에서 심인성 혈전색전증, 예컨대, 예를 들어 뇌 허혈, 줄증 및 전신 혈전색전증 및 허혈의 예방 및 치료에 또한 적합하다.
- [0596] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 특히 폐혈증과 연관되지만 또한 외과적 개입, 종양 장애, 화상 또는 다른 손상에 기인하여 발생할 수 있고 미세혈전증에 의한 심한 기관 손상을 유발할 수 있는 파종성 혈관내 응고 (DIC)의 치료 및 예방에 적합하다.
- [0597] 혈전색전성 합병증은 게다가 미세혈관병증성 용혈성 빈혈에서 및 체외 순환과 관련하여 외래 표면과 접촉하게 되는 혈액, 예컨대, 예를 들어 혈액투석, ECMO ("체외 막 산소화"), LVAD ("좌심실 보조 장치") 및 유사한 방법, AV 누공, 혈관 및 심장 판막 인공삽입물에 의해 발생한다.
- [0598] 더욱이, 본 발명에 따른 화합물은 아테롬성동맥경화성 혈관 장애 및 염증성 장애, 예컨대 운동계의 류마티스성 장애, 관상동맥 심장 질환, 심부전, 고혈압, 염증성 장애, 예컨대, 예를 들어 천식, 염증성 폐 장애, 사구체신염 및 염증성 장 장애, 예컨대, 예를 들어 크론병 또는 궤양성 결장염의 예방 및/또는 치료, 및 추가로 또한 치매 장애, 예컨대, 예를 들어 알츠하이머병의 예방 및/또는 치료를 위한 상처 치유에 영향을 미치는데 또한 사용된다. 더욱이, 본 발명에 따른 화합물은 종양 성장 및 전이의 형성, 및 미세혈관병증, 연령-관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신병증 및 다른 미세혈관 장애, 및 또한 종양 환자, 특히 주요 외과적 개입 또는 화학요법 또는 방사선요법을 겪고 있는 환자의 혈전색전성 합병증, 예컨대, 예를 들어 정맥 혈전색전증을 억제하는데 사용될 수 있다.
- [0599] 높은 혈관 투과성 및 염증을 일으키는 장애, 예를 들어 과도한 혈장 칼리크레인 활성화에 의해 유발되는 혈관 투과성의 조절이상으로 인한 유전성 혈관부종 (HAE)을 조절하는데 또한 적합하다.
- [0600] 게다가, 특히 혈장 칼리크레인에 대해 작용하는 본 발명에 따른 화합물은 폐 이식, 동소 간 이식, CABG (관상동맥 우회로 이식) 수술과 연관된 합병증에 사용하기에 적합하다. 본 발명에 따른 화합물은 게다가 이식 동안에 기관을 보호하는데 적합하다.
- [0601] 더욱이, 본 발명에 따른 화합물은 폐고혈압의 예방 및/또는 치료에 또한 적합하다.
- [0602] 용어 "폐고혈압"은, 예를 들어, 세계 보건 기구 (WHO)에 의해 결정된 폐동맥 고혈압의 특정 형태를 포함한다. 언급될 수 있는 예는 폐동맥 고혈압, 좌심장의 장애와 연관된 폐고혈압, 폐 장애 및/또는 저산소증과 연관된 폐고혈압 및 만성 혈전색전증으로 인한 폐고혈압 (CTEPH)이다.
- [0603] "폐 동맥 고혈압"은 특발성 폐동맥 고혈압 (IPAH, 이전에 원발성 폐고혈압으로서 또한 지칭됨), 가족성 폐동맥 고혈압 (FPAH) 및 연관된 폐-동맥 고혈압 (APAH) (콜라겐증, 선천성 전신-폐 단락 결손, 문맥 고혈압, HIV 감염, 특정 약물 및 의약의 섭취, 다른 장애 (갑상선 장애, 글리코겐 축적 장애, 고서병, 유전성 모세혈관확장증, 혈색소병증, 골수증식성 장애, 비장절제술), 심각한 정맥/모세혈관 침범을 갖는 장애, 예컨대 폐-정맥폐쇄성 장애 및 폐-모세관 혈관증증과 연관되어 있음), 및 신생아의 지속적 폐 고혈압을 또한 포함한다.
- [0604] 좌측 심장의 장애와 연관된 폐고혈압은 발병 좌심방 또는 좌심실 및 승모판막 또는 대동맥 판막 결손을 포함한다.
- [0605] 폐 장애 및/또는 저산소증과 연관된 폐고혈압은 만성 폐쇄성 폐 장애, 간질성 폐 장애, 수면 무호흡 증후군, 폐

포 저환기, 만성 고산병 및 선천성 결손을 포함한다.

- [0606] 만성 혈전색전증으로 인한 폐고혈압 (CTEPH)은 근위 폐동맥의 혈전색전성 폐쇄증, 원위 폐동맥의 혈전색전성 폐쇄증 및 비-혈전성 폐 색전증 (종양, 기생충, 이물질)을 포함한다.
- [0607] 본 발명은 게다가 사르코이드증, 조직구증 X 및 림프관종증과 연관된 폐고혈압의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- [0608] 더욱이, 본 발명에 따른 물질은 폐 및 간 섬유증을 치료하는데 또한 적합할 수 있다.
- [0609] 더욱이, 본 발명에 따른 화합물은 폐혈증 (또는 균혈증), 전신 염증 증후군 (SIRS), 폐혈성 장기 기능부전, 폐혈성 기관 부전 및 다기관 부전, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 폐혈성 쇼크, DIC (파종성 혈관내 응고 또는 소모 응고병증) 및/또는 폐혈성 기관 부전의 치료 및/또는 예방에 또한 적합할 수 있다.
- [0610] "폐혈증"은 감염의 존재 및 전신 염증 반응 증후군 (이하 "SIRS"로서 지칭함)으로서 정의된다. SIRS는 감염 동안에 발생할 뿐만 아니라 상해, 화상, 쇼크, 외과적 개입, 허혈, 췌장염, 소생 또는 종양과 같은 다른 상태 동안에 발생한다. 1992년으로부터의 ACCP/SCCM 컨센서스 컨퍼런스 위원회 (Consensus Conference Committee) (Crit Care Med 1992; 20:864-874)의 정의는 진단 증상을 기재하고, "SIRS"의 진단을 위해 요구되는 측정된 파라미터 (특히 신체 온도 변화, 증가된 펄스, 호흡 곤란 및 변화된 혈액상)를 기재한다. 이후 (2011) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 국제 폐혈증 정의 컨퍼런스 (International Sepsis Definitions Conference)는 본질적으로는 상기 기준을 유지시키지만, 상세내용을 미세하게 조정하였다 (Levy et al., Crit Care Med 2003; 31:1250-1256).
- [0611] 폐혈증의 과정에서, 다양한 기관에서의 미세혈전증 및 2차 출혈성 합병증과 함께 응고 시스템의 일반화된 활성화가 존재할 수 있다 (파종성 혈관내 응고 또는 소모 응고병증, 이하 "DIC"로서 지칭됨). 더욱이, 혈관의 투과성이 증가되고, 혈관의 강으로 체액 및 단백질이 스며나오는 내피 손상이 존재할 수 있다. 폐혈증이 진행됨에 따라, 기관 부전 (예를 들어, 신부전, 간부전, 호흡 부전, 중추-신경 결손 및/또는 심혈관 부전) 또는 다기관 부전이 존재할 수 있다. "폐혈성 쇼크"는 기관 손상을 추가로 촉진하고 예후의 악화와 연관되는, 치료를 필요로 하는 저혈압의 발생이다.
- [0612] 병원체는 박테리아 (그램-음성 및 그람-양성), 진균, 바이러스 및/또는 진행생물일 수 있다. 진입 부위 또는 1차 감염의 부위는, 예를 들어 폐렴, 요로 감염 또는 복막염일 수 있다. 감염은 반드시 아니지만 세균혈증과 연관될 수 있다.
- [0613] DIC 및 SIRS는 폐혈증 동안에 발생할 수 있을 뿐만 아니라 외과적 개입, 종양 장애, 화상 또는 다른 손상의 결과로서 일어날 수 있다. DIC의 경우에, 손상된 내피 세포의 표면, 외래 신체 또는 뒤이은 손상된 세포의 조직의 표면에서 응고 시스템의 대규모 활성화가 존재한다. 결과적으로, 저산소증을 수반하는 다양한 기관의 소혈관 내 응고 및 후속적 기관 기능장애가 존재한다. 2차 효과는, 혈액의 응고를 감소시키고 심각한 출혈을 야기할 수 있는, 응고 인자 (예를 들어, 인자 X, 프로트롬빈 및 피브리노겐) 및 혈소판의 소모이다.
- [0614] 폐혈증의 요법은, 첫째로 예를 들어 수술적 병소 재건술 및 항생작용에 의한 감염 원인의 제거를 통해 이루어진다. 둘째로, 이는 이한 기관계의 임시적인 강력한 약물 지원으로 이루어진다. 이들 질환의 상이한 단계의 치료는, 예를 들어 다음 문헌 (Dellinger et al., Crit Care Med 2004;32:858-873)에 기재되었다. DIC에 대한 어떠한 효과적인 치료법도 입증된 바가 없다.
- [0615] 본 발명의 문맥에서 "안과 장애"는 특히 장애, 예컨대 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종 (DME), 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄와 연관된 황반 부종, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 맥락막 신생혈관화 (CNV), 맥락막 신생혈관막 (CNVM), 낭포양 황반 부종 (CME), 망막전막 (ERM) 및 황반 천공, 근시-연관 맥락막 신생혈관화, 혈관양 선조, 혈관 선조, 망막 박리, 망막 색소 상피의 위축성 변화, 망막 색소 상피의 비후성 변화, 망막 정맥 폐쇄, 맥락막 망막 정맥 폐쇄, 색소성 망막염, 스타르가르트병, 미숙아 망막병증, 녹내장, 염증성 눈 장애, 예컨대 포도막염, 공막염 또는 안내염, 백내장, 굴절 이상, 예컨대 근시, 원시 또는 난시 및 원추각막, 전안구의 장애, 예컨대 각막 혈관신생, 예를 들어 각막염, 각막 이식 또는 각막성형술, 저산소증의 후유증으로서의 각막 혈관신생 (예를 들어, 콘택트 렌즈의 과도한 사용에 의함), 결막 이상편, 각막하 부종 및 각막내 부종을 포함한다.
- [0616] 본 발명은, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한, 본 발명에 따른 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성화 화합물을 포함하는 제약을 추가로 제공한다. 적합한 활성화 화합물 조합의 바람직한 예는 다음을 포함한다:

- [0617] · 항생제 요법
- [0618] 다양한 항생제 또는 항진균 의약 조합은 계산된 요법 (미생물 존재의 진단 이전)으로서 또는 특이적 요법으로서 적합하다.
- [0619] · 수액 요법
- [0620] 예를 들어, 결정질 또는 콜로이드성 수액.
- [0621] · 혈관수축제
- [0622] 예를 들어, 노르에피네프린, 도파민 또는 바소프레신
- [0623] · 수축촉진 요법
- [0624] 예를 들어, 도부타민
- [0625] · 코르티코스테로이드
- [0626] 예를 들어, 히드로코르티손, 또는 플루드로코르티손
- [0627] · 재조합 인간 활성화 단백질 C
- [0628] 자이그리스
- [0629] · 혈액 제품
- [0630] 예를 들어, 적혈구 농축물, 혈소판 농축물, 에리트로포이에틴 또는 신선 동결 혈장
- [0631] · 폐혈증-유발 급성 폐 손상 (ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)의 경우에 인공 환기
- [0632] 예를 들어, 허용성 고탄산증, 감소된 일회 호흡량
- [0633] · 진정, 무통각 및 신경근육 차단
- [0634] 진정: 예를 들어, 디아제팜, 로라제팜, 미다졸람 또는 프로포폴. 오피오이드: 예를 들어, 펜타닐, 히드로모르폰, 모르핀, 메페리딘 또는 레미펜타닐. NSAID: 예를 들어, 케토롤락, 이부프로펜 또는 아세트아미노펜. 신경 근육 차단: 예를 들어, 판쿠로늄
- [0635] · 글루코스 조절
- [0636] 예를 들어, 인슐린, 글루코스
- [0637] · 신장 대체 방법
- [0638] 예를 들어, 연속 정정맥 혈액여과 또는 간헐적 혈액투석. 신장 보호를 위한 저용량의 도파민.
- [0639] · 항응고제
- [0640] 예를 들어, 혈전증 예방 또는 신장 대체 방법을 위한 것, 예를 들어 미분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파리노이드, 히루딘, 비발리루딘 또는 아르가트로반.
- [0641] · 비카르보네이트 요법
- [0642] · 스트레스 궤양 예방
- [0643] 예를 들어, H2-수용체 억제제, 제산제.
- [0644] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 생체외에서 응고를 방지하는데 또한 사용될 수 있으며, 예를 들어 혈액 및 혈장 제제의 보존, 카테터 및 다른 의료 보조기 및 기기의 세정/전처리, 생체내 또는 생체외에서 사용되는 의료 보조기 및 기기의 표면 코팅 합성, 또는 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 포함할 수 있는 생물학적 샘플에 사용될 수 있다.
- [0645] 본 발명은 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0646] 본 발명은 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 본 발명에 따른 화

합물의 용도를 추가로 제공한다.

- [0647] 본 발명은 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 사용하는, 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 추가로 제공한다.
- [0648] 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성 화합물을 포함하는 의약을 추가로 제공한다.
- [0649] 본 발명은 게다가 항응고 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 첨가하는 것을 특징으로 하는, 시험관내 혈액, 특히 저장 혈액 또는 인자 XIa 및/또는 혈장 칼리크레인을 포함할 수 있는 생물학적 샘플의 응고를 방지하는 방법을 제공한다.
- [0650] 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성 화합물을 포함하는, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 추가로 제공한다. 적합한 활성 화합물 조합의 바람직한 예는 다음을 포함한다:
- [0651]
  - 지질-저하 물질, 특히 HMG-CoA-(3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A) 리덕타제 억제제, 예컨대, 예를 들어 로바스타틴 (메바코르(Mevacor)), 심바스타틴 (조코르(Zocor)), 프라바스타틴 (프라바콜(Pravachol)), 플루바스타틴 (레스콜(Lescol)) 및 아토르바스타틴 (리포토르(Lipitor));
- [0652]
  - 관상동맥 치료제/혈관확장제, 특히 ACE (안지오텐신 전환 효소) 억제제, 예컨대, 예를 들어 캅토프릴, 리시노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 실라자프릴, 베나제프릴, 포시노프릴, 퀴나프릴 및 페린도프릴, 또는 AII (안지오텐신 II) 수용체 길항제, 예컨대, 예를 들어 엠부사르탄, 로사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 칸테사르탄, 에프로사르탄 및 테미사르탄, 또는  $\beta$ -아드레날린수용체 길항제, 예컨대, 예를 들어 카르베딜롤, 알프레놀롤, 비소프롤롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 카르테올롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤 및 티몰롤, 또는 알파-1-아드레날린수용체 길항제, 예컨대, 예를 들어 프라조신, 부나조신, 독사조신 및 테라조신, 또는 이노제, 예컨대, 예를 들어 히드로클로로티아지드, 푸로세미드, 부메타니드, 피레타니드, 토라세미드, 아밀로리드 및 디히드랄라진, 또는 칼슘 채널 차단제, 예컨대, 예를 들어 베라파밀 및 딜티아젯, 또는 디히드로피리딘 유도체, 예컨대, 예를 들어 니페디핀 (아달라트(Adalat)) 및 니트렌디핀 (베이오텐신(Bayotensin)), 또는 니트로 제제, 예컨대, 예를 들어 이소소르비드 5-모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트 및 글리세롤 트리니트레이트, 또는 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 증가를 야기하는 물질, 예컨대, 예를 들어 가용성 구아닐레이트 시클라제의 자극제, 예를 들어 리오시구아트;
- [0653]
  - 플라스미노겐 활성화제 (혈전용해/섬유소용해) 및 혈전용해/섬유소용해를 촉진하는 화합물, 예컨대 플라스미노겐 활성화제 억제제의 억제제 (PAI 억제제) 또는 트롬빈-활성화 섬유소용해 억제제의 억제제 (TAFI 억제제), 예컨대, 예를 들어 조직 플라스미노겐 활성화제 (t-PA), 스트렙토키나제, 레테플라제 및 우로키나제 또는 플라스민의 상승된 형성을 야기하는 플라스미노겐-조절 물질;
- [0654]
  - 항응고 물질 (항응고제), 예컨대, 예를 들어 헤파린 (UFH), 저분자량 헤파린 (NMH), 예컨대, 예를 들어 탄자파린, 세르토파린, 파르나파린, 나드르파린, 아르데파린, 에녹사파린, 레비파린, 달테파린, 다나파로이드, 세물로파린 (AVE 5026), 아도미파린 (M118) 및 EP-42675/ORG42675,
- [0655]
  - 직접 트롬빈 억제제 (DTI), 예컨대, 예를 들어 프라다кса(Pradaxa) (다비가트란), 아테세가트란 (AZD-0837), DP-4088 및 SSR-182289A,
- [0656]
  - 직접 인자 Xa 억제제, 예컨대, 예를 들어 리바록사반, 아픽사반, 에독사반 (DU-176b), 베트릭사반 (PRT-54021), R-1663, 다렉사반 (YM-150), 오타믹사반 (FXV-673/RPR-130673), 레탁사반 (TAK-442), 라작사반 (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, 타노기트란 (BIBT-986, 전구약물: BIBT-1011), 이드라파리누스 및 폰다파리누스,
- [0657]
  - 혈소판의 응집을 억제하는 물질 (혈소판 응집 억제제, 혈전구 응집 억제제), 예컨대, 예를 들어 아세틸살리실산 (예컨대, 예를 들어 아스피린), P2Y<sub>12</sub> 길항제, 예컨대, 예를 들어 티클로피딘 (티클리드(Ticlid)), 클로피도그렐 (플라빅스(Plavix)), 프라수그렐, 티카그렐로르, 칸그렐로르, 엘리노그렐, PAR-1 길항제, 예컨대, 예를 들어 보라팍사르, PAR-4 길항제, EP3 길항제, 예컨대, 예를 들어 DG041;
- [0658]
  - 혈소판 부착 억제제, 예컨대 GPVI 및/또는 GPIb 길항제, 예컨대, 예를 들어 레바셉트 또는 카플라시주맙;
- [0659]
  - 피브리노겐 수용체 길항제 (당단백질-IIb/IIIa 길항제), 예컨대, 예를 들어 압식시맙, 엡티피바티드, 티로피반, 라미피반, 레프라다피반 및 프라다피반;
- [0660]
  - 및 또한 항부정맥제;

- [0661] · VEGF 및/또는 PDGF 신호 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 아플리베르셉트, 라니비주맙, 베바시주맙, KH-902, 페갑타닙, 라무시루맙, 스쿠알라민 또는 베바시라닙, 아파티닙, 악시티닙, 브리바닙, 제디라닙, 도비티닙, 렌바티닙, 리니파닙, 모테사닙, 파조파닙, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙, 티보자닙, 반데타닙, 바탈라닙, 바르가테프 및 E-10030;
- [0662] · 안지오프이에틴-타이 신호 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 AMG386;
- [0663] · 타이2 수용체 티로신 키나제의 억제제;
- [0664] · 인테그린 신호 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 볼로식시맙, 실렌기티드 및 ALG1001;
- [0665] · PI3K-Akt-mTor 신호 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 XL-147, 페리포신, MK2206, 시롤리무스, 템시롤리무스 및 에베롤리무스;
- [0666] · 코르티코스테로이드, 예컨대, 예를 들어 아네코르타브, 베타메타손, 텍사메타손, 트리암시놀론, 플루오시놀론 및 플루오시놀론 아세토니드;
- [0667] · ALK1-Smad1/5 신호 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 ACE041;
- [0668] · 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 브롬페낙 및 네파페낙;
- [0669] · 칼리크레인-키닌 시스템의 억제제, 예컨대, 예를 들어 사포티반트 및 에칼란티드;
- [0670] · 스펅고신 1-포스페이트 신호 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 소넵시주맙;
- [0671] · 보체-C5a 수용체의 억제제, 예컨대, 예를 들어 에쿨리주맙;
- [0672] · 5HT1a 수용체의 억제제, 예컨대, 예를 들어 탄도스피론;
- [0673] · Ras-Raf-Mek-Erk 신호 경로의 억제제; MAPK 신호 경로의 억제제; FGF 신호 경로의 억제제; 내피 세포 증식의 억제제; 아포토시스-유발 활성 화합물;
- [0674] · 활성 화합물 및 광의 작용으로 이루어진 광역학 요법, 활성 화합물은, 예를 들어 베르테포르핀임.
- [0675] 본 발명에 따른 화합물은 전신 및/또는 국부적으로 작용할 수 있다. 이 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 피부, 경피, 결막, 안외, 안내 또는 귀 경로에 의해, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- [0676] 본 발명에 따른 화합물은 이들 투여 경로에 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0677] 경구 투여에 적합한 투여 형태는, 선행 기술에 따라 기능하며 본 발명에 따른 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 전달하고 본 발명에 따른 화합물을 결정질 및/또는 무정형화 및/또는 용해된 형태로 함유하는 것들, 예를 들어 정제 (비코팅 또는 코팅된 정제, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 방출 지연 및 제어를 제공하는 장용 코팅 또는 불용성이거나 또는 용해되는 코팅을 갖는 코팅 정제), 구강 내에서 신속하게 분해되는 정제, 또는 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당의정, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이다.
- [0678] 비경구 투여는 흡수 단계를 우회하거나 (예를 들어, 정맥내로, 동맥내로, 심장내로, 척수내로 또는 요추내로), 또는 흡수 (예를 들어, 근육내로, 피하로, 피내로, 경피로 또는 복강내로)를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입 제제를 포함한다.
- [0679] 안외 (국소) 투여에 적합한 것은, 선행 기술에 따라 기능하며 활성 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 또는 제어된 방식으로 방출하고 활성 화합물을 결정질 및/또는 무정형화 및/또는 용해된 형태로 함유하는 것들, 예컨대, 예를 들어 점안제, 스프레이 및 로션 (예를 들어, 용액, 현탁액, 소포성/콜로이드성 시스템, 에멀전, 에어로졸), 점안제를 위한 분말, 스프레이 및 로션 (예를 들어, 분쇄 활성 화합물, 혼합물, 동결건조물, 침전된 활성 화합물), 반고체 눈 제제 (예를 들어, 히드로겔, 계내 히드로겔, 크림 및 연고), 눈 삽입물 (고체 및 반고체 제제, 예를 들어, 생체접착제, 필름/웨이퍼, 정제, 콘택트 렌즈).
- [0680] 안내 투여는, 예를 들어 유리체내, 망막하, 공막하, 맥락막내, 결막하, 안구후 및 테논낭하 투여를 포함한다. 안내 투여에 적합한 것은, 선행 기술에 따라 작동하며 활성 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 또는 제어된 방식으로 방출하고 활성 화합물을 결정질 및/또는 무정형화 및/또는 용해된 형태로 함유하는 것들, 예컨대, 예를 들어 주입용 제제 및 주입용 제제를 위한 농축물 (예를 들어, 용액, 현탁액, 소포성/콜로이드성 시스템,

에멀전), 주입용 제제를 위한 분말 (예를 들어, 분쇄 활성 화합물, 혼합물, 동결건조물, 침전된 활성 화합물), 주입용 겔 (반고체 제제, 예를 들어 히드로겔, 계내 히드로겔) 및 이식물 (고체 제제, 예를 들어 생분해성 및 비생분해성 이식물, 이식형 펌프)이다.

- [0681] 경구 투여가 바람직하거나, 또는 안과 장애의 경우에 안의 및 안내 투여가 바람직하다.
- [0682] 다른 투여 경로에 적합한 투여는, 예를 들어 흡입용 제약 형태 (분말 흡입기, 네블라이저 포함), 점비제, 용액 또는 스프레이; 설측, 설하 또는 협측 투여용 정제, 필름/웨이퍼 또는 캡슐, 좌제, 귀 또는 눈을 위한 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들어, 패치), 유 제, 페이스트, 발포제, 산포제, 이식물 또는 스텐트이다.
- [0683] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 그 자체로 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이들 보조제는 담체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들어, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 도데실설페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어, 알부민), 안정화제 (예를 들어, 항산화제, 예를 들어 아스코르브산), 염료 (예를 들어, 무기 안료, 예를 들어 산화철) 및 향미제 및/또는 냄새 보정제를 포함한다.
- [0684] 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 바람직하게는 1종 이상의 불활성 비독성 제약상 적합한 부형제와 함께 포함하는 의약, 및 상기 언급한 목적을 위한 그의 용도를 추가로 제공한다.
- [0685] 비경구 투여의 경우에, 효과적인 결과를 달성하기 위해서는 일반적으로 24시간마다 약 5 내지 250 mg의 양으로 투여하는 것이 유리한 것으로 발견되었다. 경구 투여의 경우에, 양은 24시간마다 약 5 내지 500 mg이다.
- [0686] 그럼에도 불구하고, 구체적으로 체중, 투여 경로, 활성 화합물에 대한 개체 거동, 제제의 유형, 및 투여 시간 또는 간격에 따라, 명시된 양으로부터 벗어나는 것이 필수적일 수 있다.
- [0687] 하기 시험 및 실시예에서의 백분율은, 달리 나타내지 않는 한, 중량 백분율이고; 부는 중량부이다. 액체/액체 용액에 대한 용매 비, 희석 비 및 농도 수치는 각각 부피를 기준으로 한다. "w/v"는 "중량/부피"를 의미한다. 예를 들어, "10% w/v"는 용액 또는 현탁액 100 ml가 물질 10 g을 포함함을 의미한다.
- [0688] A) 실시예

[0689]

약어:

CDI	카르보닐디이미다졸
d	일, 이중선 (NMR 에서)
DAD	다이오드 어레이 검출기
TLC	박층 크로마토그래피
DCM	디클로로메탄
DCI	직접 화학적 이온화 (MS 에서)
dd	이중선의 이중선 (NMR 에서)
DIC	N,N'-디이소프로필카르보디이미드
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폰사이드
eq.	당량
ESI	전기분무 이온화 (MS 에서)
h	시간
HATU	0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고압, 고성능 액체 크로마토그래피
HV	고진공
LC-MS	액체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광분석법
LDA	리튬 디이소프로필아미드
m	다중선 (NMR 에서)
min	분
MS	질량 분광분석법
NMR	핵 자기 공명 분광분석법
oxima	에틸 히드록시이미노시아노아세테이트
quant.	정량적
RP	역상 (HPLC 에서)
RT	실온
R <sub>t</sub>	체류 시간 (HPLC 에서)

[0690]

s	단일선 (NMR 에서)
SFC	초임계 유체 크로마토그래피 (이동상으로서 초임계 이산화탄소를 사용함)
THF	테트라히드로푸란
TFA	트리플루오로아세트산
T3P	2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드
Xantphos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
XPhos 전축매	[(2'-아미노비페닐-2-일)(클로로)팔라듐 디시클로헥실(2',4',6'- 트리이소프로필비페닐-2-일)포스판 (1:1)], J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075

[0691]

[0692]

HPLC, LC/MS 및 GC 방법:

[0693]

방법 1: 기기: 워터스 액퀴티(Waters ACQUITY) SQD UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; 이동상 A: 물 1 l + 99% 농도 포름산 0.25 ml, 이동상 B: 아세트ونی트릴 1 l + 99% 농도 포름산 0.25

ml; 구배: 0.0분 90% A → 1.2분 5% A → 2.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.40 ml/분; UV 검출: 208-400 nm.

[0694] 방법 2: 기기: 워터스 액퀴티 SQD UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; 이동상 A: 물 1 l + 99% 농도 포름산 0.25 ml, 이동상 B: 아세트니트릴 1 l + 99% 농도 포름산 0.25 ml; 구배: 0.0분 95% A → 6.0분 5% A → 7.5분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.35 ml/분; UV 검출: 210-400 nm.

[0695] 방법 3: 기기: 워터스 UPLC 액퀴티를 갖는 마이크로매스 쿼트로 프리미어(Micromass Quattro Premier); 칼럼: 써모 하이퍼실 골드(Thermo Hypersil GOLD) 1.9 μ 50 x 1 mm; 이동상 A: 물 1 l + 50% 농도 포름산 0.5 ml, 이동상 B: 아세트니트릴 1 l + 50% 농도 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0분 97% A → 0.5분 97% A → 3.2분 5% A → 4.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0696] 방법 4: MS 기기: 워터스 (마이크로매스) 쿼트로 마이크로(Waters (Micromass) Quattro Micro); HPLC 기기: 애질런트(Agilent) 1100 시리즈; 칼럼: YMC-트리아트(YMC-Triart) C18 3μ 50 x 3 mm; 이동상 A: 물 1 l + 탄산암모늄 0.01 mol, 이동상 B: 아세트니트릴 1 l; 구배: 0.0분 100% A → 2.75분 5% A → 4.5분 5% A; 오븐: 40°C; 유량: 1.25 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0697] 방법 5: MS 기기: 워터스 (마이크로매스) QM; HPLC 기기: 애질런트 1100 시리즈; 칼럼: 애질런트 조르박스 익스텐드(Agilent ZORBAX Extend)-C18 3.0 x 50 mm 3.5 마이크로미터; 이동상 A: 물 1 l + 탄산암모늄 0.01 mol, 이동상 B: 아세트니트릴 1 l; 구배: 0.0분 98% A → 0.2분 98% A → 3.0분 5% A → 4.5분 5% A; 오븐: 40°C; 유량: 1.75 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0698] 방법 6: MS 기기: 워터스 (마이크로매스) ZQ; HPLC 기기: 애질런트 1100 시리즈; 칼럼: 애질런트 조르박스 익스텐드-C18 3.0 x 50 mm 3.5 마이크로미터; 이동상 A: 물 1 l + 탄산암모늄 0.01 mol, 이동상 B: 아세트니트릴 1 l; 구배: 0.0분 98% A → 0.2분 98% A → 3.0분 5% A → 4.5분 5% A; 오븐: 40°C; 유량: 1.75 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0699] 방법 7: 기기: 써모(Thermo) DFS, 트레이스 GC 울트라(Trace GC Ultra); 칼럼: 레스텍(Restek) RTX-35, 15 m x 200 μm x 0.33 μm; 헬륨을 사용한 일정한 유량: 1.20 ml/분; 오븐: 60°C; 유입구: 220°C; 구배: 60°C, 30°C/분 → 300°C (3.33분 동안 유지함).

[0700] 방법 8: 기기: 애질런트 MS 쿼드(Agilent MS Quad) 6150; HPLC: 애질런트 1290; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μ 50 mm x 2.1 mm; 이동상 A: 물 1 l + 99% 농도 포름산 0.25 ml, 이동상 B: 아세트니트릴 1 l + 99% 농도 포름산 0.25 ml; 구배: 0.0분 90% A → 0.3분 90% A → 1.7분 5% A → 3.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 1.20 ml/분; UV 검출: 205-305 nm.

[0701] 방법 9: 기기: 써모 사이언티픽(Thermo Scientific) DSQII, 써모 사이언티픽 트레이스 GC 울트라; 칼럼: 레스텍 RTX-35MS, 15 m x 200 μm x 0.33 μm; 헬륨을 사용한 일정한 유량: 1.20 ml/분; 오븐: 60°C; 유입구: 220°C; 구배: 60°C, 30°C/분 → 300°C (3.33분 동안 유지함).

[0702] 방법 10: MS 기기: 워터스 SQD; HPLC 기기: 워터스 UPLC; 칼럼: 조르박스 SB-Aq (애질런트), 50 mm x 2.1 mm, 1.8 μm; 이동상 A: 물 + 0.025% 포름산, 이동상 B: 아세트니트릴 (ULC) + 0.025% 포름산; 구배: 0.0분 98% A - 0.9분 25% A - 1.0분 5% A - 1.4분 5% A - 1.41분 98% A - 1.5분 98% A; 오븐: 40°C; 유량: 0.600 ml/분; UV 검출: DAD; 210 nm.

[0703] 방법 11: MS 기기 유형: 워터스 시냅트(Waters Synapt) G2S; UPLC 기기 유형: 워터스 액퀴티 I-클래스; 칼럼: 워터스, HSST3, 2.1 mm x 50 mm, C18 1.8 μm; 이동상 A: 물 1 l + 0.01% 포름산; 이동상 B: 아세트니트릴 1 l + 0.01% 포름산; 구배: 0.0분 10% B → 0.3분 10% B → 1.7분 95% B → 2.5분 95% B; 오븐: 50°C; 유량: 1.20 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0704] 마이크로웨이브: 사용된 마이크로웨이브 반응기는 엠리스(Emrys)<sup>TM</sup> 옵티마이저(Optimizer) 유형의 단일-모드 기기였다.

[0705] 출발 물질

[0706] 일반적 방법 1A: 보론산의 제조

[0707] -78°C에서, LDA (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2 물)를 THF (3 ml/mmol) 중 적절한 피리딘 유도체의 용액에 첨가하고, 혼합물을 2-4시간 동안 교반한 다음, 트리소프로필 보레이트를 신속하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 추가로 2-3시간 동안 유지한 다음, 천천히 실온으로 밤새 녹였다. 물의 첨가 후, THF를 감압 하에

제거하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 수성 상을 2M 염산으로 산성화시켜, 일반적으로 침전물의 형성을 발생시키고, 이를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0708] 일반적 방법 2A: 스킴키 커플링

[0709] 가열로 건조시키고 아르곤으로 플러싱한 플라스크에서, 1.0 당량의 적절한 보론산, 1.0 당량의 아릴 브로마이드 또는 아릴 아이오다이드, 3.0 당량의 탄산칼륨 및 0.1 당량의 [1,1-비스-(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐(II)/모노디클로로메탄 부가물 또는 테트라키스(트리페닐포스포)팔라듐(0)을 먼저 충전하였다. 이어서, 플라스크를 3회 배기시키고, 각 경우에 아르곤으로 탈기시켰다. 디옥산 (6 ml/mmol)을 첨가하고, 후속적으로 완전한 전환이 달성될 때까지 반응 혼합물을 110°C에서 수시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 물을 잔류물에 첨가하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물로 1회 세척하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 (Reprosil) C18, 물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0710] 일반적 방법 2B: 스킴키 커플링

[0711] 가열로 건조시키고 아르곤으로 플러싱한 플라스크에서, 1.0 당량의 적절한 보론산, 1.0 당량의 아릴 브로마이드 또는 아릴 아이오다이드 및 0.05 당량의 XPhos 전축매 [(2'-아미노비페닐-2-일)(클로로)팔라듐/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀 (1:1)], J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075]를 먼저 충전하였다. 이어서, 플라스크를 3회 배기시키고, 각 경우에 아르곤으로 탈기시켰다. 초음파 조에서 탈기시킨 THF (약 12 ml/mmol) 및 3.0 당량의 수성 인산칼륨 용액 (0.5 몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 이어서, 물 및 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0712] 일반적 방법 3A: 메톡시피리딘 절단

[0713] 20 당량의 피리디늄 히드로클로라이드 또는 피리디늄 히드로브로마이드를 DMF (12.5 ml/mmol) 중 적절한 메톡시피리딘의 용액에 첨가하고, 실질적으로 완전한 전환이 달성될 때까지 혼합물을 100°C에서 수시간 내지 수일 동안 교반하고, 추가로 피리디늄 히드로클로라이드 또는 피리디늄 히드로브로마이드를 첨가하였다. 후속적으로, 반응 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물로 연화처리하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다.

[0714] 일반적 방법 4A: 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 유도체를 사용한 2-피리디논 유도체의 N-알킬화

[0715] 아르곤 하에, THF (5-10 ml/mmol) 중 1.0 당량의 적절한 2-피리디논 유도체, 2.0 당량의 마그네슘 디-tert-부톡시드 및 1.05 당량의 포타슘 tert-부톡시드의 현탁액을 실온에서 10-20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 1.5 당량의 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 유도체를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 먼저 실온에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 추가로 35-90°C에서 밤새 교반한 다음, 6 N 염산으로 킨칭하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물로 1회 세척하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0716] 일반적 방법 4B: 탄산칼륨의 존재 하에 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 에스테르 유도체를 사용한 2-피리디논 유도체의 N-알킬화

[0717] 아르곤 하에 및 실온에서, 1.2 당량의 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 에스테르 유도체 및 1.5 당량의 탄산칼륨을 디메틸포름아미드 (5-10 ml/mmol) 중 1.0 당량의 적절한 2-피리디논 유도체의 용액에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 교반하였다. DMF의 제거 및 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로

메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0718] 일반적 방법 4C: 수소화나트륨/브로민화리튬의 존재 하에 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 에스테르 유도체를 사용한 2-피리딘은 유도체의 N-알킬화

[0719] 아르곤 하에 및 0°C에서, 1.25 당량의 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%)을 디메틸포름아미드 (5-10 ml/mmol) 중 1.0 당량의 적절한 2-피리딘은 유도체의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10-20분 동안 교반하였다. 이어서, 2.0 당량의 브로민화리튬을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 1.25 당량의 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 에스테르 유도체를 첨가하고, 혼합물을 65°C에서 교반하였다. DMF의 제거 및 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0720] 일반적 방법 4D: 수소화나트륨의 존재 하에 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 에스테르 유도체를 사용한 2-피리딘은 유도체의 N-알킬화

[0721] 아르곤 하에 및 실온에서, 적절한 2-피리딘은 유도체를 디메틸포름아미드 (5-10 ml/mmol) 중 수소화나트륨 (1.2 당량)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30-90분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고, 적절한 2-브로모- 또는 2-클로로프로판산 에스테르 유도체 (1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2-5시간 동안 교반하였다. 물의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0722] 일반적 방법 4E: 수소화나트륨의 존재 하에 적절한 트리플레이트를 사용한 2-피리딘은 유도체의 N-알킬화

[0723] 아르곤 하에 및 실온에서, 수소화나트륨 (1.1-1.5 당량)을 테트라히드로푸란 중 적절한 2-피리딘은 유도체 (1 당량)의 용액 (0.05-0.2M)에 첨가하고, 혼합물을 30-90분 동안 교반하였다. 이어서, 적절한 트리플레이트 (1.0-2.0 당량)를 순수 상태로 첨가하거나 또는 THF 중 용액으로서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1-5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0724] 일반적 방법 5A: HATU/DIEA를 사용한 아마이드 커플링

[0725] 아르곤 하에 및 실온에서, 약간의 DMF 중 아민 (1.1 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.2 당량) 및 HATU (1.2 당량)의 용액을 디메틸포름아미드 (7-15 ml/mmol) 중 적절한 카르복실산 (1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0726] 일반적 방법 5B: OXIMA/DIC를 사용한 아마이드 커플링

[0727] N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC) (1 당량)를 디메틸포름아미드 (0.1M) 중 적절한 카르복실산 (1 당량), 아닐린 (1 당량) 및 에틸 히드록시이미노시아노아세테이트 (Oxima) (1 당량)의 탈기된 용액에 적가하고, 생성된 반응 용액을 실온-40°C에서 8-24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물과 혼합하고, 목적 생성물을 여과하거나, 또는 정상 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배) 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0728] 일반적 방법 5C: T3P/피리딘을 사용한 아마이드 커플링

[0729] 아르곤 하에 및 0°C에서, 프로필포스폰산 무수물 (T3P, 에틸 아세테이트 중 50%, 4 당량)을 피리딘 (0.15-0.05

M) 중 카르복실산 (1 당량) 및 적절한 아민 (1.5 당량)의 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 90℃로 가열하고, 90℃에서 1-20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 수성 완충 용액 (pH 5)으로 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 임의로 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0730] 일반적 방법 6A: TFA를 사용한 tert-부틸 에스테르의 가수분해

[0731] 실온에서, 20 당량의 TFA를 디클로로메탄 (약 7 ml/mmol) 중 1.0 당량의 적절한 tert-부틸 에스테르 유도체의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1-8시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 및/또는 톨루엔으로 반복적으로 공동-증발시키고, 감압 하에 건조시켰다. 이어서, 조 생성물을 임의로 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0732] 일반적 방법 6B: 수산화리튬을 사용한 메틸/에틸 또는 tert-부틸 에스테르의 가수분해

[0733] 실온에서, 3.0 당량의 수산화리튬을 테트라히드로푸란/물 (3:1, 약 10 ml/mmol) 중 1.0 당량의 적절한 메틸 또는 에틸 에스테르의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60℃로 교반한 다음, 수성 1 N 염산 용액을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0734] 일반적 방법 6C: 탄산세슘을 사용한 메틸 또는 에틸 에스테르의 가수분해

[0735] 탄산세슘 (2 당량)을 메탄올/물의 혼합물 (4/1, 0.05-0.2M) 중 적절한 메틸 또는 에틸 에스테르 (1 당량)의 용액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온-60℃에서 3-8시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 임의로 실온으로 냉각시키고, 수성 염산 (1N)을 사용하여 pH 3으로 조정하였다. 메탄올을 감압 하에 30℃에서 제거하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0736] 일반적 방법 7A: 할라이드를 사용한 아세트산 에스테르의 알킬화

[0737] 아르곤 하에 및 -78℃에서, 1.1 당량의 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1.0M)를 THF (약 10 ml/mmol) 중 적절한 아세트산 에스테르의 용액에 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, THF 중 적절한 아이오다이드/브로마이드/클로라이드의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 추가로 빙조에서 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0738] 일반적 방법 7B: 트리플레이트를 사용한 아세트산 에스테르의 알킬화

[0739] 아르곤 하에 및 -78℃에서, 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1.0M, 1.1-1.3 당량)를 테트라히드로푸란 (0.1-0.2M) 중 적절한 아세트산 에스테르 (1 당량)의 용액에 적가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 적절한 알킬 트리플레이트 (1.5-2.0 당량)를 순수 상태로 또는 THF 중 용액으로서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 추가로 15분 동안 교반하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또

는 정제용 RP-HPLC (물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0740] 일반적 방법 8A: 트리플레이트의 제조

[0741] 적절한 알콜 (1 당량)의 용액을 먼저 디클로로메탄 (0.1M)에 충전하고, -20℃에서 루티딘 (1.1-1.5 당량) 또는 트리에틸아민 (1.1-1.5 당량) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.05-1.5 당량)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 3배의 양의 메틸 tert-부틸 에테르 (반응 부피 기준)로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액/1N 염산의 3:1 혼합물로 3회 세척하고, 최종적으로 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0742] 일반적 방법 9A: 철/염화암모늄을 사용한 니트로 환원

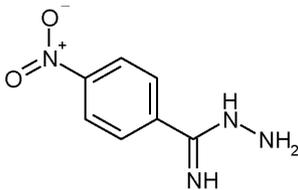
[0743] 10 당량의 염화암모늄을 에탄올/물 혼합물 (2:1) (약 2M) 중에 용해시키고, 혼합물을 95℃로 가열하고, 니트로 아릴 화합물 (1 당량)을 첨가하였다. 3 당량의 철 분말을 1시간의 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 95℃에서 30분 동안 교반한 다음, 고온 혼합물을 규조토를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에탄올로 세척하고, 여과물을 감압 하에 에탄올로부터 제거하였다. 남은 수성 상을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[0744] 일반적 방법 10A: tert-부틸 에스테르의 제조

[0745] 톨루엔 중 상용하는 카르복실산 (1 당량)의 용액 (0.15-0.05M)을 60-100℃로 가열하고, N,N-디메틸포름아미드 디-tert-부틸 아세탈 (4 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60-100℃에서 1-5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0746] 실시예 1.1A

[0747] 4-니트로벤젠카르복시이미도히드라지드



[0748]

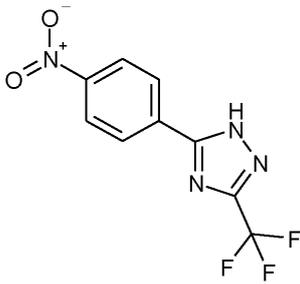
[0749] 0℃에서, N,N-디이소프로필에틸아민 5.2 ml (29.8 mmol, 3 당량) 및 히드라진 1수화물 0.62 g (순도 80%, 9.92 mmol, 1.0 당량)을 메탄올 20 ml 중 4-니트로벤젠카르복시이미드아미드 모노히드로클로라이드 2.0 g (9.92 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 64시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10% 농도 염화나트륨 용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트의 첨가 및 상분리 후, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 1.7 g (이론치의 93%)

LC/MS [방법 4]:  $R_t = 1.77$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 181$  (M+H)<sup>+</sup>

[0750]

[0751] 실시예 1.1B

[0752] 5-(4-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸



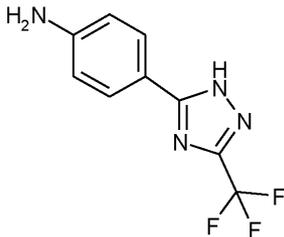
[0753]

[0754] 0℃에서, 트리플루오로아세트산 무수물 1.95 g (9.3 mmol, 1 당량)을 디클로로메탄 50 ml 중 4-니트로벤젠카르복시이미도히드라지드 1.7 g (9.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하면서, 반응 혼합물의 용해도를 개선시키기 위해 20분 후에 아세토니트릴 50 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 3회 공동증발시키고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 2.7 g (정량적)

[0755] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 259 (M+H)^+$

[0756] 실시예 1.1C

[0757] 4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]아닐린



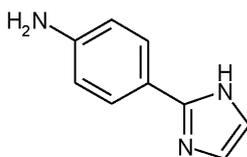
[0758]

[0759] 염화주석 (II) 2수화물 8.9 g (39.7 mmol, 4 당량)을 에탄올 110 ml 중 5-(4-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸 2.7 g (9.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 중탄산나트륨을 pH 8에 도달할 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 필터 층을 통해 여과하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 합한 유기 상을 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 1.9 g (이론치의 79%)

[0760] LC/MS [방법 4]:  $R_t = 1.66 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 229 (M+H)^+$

[0761] 실시예 1.2A

[0762] 4-(1H-이미다졸-2-일)아닐린



[0763]

[0764] 에탄올 3 ml 중 2-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸 95 mg (0.5 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 20 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감

압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 91 mg (정량적)

LC/MS [방법 5]:  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 160$  (M+H)<sup>+</sup>

[0765]

[0766]

실시예 1.3A

[0767]

5-(4-니트로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸



[0768]

[0769]

2,2,2-트리플루오로에탄이미드아미드 324 mg (순도 85%, 2.5 mmol, 3 당량)을 아세트니트릴 10 ml 중 2-브로모-1-(4-니트로페닐)에탄논 200 mg (0.82 mmol) 및 황산나트륨 500 mg의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 초음파 조에서 1시간 동안 처리한 다음, 실온에서 교반하였다. 이어서, 황산나트륨을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (레프로스일 C18, 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 104 mg (이론치의 49%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 258$  (M+H)<sup>+</sup>

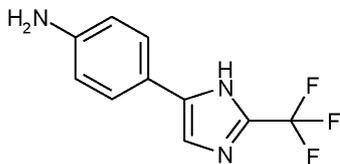
[0770]

[0771]

실시예 1.3B

[0772]

4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]아닐린



[0773]

[0774]

에탄올 10 ml 중 5-(4-니트로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 104 mg (0.4 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 15 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 98 mg (정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.47$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 228$  (M+H)<sup>+</sup>

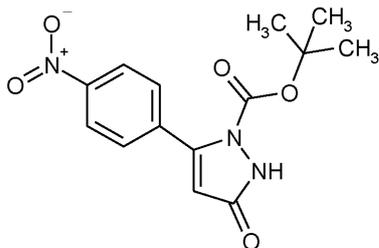
[0775]

[0776]

실시예 1.4A

[0777]

tert-부틸 5-(4-니트로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트



[0778]

[0779]

실온에서, 디-tert-부틸 디카르보네이트 2.7 g (12.2 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 1.7 ml (12.2 mmol, 1.0 당량)를 디클로로메탄 50 ml 중 5-(4-니트로페닐)-1,2-디히드로-3H-피라졸-3-온 2.5 g (12.2 mmol)의 용액

에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 상 분리 후, 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 2.23 g (이론치의 58%).

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup>

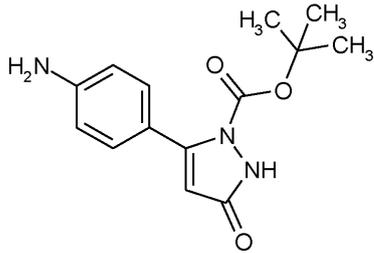
[0780]

실시예 1.4B

[0781]

tert-부틸 5-(4-아미노페닐)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트

[0782]



[0783]

에탄올 100 ml 중 tert-부틸 5-(4-니트로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 2.2 g (7.1 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 253 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 1.99 g (순도 90%, 이론치의 92%)

[0784]

LC/MS [방법 6]:  $R_t = 2.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 276$  (M+H)<sup>+</sup>

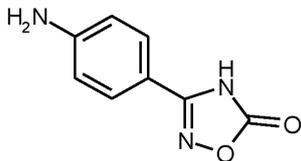
[0785]

실시예 1.5A

[0786]

3-(4-아미노페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[0787]



[0788]

염화주석 (II) 2수화물 6.5 g (29 mmol, 4 당량)을 에탄올 75 ml 중 3-(4-니트로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 1.5 g (7.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, pH 8에 도달할 때까지 중탄산나트륨을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 필터 층을 통해 여과하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올로 여과하고, 초음파 조에서 10분 동안 처리한 다음, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 1.4 g (정량적)

[0789]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.44$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 178$  (M+H)<sup>+</sup>

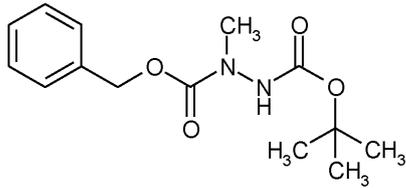
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.42 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (br. s, 1H).

[0790]

실시예 1.6A

[0791]

[0792] 1-벤질 2-tert-부틸 1-메틸히드라진-1,2-디카르복실레이트



[0793]

[0794] 실온에서, 디클로로메탄 42 ml 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 20.6 g (94.6 mmol, 1.2 당량)을 프로판-2-올 100 ml 중 벤질 1-메틸히드라진카르복실레이트 14.2 g (78.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 상 분리 후, 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 24.8 g (순도 80%, 이론치의 90%)

[0795]

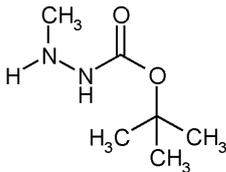
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 279$  (M-H)<sup>-</sup>

[0796]

실시예 1.6B

[0797]

tert-부틸 2-메틸히드라진카르복실레이트



[0798]

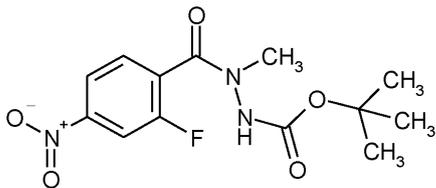
[0799] 에탄올 500 ml 중 1-벤질 2-tert-부틸 1-메틸히드라진-1,2-디카르복실레이트 24.8 g (70.8 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 1.24 g의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 12.3 g (순도 48%, 이론치의 57%)

[0800]

실시예 1.6C

[0801]

tert-부틸 2-(2-플루오로-4-니트로벤조일)-2-메틸히드라진카르복실레이트



[0802]

[0803] 아르곤 하에 및 실온에서, (벤조트리아졸-1-일옥시)비스디메틸아미노메틸륨 플루오로보레이트 17.1 g (53.4 mmol, 1.3 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 21.4 ml (123.1 mol, 3.0 당량)를 DMF 200 ml 중 2-플루오로-4-니트로벤조산 9.1 g (49.3 mmol, 1.2 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. DMF 50 ml 중 tert-부틸 2-메틸히드라진카르복실레이트 12.5 g (순도 48%, 41 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 감압 하에서의 DMF의 제거 및 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 10% 수성 시트르산 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 8.35 g (이론치의 65%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 312$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.78 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

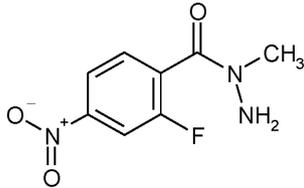
[0804]

[0805]

실시예 1.6D

[0806]

2-플루오로-N-메틸-4-니트로벤조히드라지드



[0807]

[0808]

4-몰 염산/디옥산 용액 57 ml 중 tert-부틸 2-(2-플루오로-4-니트로벤조일)-2-메틸히드라진카복실레이트 3.6 g (11.5 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 2.0 g (이론치의 81%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.50$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 214$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.09 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 3.2 (s, 3H).

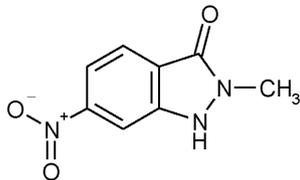
[0809]

[0810]

실시예 1.6E

[0811]

2-메틸-6-니트로-1,2-디히드로-3H-인다졸-3-온



[0812]

[0813]

실온에서, N,N-디이소프로필에틸아민 6.6 ml (37.9 mmol, 3.5 당량)를 DMF 25 ml 중 2-플루오로-N-메틸-4-니트로벤조히드라지드 2.4 g (10.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹였다. 침전된 고체를 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 595 mg (이론치의 28%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.49$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 194$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H).

[0814]

[0815]

대안적 합성:

[0816]

6-니트로-1,2-디히드로-3H-인다졸-3-온 1.66 g (9.27 mmol)을 먼저 DMF 20 ml에 충전하고, 디메틸 술페이트 1.75 ml (18.5 mmol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 8시간 동안 가열한 다음, 디클로로메탄으로 가열하고, 포화 수성 탄산나트륨 용액으로 진탕시켰다. 수성 상을 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트로 각각 3회 세척하고, 유기 분획을 버렸다. 4N 수성 염산을 사용하여, 이어서 수성 상을 pH 4.5로 조심스럽게 조정하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 이들 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 이동상: 구배 시클로헥산/에틸 아세테이트

1:1에서 에틸 아세테이트/메탄올 15:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 770 mg (이론치의 43%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.50$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 194$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.2 (br. s., 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H).

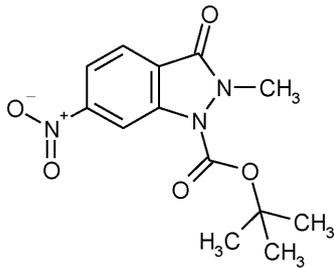
[0817]

[0818]

실시예 1.6F

[0819]

tert-부틸 2-메틸-6-니트로-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트



[0820]

[0821]

실온에서, 디클로로메탄 6 ml 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 0.8 g (3.7 mmol, 1.2 당량)의 용액을 프로판-2-올 25 ml 중 2-메틸-6-니트로-1,2-디히드로-3H-인다졸-3-온 595 mg (3.0 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 용해도를 개선시키기 위해, DMF 6 ml를 첨가하였다. 추가로 4 당량의 디-tert-부틸 디카르보네이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 상 분리 후, 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 720 mg (이론치의 80%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.04$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 194$  (M+H-Boc)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.62 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).

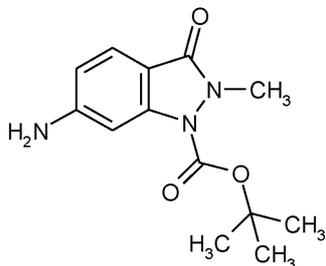
[0822]

[0823]

실시예 1.6G

[0824]

tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트



[0825]

[0826]

에탄올 30 ml 중 tert-부틸 2-메틸-6-니트로-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 715 mg (2.4 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 52 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 668 mg (이론치의 100%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.79$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 264$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.36 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.21 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

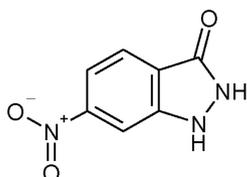
[0827]

[0828]

실시예 1.6H

[0829]

6-니트로-1,2-디히드로-3H-인다졸-3-온



[0830]

[0831]

동등한 크기의 2개의 부분에서, 에탄올 36 ml 중 총 메틸 2-플루오로-4-니트로벤조에이트 2.00 g (10.0 mmol) 및 히드라진 1수화물 2.51 g (50.2 mmol)을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 합한 반응 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 1.66 g (순도 95%, 이론치의 88%)

LC/MS [방법 11]:  $R_t = 0.73$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 180$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.4 (s, 1H), 11.0 (br. s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H).

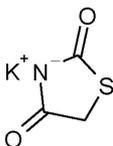
[0832]

[0833]

실시예 1.7A

[0834]

1,3-티아졸리딘-2,4-디온 칼륨 염



[0835]

[0836]

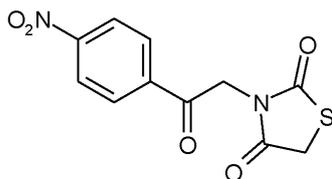
50℃에서, 에탄올 3 ml 중 수산화칼륨 1.05 g (18.8 mmol, 1.1 당량)의 용액을 에탄올 7 ml 중 1,3-티아졸리딘-2,4-디온 2.0 g (17.1 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 에탄올로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 2.3 g (이론치의 87%)

[0837]

실시예 1.7B

[0838]

3-[2-(4-니트로페닐)-2-옥소에틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온



[0839]

[0840]

한 번에 조금씩, 1,3-티아졸리딘-2,4-디온 칼륨 염 1.3 g (8.4 mmol)을 아세톤 80 ml 중 2-브로모-1-(4-니트로페닐)에탄올 2.0 g (8.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물/디클로로메탄 중에 용해시켰다. 상 분리 후, 유기 상을 (황산나트륨) 건조

시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 2.3 g (이론치의 98%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 1.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>.

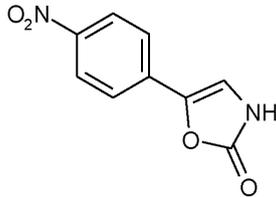
[0841]

[0842]

실시예 1.7C

[0843]

5-(4-니트로페닐)-1,3-옥사졸-2(3H)-온



[0844]

[0845]

트리에틸아민 2.8 ml (20.1 mmol, 2.5 당량)를 에탄올 80 ml 중 3-[2-(4-니트로페닐)-2-옥소에틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 2.3 g (8.0 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물/에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 상 분리 후, 유기 상을 (황산나트륨) 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에서 교반하고, 침전물을 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 1.1 g (이론치의 67%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.71$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 205$  (M-H)<sup>-</sup>.

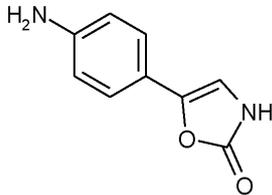
[0846]

[0847]

실시예 1.7D

[0848]

5-(4-아미노페닐)-1,3-옥사졸-2(3H)-온



[0849]

[0850]

에탄올 40 ml 중 5-(4-니트로페닐)-1,3-옥사졸-2(3H)-온 1.1 g (5.4 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 111 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 5일 동안 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 626 mg (순도 88%, 이론치의 58%)

LC/MS [방법 5]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 177$  (M+H)<sup>+</sup>.

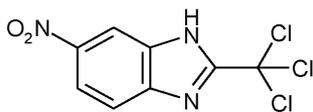
[0851]

[0852]

실시예 1.8A

[0853]

6-니트로-2-(트리클로로메틸)-1H-벤즈이미다졸



[0854]

[0855]

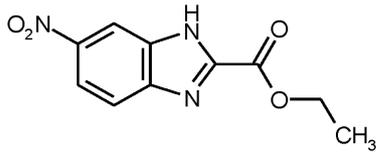
0°C에서, 메틸 2,2,2-트리클로로에탄이미도에이트 6.3 g (35.9 mmol, 1.1 당량)을 빙초산 150 ml 중 4-니트로벤젠-1,2-디아민 5.0 g (32.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물 400 ml 및 에틸 아세테이트 300 ml를 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 각 경우에 포화 수성 중탄산나트륨 용액 130 ml로 2회 세척하고, 포화 수성 염화나트륨 용

액으로 1회 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 조 생성물을 펜탄으로 연화처리하고, 밤새 정치되도록 하였다. 이어서, 고체를 여과하고, 펜탄으로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 10.1 g (순도 77%, 이론치의 85%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 1.8B

에틸 6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트

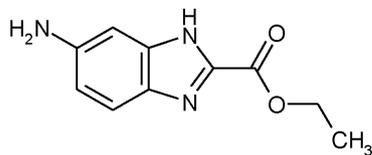


질산은(I) 15.4 g (90.7 mmol, 3.3 당량)을 에탄올 100 ml 중 6-니트로-2-(트리클로로메틸)-1H-벤즈이미다졸 10.0 g (순도 77%, 27.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 15시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 염산 (1N) 250 ml 및 에틸 아세테이트 220 ml의 혼합물에 녹이고, 1시간 동안 교반하고, 실리카 겔을 통해 여과하였다. 상 분리 후, 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 감압 하에 여과하고, 건조시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르 30 ml로 연화처리하고, 여과하고, 디이소프로필 에테르 및 석유 에테르로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 1.9 g (이론치의 29%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.70$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 236$  (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 1.8C

에틸 6-아미노-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트



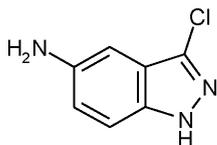
에탄올 30 ml 중 에틸 6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 1.9 g (8.1 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 190 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 3시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 감압 하에 건조시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 이동상: 디클로로메탄/메탄올 3-5%)에 의해 정제하였다. 수율: 640 mg (이론치의 39%)

LC/MS [방법 5]:  $R_t = 1.34$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 206$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.71 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

실시예 1.9A

[0868] 5-아미노-3-클로로-1H-인다졸



[0869]

[0870] 3-클로로-5-니트로-1H-인다졸 1.00 g (5.06 mmol)을 에탄올 50 ml 중에 현탁시키고, 염화주석 (II) 2수화물 5.71 g (25.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 밤새 정치되도록 한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르로 연화처리하고, 고체를 흡인 하에 여과하였다. 수율: 544 mg (순도 90%, 이론치의 58%)

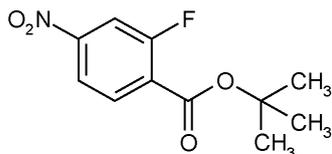
LC/MS [방법 5]:  $R_t = 1.50$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 168$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.46 (br. s, 2H).

[0871]

[0872] 실시예 1.10A

[0873] tert-부틸 2-플루오로-4-니트로벤조에이트



[0874]

[0875] 0°C에서, tert-부탄올 0.258 ml (2.7 mmol, 1.0 당량)를 피리딘 5.4 ml 중 2-플루오로-4-니트로벤조산 500 mg (2.7 mmol) 및 파라-톨루엔술포닐 클로라이드 1.03 g (5.4 mmol, 2.0 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 60분 동안 교반하고, 추가의 tert-부탄올 0.258 ml (2.7 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 18시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 14%-20% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 524 mg (이론치의 75%).

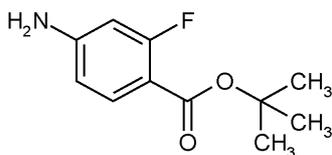
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.16$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 226$  (M-CH<sub>3</sub>)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.21 (dd, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 1.56 (s, 9H).

[0876]

[0877] 실시예 1.10B

[0878] tert-부틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트



[0879]

[0880] 에탄올 6.25 ml 및 물 3.125 ml 중 염화암모늄 1.109 g (20.73 mmol, 10 당량)의 용액을 95°C로 가열하고,

tert-부틸 2-플루오로-4-니트로벤조에이트 500 mg (2.07 mmol)을 첨가하였다. 철 분말 347 mg (6.22 mmol, 3 당량)을 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 95°C에서 30분 동안 교반한 다음, 고온 혼합물을 규조토를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에탄올로 세척하고, 여과물을 감압 하에 에탄올로부터 제거하였다. 수성 상을 각 경우에 디에틸 에테르 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 30%-50% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 280 mg (이론치의 51%).

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.18$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 210$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.49 (t, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.15 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

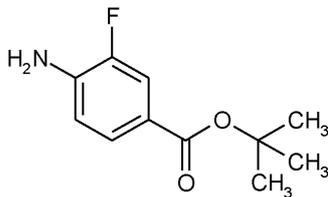
[0881]

[0882]

실시예 1.11A

[0883]

tert-부틸 4-아미노-3-플루오로벤조에이트



[0884]

[0885]

tert-부틸 3-플루오로-4-니트로벤조에이트 400 mg (1.66 mmol)을 일반적 방법 9A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 15%-20% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 295 mg (이론치의 82%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 212$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.48-7.38 (m, 2H), 6.75 (t, 1H), 5.95 (br. s, 2H), 1.50 (s, 9H).

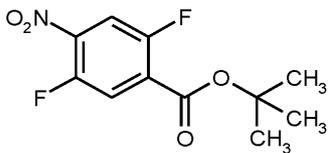
[0886]

[0887]

실시예 1.12A

[0888]

tert-부틸 2,5-디플루오로-4-니트로벤조에이트



[0889]

[0890]

2,5-디플루오로-4-니트로벤조에이트 700 mg (3.45 mmol)을 일반적 방법 10A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 1000 mg (순도 73%, 이론치의 82%)

HPLC [방법 3]:  $R_t = 2.45$  min,

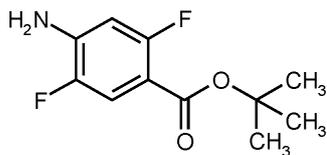
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.24 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 1.56 (s, 9H).

[0891]

[0892]

실시예 1.12B

[0893] tert-부틸 4-아미노-2,5-디플루오로벤조에이트



[0894]

[0895] 테트라히드로푸란 8 ml 및 에틸 아세테이트 8 ml 중 tert-부틸 2,5-디플루오로-4-니트로벤조에이트 1000 mg (2.82 mmol)의 용액을 팔라듐 (활성탄 상 10%) 65.6 mg의 존재 하에 실온 및 표준 압력에서 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 15%-20% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 155 mg (순도 85%, 이론치의 20%)

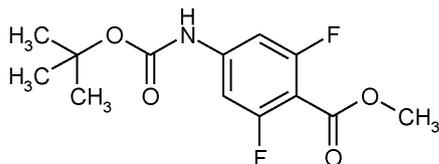
LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 230$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.35 (dd, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.27 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0896]

[0897] 실시예 1.13A

[0898] 메틸 4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,6-디플루오로벤조에이트



[0899]

[0900] 아르곤 하에, 마이크로웨이브 용기를 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로벤조에이트 54 mg (0.22 mmol), tert-부틸 카르바메이트 118 mg (1.01 mmol, 4.7 당량), 아세트산팔라듐 (II) 4.6 mg (0.02 mmol, 0.1 당량), Xantphos 15 mg (0.026 mmol, 0.13 당량), 탄산세슘 137 mg (0.42 mmol, 2 당량) 및 1,4-디옥산 2 ml로 충전하였다. 아르곤의 스트림을 현탁액을 통해 2분 동안 통과시켰다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 규조토를 통해 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 디클로로메탄/메탄올 10-50% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 37 mg (이론치의 60%)

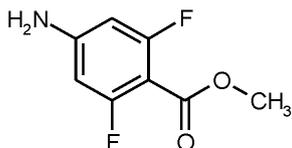
LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.35$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 286$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.10 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0901]

[0902] 실시예 1.13B

[0903] 메틸 4-아미노-2,6-디플루오로벤조에이트



[0904]

[0905] 실온에서, TFA 0.5 ml를 디클로로메탄 1 ml 중 메틸 4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2,6-디플루오로벤조에이트 36 mg (0.125 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 및 톨루엔으로 반복적으로 공동-증발시키고, 감압 하에 건조시켰다.

다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 수율: 24 mg (정량적)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 1.56$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 188$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.44 (s, 2H), 6.24-6.15 (m, 2H), 3.73(s, 3H).

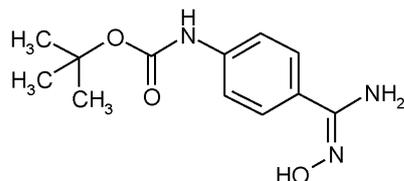
[0906]

[0907]

실시예 1.14A

[0908]

tert-부틸 [4-(N'-히드록시카르바미도일)페닐]카르바메이트



[0909]

[0910]

실온에서, 히드록실암모늄 클로라이드 1.40 g (20.16 mmol, 2.2 당량) 및 트리에틸아민 2.81 ml (20.16 mmol, 2.2 당량)를 에탄올 45 ml 중 tert-부틸-(4-시아노페닐)카르바메이트 2.0 g (9.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 100 ml로 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 남은 수성 상을 분리하고, 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 수율: 2.10 g (순도 95%, 이론치의 87%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 0.68$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.45 (s, 1H), 9.42 (br. s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

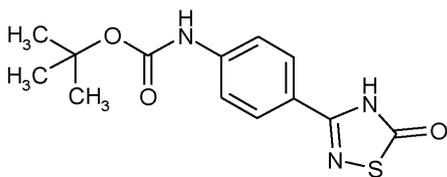
[0911]

[0912]

실시예 1.14B

[0913]

tert-부틸 [4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸-3-일)페닐]카르바메이트



[0914]

[0915]

실온에서, 1,1'-티오카르보닐이미다졸 560 mg (2.98 mmol, 1.5 당량)을 테트라히드로푸란 16 ml 중 tert-부틸 [4-(N'-히드록시카르바미도일)페닐]카르바메이트 500 mg (1.99 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란 8 ml 중에 용해시키고, 삼플루오린화붕소/디에틸 에테르 착물 0.76 ml (5.97 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 수율: 130 mg (순도 70%, 이론치의 15%)

LC/MS [방법 8]: Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 294 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0916]

[0917]

실시예 1.14C

[0918]

3-(4-아미노페닐)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온



[0919]

[0920]

0°C에서, TFA 0.8 ml를 디클로로메탄 4 ml 중 tert-부틸 [4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸-3-일)페닐]카르바메이트 129 mg (순도 70%, 0.44 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세트니트릴/0.1% 포름산 구매)에 의해 정제하였다. 수율: 54 mg (순도 90%, 이론치의 57%)

LC/MS [방법 8]: Rt = 0.68 min; MS (ESIpos): m/z = 194 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.93 (br. s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 6.64-6.58 (m, 2H), 5.58 (br. s, 2H).

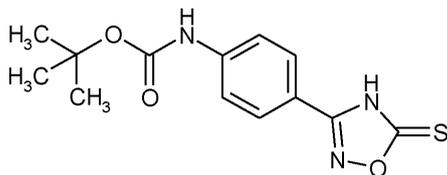
[0921]

[0922]

실시예 1.15A

[0923]

tert-부틸 [4-(5-티옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]카르바메이트



[0924]

[0925]

실온에서, 1,1'-티오카르보닐이미다졸 821 mg (4.37 mmol, 2.2 당량) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 1.19 ml (7.96 mmol, 4.0 당량)를 아세트니트릴 20 ml 중 tert-부틸 [4-(N'-히드록시카르바미도일)페닐]카르바메이트 500 mg (1.99 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 상을 물 및 시트르산칼륨/시트르산 용액 (pH 5)으로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 디클로로메탄/메탄올 0-10% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 120 mg (이론치의 20%)

LC/MS [방법 8]: Rt = 1.17 min; MS (ESIneg): m/z = 292 (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9.80 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0926]

[0927]

실시예 1.15B

[0928] 3-(4-아미노페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-티온



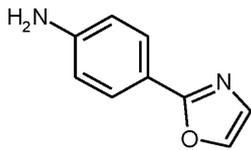
[0929]

[0930] 0°C에서, TFA 0.8 ml를 디클로르메탄 4 ml 중 tert-부틸 [4-(5-티옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]카르바메이트 119 mg (0.40 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 잔류물에 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성 상을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세토니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 30 mg (이론치의 38%)

[0931] LC/MS [방법 8]: Rt = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 194 (M+H)<sup>+</sup>.

[0932] 실시예 1.16A

[0933] 4-(1,3-옥사졸-2-일)아닐린



[0934]

[0935] 2-(4-니트로페닐)-1,3-옥사졸 250 mg (1.31 mmol)을 일반적 방법 9A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 수율: 220 mg (이론치의 99%)

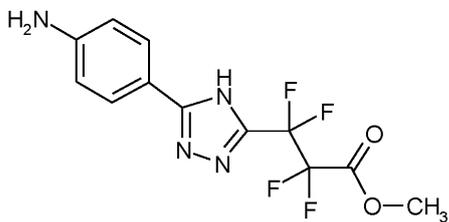
LC/MS [방법 1]: Rt = 0.55 min; MS (ESIpos): m/z = 161 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8.00 (d, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 5.67 (br. s, 2H).

[0936]

[0937] 실시예 1.17A

[0938] 메틸 3-[5-(4-아미노페닐)-4H-1,2,4-트리아azol-3-일]-2,2,3,3-테트라플루오로프로파노에이트



[0939]

[0940] 디클로로메탄 150 ml 중 4-니트로벤젠카르복시이미도히드라이드 9.7 g (48.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 2분 동안 3,3,4,4-테트라플루오로디히드로푸란-2,5-디온 15.0 g (87.2 mmol)으로 교반하고, 아세토니트릴 150 ml를 현탁액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 분리하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 약간의 메탄올로 교반하고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다.

[0941] 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 황산 1 ml를 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 메탄올을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 포화 중탄산나트륨 용액을

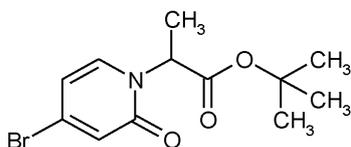
로 추출하였다. 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0942] 잔류물을 에탄올 150 ml 중에 용해시키고, 염화주석 (II) 2수화물 43.2 g (191.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 고체 중탄산나트륨으로 pH 8로 조정하고, 규조토를 통해 여과하여 침전된 염을 제거하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 600 ml에 녹이고, 소듐 메톡시드 200 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 9.2 g (순도 91%, 이론치의 99%)

[0943] LC-MS (방법 1):  $R_t = 0.77$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 319$  [M+H]<sup>+</sup>.

[0944] 실시예 2.1A

[0945] tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트 (라세미체)



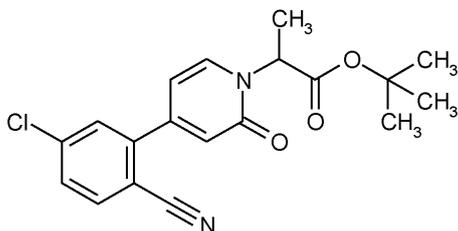
[0946] 4-브로모피리딘-2(1H)-온 6.0 g (34.5 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모프로파노에이트 (라세미체) 7.9 g (37.9 mmol)을 일반적 방법 4B에 따라 반응시켰다. DMF의 제거 후, 목적 생성물을 물로 침전시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 추가로 정제하였다. 수율: 7.4 g (이론치의 69%)

[0947] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>

[0948] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.66 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.04 (q, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.37 (s, 9H).

[0949] 실시예 2.2A

[0951] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체)



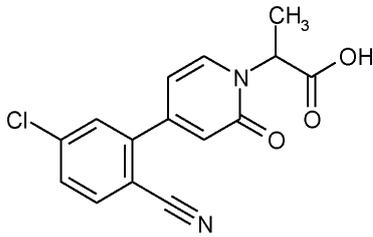
[0952] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트 (라세미체) 2.4 g (순도 74%, 5.9 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 1.2 g (6.8 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.86 g (순도 87%, 이론치의 77%)

[0953] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 359$  (M+H)<sup>+</sup>

[0954] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.03 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.14 (q, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.40 (s, 9H).

[0955] 실시예 2.2B

[0956] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[0957]

[0958] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오에이트 (라세미체) 2.2 g (순도 82%, 5.0 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 1.5 g (이론치의 94%)

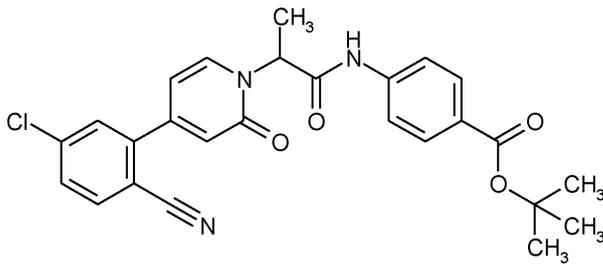
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.04 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.23 (q, 1H), 1.60 (d, 3H).

[0959]

[0960] 실시예 2.2C

[0961] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[0962]

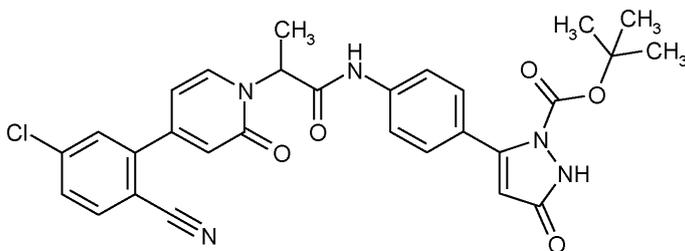
[0963] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 76 mg (순도 83%, 0.21 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 43 mg (이론치의 43%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

[0964]

[0965] 실시예 2.3A

[0966] tert-부틸 5-[4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[0967]

[0968] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 120 mg (순도 93%, 0.37 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 5-(4-아미노페닐)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트를 일반적 방법 5A에

따라 반응시켰다. 수율: 110 mg (이론치의 53%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 560$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.95 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.59 (q, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.50 (s, 9H).

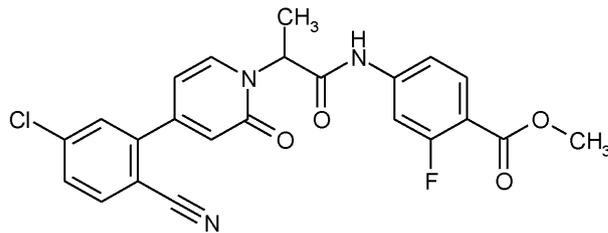
[0969]

실시예 2.4A

[0970]

[0971]

메틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)-2-플루오로벤조에이트 (라세미체)



[0972]

[0973]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 120 mg (0.39 mmol) 및 1.1 당량의 메틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 64 mg (이론치의 36%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 454$  (M+H)<sup>+</sup>

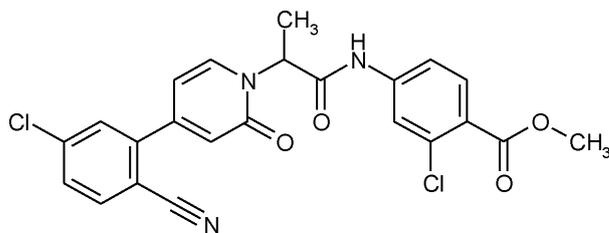
[0974]

실시예 2.5A

[0975]

[0976]

메틸 2-클로로-4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[0977]

[0978]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 120 mg (0.39 mmol) 및 1.1 당량의 메틸 4-아미노-2-클로로벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수성 후처리에 이어서, 목적 생성물을 약간의 물, 아세트니트릴 및 DMF의 혼합물을 사용하여 침전시켰다. 수율: 69 mg (이론치의 38%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>

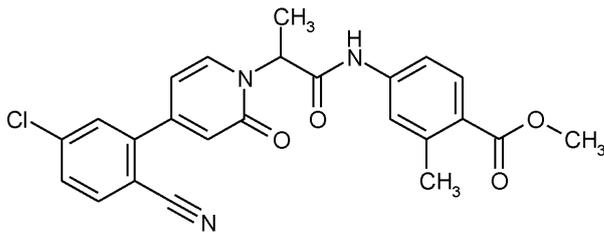
[0979]

실시예 2.6A

[0980]

[0981]

메틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)-2-메틸벤조에이트 (라세미체)



[0982]

[0983]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 120 mg (0.39 mmol) 및 1.1 당량의 메틸 4-아미노-2-메틸벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수성 후처리에 이어서, 목적 생성물을 약간의 물, 아세트니트릴 및 DMF의 혼합물을 사용하여 침전시켰다. 수율: 120 mg (이론치의 69%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.69 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.69 (d, 3H).

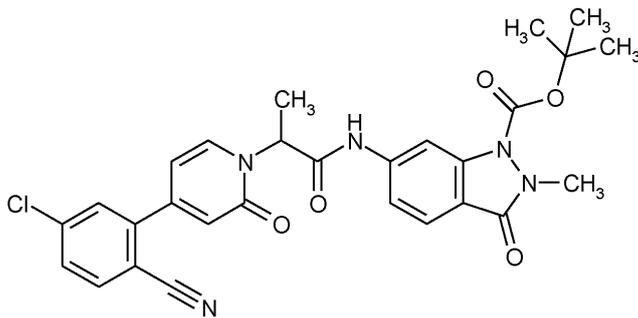
[0984]

[0985]

실시예 2.7A

[0986]

tert-부틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판노일}아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[0987]

[0988]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 89 mg (순도 83%, 0.24 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 75 mg (이론치의 56%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.04$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

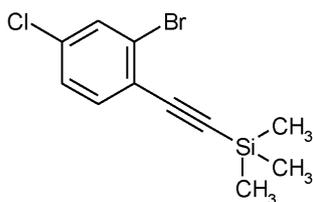
[0989]

[0990]

실시예 2.8A

[0991]

[(2-브로모-4-클로로페닐)에틸닐](트리메틸)실란



[0992]

[0993]

아르곤 하에, 트리에틸아민 2.89 ml (20.7 mmol, 5.0 당량), 2-브로모-4-클로로-1-아이오도벤젠 2.99 g

(4.1mmol) 및 에틸닐(트리메틸)실란 489 mg (4.97 mmol, 1.2 당량)을 THF 27 ml 중 비스(트리페닐포스핀)염화 팔라듐 (II) 73 mg (0.10 mmol, 0.025 당량) 및 아이오딘화구리 (I) 20 mg (0.10 mmol, 0.025 당량)의 용액에 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트/물의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 3.21 g (정량적)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 0.07 (s, 9H).

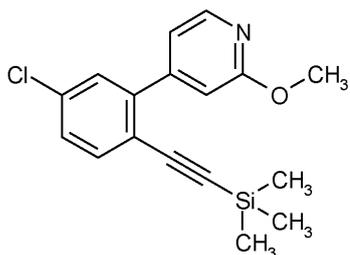
[0994]

실시예 2.8B

[0995]

[0996]

4-{5-클로로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]페닐}-2-메톡시피리딘



[0997]

[0998]

디옥산 18 ml 중 [(2-브로모-4-클로로페닐)에틸닐](트리메틸)실란 333 mg (1.16 mmol), (2-메톡시피리딘-4-일)보론산 195 mg (1.28 mmol, 1.1 당량), 탄산칼륨 401 mg (2.9 mmol, 2.5 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/모노디클로로메탄 부가물 14 mg (0.02 mmol, 0.015 당량)의 용액을 마이크로웨이브에서 130°C에서 15분 동안 조사하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 감압 하에 농축시켰다. 수율: 550 mg (순도 41%, 이론치의 62%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.50 min; MS (ESIpos): m/z = 316 (M+H)<sup>+</sup>

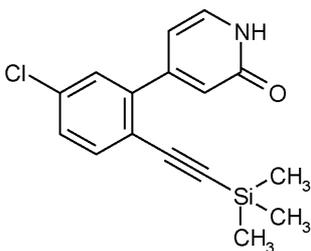
[0999]

실시예 2.8C

[1000]

[1001]

4-{5-클로로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]페닐}피리딘-2(1H)-온



[1002]

[1003]

4-{5-클로로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]페닐}-2-메톡시피리딘 550 mg (순도 41%, 0.71 mmol) 및 20 당량의 피리딘염 수소클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물로 1회 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 시클로헥산/에틸 아세테이트 및 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 141 mg (순도 91%, 이론치의 59%)

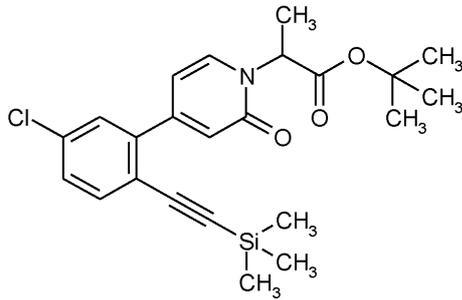
LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)<sup>+</sup>

[1004]

실시예 2.8D

[1005]

[1006] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체)



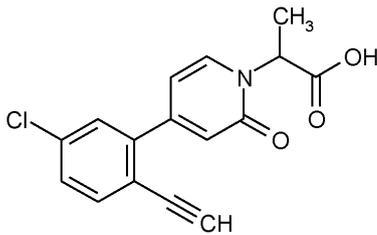
[1007]

[1008] 4-{5-클로로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]페닐}피리딘-2(1H)-온 125 mg (순도 91%, 0.38 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 2-브로모프로파노에이트 (라세미체)를 일반적 방법 4B에 따라 80°C에서 반응시켰다. 수율: 56 mg (순도 89%, 이론치의 31%)

[1009] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.42$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>

[1010] 실시예 2.8E

[1011] 2-[4-(5-클로로-2-에틸닐페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



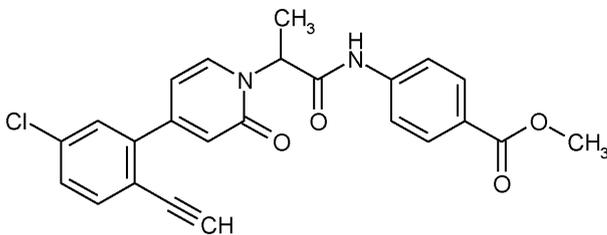
[1012]

[1013] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체) 55 mg (순도 89%, 0.11 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 50 mg (순도 82%, 정량적)

[1014] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>

[1015] 실시예 2.8F

[1016] 메틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-에틸닐페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



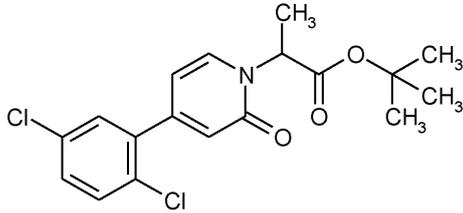
[1017]

[1018] 2-[4-(5-클로로-2-에틸닐페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 50 mg (순도 82%, 0.32 mmol) 및 1.2 당량의 메틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 15 mg (이론치의 25%)

[1019] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

[1020] 실시예 2.9A

[1021] tert-부틸 2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체)



[1022]

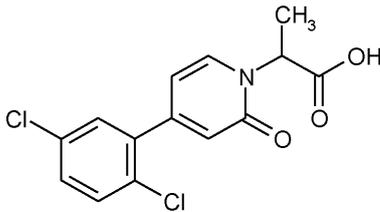
[1023] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트 (라세미체) 2.5 g (8.0 mmol) 및 2,5-디클로로페닐보론산 1.76 g (9.2 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 2.3 g (이론치의 77%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 368$  (M+H)<sup>+</sup>

[1024]

[1025] 실시예 2.9B

[1026] 2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1027]

[1028] 4-몰 염산/디옥산 용액 중 tert-부틸 2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체) 2.3 g (6.2 mmol)의 용액을 실온에서 7시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 3회 공동증발시키고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 2.0 g (이론치의 99%)

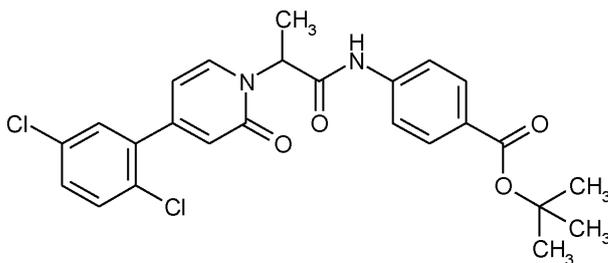
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.88$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 312$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.03 (br. s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.21 (q, 1H), 1.58 (d, 3H).

[1029]

[1030] 실시예 2.9C

[1031] tert-부틸 4-({2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1032]

[1033] 2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 117 mg (0.36 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 83 mg (이론치의 47%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.32 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 487 (M+H)^+$

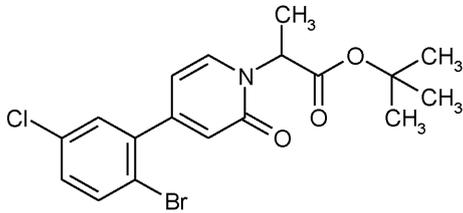
[1034]

[1035]

실시예 2.10A

[1036]

tert-부틸 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체)



[1037]

[1038]

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트 (라세미체) 856 mg (2.75 mmol) 및 2-브로모-5-클로로페닐보론산 776 mg (3.3 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 921 mg (이론치의 80%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.21 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 412 (M+H)^+$

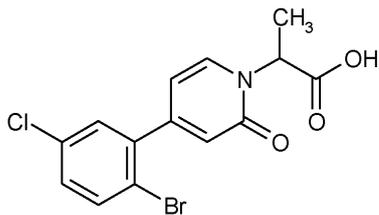
[1039]

[1040]

실시예 2.10B

[1041]

2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1042]

[1043]

tert-부틸 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체) 920 mg (2.2 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 1110 mg (순도 93%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 356 (M+H)^+$

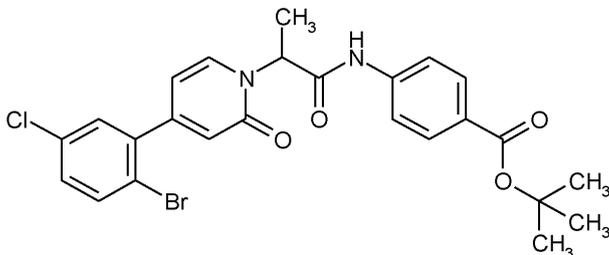
[1044]

[1045]

실시예 2.10C

[1046]

tert-부틸 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1047]

[1048]

2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 153 mg (순도 93%, 0.4 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 96 mg (이론치의 44%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.32 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 531 \text{ (M+H)}^+$

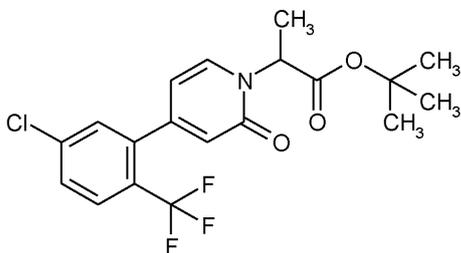
[1049]

[1050]

실시예 2.11A

[1051]

tert-부틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노에이트 (라세미체)



[1052]

[1053]

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트 (라세미체) 2.0 g (6.4 mmol) 및 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐보론산 1.7 g (7.7 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 2.3 g (순도 91%, 이론치의 82%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.22 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 402 \text{ (M+H)}^+$

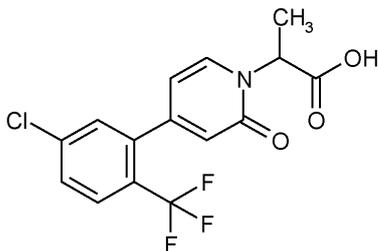
[1054]

[1055]

실시예 2.11B

[1056]

2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체)



[1057]

[1058]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체) 2.3 g (순도 91%, 5.2 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 2.6 g (순도 93%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 346 \text{ (M+H)}^+$

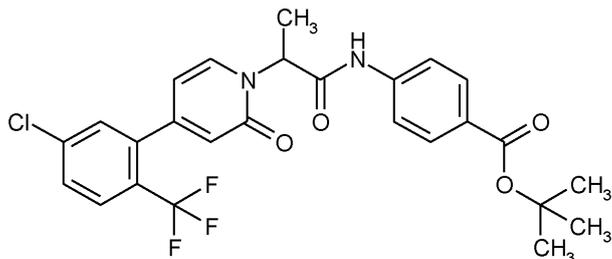
[1059]

[1060]

실시예 2.11C

[1061]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[1062]

[1063]

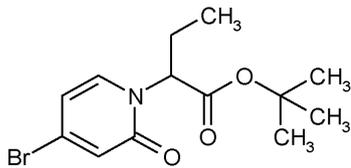
2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체) 130 mg (순도 93%,

0.35 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 104 mg (이론치의 56%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

실시예 3.1A

tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)부타노에이트 (라세미체)

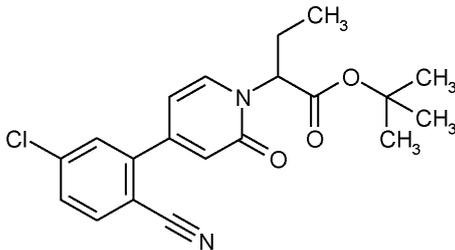


4-브로모피리딘-2(1H)-온 348 mg (2.0 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 2-브로모부타노에이트 (라세미체)를 일반적 방법 4B에 따라 120°C에서 반응시켰다. 수성 후처리에 이어서, 목적 생성물을 조 생성물로서 추가로 반응시켰다. 수율: 608 mg (순도 82%, 이론치의 79%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>

실시예 3.1B

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노에이트 (라세미체)

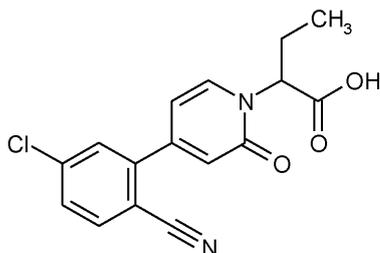


테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 tert-부틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)부타노에이트 (라세미체) 600 mg (순도 82%, 1.56 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 325 mg (1.8 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 543 mg (순도 59%, 이론치의 55%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

실시예 3.1C

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체)



tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노에이트 (라세미체) 543 mg (순도 59%, 0.86 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 20 당량의 TFA로 가수분해하였다. 수율: 425 mg (순도 60%, 이론치의

94%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.78$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 317$  (M+H)<sup>+</sup>

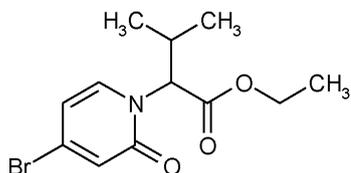
[1079]

실시예 4.1A

[1080]

에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-메틸부타노에이트 (라세미체)

[1081]



[1082]

1.15 당량의 수소화나트륨 및 2.3 당량의 브로민화리튬의 존재 하에 4-브로모피리딘-2(1H)-온 500 mg (2.9 mmol) 및 에틸 2-브로모-3-메틸부타노에이트 (라세미체) 841 mg (4.02 mmol)을 일반적 방법 4C에 따라 반응시켰다. 수율: 260 mg (순도 92%, 이론치의 28%)

[1083]

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.05$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>

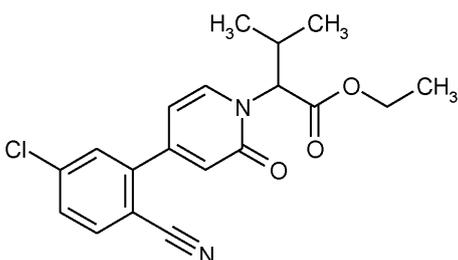
[1084]

실시예 4.1B

[1085]

에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노에이트 (라세미체)

[1086]



[1087]

[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/모노디클로로메탄 부가물의 존재 하에 에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-메틸부타노에이트 (라세미체) 240 mg (순도 92%, 0.73 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 172 mg (0.95 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 117 mg (순도 81%, 이론치의 36%)

[1088]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 359$  (M+H)<sup>+</sup>

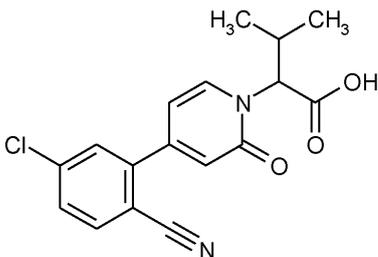
[1089]

실시예 4.1C

[1090]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부탄산 (라세미체)

[1091]



[1092]

에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노에이트 (라세미체) 117 mg (순도 81%,

[1093]

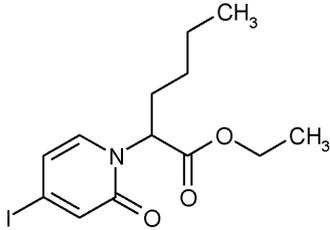
0.26 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 79 mg (순도 86%, 이론치의 78%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 331$  (M+H)<sup>+</sup>

[1094]

[1095] 실시예 5.1A

[1096] 에틸 2-(4-아이오도-2-옥소피리딘-1(2H)-일)헥사노에이트 (라세미체)



[1097]

[1098] 1.15 당량의 수소화나트륨 및 2.3 당량의 브로민화리튬의 존재 하에 4-아이오도피리딘-2(1H)-온 500 mg (2.3 mmol) 및 에틸 2-브로모헥사노에이트 (라세미체) 706 mg (3.2 mmol)을 일반적 방법 4C에 따라 반응시켰다. 수율: 352 mg (이론치의 43%)

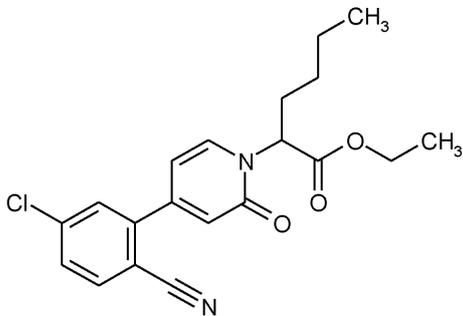
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.45 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.10 (q, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.84 (t, 3H).

[1099]

[1100] 실시예 5.1B

[1101] 에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]헥사노에이트 (라세미체)



[1102]

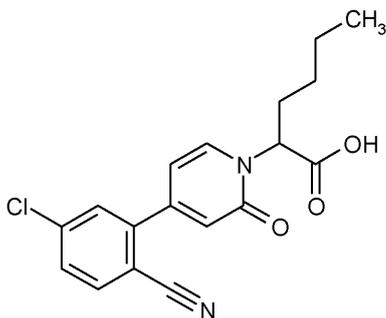
[1103] [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 에틸 2-(4-아이오도-2-옥소피리딘-1(2H)-일)헥사노에이트 (라세미체) 150 mg (0.41 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 97 mg (0.53 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 114 mg (순도 95%, 이론치의 70%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

[1104]

[1105] 실시예 5.1C

[1106] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]헥산산 (라세미체)



[1107]

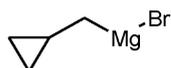
[1108] 에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]헥사노에이트 (라세미체) 113 mg (순도 95%, 0.29 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 64 mg (순도 78%, 이론치의 50%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 345$  (M+H)<sup>+</sup>

[1109]

[1110] 실시예 6.1A

[1111] 브로모(시클로프로필메틸)마그네슘



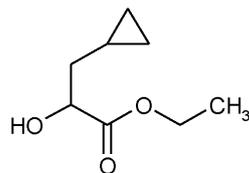
[1112]

[1113] 마그네슘 터닝 1.2 g (48.1 mmol)을 먼저 THF 30 ml에 충전하고, 스페툴라 팁 양의 아이오딘을 첨가하고, THF 15 ml 중 브로모메틸시클로프로판 6.5 g (48.1 mmol, 1.0 당량)의 용액을 천천히 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 용액을 남은 마그네슘 터닝으로부터 경사분리하고, 조 용액을 추가로 반응시켰다.

[1114]

실시예 6.1B

[1115] 에틸 3-시클로프로필-2-히드록시프로피오에이트 (라세미체)



[1116]

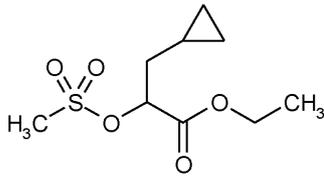
[1117] 아르곤 하에 및 얼음 냉각시키면서, THF 50 ml 중 에틸 옥소아세테이트 5.4 g (순도 50%, 26.7 mmol)의 용액을 브로모(시클로프로필메틸)마그네슘 7.6 g (48 mmol, 1.8 당량)에 신속하게 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 셀라이트를 첨가하고, 반응 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 상 분리 후, 유기 상을 물로 1회 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 2.6 g (이론치의 60%)

GC [방법 7]:  $R_t = 2.49$  min; MS (EI):  $m/z = 158$  (M)<sup>+</sup>

[1118]

[1119] 실시예 6.1C

[1120] 에틸 3-시클로프로필-2-[(메틸술포닐)옥시]프로파노에이트 (라세미체)

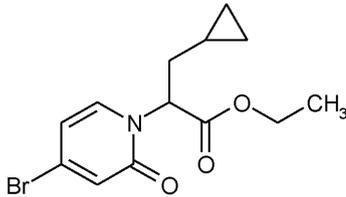


[1121]

[1122] 실온에서, N-에틸-N-(프로판-2-일)프로판-2-아민 2 ml (11.5 mmol, 2.4 당량)를 디클로로메탄 100 ml 중 에틸 3-시클로프로필-2-히드록시프로파노에이트 (라세미체) 1.9 g (순도 40%, 4.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 0.45 ml (5.8 mmol, 1.2 당량)를 0°C에서 신속하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 얼음으로 켄칭하였다. 상 분리 후, 유기 상을 물로 3회 세척하고, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1123] 실시예 6.1D

[1124] 에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로파노에이트 (라세미체)



[1125]

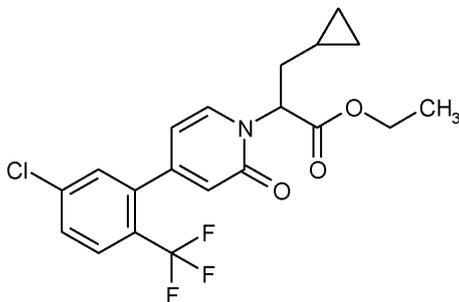
[1126] 1.15의 당량의 수소화나트륨 및 2.3 당량의 브로민화리튬의 존재 하에 4-브로모피리딘-2(1H)-온 1.02 g (5.87 mmol) 및 에틸 3-시클로프로필-2-[(메틸술포닐)옥시]프로파노에이트 (라세미체) 2.23 g (순도 56%, 5.28 mmol)을 일반적 방법 4C에 따라 반응시켰다 (65°C에서 밤새 교반함). 수율: 246 mg (이론치의 13%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.67 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 2.15 (q, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.15 (t, 3H).

[1127]

[1128] 실시예 6.1E

[1129] 에틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로파노에이트 (라세미체)



[1130]

[1131] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로파노에이트 (라세미체) 250 mg (0.8 mmol) 및 5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐보론산 214 mg (0.96 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 표제 화합물 35 mg (순도 87%, 이론치의 9%) 및 이미 가수분해된 생성물 70 mg (이론치의 22%) (실시예 6.1F).

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 414 (M+H)^+$

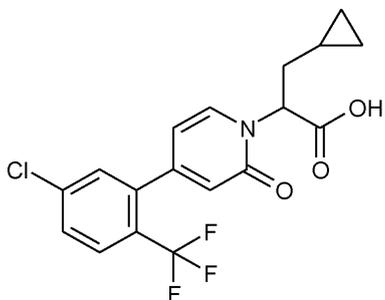
[1132]

실시예 6.1F

[1133]

[1134]

2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로판산 (라세미체)



[1135]

[1136]

에틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로파노에이트 (라세미체) 35 mg (순도 87%, 0.07 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 60 mg (순도 88%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 386 (M+H)^+$

[1137]

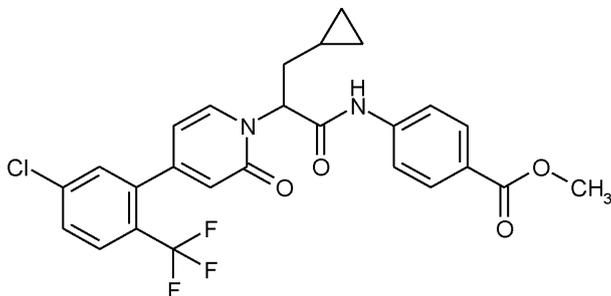
실시예 6.1G

[1138]

[1139]

메틸

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[1140]

[1141]

2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로판산 (라세미체) 105 mg (순도 94%, 0.26 mmol) 및 1.1 당량의 메틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수성 후 처리 후, 조 생성물을 추가 정제 없이 추가로 반응시켰다. 수율: 200 mg (순도 48%, 이론치의 72%)

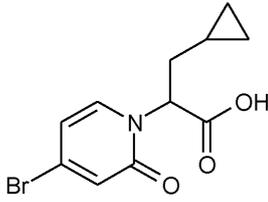
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 519 (M+H)^+$

[1142]

실시예 6.2A

[1143]

[1144] 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로판산 (라세미체)



[1145]

[1146] 에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로파노에이트 (라세미체) 350 mg (1.1 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 290 mg (순도 94%, 이론치의 86%)

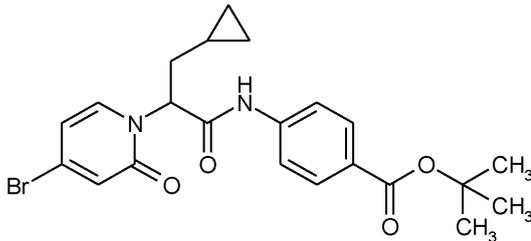
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.76$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.14 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 4.98 (m, 2H), 2.15 (q, 2H), 1.91 (m, 2H).

[1147]

[1148] 실시예 6.2B

[1149] tert-부틸 4-([2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1150]

[1151] 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로판산 (라세미체) 290 mg (순도 94%, 0.95 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 114 mg (순도 80%, 이론치의 21%)

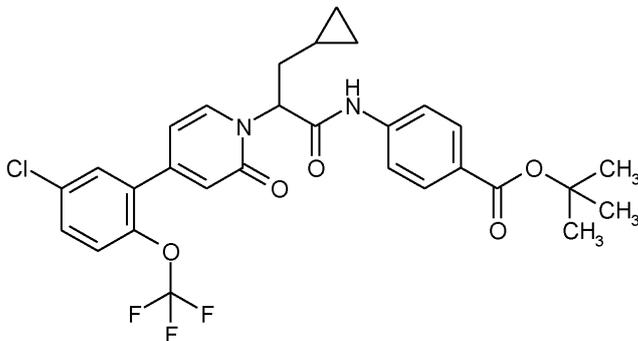
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

[1152]

[1153] 실시예 6.2C

[1154] tert-부틸

4-([2-(4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1155]

[1156] tert-부틸 4-([2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-시클로프로필프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)

110 mg (순도 80%, 0.19 mmol), 5-클로로-2-트리플루오로메톡시페닐보론산 46 mg (0.19 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 22 mg (0.02 mmol)을 디옥산 2.5 ml 및 포화 수성 탄산나트륨 용액 2.5 ml에 녹이고, 마이크로웨이브에서 130℃에서 12분 동안 조사하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 77 mg (순도 92%, 이론치의 64%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.46$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>

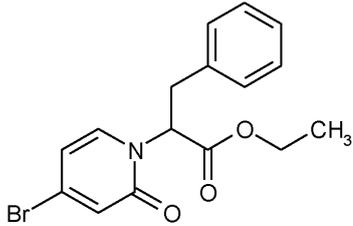
[1157]

실시예 7.1A

[1158]

에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-페닐프로파노에이트 (라세미체)

[1159]



[1160]

1.15 당량의 수소화나트륨 및 2.3 당량의 브로민화리튬의 존재 하에 4-브로모피리딘-2(1H)-온 544 mg (3.13 mmol) 및 에틸 2-브로모-3-페닐프로파노에이트 (라세미체) 845 mg (3.3 mmol)을 일반적 방법 4C에 따라 반응시켰다 (65℃에서 1.5시간 동안 교반함). 수율: 572 mg (이론치의 51%)

[1161]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 350$  (M+H)<sup>+</sup>

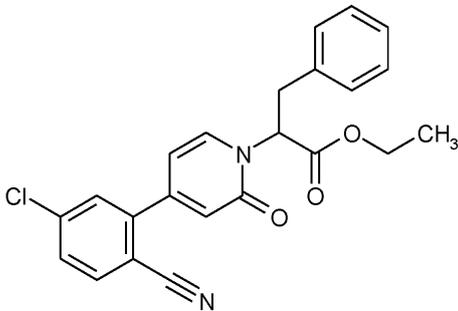
[1162]

실시예 7.1B

[1163]

에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-페닐프로파노에이트 (라세미체)

[1164]



[1165]

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 에틸 2-(4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-페닐프로파노에이트 (라세미체) 572 mg (1.6 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 330 mg (1.8 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 300 mg (순도 94%, 이론치의 43%)

[1166]

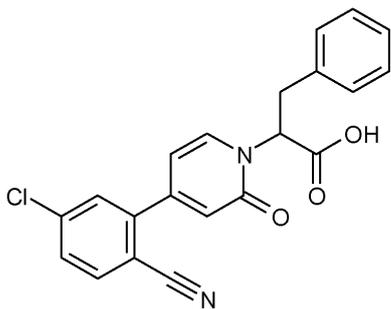
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.12$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>

[1167]

실시예 7.1C

[1168]

[1169] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-페닐프로판산 (라세미체)



[1170]

[1171] 에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-페닐프로판오에이트 (라세미체) 300 mg (순도 94%, 0.69 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 129 mg (순도 89%, 이론치의 43%)

[1172]

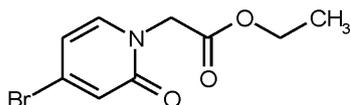
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 379 \text{ (M+H)}^+$

[1173]

실시예 8.1A

[1174]

에틸 (4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)아세테이트



[1175]

[1176] 4-브로모피리딘-2(1H)-온 5.0 g (28.7 mmol) 및 에틸 브로모아세테이트 5.3 g (31.6 mmol)을 일반적 방법 4B에 따라 반응시켰다. 수율: 6.2 g (이론치의 83%)

[1177]

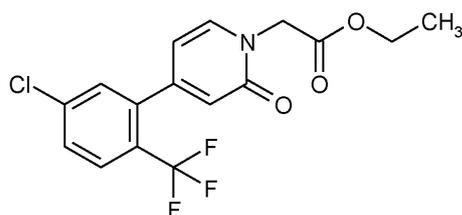
LC/MS [방법 3]:  $R_t = 1.57 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 260 \text{ (M+H)}^+$

[1178]

실시예 8.1B

[1179]

에틸 {4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트



[1180]

[1181] [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 에틸 (4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)아세테이트 2.04 g (7.8 mmol) 및 5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐보론산 1.98 g (8.6 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 2.89 g (정량적)

[1182]

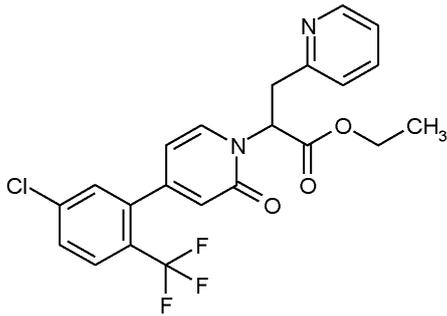
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 360 \text{ (M+H)}^+$

[1183]

실시예 8.1C

[1184]

에틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-2-일)프로판오에이트 (라세미체)



[1185]

[1186]

에틸 {4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 440 mg (1.22 mmol) 및 2-(브로모메틸)피리딘 모노히드로브로마이드 464 mg (1.84 mmol)를 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 표제 화합물 371 mg (순도 65%, 이론치의 44%) 및 이미 가수분해된 생성물 (실시예 8.1D) 270 mg (이론치의 50%)

[1187]

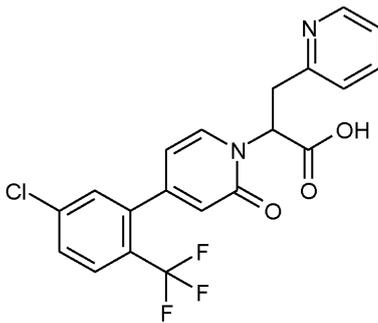
LC/MS [방법 2]:  $R_t = 3.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

[1188]

실시예 8.1D

[1189]

2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-2-일)프로판산 (라세미체)



[1190]

[1191]

에틸 2-(4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-(피리딘-2-일)프로판오에이트 (라세미체) 350 mg (순도 65%, 0.51 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 240 mg (순도 80%, 이론치의 90%)

[1192]

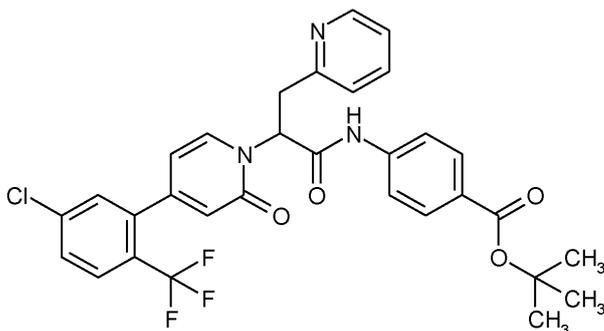
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

[1193]

실시예 8.1E

[1194]

tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-(피리딘-2-일)프로판오일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1195]

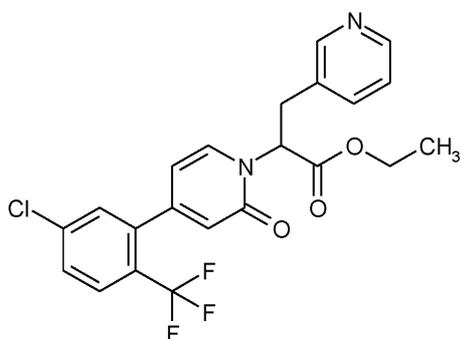
[1196] 아르곤 하에 및 0°C에서, T3P 707 mg (에틸 아세테이트 중 50% 농도, 1.11 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.29 ml (1.67 mmol)를 에틸 아세테이트 45 ml 중 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-2-일)프로판산 (라세미체) 470 mg (순도 50%, 0.56 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 129 mg (0.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하고, 추가로 T3P 353 mg (에틸 아세테이트 중 50% 농도, 0.56 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.1 ml (0.56 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 163 mg (순도 93%, 이론치의 46%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>

[1197]

[1198] 실시예 9.1A

[1199] 에틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-3-일)프로판오에이트 (라세미체)



[1200]

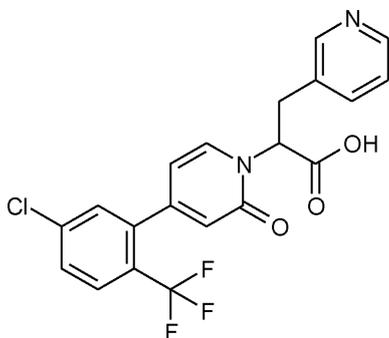
[1201] 에틸 {4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 216 mg (0.6 mmol) 및 3-(브로모메틸)피리딘 모노히드르브로마이드 228 mg (0.9 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 39 mg (이론치의 14%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

[1202]

[1203] 실시예 9.1B

[1204] 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-3-일)프로판산 (라세미체)



[1205]

[1206] 에틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-3-일)프로판오에이트 (라세미체) 39 mg (0.09 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 가수분해하였다. 수율: 28 mg (순도 92%, 이론치의 70%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.74$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

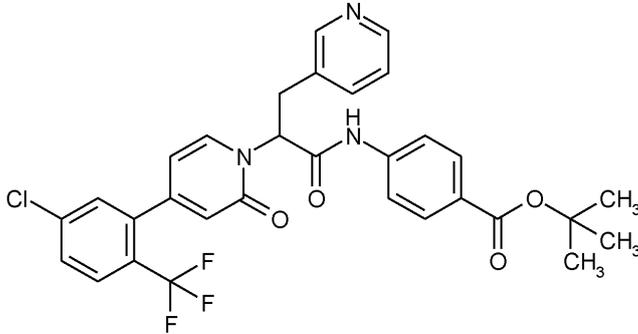
[1207]

실시예 9.1C

[1208]

[1209]

tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로판오일)아미노}벤조에이트 (라세미체)



[1210]

[1211]

2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-3-일)프로판산 (라세미체) 26 mg (순도 92%, 0.06 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 반응 혼합물을 DMF로부터 제거하고, 잔류물을 빙수로 교반하였다. 수득한 결정을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 33 mg (순도 94%, 이론치의 92%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>

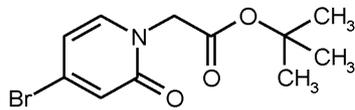
[1212]

실시예 9.2A

[1213]

[1214]

tert-부틸 (4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)아세테이트



[1215]

[1216]

4-브로모피리딘-2(1H)-온 4.9 g (28.4 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 2-브로모아세테이트를 일반적 방법 4B에 따라 120°C에서 반응시켰다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 추가 정제 없이 추가로 반응시켰다. 수율: 8.6 g (순도 91%, 이론치의 95%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 288$  (M+H)<sup>+</sup>

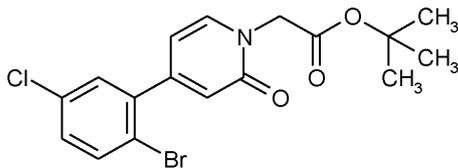
[1217]

실시예 9.2B

[1218]

[1219]

tert-부틸 [4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트



[1220]

[1221]

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재 하에 tert-부틸 (4-브로모-2-옥소피리딘-1(2H)-일)아세테이트 3.8 g (12 mmol) 및 2-브로모-5-클로로페닐보론산 3.4 g (14.4 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 3.9 g (순도 94%, 이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 398$  (M+H)<sup>+</sup>

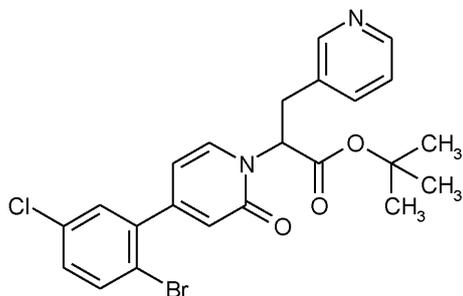
[1222]

[1223]

실시예 9.2C

[1224]

tert-부틸 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트 (라세미체)



[1225]

[1226]

tert-부틸 [4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 206 mg (순도 94%, 0.49 mmol) 및 3-(브로모메틸)피리딘 모노히드로브로마이드 184 mg (0.73 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 274 mg (순도 88%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

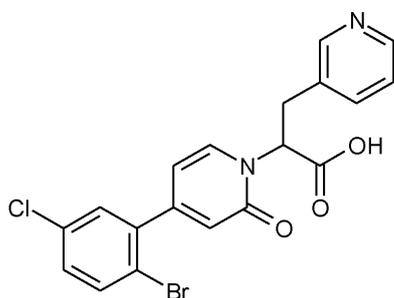
[1227]

[1228]

실시예 9.2D

[1229]

2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로판산 (라세미체)



[1230]

[1231]

tert-부틸 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노에이트 (라세미체) 274 mg (순도 88%, 0.49 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 244 mg (순도 57%, 이론치의 65%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.73$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

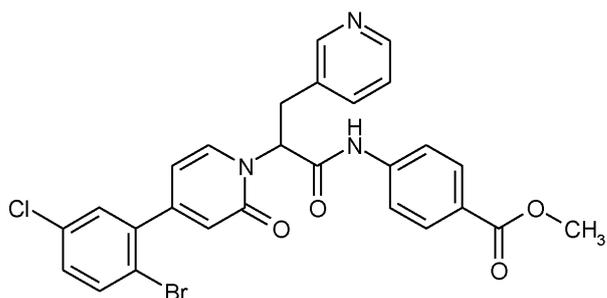
[1232]

[1233]

실시예 9.2E

[1234]

메틸 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1235]

[1236]

2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로판산 (라세미체) 244 mg (순도 57%, 0.32 mmol) 및 1.2 당량의 메틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 65 mg (순도 85%, 이론치의 30%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>

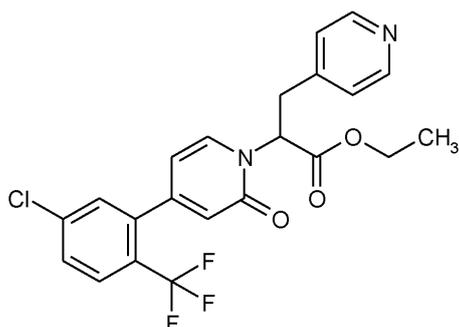
[1237]

[1238]

실시예 10.1A

[1239]

에틸 2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로판오에이트 (라세미체)



[1240]

[1241]

에틸 {4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 1.8 g (5.05 mmol) 및 4-(브로모메틸)피리딘 모노히드록시브로마이드 1.9 g (7.6 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 0.45 g (이론치의 20%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t = 2.42$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

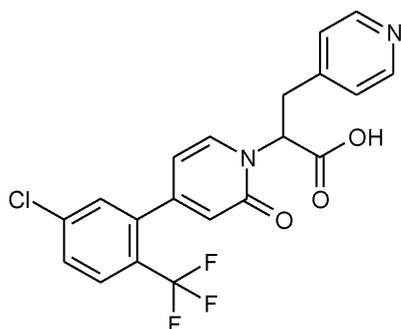
[1242]

[1243]

실시예 10.1B

[1244]

2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로판산 (라세미체)



[1245]

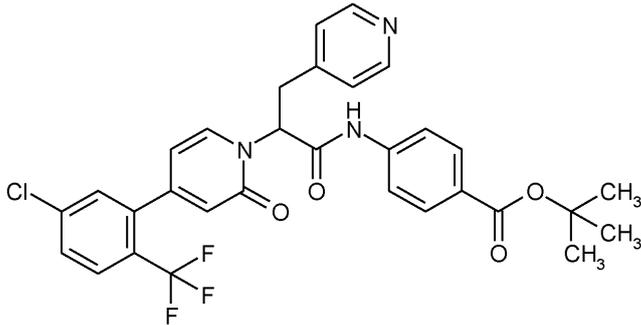
[1246] 에틸 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-4-일)프로파노에이트 (라세미체) 452 mg (1.0 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 289 mg (이론치의 68%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.70$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

[1247]

[1248] 실시예 10.1C

[1249] tert-부틸 4-{[2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-4-일)프로파노일]아미노}벤조에이트 (라세미체)



[1250]

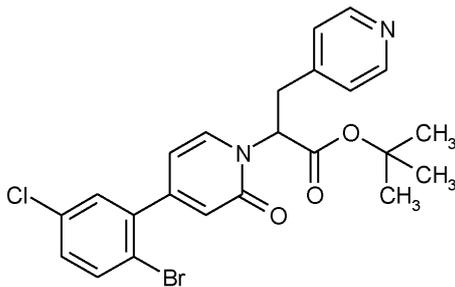
[1251] 2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-(피리딘-4-일)프로판산 (라세미체) 626 mg (순도 50%, 0.74 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 155 mg (순도 94%, 이론치의 33%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>

[1252]

[1253] 실시예 10.2A

[1254] tert-부틸 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노에이트 (라세미체)



[1255]

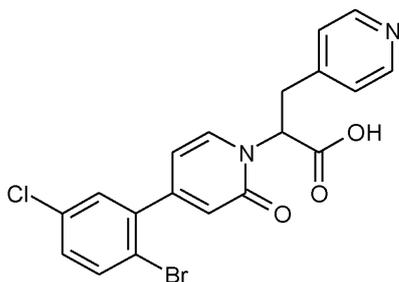
[1256] tert-부틸 [4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 1.3 g (순도 94%, 3.0 mmol) 및 4-(브로모메틸)피리딘 모노히드로브로마이드 1.2 g (4.5 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.7 g (순도 89%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

[1257]

[1258] 실시예 10.2B

[1259] 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로판산 (라세미체)



[1260]

[1261] tert-부틸 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로판오에이트 (라세미체) 1.7 g (순도 89%, 3.2 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 후처리 후, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 고체를 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 1.8 g (순도 76%, 이론치의 99%)

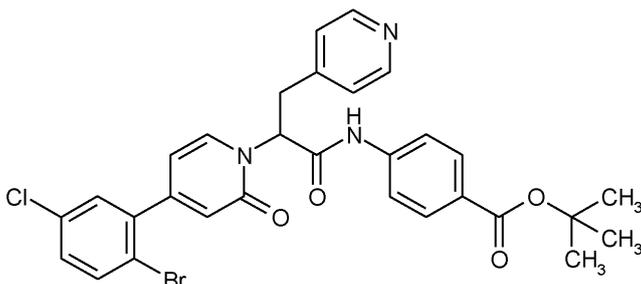
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.64$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

[1262]

실시예 10.2C

[1263]

[1264] tert-부틸 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1265]

[1266] 2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로판산 (라세미체) 1.8 g (순도 76%, 3.2 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 734 mg (순도 92%, 이론치의 35%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>

[1267]

실시예 11.1A

[1268]

[1269] 4-클로로-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴



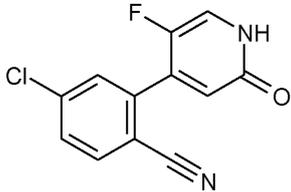
[1270]

[1271] 5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일보론산 256 mg (1.5 mmol) 및 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 295 mg (1.34 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 생성물을 물로 침전시켰다. 수율: 146 mg (이론치의 37%)

[1272] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

[1273] 실시예 11.1B

[1274] 4-클로로-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴

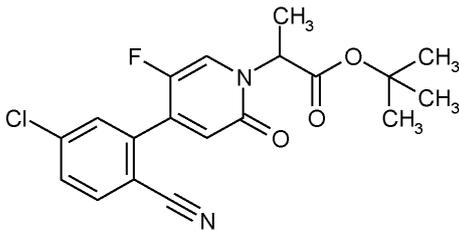


[1276] 4-클로로-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴 210 mg (0.77 mmol) 및 피리디늄 히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 126 mg (이론치의 66%)

[1277] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.76$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>

[1278] 실시예 11.1C

[1279] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체)

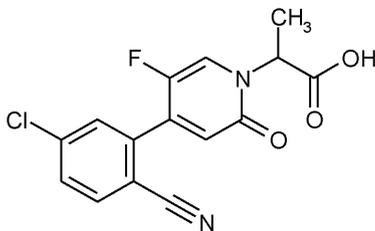


[1281] 4-클로로-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 126 mg (0.51 mmol) 및 1.05 당량의 tert-부틸 2-브로모프로파노에이트 (라세미체)를 일반적 방법 4B에 따라 100°C에서 반응시켰다. 수율: 48 mg (이론치의 25%)

[1282] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 377$  (M+H)<sup>+</sup>

[1283] 실시예 11.1D

[1284] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)

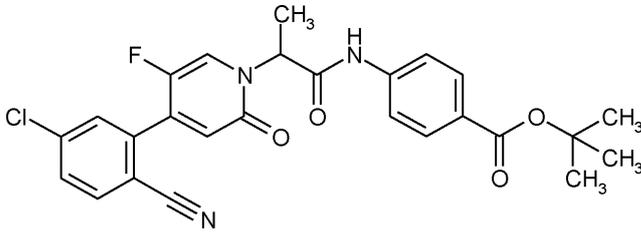


[1286] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (라세미체) 46 mg (0.12 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 54 mg (순도 90%, 정량적)

[1287] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.78$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 321$  (M+H)<sup>+</sup>

[1288] 실시예 11.1E

[1289] tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1290]

[1291] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 54 mg (순도 90%, 0.15 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 51 mg (이론치의 67%)

[1292]

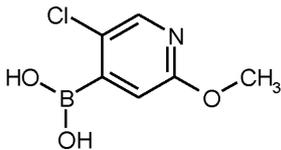
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>

[1293]

실시예 12.1A

[1294]

(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)보론산



[1295]

[1296] 5-클로로-2-메톡시피리딘 10.0 g (69.65 mmol)을 일반적 방법 1A에 따라 반응시켰다. 목적 생성물을 염산 (2 N)을 사용하여 산성화 하에 침전시켰다. 수율: 10.44 g (순도 91%, 이론치의 73%)

[1297]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.50$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 188$  (M+H)<sup>+</sup>

[1298]

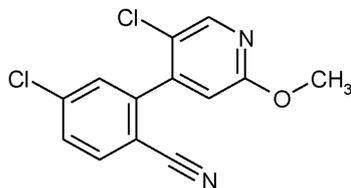
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.64 (br. s, 2H), 8.12 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

[1299]

실시예 12.1B

[1299]

4-클로로-2-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴



[1300]

[1301] [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일보론산 5.36 g (순도 91%, 26.03 mmol) 및 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 5.12 g (23.66 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 후처리 후, 이어서 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 시클로헥산/디클로로메탄 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 4.11 g (순도 91%, 이론치의 52%)

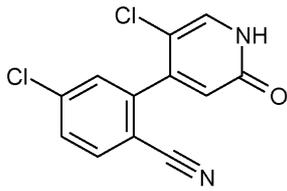
[1302]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 279$  (M+H)<sup>+</sup>

[1303]

실시예 12.1C

[1304] 4-클로로-2-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴



[1305]

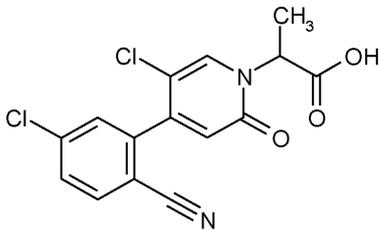
[1306] 4-클로로-2-(2,5-디메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴 6.34 g (순도 93%, 21.12 mmol) 및 피리디늄 히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 4.23 g (이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.82$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 265$  (M+H)<sup>+</sup>

[1307]

[1308] 실시예 12.1D

[1309] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1310]

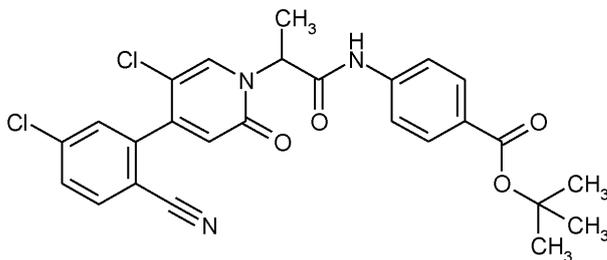
[1311] 4-클로로-2-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 910 mg (순도 57%, 1.96 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라, 먼저 실온에서 2.5시간 동안 및 이어서 45°C에서 밤새 반응시켰다. 목적 생성물을 염산으로 침전시켜 수득하였다. 수율: 1.06 g (순도 78%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>

[1312]

[1313] 실시예 12.1E

[1314] tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1315]

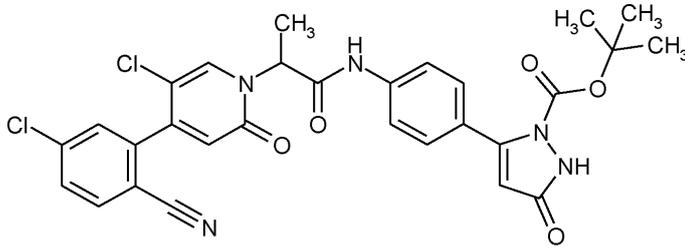
[1316] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 135 mg (순도 93%, 0.37 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 281 mg (순도 58%, 이론치의 85%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.69$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>

[1317]

[1318] 실시예 12.2A

[1319] tert-부틸 5-[4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[1320]

[1321] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 150 mg (순도 82%, 0.37 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 5-(4-아미노페닐)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 17.8 mg (순도 78%, 이론치의 6%)

[1322]

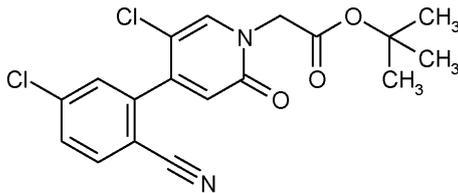
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>

[1323]

실시예 13.1A

[1324]

tert-부틸 [5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트



[1325]

[1326] 4-클로로-2-(5-클로로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 400 mg (순도 91%, 1.37 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 브로모아세테이트를 일반적 방법 4B에 따라 100°C에서 반응시켰다. 수율: 421 mg (이론치의 80%)

[1327]

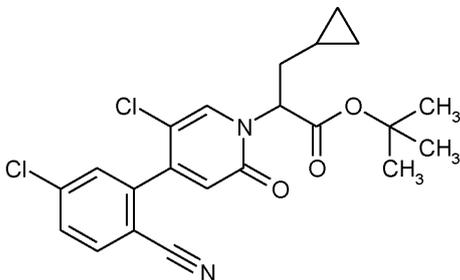
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 377$  (M-H)<sup>-</sup>

[1328]

실시예 13.1B

[1329]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노에이트 (라세미체)



[1330]

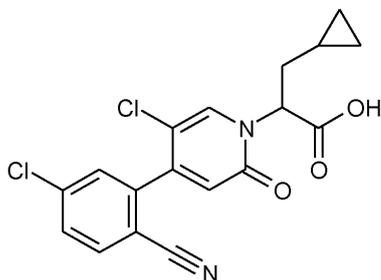
[1331] tert-부틸 [5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 349 mg (0.91 mmol) 및 (아이오도메틸)시클로프로판 216 mg (1.18 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 245 mg (이론치의 62%)

[1332]

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

[1333] 실시예 13.1C

[1334] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판산 (라세미체)



[1335]

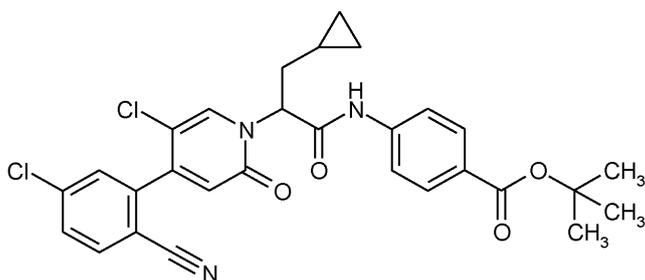
[1336] tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판오에이트 (라세미체) 245 mg (0.57 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 20 당량의 TFA로 가수분해하였다. 수율: 268 mg (정량적)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 377$  (M+H)<sup>+</sup>

[1337]

[1338] 실시예 13.1D

[1339] tert-부틸 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1340]

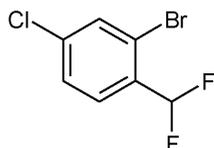
[1341] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판산 (라세미체) 268 mg (0.68 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 192 mg (이론치의 51%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.40$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

[1342]

[1343] 실시예 14.1A

[1344] 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메틸)벤젠



[1345]

[1346] 0°C에서, 디에틸아미노황 트리플루오라이드 0.9 ml (6.83 mmol)를 디클로로메탄 12 ml 중 2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 1.0 g (4.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 이산화탄소의 발생이 더 이상 관찰가능하지 않을 때까지 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세

척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 간단히 (!) 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 872 mg (이론치의 79%)

GC/MS [방법 7]:  $R_t = 2.98 \text{ min}$ ; MS (EI):  $m/z = 240 (M)^+$

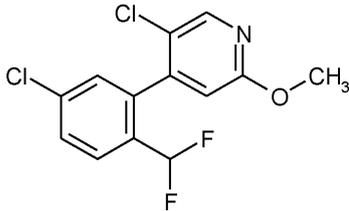
[1347]

[1348]

실시예 14.1B

[1349]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-메톡시피리딘



[1350]

[1351]

[1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 (5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)보론산 463 mg (순도 93%, 2.3 mmol) 및 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메틸)벤젠 515 mg (2.1 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 305 mg (순도 77%, 이론치의 34%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.30 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 304 (M+H)^+$

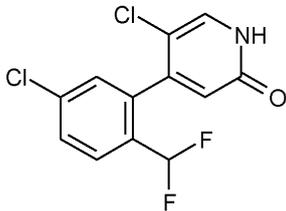
[1352]

[1353]

실시예 14.1C

[1354]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온



[1355]

[1356]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-메톡시피리딘 305 mg (순도 77%, 0.77 mmol) 및 20 당량의 피리딘염 클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 후처리 후, 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 179 mg (이론치의 80%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 290 (M+H)^+$

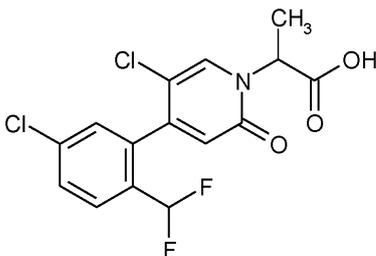
[1357]

[1358]

실시예 14.1D

[1359]

2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체)



[1360]

[1361]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온 118 mg (0.41 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프

로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 35°C에서 반응시켰다. 수율: 112 mg (이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 362 \text{ (M+H)}^+$

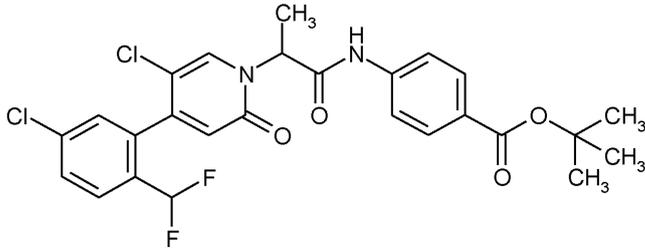
[1362]

실시예 14.1E

[1363]

tert-부틸 4-[(2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)

[1364]



[1365]

2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체) 115 mg (0.32 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 후처리 후, 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 79 mg (이론치의 46%)

[1366]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.31 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 537 \text{ (M+H)}^+$

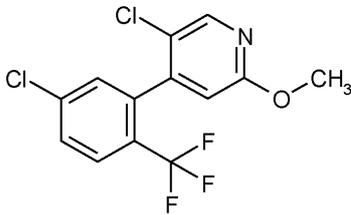
[1367]

실시예 15.1A

[1368]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메톡시피리딘

[1369]



[1370]

XPhos 전축매의 존재 하에 5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일보론산 443 mg (2.20 mmol) 및 2-브로모-4-클로로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 571 mg (2.20 mmol)을 일반적 방법 2B에 따라 반응시켰다. 수율: 193 mg (순도 93%, 이론치의 25%)

[1371]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.36 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 322 \text{ (M+H)}^+$

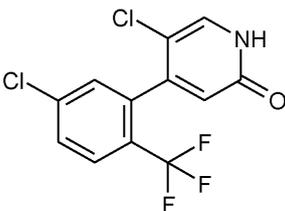
[1372]

실시예 15.1B

[1373]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온

[1374]



[1375]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-메톡시피리딘 193 mg (순도 93%, 0.56 mmol) 및 피리디늄

[1376]

히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 123 mg (이론치의 72%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.97$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 308$  (M+H)<sup>+</sup>

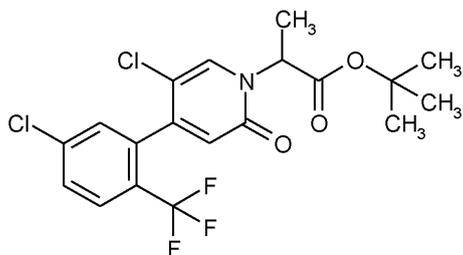
[1377]

실시예 15.1C

[1378]

tert-부틸 2-(5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노에이트 (라세미체)

[1379]



[1380]

5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2(1H)-온 123 mg (0.4 mmol) 및 1.05 당량의 tert-부틸 2-브로모프로파노에이트 (라세미체)를 일반적 방법 4B에 따라 100°C에서 반응시켰다. 수율: 81 mg (이론치의 47%)

[1381]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>

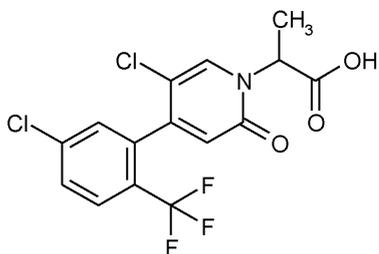
[1382]

실시예 15.1D

[1383]

2-(5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체)

[1384]



[1385]

2-(5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체) 81 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 78 mg (순도 94%, 정량적)

[1386]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 380$  (M+H)<sup>+</sup>

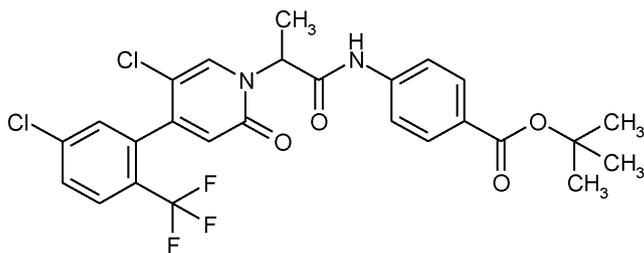
[1387]

실시예 15.1E

[1388]

2-(5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체)

[1389]



[1390]

2-(5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체) 78 mg (순도

[1391]

94%, 0.19 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 75 mg (이론치의 70%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.37$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>

[1392]

실시예 16.1A

[1393]

(5-시아노-2-메톡시피리딘-4-일)보론산

[1394]



[1395]

6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴 10.0 g (74.6 mmol)을 일반적 방법 1A에 따라 반응시켰다. 수율: 10.5 g (순도 89%, 이론치의 70%)

[1396]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.51$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 179$  (M+H)<sup>+</sup>

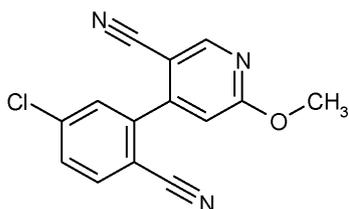
[1397]

실시예 16.1B

[1398]

4-(5-클로로-2-시아노페닐)-6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴

[1399]



[1400]

[1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 5-시아노-2-메톡시피리딘-4-일보론산 600 mg (순도 89%, 3.0 mmol) 및 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 649 mg (3.0 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 물에 이어서 시클로헥산/에틸 아세테이트 (7:3)로 연화처리하고, 고체를 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 수율: 399 mg (순도 94%, 이론치의 46%)

[1401]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 270$  (M+H)<sup>+</sup>

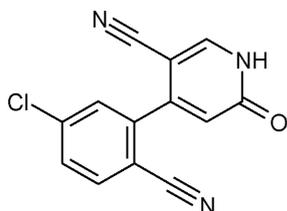
[1402]

실시예 16.1C

[1403]

4-(5-클로로-2-시아노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르보니트릴

[1404]



[1405]

4-(5-클로로-2-시아노페닐)-6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴 414 mg (순도 94%, 1.14 mmol) 및 피리디늄 히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 312 mg (순도 91%, 이론치의 77%)

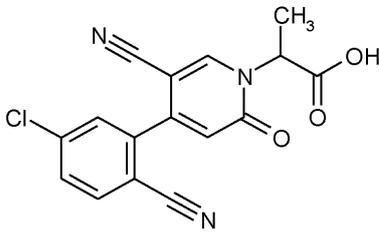
[1406]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.71$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup>

[1407]

[1408] 실시예 16.1D

[1409] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1410]

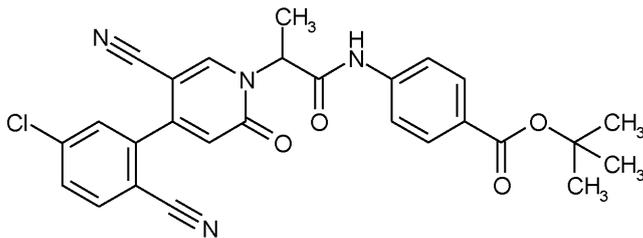
[1411] 4-(5-클로로-2-시아노페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 312 mg (순도 91%, 1.11 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 45°C에서 반응시켰다. 수율: 240 mg (순도 85%, 이론치의 56%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.78$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 328$  (M+H)<sup>+</sup>

[1412]

[1413] 실시예 16.1E

[1414] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1415]

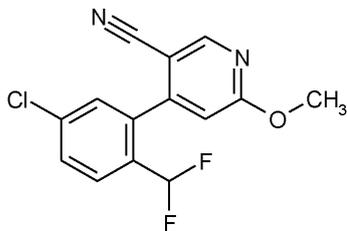
[1416] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 240 mg (순도 85%, 0.62 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 93 mg (이론치의 30%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.17$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 501$  (M-H)<sup>-</sup>

[1417]

[1418] 실시예 17.1A

[1419] 4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴



[1420]

[1421] XPhos 전촉매의 존재 하에 5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일보론산 724 mg (3.0 mmol) 및 2-브로모-4-클로로-1-(디플루오로메틸)벤젠 600 mg (3.0 mmol)을 일반적 방법 2B에 따라 반응시켰다. 수율: 143 mg (순도 65%, 이론치의 11%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 295 (M+H)^+$

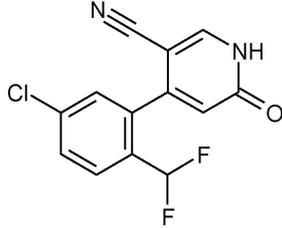
[1422]

실시예 17.1B

[1423]

4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르보니트릴

[1424]



[1425]

4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴 143 mg (순도 65%, 0.32 mmol) 및 피리디늄 히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 88 mg (이론치의 99%)

[1426]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.82 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 281 (M+H)^+$

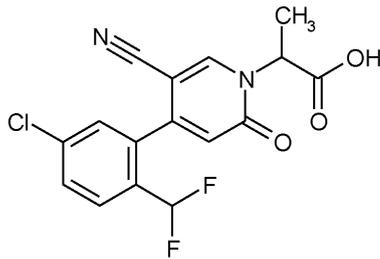
[1427]

실시예 17.1C

[1428]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체)

[1429]



[1430]

4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 88 mg (0.31 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 45°C에서 반응시켰다. 수율: 88 mg (순도 92%, 이론치의 73%)

[1431]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 353 (M+H)^+$

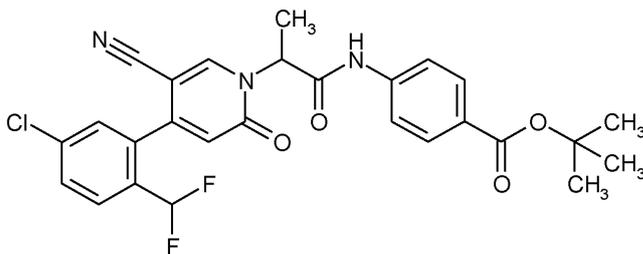
[1432]

실시예 17.1D

[1433]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)

[1434]



[1435]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체) 88 mg (순도 92%, 0.23 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 48

[1436]

mg (이론치의 36%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.24$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

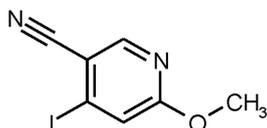
[1437]

[1438]

실시예 18.1A

[1439]

4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴



[1440]

[1441]

-78°C에서, 리튬 디소프로필아미드 19.4 ml (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2 몰, 1.3 당량)를 THF 120 ml 중 6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴 4.0 g (29.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, -78°C에서, THF 20 ml 중 아이오딘 9.1 g (35.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 조심스럽게 포화 수성 염화암모늄 용액에 첨가하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 4.0 g (순도 92%, 이론치의 48%)

GC [방법 7]:  $R_t = 5.08$  min; MS (EI)  $m/z = 260$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.92 (s, 1H).

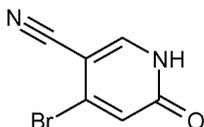
[1442]

[1443]

실시예 18.1B

[1444]

4-브로모-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르보니트릴



[1445]

[1446]

4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-카르보니트릴 4.5 g (순도 90%, 15.6 mmol) 및 20 당량의 피리디늄 히드로브로마이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 추가 정제 없이 추가로 반응시켰다. 수율: 유사한 아이오딘 화합물 11%를 함유하는 혼합물로서의 표제 화합물 1.99 g (순도 77%, 이론치의 49%).

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.48$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>

[1447]

[1448]

실시예 18.1C

[1449]

2-(4-브로모-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체)



[1450]

[1451]

4-브로모-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 1.0 g (순도 77%, 3.87 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 35-45°C에서 반응시켰다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 시클로헥

산/디클로로메탄으로 연화처리하고, 고체를 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 수율: 648 mg (순도 66%, 이론치의 41%)

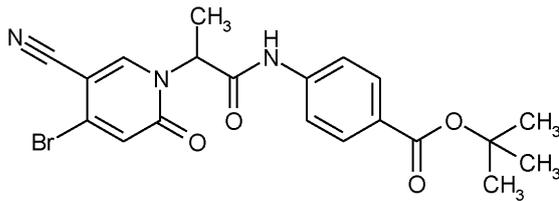
[1452] 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (레프로스일 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 110 mg (순도 91%, 이론치의 10%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.58$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 271$  (M+H)<sup>+</sup>

[1453]

[1454] 실시예 18.1D

[1455] tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1456]

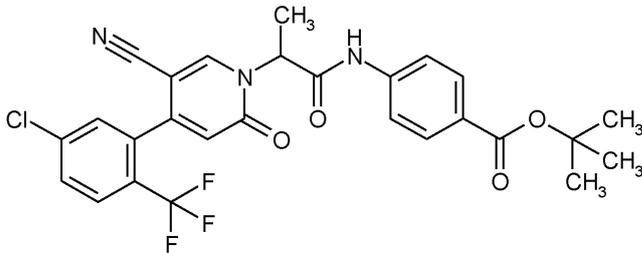
[1457] 2-(4-브로모-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체) 750 mg (순도 70%, 1.94 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 704 mg (순도 70%, 이론치의 57%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.12$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 444$  (M-H)<sup>-</sup>

[1458]

[1459] 실시예 18.1E

[1460] tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1461]

[1462] [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 127 mg (순도 70%, 0.2 mmol) 및 5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐보론산 54 mg (0.24 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 물로 연화처리하고, 고체를 여과하고, 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 추가로 정제하였다. 수율: 124 mg (정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.28$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

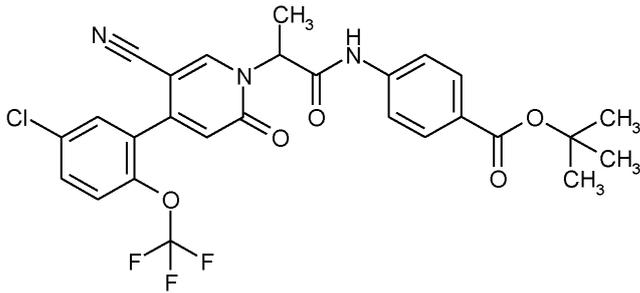
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.84 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 1.76 (d, 3H), 1.54 (s, 9H).

[1463]

[1464] 실시예 18.2A

[1465] tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)

[1466] 노]벤조에이트 (라세미체)



[1466]

[1467]

[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 127 mg (순도 70%, 0.2 mmol) 및 5-클로로-2-트리플루오로메톡시페닐보론산 58 mg (0.24 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 107 mg (순도 94%, 이론치의 89%)

[1468]

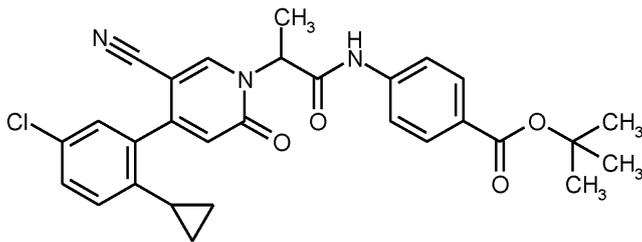
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

[1469]

실시예 18.3A

[1470]

tert-부틸 4-([2-(4-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1471]

[1472]

[1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 127 mg (순도 70%, 0.2 mmol) 및 2-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 67 mg (0.24 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 66 mg (이론치의 62%)

[1473]

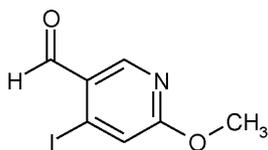
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.28$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 518$  (M+H)<sup>+</sup>

[1474]

실시예 19.1A

[1475]

4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-카르보알데히드



[1476]

[1477]

-78°C에서, n-부틸리튬 25.1 ml (40.1 mmol, 1.1 당량)를 THF 135 ml 중 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 5.7 ml (43.8 mmol, 1.2 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하고, 6-메톡시피리딘-3-카르보알데히드 5.0 g (36.5 mmol)을 첨가하였다. -78°C에서 45분 후, 추가의 n-부틸리튬 45.6 ml (72.9 mmol, 2.0 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 온도가 -40°C로 상승되도록 하고, 혼합물을 -40°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, -78°C도 다시 냉각시키고, THF 90 ml 중 아이오딘 18.5 g (72.9 mmol)의 용액을 50분

의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 온도를 -78℃에서 추가로 4시간 동안 유지한 다음, 천천히 실온으로 밤새 상승되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화나트륨 용액 300 ml에 붓고, 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴과 함께 교반하고, 여과하고, 침전물을 HV 하에 건조시켰다. 수율: 647 mg (순도 91%, 이론치의 6%)

[1478] 모액으로부터의 추가의 침전물을 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 1050 mg (순도 70%, 이론치의 8%)

[1479] 합한 모액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 추가로 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 1188 mg (순도 75%, 이론치의 9%)

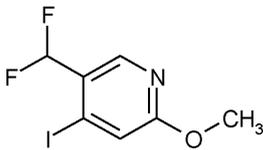
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 264$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

[1480]

[1481] 실시예 19.1B

[1482] 5-(디플루오로메틸)-4-아이오도-2-메톡시피리딘



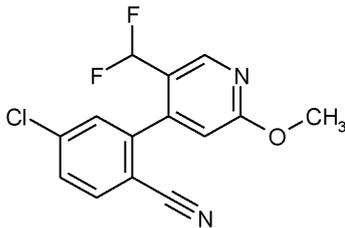
[1483]

[1484] 0℃에서, 디에틸아미노황 트리플루오라이드 0.7 ml (5.1 mmol, 1.5 당량)를 30 ml 디클로로메탄 중 4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-카르보알데히드 1.0 g (순도 91%, 3.46 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이산화탄소의 발생이 더 이상 관찰가능하지 않을 때까지 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액에 적가하였다. 에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 간단히 (!) 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 616 mg (순도 83%, 이론치의 52%)

[1485] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.04$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>

[1486] 실시예 19.1C

[1487] 4-클로로-2-[5-(디플루오로메틸)-2-메톡시피리딘-4-일]벤조니트릴



[1488]

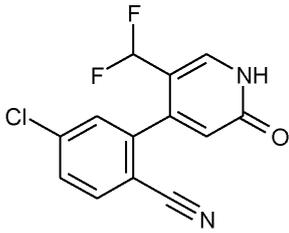
[1489] [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 5-(디플루오로메틸)-4-아이오도-2-메톡시피리딘 616 mg (순도 83%, 1.79 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 325 mg (1.79 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 223 mg (이론치의 42%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 295$  (M+H)<sup>+</sup>

[1490]

[1491] 실시예 19.1D

[1492] 4-클로로-2-[5-(디플루오로메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴



[1493]

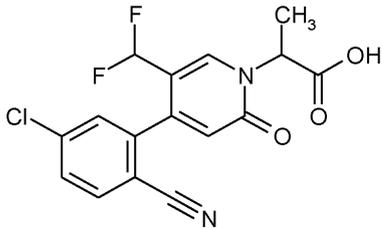
[1494] 4-클로로-2-[5-(디플루오로메틸)-2-메톡시피리딘-4-일]벤조니트릴 216 mg (0.73 mmol) 및 피리디늄 히드로브로마이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 215 mg (순도 64%, 이론치의 67%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

[1495]

[1496] 실시예 19.1E

[1497] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1498]

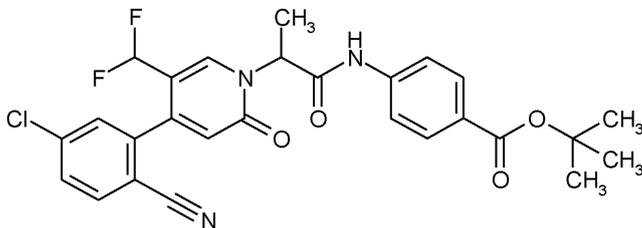
[1499] 4-클로로-2-[5-(디플루오로메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴 215 mg (순도 64%, 0.5 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 50°C에서 반응시켰다. 수율: 조 생성물 256 mg (순도 64%, 이론치의 95%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

[1500]

[1501] 실시예 19.1F

[1502] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1503]

[1504] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 65 mg (순도 88%, 0.16 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 65 mg (이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.74 (m, 4H), 6.85 (br. t, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.74 (d, 3H), 1.55 (s, 9H).

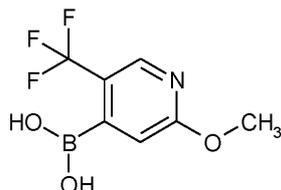
[1505]

[1506]

실시예 20.1A

[1507]

2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일보론산



[1508]

[1509]

2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘 10 g (56.5 mmol)을 일반적 방법 1A에 따라 반응시켰다. 수율: 4.4 g (이론치의 34%)

[1510]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.63 (br. s, 2H), 8.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

[1511]

실시예 20.1B

[1512]

4-클로로-2-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]벤조니트릴



[1513]

[1514]

[1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일보론산 1.0 g (4.4 mmol) 및 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 0.95 g (4.4 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 351 mg (순도 71%, 이론치의 18%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 313$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.76 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

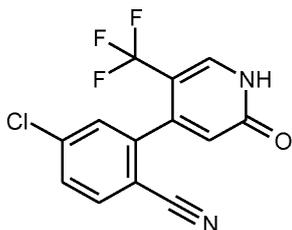
[1515]

[1516]

실시예 20.1C

[1517]

4-클로로-2-[2-옥소-5-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴



[1518]

[1519] 4-클로로-2-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]벤조니트릴 450 mg (순도 71%, 1.02 mmol) 및 20 당량의 피리디늄 히드록로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수성 후처리 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 456 mg (순도 86%, 정량적)

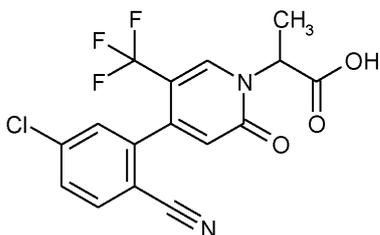
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 299$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.58 (br. s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H).

[1520]

[1521] 실시예 20.1D

[1522] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1523]

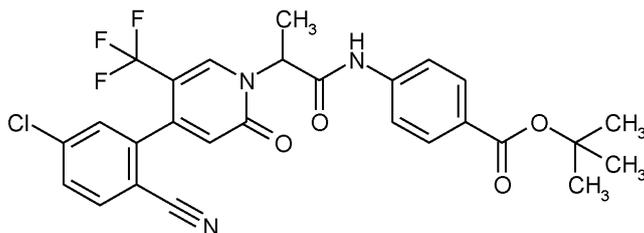
[1524] 4-클로로-2-[2-옥소-5-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴 456 mg (순도 86%, 1.31 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 50°C에서 반응시켰다. 수율: 515 mg (순도 51%, 이론치의 54%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 371$  (M+H)<sup>+</sup>

[1525]

[1526] 실시예 20.1E

[1527] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1528]

[1529] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 515 mg (순도 51%, 0.71 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 251 mg (순도 79%, 이론치의 51%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.30$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

[1530]

[1531] 실시예 21.1A

[1532] 2,5-디메톡시피리딘-4-일보론산



[1533]

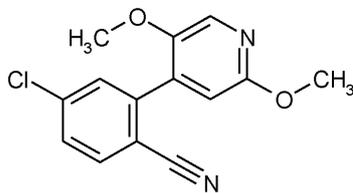
[1534] 2,5-디메톡시피리딘 11.53 g (82.9 mmol)을 일반적 방법 1A에 따라 반응시켰다. 목적 생성물을 수성 상의 산성화 하에 침전시켰다. 수율: 9.53 g (이론치의 61%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.47$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 184$  (M+H)<sup>+</sup>

[1535]

[1536] 실시예 21.1B

[1537] 4-클로로-2-(2,5-디메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴



[1538]

[1539] [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 2,5-디메톡시피리딘-4-일보론산 7.87 g (순도 95%, 40.86 mmol) 및 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 8.85 g (40.86 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 6.23 g (순도 92%, 이론치의 51%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 275$  (M+H)<sup>+</sup>

[1540]

[1541] 실시예 21.1C

[1542] 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴



[1543]

[1544] 4-클로로-2-(2,5-디메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴 (순도 92%, 24.21 mmol) 7.23 g 및 피리디늄 히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 6.66 g (순도 91%, 이론치의 96%)

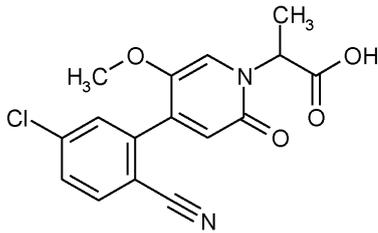
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.76$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 261$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.45 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.29 (br. s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.64 (s, 3H).

[1545]

[1546] 실시예 21.1D

[1547] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[1548]

[1549] 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 599 mg (순도 87%, 2.00 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 90℃에서 반응시켰다. 수율: 716 mg (순도 68%, 이론치의 73%)

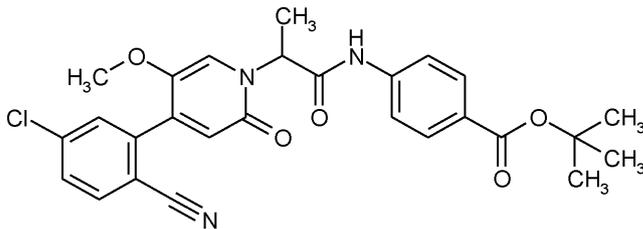
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 333$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (q, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.61 (d, 3H).

[1550]

[1551] 실시예 21.1E

[1552] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1553]

[1554] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 1.53 g (순도 73%, 3.35 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.52 g (순도 93%, 이론치의 83%)

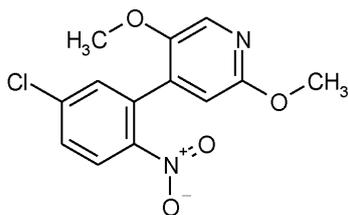
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.72 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.74 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.74 (d, 3H), 1.54 (s, 9H).

[1555]

[1556] 실시예 21.2A

[1557] 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-2,5-디메톡시피리딘



[1558]

[1559] XPhos 전축매의 존재 하에 2,5-디메톡시피리딘-4-일보론산 215 mg (순도 85%, 1.0 mmol) 및 2-브로모-4-클로로

-1-니트로벤젠 236 mg (1.0 mmol)을 일반적 방법 2B에 따라 반응시켰다. 수율: 124 mg (순도 93%, 이론치의 39%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t = 3.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 295$  (M+H)<sup>+</sup>

실시예 21.2B

4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메톡시피리딘-2(1H)-온

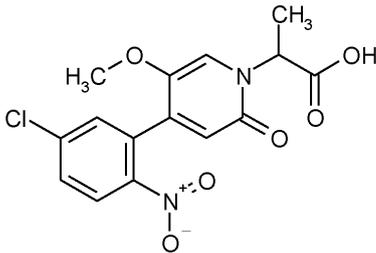


4-(5-클로로-2-니트로페닐)-2,5-디메톡시피리딘 124 mg (순도 93%, 0.39 mmol) 및 피리디늄 히드로클로라이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 115 mg (순도 85%, 이론치의 89%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.74$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

실시예 21.2C

2-[4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)

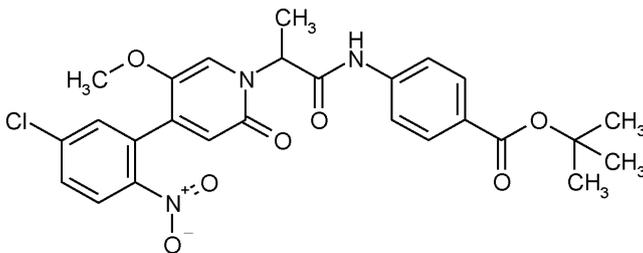


4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메톡시피리딘-2(1H)-온 115 mg (순도 85%, 0.35 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 50°C에서 반응시켰다. 수율: 43 mg (이론치의 35%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

실시예 21.2D

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



아르곤 하에 및 실온에서, tert-부틸 4-아미노벤조에이트 25 mg (0.13 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 44  $\mu$ l (0.26 mmol) 및 T3P (DMF 중 50% 농도, 0.13 mmol) 74  $\mu$ l를 DMF 2 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메

톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 30 mg (0.09 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트 니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 32 mg (이론치의 71%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

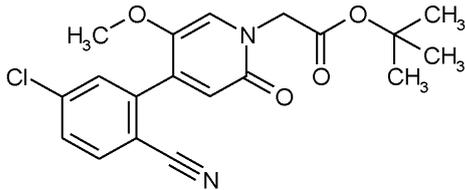
[1575]

[1576]

실시예 22.1A

[1577]

tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트



[1578]

[1579]

4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 516 mg (순도 91%, 1.8 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 브로모아세테이트를 일반적 방법 4B에 따라 100°C에서 반응시켰다. 수율: 464 mg (이론치의 68%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

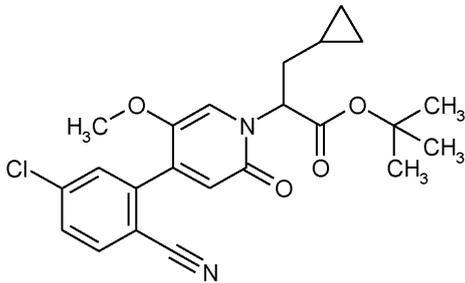
[1580]

[1581]

실시예 22.1B

[1582]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판오에이트 (라세미체)



[1583]

[1584]

tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 464 mg (1.24 mmol) 및 (아이오도메틸)시클로프로판 293 mg (1.61 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 379 mg (이론치의 71%)

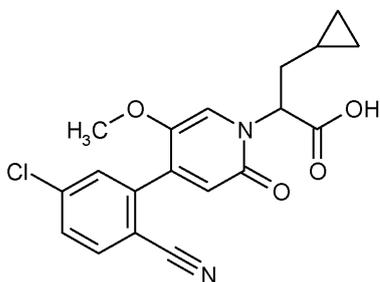
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.18$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

[1585]

[1586]

실시예 22.1C

[1587] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판오에이트 (라세미체)



[1588]

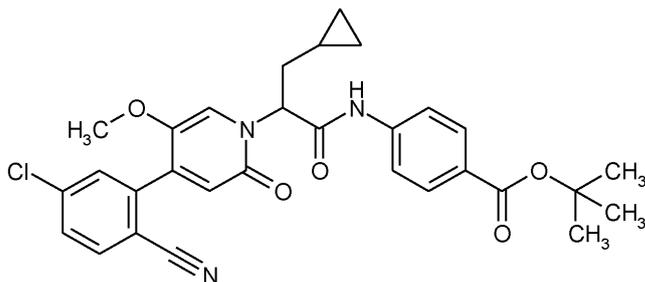
[1589] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판오에이트 (라세미체) 378 mg (0.88 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 20 당량의 TFA로 가수분해하였다. 수율: 420 mg (순도 92%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

[1590]

[1591] 실시예 22.1D

[1592] tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1593]

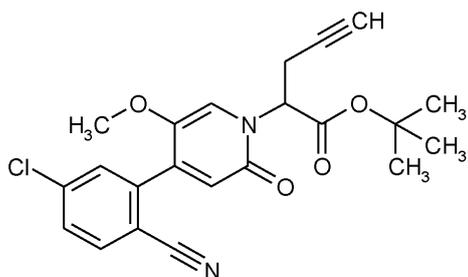
[1594] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로판산 (라세미체) 420 mg (순도 92%, 1.04 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 348 mg (이론치의 61%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

[1595]

[1596] 실시예 23.1A

[1597] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-이노에이트 (라세미체)



[1598]

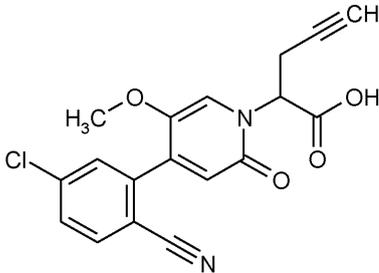
[1599] tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 309 mg (0.8 mmol) 및 3-

브로모프로프-1-인 155 mg (1.04 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 288 mg (이론치의 87%)

[1600] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>

[1601] 실시예 23.1B

[1602] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-인산 (라세미체)



[1603]

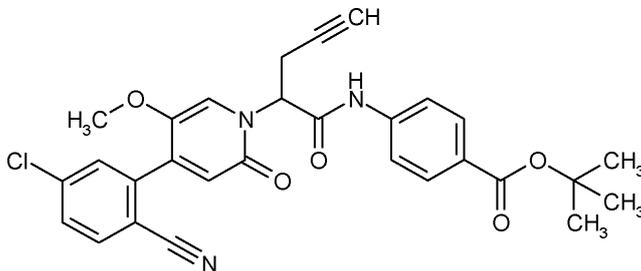
[1604] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-이노에이트 (라세미체) 288 mg (0.7 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 295 mg (순도 85%, 정량적)

[1605] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 357$  (M+H)<sup>+</sup>

[1606]

[1607] 실시예 23.1C

[1607] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-이노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1608]

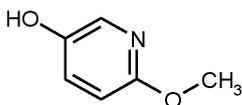
[1609] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-인산 (라세미체) 295 mg (순도 85%, 0.70 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 91 mg (이론치의 24%)

[1610] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>

[1611]

[1611] 실시예 24.1A

[1612] 6-메톡시피리딘-3-올



[1613]

[1614] 실온에서, 6-메톡시피리딘-3-일보론산 50 g (327 mmol)을 디클로로메탄 500 ml 중 N-메틸모르폴린 N-옥시드 46.0 g (392 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응이 완결될 때까지 추가의 N-메틸모르폴린 N-옥시드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 크로

마토그래피 (실리카 겔 60, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 32.9 g (이론치의 80%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.37$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 126$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.27 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.74 (s, 3H).

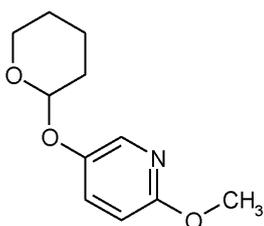
[1615]

[1616]

실시예 24.1B

[1617]

2-메톡시-5-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)피리딘



[1618]

[1619]

3,4-디히드로-2H-피란 10.1 g (119.9 mmol, 1.5 당량) 및 4-톨루엔술폰산 1.4 g (8.0 mmol, 0.1 당량)을 디클로로메탄 150 ml 중 6-메톡시피리딘-3-올 10.0 g (79.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 물/디클로로메탄의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 17.3 g (이론치의 100%)

[1620]

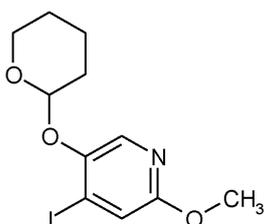
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 210$  (M+H)<sup>+</sup>

[1621]

실시예 24.1C

[1622]

4-아이오도-2-메톡시-5-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)피리딘



[1623]

[1624]

-78°C에서, 1,2-비스(디메틸아미노)에탄 13.6 ml (90.1 mmol, 1.2 당량) 및 n-부틸리튬 54.0 ml (86.4 mmol, 1.15 당량)를 THF 250 ml 중 2-메톡시-5-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)피리딘 16.2 g (75.1 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 아이오딘 24.8 g (97.6 mmol, 1.3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 티오황산나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 25.1 g (순도 82%, 이론치의 82%)

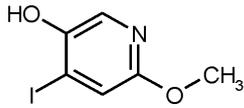
[1625]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.18$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 336$  (M+H)<sup>+</sup>

[1626]

실시예 24.1D

[1627] 4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-올



[1628]

[1629] 염산 50 ml (3 몰, 150 mmol)를 디옥산 50 ml 및 물 50 ml 중 4-아이오도-2-메톡시-5-(테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)피리딘 25.1 g (순도 82%, 61.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 침전물을 물로 행구고, 고진공 하에 건조시켰다. 수율: 13.5 g (순도 93%, 이론치의 81%)

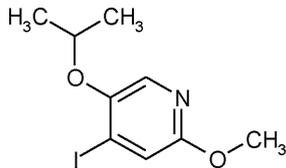
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.76$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.70 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.74 (s, 3H).

[1630]

[1631] 실시예 24.1E

[1632] 4-아이오도-5-이소프로폭시-2-메톡시피리딘



[1633]

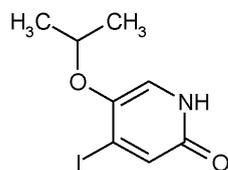
[1634] 0°C에서, 2-아이오도프로판 758 mg (4.5 mmol) 및 탄산칼륨 948 mg (6.9 mmol, 2 당량)을 아세톤 15 ml 중 4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-올 861 mg (3.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수율: 741 mg (이론치의 73%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 294$  (M+H)<sup>+</sup>

[1635]

[1636] 실시예 24.1F

[1637] 4-아이오도-5-이소프로폭시피리딘-2(1H)-온



[1638]

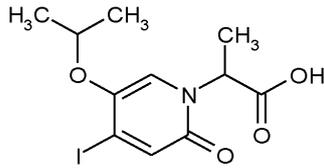
[1639] 4-아이오도-2-메톡시-5-(프로판-2-일옥시)피리딘 741 mg (2.53 mmol) 및 20 당량의 피리디늄 히드로브로마이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 아이오딘 화합물 24.1F 및 유사한 브로민 화합물의 혼합물 (1.4:1) 413 mg (순도 92%)

LC/MS [방법 1]: 브로민 화합물:  $R_t = 0.71$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 232$  (M+H)<sup>+</sup>; 아이오딘 화합물:  $R_t = 0.74$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>

[1640]

[1641] 실시예 24.1G

[1642] 2-(4-아이오도-5-이소프로폭시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체)



[1643]

[1644] 4-아이오도-5-(프로판-2-일옥시)피리딘-2(1H)-온 및 유사한 브로민 화합물의 혼합물 (1.4:1) 414 mg (순도 92%)을 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)과 일반적 방법 4A에 따라 50℃에서 반응시켰다. 수율: 아이오딘 화합물 24.1G 및 유사한 브로민 화합물의 혼합물 (1.6:1) 771 mg (순도 90%)

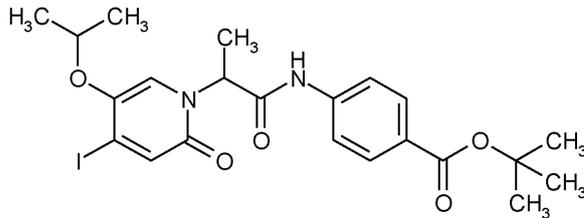
LC/MS [방법 1]: 브로민 화합물:  $R_t = 0.78$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 304$  (M+H)<sup>+</sup>; 아이오딘

화합물:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H)<sup>+</sup>

[1645]

[1646] 실시예 24.1H

[1647] tert-부틸 4-([2-(4-아이오도-5-이소프로폭시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1648]

[1649] 2-[4-아이오도-2-옥소-5-(프로판-2-일옥시)피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 및 유사한 브로민 화합물의 혼합물 (1.6:1) 771 mg (순도 90%)을 1.2 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트와 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 아이오딘 화합물 24.1H 및 유사한 브로민 화합물의 혼합물 (3:1) 100 mg

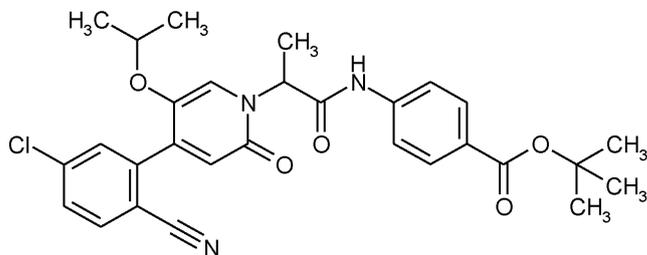
LC/MS [방법 1]: 브로민 화합물:  $R_t = 1.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 479$  (M+H)<sup>+</sup>; 아이오딘

화합물:  $R_t = 1.24$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 527$  (M+H)<sup>+</sup>

[1650]

[1651] 실시예 24.1I

[1652] tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-이소프로폭시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1653]

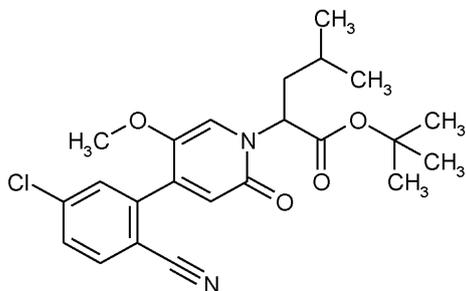
[1654] [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 tert-부틸 4-({2-[4-아이오도-2-옥소-5-(프로판-2-일옥시)피리딘-1(2H)-일]프로판노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 및 유사한 브로민 화합물의 혼합물 (3:1) 100 mg 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 41 mg (0.23 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 수율: 31 mg (이론치의 29%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.31$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>

[1655]

[1656] 실시예 25.1A

[1657] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노에이트 (라세미체)



[1658]

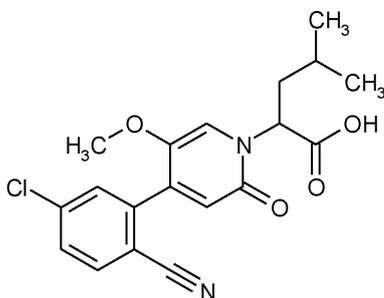
[1659] tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 309 mg (0.80 mmol) 및 이소부틸 아이오다이드 191 mg (1.04 mmol)을 일반적 방법 7A에 따라 반응시켰다. 수율: 생성물 178 mg (순도 92%, 이론치의 48%).

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

[1660]

[1661] 실시예 25.1B

[1662] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜탄산 (라세미체)



[1663]

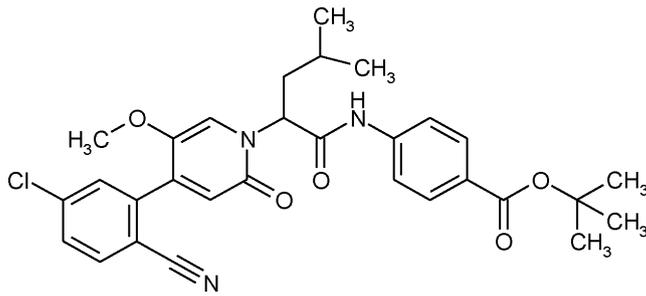
[1664] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜탄산 (라세미체) 178 mg (순도 92%, 0.38 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 165 mg (순도 85%, 이론치의 98%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

[1665]

[1666] 실시예 25.1C

[1667] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1668]

[1669]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜탄산 (라세미체) 166 mg (순도 85%, 0.38 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 127 mg (이론치의 60%)

[1670]

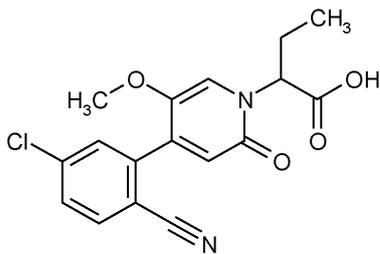
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>

[1671]

실시예 26.1A

[1672]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체)



[1673]

[1674]

4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 159 mg (순도 82%, 0.5 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모부탄산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 50°C에서 반응시켰다. 수율: 55 mg (이론치의 32%)

[1675]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.85$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

[1676]

대안적 합성:

[1677]

아르곤 하에 및 실온에서, 트리플루오로아세트산 7.8 ml (101.8 mmol, 10 당량)를 디클로로메탄 40 ml 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노에이트 (라세미체) 4.1 g (10.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 추가의 트리플루오로아세트산 7.8 ml (101.8 mmol, 10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 각 경우에 디클로로메탄으로 3회 및 톨루엔으로 1회 공동-증발시키고, 감압 하에 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 100 ml에 녹이고, 매우 희석된 수성 중탄산나트륨 용액 (여기서 세척하는 물의 pH는 pH 3-4를 초과하지 말아야 하며, 이는 그렇지 않은 경우에 생성물이 물에 매우 가용성이기 때문임)으로 반복적으로 세척하였다. 유기 상을 후속적으로 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르로 연화처리하고, 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 2회 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 2.9 g (이론치의 83%)

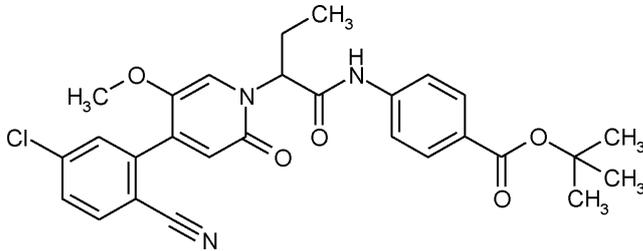
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.97 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.09 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

[1678]

[1679] 실시예 26.1B

[1680] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1681]

[1682] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 55 mg (0.16 mmol) 및 1.1 당량의 tert-부틸 4-아미노벤조에이트를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 68 mg (이론치의 82%)

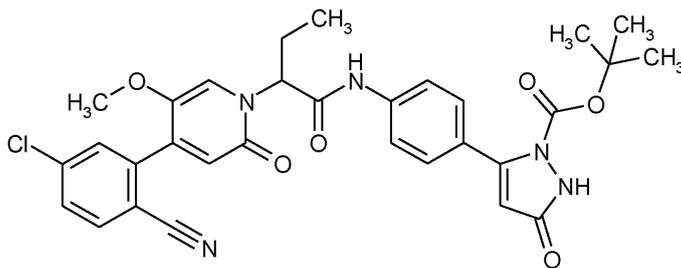
[1683]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>

[1684]

실시예 26.2A

[1685] tert-부틸 5-[4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[1686]

[1687] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 tert-부틸 5-(4-아미노페닐)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 84 mg (순도 90%, 0.28 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프토실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 17 mg (순도 70%, 이론치의 8%)

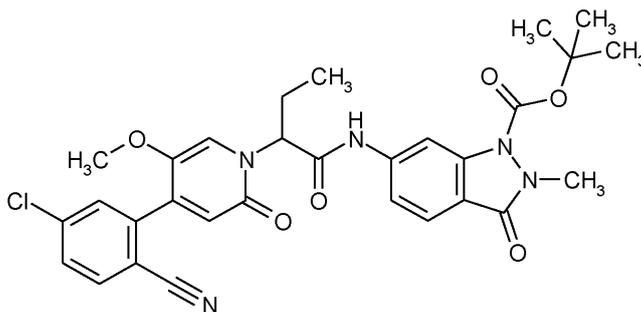
[1688]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.13$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1689]

실시예 26.3A

[1690] tert-부틸 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[1691]

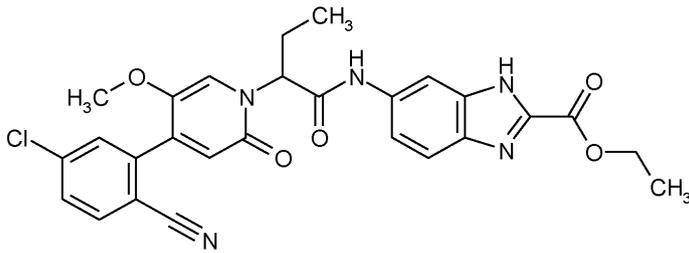
[1692] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 74 mg (0.27 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 112 mg (이론치의 77%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1693]

[1694] 실시예 26.4A

[1695] 에틸 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 (라세미체)



[1696]

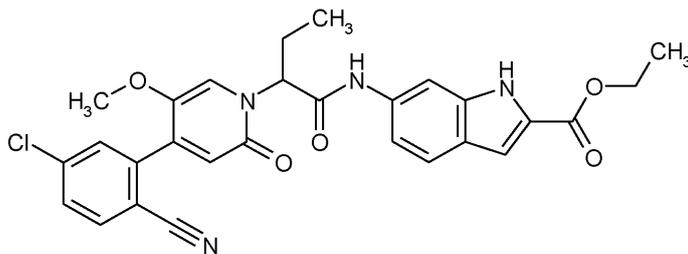
[1697] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 에틸 6-아미노-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 56 mg (0.28 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 아세트니트릴/물 + 0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 86 mg (이론치의 64%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 534$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1698]

[1699] 실시예 26.5A

[1700] 에틸 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체)



[1701]

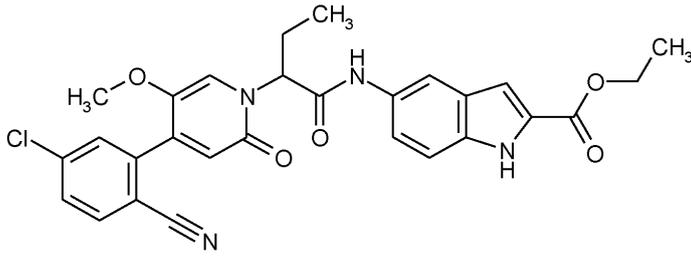
[1702] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 에틸 6-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트 56 mg (0.28 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 75 mg (이론치의 55%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 533$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1703]

[1704] 실시예 26.6A

[1705] 에틸 5-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체)



[1706]

[1707]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 에틸 5-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트 56 mg (0.28 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프토실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 94 mg (이론치의 70%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 533$  (M+H)<sup>+</sup>.

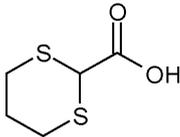
[1708]

[1709]

실시예 27.1A

[1710]

1,3-디티안-2-카르복실산



[1711]

[1712]

글리옥살산 1수화물 9.20 g (100 mmol), 1,3-프로판디티올 11.1 ml (110 mmol) 및 파라-톨루엔술폰산 1.72 g (10.0 mmol)을 톨루엔 200 ml 중에서 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 100 ml로 3회 추출하였다. 합한 수성 상을 디에틸 에테르 200 ml로 세척하고, 수성 염산 (6N)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 200 ml로 4회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 8.0 g (이론치의 47%)

LC/MS [방법 4]:  $R_t = 0.78$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 163$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (br. s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 2H).

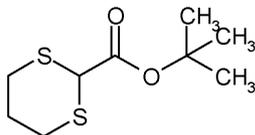
[1713]

[1714]

실시예 27.1B

[1715]

tert-부틸 1,3-디티안-2-카르복실레이트



[1716]

[1717]

한 번에 조금씩, di-tert-부틸 디카르보네이트 10.5 g (48.2 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 1.68 g (13.8 mmol)을 THF/tert-부탄올 (1:1) 28 ml 중 1,3-디티안-2-카르복실산 7.54 mmol (45.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트 150 ml로 희석하였다. 유기 상을 포화 수성 염화암모늄 용액 100 ml, 물 100 ml 및 포화 수성 염화나트륨 용액 100 ml로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다. 수율: 6.79 g (이론치의 66%)

LC/MS [방법 4]:  $R_t = 2.28$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 221$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.50 (s, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

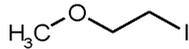
[1718]

[1719]

실시예 27.1C

[1720]

1-아이오도-2-메톡시에탄



[1721]

[1722]

1-브로모-2-메톡시에탄 10.4 g (75.0 mmol) 및 아이오딘화나트륨 13.5 g (90.0 mmol)을 아세톤 75 ml 중에서 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 25°C 및 220 mbar에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 100 ml에 녹였다. 유기 상을 물 50 ml로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 12.5 g (이론치의 90%)

GC/MS [방법 9]:  $R_t = 1.56$  min; MS:  $m/z = 186$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.66 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (t, 2H).

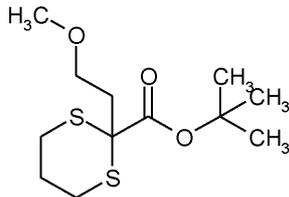
[1723]

[1724]

실시예 27.1D

[1725]

tert-부틸 2-(2-메톡시에틸)-1,3-디티안-2-카르복실레이트



[1726]

[1727]

tert-부틸 1,3-디티안-2-카르복실레이트 10.2 g (46.1 mmol) 및 1-아이오도-2-메톡시에탄 12.0 g (64.5 mmol)을 먼저 디메틸포름아미드 127 ml 중에서 충전하고, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포타슘 tert-부톡사이드 6.21 g (55.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 및 포화 수성 염화암모늄 용액의 1:2 혼합물 1.5 l에 첨가하고, 디에틸 에테르 300 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 11.1 g (이론치의 87%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 177$  (M-COO-tert-부틸)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.46 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

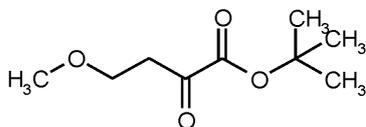
[1728]

[1729]

실시예 27.1E

[1730]

tert-부틸 4-메톡시-2-옥소부타노에이트



[1731]

[1732]

아세톤 365 ml 및 물 18 ml 중 tert-부틸 2-(2-메톡시에틸)-1,3-디티안-2-카르복실레이트 10.6 g (38.1 mmol)

의 용액을 -18℃로 냉각시킨, 아세톤 365 ml 및 물 18 ml 중 N-브로모숙신이미드 54.2 g (305 mmol)의 용액에 내부 온도가 -5℃를 초과하지 않도록 적가하였다. 첨가가 종결된 후, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반한 다음, 반응을 아황산나트륨 용액 (1N) 630 ml를 사용하여 종결시켰다. n-헵탄 420 ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트 315 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 25℃ 및 75 mbar에서 제거하였다. 생성된 현탁액을 n-헵산 100 ml와 함께 교반하고, 침전물을 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 목적 화합물을 수득하였다. 수율: 5.28 g (이론치의 59%)

GC/MS [방법 9]:  $R_t = 3.20$  min; MS:  $m/z = 188$  ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.70 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.04 (t, 2H), 1.55 (s, 9H).

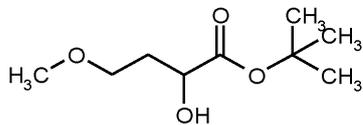
[1733]

[1734]

실시예 27.1F

[1735]

tert-부틸 2-히드록시-4-메톡시부타노에이트 (라세미체)



[1736]

[1737]

0℃에서, 수소화붕소나트륨 1.05 g (27.6 mmol)을 메탄올 68.5 ml 중 tert-부틸 4-메톡시-2-옥소부타노에이트 5.20 g (27.6 mmol)의 용액에 한 번에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 5분 동안 교반하고, 물 5 ml를 첨가하고, pH를 수성 염산 (1N)을 사용하여 6으로 조정하였다. 메탄올을 감압 하에 30℃에서 제거하고, 남은 수성 상을 디에틸 에테르 50 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 (25℃, 70 mbar) 하에 제거하였다. 수율: 4.48 g (이론치의 77%)

GC/MS [방법 9]:  $R_t = 3.07$  min; MS:  $m/z = 190$  ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.19-4.15 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

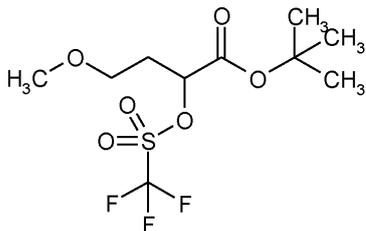
[1738]

[1739]

실시예 27.1G

[1740]

tert-부틸 4-메톡시-2-[[[트리플루오로메틸]술포닐]옥시]부타노에이트 (라세미체)



[1741]

[1742]

디클로로메탄 158 ml 및 루티딘 2.89 ml (24.8 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 4.20 ml (24.8 mmol) 중 tert-부틸 2-히드록시-4-메톡시부타노에이트 (라세미체) 3.15 g (16.6 mmol)을 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 수율: 4.44 g (이론치의 83%)

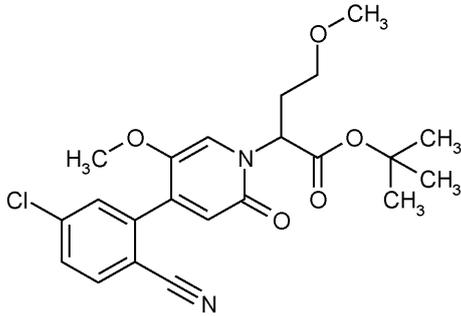
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.18 (dd, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

[1743]

[1744]

실시예 27.1H

[1745] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노에이트 (라세미체)



[1746]

[1747] 한 번에 조금씩, 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) 405 mg (10.1 mmol)을 테트라히드로푸란 70 ml 중 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 2.4 g (9.2 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. THF 20 ml 중 용액으로서의 tert-부틸 4-메톡시-2-[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시부타노에이트 (라세미체) 4.45 g (13.8 mmol)을 생성된 반응 용액에 신속하게 적가하고, 첨가가 종결된 후, 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 염화암모늄 용액 150 ml 및 메틸 tert-부틸 에테르 150 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 메틸 tert-부틸 에테르 130 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 실리카 카트리지, 85 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 1.73 g (이론치의 43%)

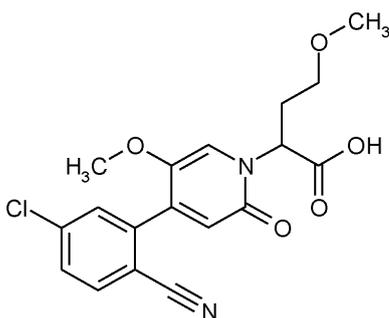
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1748]

[1749] 실시예 27.11

[1750] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체)



[1751]

[1752] 디클로로메탄 46 ml 및 TFA 13.3 ml (172 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 1.99 g (4.60 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.58 g (이론치의 91%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.82$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 374$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.13 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H).

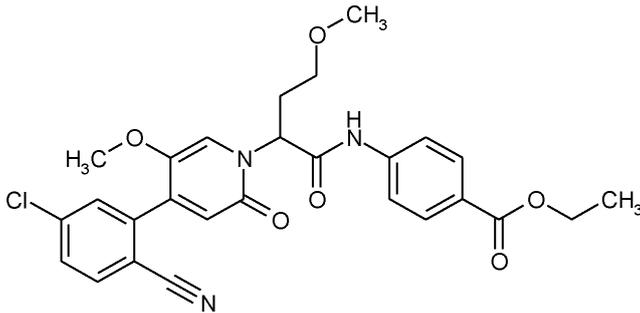
[1753]

[1754]

실시예 27.1J

[1755]

에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1756]

[1757]

디메틸포름아미드 39 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 1.50 g (3.98 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 658 mg (3.98 mmol), Oxima 566 mg (3.98 mmol) 및 DIC 620  $\mu$ l (3.98 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 1.87 g (이론치의 85%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.76 (t, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).

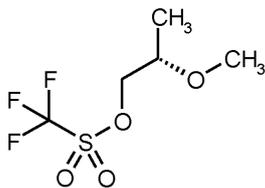
[1758]

[1759]

실시예 28.1A

[1760]

(2S)-2-메톡시프로필트리플루오로메탄술포네이트



[1761]

[1762]

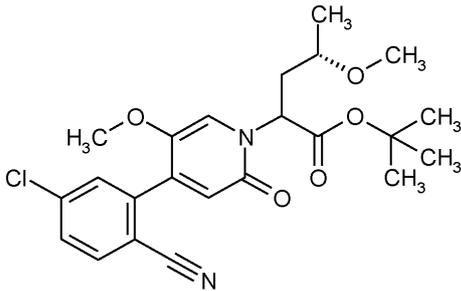
2,6-디메틸피리딘 917  $\mu$ l (7.87 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 (S)-(+)-2-메톡시프로판올 645 mg (7.16 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 1.27 ml (7.52 mmol, 1.05 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

[1763]

실시예 28.1B

[1764]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리메톡시-4-O-메틸-L-글리세로-펜토네이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1765]

[1766]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.27 ml (1.27 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 450 mg (1.15 mmol) 및 (2S)-2-메톡시프로필 트리플루오로메탄술포네이트 384 mg (1.73 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 375 mg (이론치의 73%)

[1767]

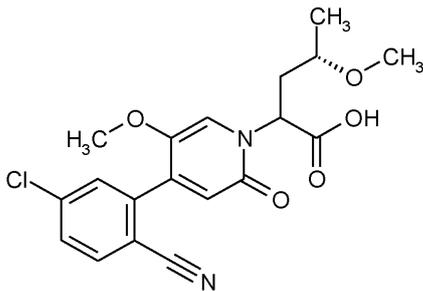
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1768]

실시예 28.1C

[1769]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리메톡시-4-O-메틸-L-글리세로-펜톤산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1770]

[1771]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리메톡시-4-O-메틸-L-글리세로-펜토에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 375 mg (0.84 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 391 mg (순도 92%, 정량적)

LC/MS [방법 2]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 2.28$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 2.36$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1772]

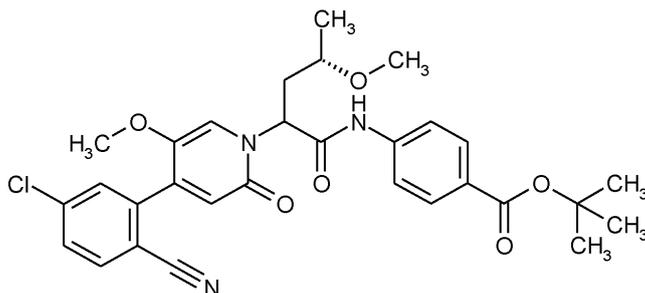
[1773]

실시예 28.1D

[1774]

tert-부틸

4-((4S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1775]

[1776] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리데옥시-4-O-메틸-L-글리세로-펜톤산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 391 mg (순도 92%, 0.92 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 196 mg (1.01 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 387 mg (이론치의 71%)

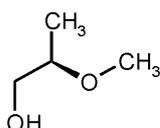
LC/MS [방법 1]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.24$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1777]

[1778] 실시예 29.1A

[1779] (2R)-2-메톡시프로판-1-올



[1780]

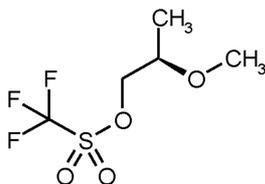
[1781] 아르곤 하에 및 0°C에서, 보란/디메틸 술피드 착물 858  $\mu$ l (8.39 mmol, 1.8 당량)에 디클로로메탄 10 ml 중 (R)-(+)-2-메톡시프로피온산 500 mg (4.66 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 수성 수산화나트륨 용액 (2M)을 적가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 (수조 <20°C, 압력 >300 mbar) 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 490 mg (정량적)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.55 (t, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.02 (d, 3H).

[1782]

[1783] 실시예 29.1B

[1784] (2R)-2-메톡시프로필 트리플루오로메탄술포네이트



[1785]

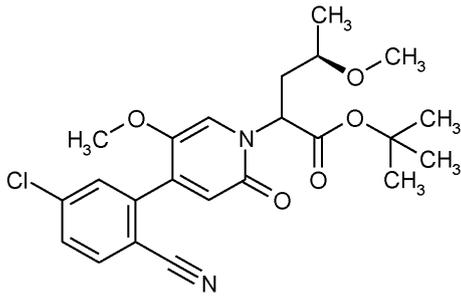
[1786] 트리에틸아민 834  $\mu$ l (5.98 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 (2R)-2-메톡시프로판-1-올 490 mg 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 1.01 ml (5.98 mmol, 1.1 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.39 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.09 (d, 3H).

[1787]

[1788] 실시예 29.1C

[1789] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리데옥시-4-O-메틸-D-글리세로-펜토네이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1790]

[1791]

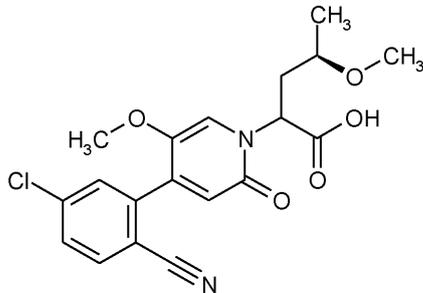
비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.36 ml (1.36 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.24 mmol) 및 (2R)-2-메톡시프로필 트리플루오로메탄술포네이트 861 mg (순도 80%, 3.1 mmol, 2.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 99 mg (이론치의 19%)

[1792]

실시예 29.1D

[1793]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리메톡시-4-O-메틸-D-글리세로-펜톤산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1794]

[1795]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리메톡시-4-O-메틸-D-글리세로-펜토네이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 99 mg (0.22 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 88 mg (순도 88%, 이론치의 91%)

LC/MS [방법 8]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.05$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1796]

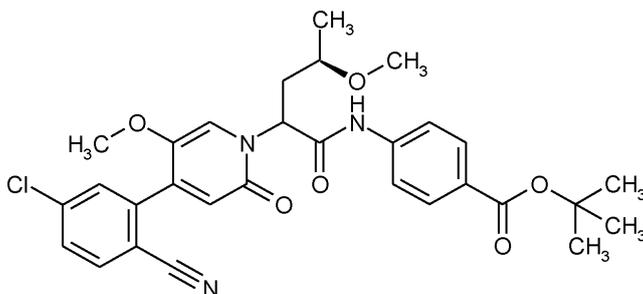
[1797]

실시예 29.1E

[1798]

tert-부틸

4-((4R)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1799]

[1800]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,3,5-트리메톡시-4-O-메틸-D-글리세로-펜톤산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 88 mg (순도 88%, 0.20 mmol) 및 tert-부틸

4-아미노벤조에이트 42 mg (0.22 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물 51 mg (이론치의 46%) 및 부분입체이성질체 1 26 mg (이론치의 23%).

LC/MS [방법 8]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.51$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 564$  (M-H);

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.52$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 564$  (M-H).

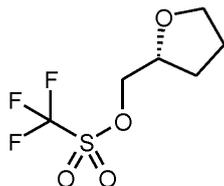
[1801]

실시예 30.1A

[1802]

[1803]

(2R)-테트라히드로푸란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[1804]

[1805]

2,6-디메틸피리딘 369  $\mu$ l (3.2 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 (2R)-테트라히드로푸란-2-일메탄올 300 mg (2.9 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 512  $\mu$ l (3.0 mmol, 1.05 당량)을 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

$^1$ H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.35 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.09 (dq, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 1H).

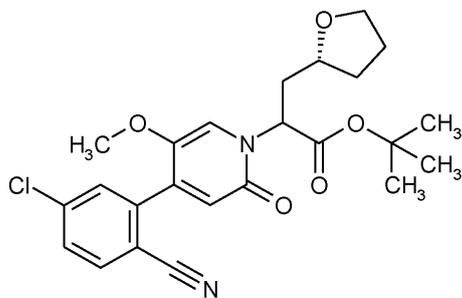
[1806]

[1807]

실시예 30.1B

[1808]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1809]

[1810]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.35 ml (1.35 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 450 mg (순도 94%, 1.1 mmol) 및 (2R)-테트라히드로푸란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 396 mg (1.7 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 625 mg (순도 76%, 이론치의 92%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 459$  (M+H) $^+$ .

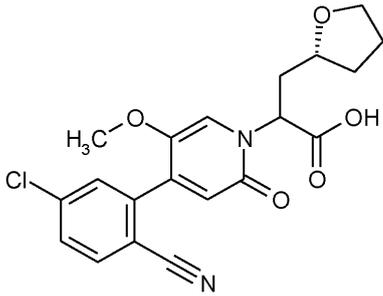
[1811]

[1812]

실시예 30.1C

[1813]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1814]

[1815]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 625 mg (순도 76%, 1.0 mmol) 을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 585 mg (순도 73%, 정량적)

LC/MS [방법 1]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 2.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 2.38$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

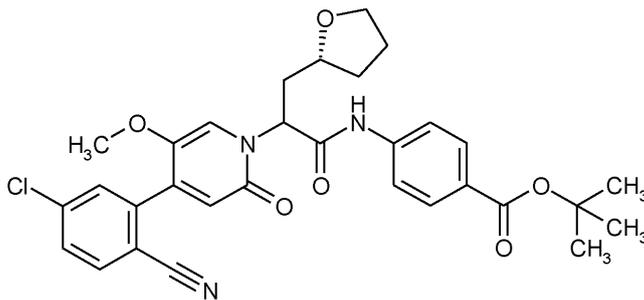
[1816]

[1817]

실시예 30.1D

[1818]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1819]

[1820]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 585 mg (순도 73%, 1.1 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 225 mg (1.2 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 327 mg (이론치의 53%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

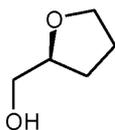
[1821]

[1822]

실시예 31.1A

[1823]

(2S)-테트라히드로푸란-2-일메탄올



[1824]

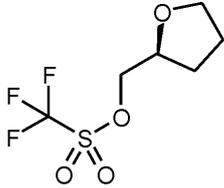
[1825]

아르곤 하에 및 0°C에서, 보란/디메틸 술피드 착물 3.3 ml (32.4 mmol, 1.8 당량)를 디클로로메탄 35 ml 중 (2S)-테트라히드로푸란-2-카르복실산 2.13 g (18.0 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 수성 수산화나트륨 용액 (2M)을 적가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 2.19 g (80%의

추정된 순도, 정량적)

[1826] 실시예 31.1B

[1827] (2S)-테트라히드로푸란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[1828]

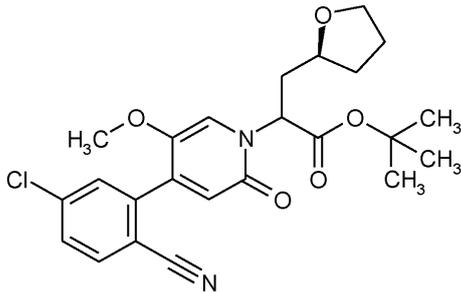
[1829] 2,6-디메틸피리딘 2.2 ml (18.9 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 (2S)-테트라히드로푸란-2-일메탄올 2.19 g (80%의 추정된 순도, 17.2 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 3.1 ml (18.0 mmol, 1.05 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.35 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.09 (dq, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 1H).

[1830]

[1831] 실시예 31.1C

[1832] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로판오에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



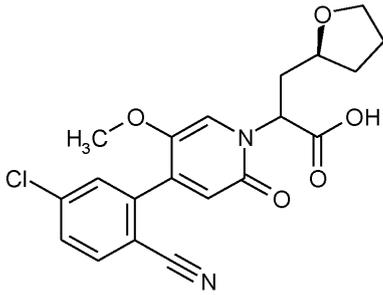
[1833]

[1834] 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 8.9 ml (8.9 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 3.0 g (순도 93%, 7.4 mmol) 및 (2S)-테트라히드로푸란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 3.5 g (추정된 순도 80%, 11.9 mmol, 1.6 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 1.7 g (이론치의 49%)

[1835] LC/MS [방법 8]: R<sub>t</sub> = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 403 (M-tert.-부틸+H)<sup>+</sup>.

[1836] 실시예 31.1D

[1837] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1838]

[1839]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 1.57 g (3.36 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 1.41 g (순도 92%, 이론치의 96%)

LC/MS [방법 8]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

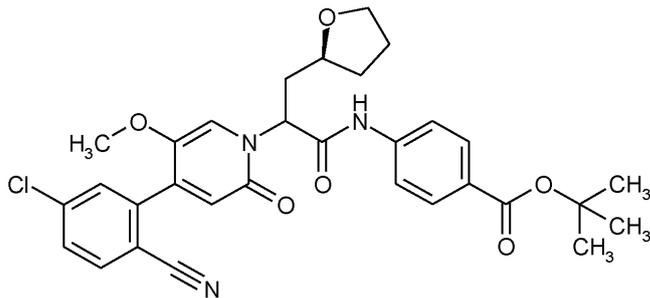
[1840]

[1841]

실시예 31.1E

[1842]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[1843]

[1844]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 1.54 g (순도 92%, 3.52 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 747 mg (3.87 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.61 g (이론치의 79%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

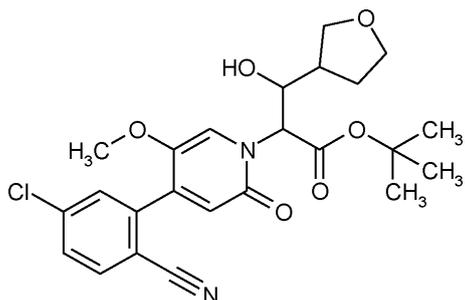
[1845]

[1846]

실시예 32.1A

[1847]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-히드록시-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노에이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[1848]

[1849]

-70℃에서, 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 6.94 ml (6.94 mmol, 1.3 당량)를 테트라히드로푸란 50 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 2.00 g (5.34 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 -70℃에서 10분 동안 교반하고, 테트라히드로푸란 4 ml 중 테트라히드로푸란-3-카르브알데히드 801 mg (8.00 mmol, 1.5 당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 가온하고, 반포화 수성 염화암모늄 용액 25 ml를 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (KP-SIL, 석유 에테르/에틸 아세테이트 33-75%)에 의해 정제하였다. 수율: 1.49 g (이론치의 56%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

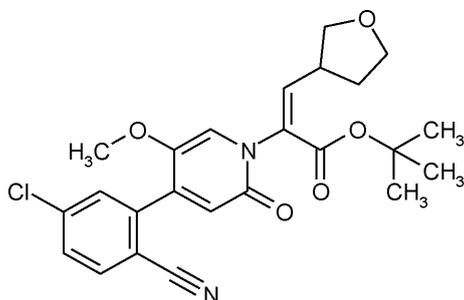
[1850]

[1851]

실시예 32.1B

[1852]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)아크릴레이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[1853]

[1854]

실온에서, 디에틸아미노황 트리플루오라이드 0.5 ml (3.8 mmol, 1.2 당량)에 디클로로메탄 48 ml 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-히드록시-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노에이트 (부분입체이성질체 혼합물) 1.55 mg (3.13 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하고, 디클로로메탄 50 ml 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 50 ml를 이어서 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 1.38 g (이론치의 93%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min/1.05 min; MS (ESIpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>/457 (M+H)<sup>+</sup>.

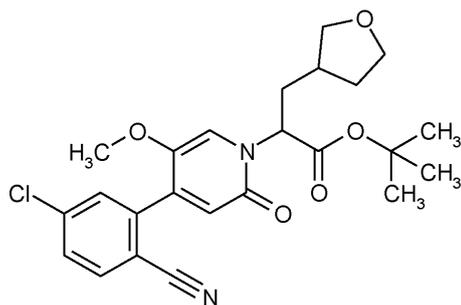
[1855]

[1856]

실시예 32.1C

[1857]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1858]

[1859]

실온에서, tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)아크릴레이트 (부분입체이성질체 혼합물) 1.38 g (2.90 mmol)을 "고온 스트라이커(Stryker)" 시약 용액 [B. A. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] 100 ml와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 4회, 조 생성물을 각 경우에 아세트니트릴 50 ml와 함께 교반하고, 경사분리하였다. 합한 유기 상을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PF-50SIHC, 석유 에테르/에틸 아세테이트 40-66%)에 의해 정제하였다. 수율: 930 mg (이론치의 70%)

[1860]

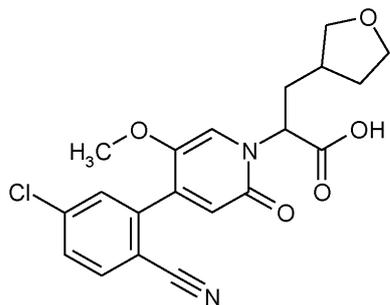
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1861]

실시예 32.1D

[1862]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로판산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1863]

[1864]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노에이트 930 mg (2.0 mmol) (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 974 mg (순도 94%, 정량적)

[1865]

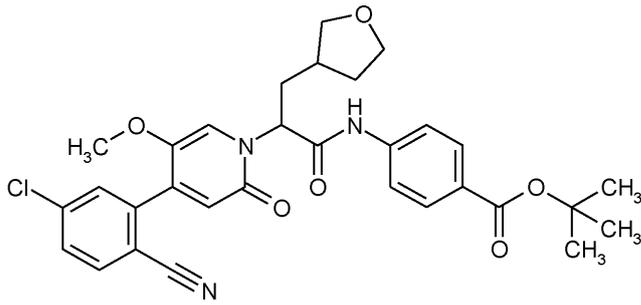
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.77$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1866]

실시예 32.1E

[1867]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1868]

[1869]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로판산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 900 mg (순도 94%, 2.1 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 446 mg (2.3 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 682 mg (순도 97%, 이론치의 54%) 및 113 mg (순도 92%, 이론치의 9%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

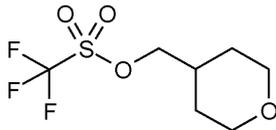
[1870]

[1871]

실시예 33.1A

[1872]

테트라히드로-2H-피란-4-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[1873]

[1874]

디클로로메탄 75 ml 중 테트라히드로-2H-피란-4-일메탄올 5.00 g (43.0 mmol) 및 루티딘 5.52 ml (47.3 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 7.65 ml (45.2 mmol)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 12.4 g (정량적)

GC/MS [방법 9]:  $R_t = 3.15$  min; MS:  $m/z = 248$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (d, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.41 (dt, 2H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H).

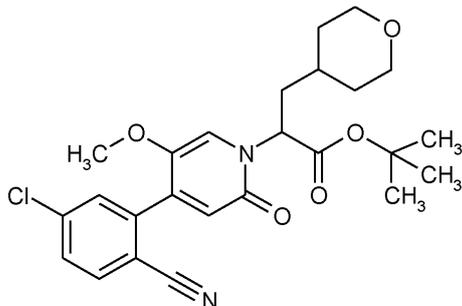
[1875]

[1876]

실시예 33.1B

[1877]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로판오에이트 (라세미체)



[1878]

[1879]

THF 37 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 1.65 g (4.41 mmol), 테트라히드로-2H-피란-4-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 1.64 g (6.61 mmol) 및 비스(트리메

틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 5.73 ml (5.73 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 카트리지, 유량: 60 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 1.57 g (이론치의 73%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.36-1.13 (m, 3H).

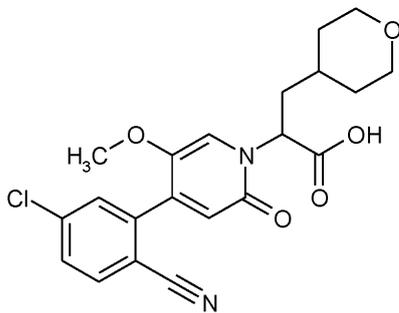
[1880]

[1881]

[1882]

실시예 33.1C

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로판산 (라세미체)



[1883]

[1884]

디클로로메탄 25 ml 및 TFA 5.12 ml (66.4 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노에이트 (라세미체) 1.57 g (3.32 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.60 g (정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.36-1.11 (3H).

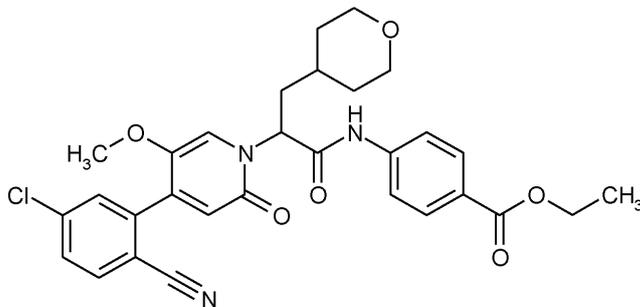
[1885]

[1886]

[1887]

실시예 33.1D

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[1888]

[1889]

디메틸포름아미드 33 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로판산 (라세미체) 1.38 g (3.31 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 547 mg (3.31 mmol), Oxima

471 mg (3.31 mmol) 및 DIC 516  $\mu$ l (3.31 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 카트리지, 85 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 1.10 g (이론치의 58%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.81-7.72 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92-5.85 (m, 1H), 4.33-4.25 (q, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.39-1.19 (m, 3H), 1.32 (t, 3H).

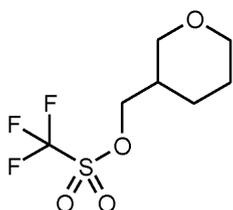
[1890]

[1891]

실시예 34.1A

[1892]

테트라히드로-2H-피란-3-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체)



[1893]

[1894]

2,6-디메틸피리딘 256  $\mu$ l (2.20 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 테트라히드로-2H-피란-3-일메탄올 232 mg (2.00 mmol) 및 트리플루오로메탄술포닉산 무수물 355  $\mu$ l (2.10 mmol, 1.05 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.21-4.12 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 1H).

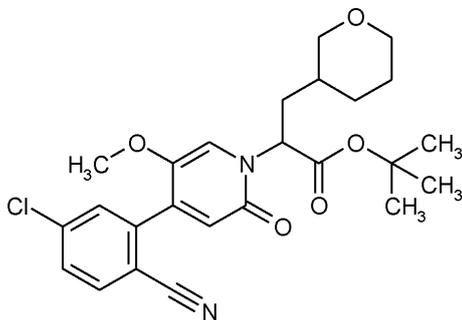
[1895]

[1896]

실시예 34.1B

[1897]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로피오에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1898]

[1899]

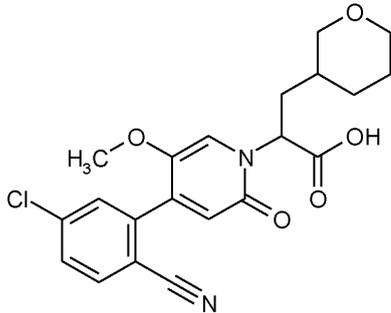
비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.24 ml (1.24 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 450 mg (순도 94%, 1.13 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-3-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체) 467 mg (1.69 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 451 mg (순도 82%, 이론치의 69%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.13$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1900]

[1901] 실시예 34.1C

[1902] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로판산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1903]

[1904] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로판오에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 451 mg (순도 82%, 0.78 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 440 mg (순도 82%, 정량적)

LC/MS [방법 1]: 라세미 부분입체이성질체 1:  $R_t = 0.84$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>;

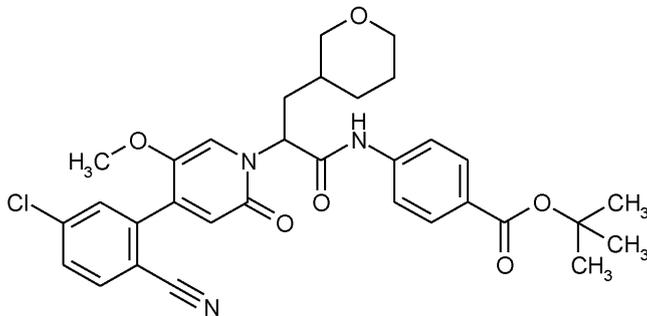
라세미 부분입체이성질체 2:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1905]

[1906] 실시예 34.1D

[1907] tert-부틸

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로판오에이트}아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1908]

[1909] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로판산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 440 mg (순도 82%, 0.87 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 184 mg (0.95 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 742 mg (순도 85%, 정량적)

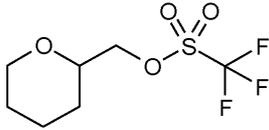
LC/MS [방법 1]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.28$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1910]

[1911] 실시예 35.1A

[1912] 테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체)



[1913]

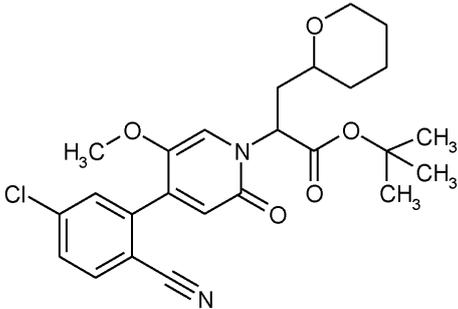
[1914] 디클로로메탄 88 ml 중 테트라히드로-2H-피란-2-일메탄올 5.85 g (50.4 mmol) 및 루티딘 6.45 ml (55.4 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 8.95 ml (52.9 mmol)을 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 14.8 g (정량적)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.32 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 1H).

[1915]

[1916] 실시예 35.1B

[1917] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로판오에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1918]

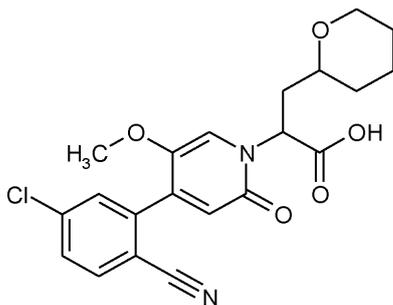
[1919] THF 125 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 4.20 g (11.2 mmol), 테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체) 4.17 g (16.8 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 11.8 ml (11.8 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (100 g 실리카 카트리지, 유량: 50 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 2.6 g (이론치의 49%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 473 (M+H)<sup>+</sup>.

[1920]

[1921] 실시예 35.1C

[1922] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1923]

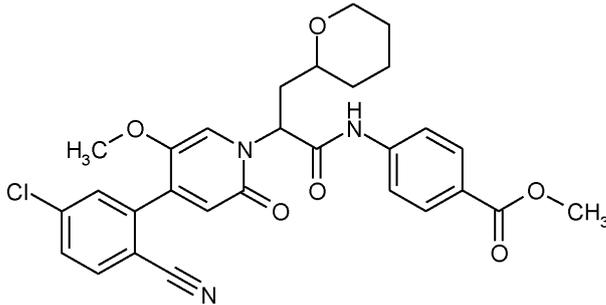
[1924] 디클로로메탄 60 ml 및 TFA 15.3 ml (198 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-2-일)프로파노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 2.50 g (5.29 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 2.20 g (이론치의 71%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93-0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1925]

[1926] 실시예 35.1D

[1927] 메틸 ((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1928]

[1929] 디메틸포름아미드 110 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 2.20 g (5.28 mmol), 메틸 4-아미노벤조에이트 798 mg (5.28 mmol), Oxima 750 mg (5.28 mmol) 및 DIC 822  $\mu$ l (5.28 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (80 g 카트리지, 60 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 905 mg (이론치의 31%)

[1930]

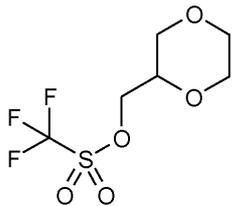
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14-1.16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1931]

실시예 36.1A

[1932]

1,4-디옥산-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체)



[1933]

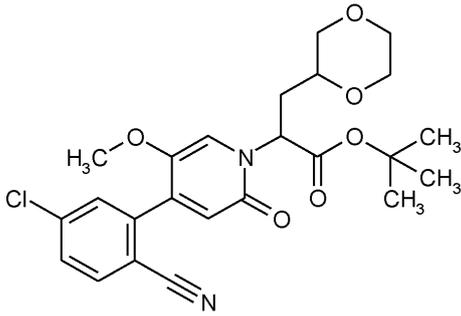
[1934] 2,6-디메틸피리딘 256  $\mu$ l (2.20 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 1,4-디옥산-2-일메탄올 (라세미체) 249 mg (2.00 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 355  $\mu$ l (2.10 mmol, 1.05 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.35 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.30 (t, 1H).

[1935]

[1936] 실시예 36.1B

[1937] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로파노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[1938]

[1939]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 0.95 ml (0.95 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 346 mg (순도 93%, 0.86 mmol) 및 1,4-디옥산-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체) 430 mg (순도 90%, 1.55 mmol, 1.8 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 133 mg (이론치의 33%)

[1940]

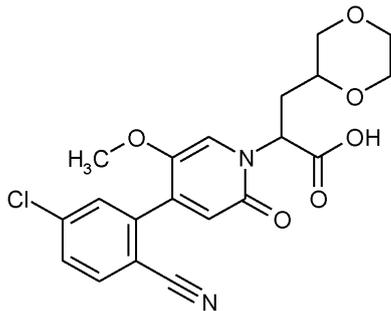
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.04$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1941]

실시예 36.1C

[1942]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로판산 (라세미 부분입체 이성질체의 혼합물)



[1943]

[1944]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로판오에이트 (라세미 부분입체 이성질체의 혼합물) 133 mg (0.28 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 132 mg (순도 60%, 이론치의 68%)

[1945]

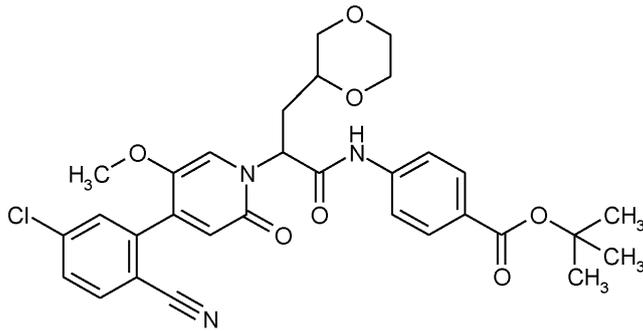
LC/MS [방법 8]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>.

[1946]

실시예 36.1D

[1947]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체 이성질체의 혼합물)



[1948]

[1949]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로판산 (라세미 부분입체이성질체) 132 mg (순도 60%, 0.19 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 40 mg (0.21 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 106 mg (이론치의 94%)

LC/MS [방법 8]: 라세미 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.44$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 592$  (M-H)<sup>-</sup>;

라세미 부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.46$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 592$  (M-H)<sup>-</sup>.

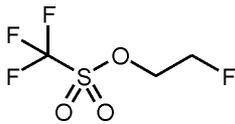
[1950]

[1951]

실시예 37.1A

[1952]

2-플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트



[1953]

[1954]

-78°C에서, 디클로로메탄 5 ml 중 2-플루오로에탄올 1.00 g (15.6 mmol) 및 트리에틸아민 2.39 ml (17.2 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50°C를 초과하지 않도록 디클로로메탄 5 ml 중 트리플루오로메탄술포산 무수물 2.89 ml (17.2 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가로 15분 동안 교반하였으며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 50 ml로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액/1N 염산의 혼합물 (3:1) 25 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25°C 및  $\geq 100$  mbar의 압력에서 농축시켰다. 수율: 2.3 g (이론치의 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.78-4.74 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H).

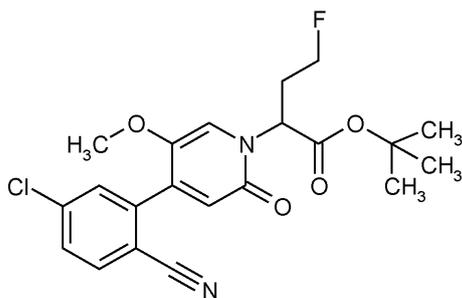
[1955]

[1956]

실시예 37.1B

[1957]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부타노에이트 (라세미체)



[1958]

[1959]

tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.26 mmol), 2-플

루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 445 mg (2.27 mmol) 및 THF 10 ml 중 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.39 ml (1.39 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (120 g 실리카 카트리지, 유량: 80 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 360 mg (이론치의 67%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.66-4.49 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.40 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

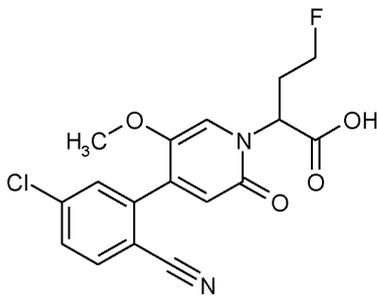
[1960]

[1961]

실시예 37.1C

[1962]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부탄산 (라세미체)



[1963]

[1964]

디클로로메탄 8.5 ml 및 TFA 2.5 ml (32 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부타노에이트 (라세미체) 359 mg (853  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 306 mg (이론치의 96%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 363$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.65-2.42 (m, 2H).

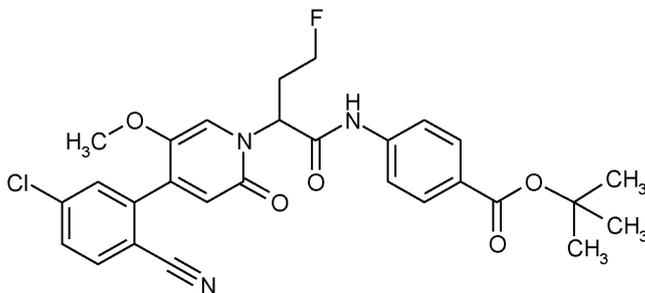
[1965]

[1966]

실시예 37.1D

[1967]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1968]

[1969]

디메틸포름아미드 5 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부탄산 (라세미체) 100 mg (274  $\mu$ mol), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 53.0 mg (274  $\mu$ mol), Oxima 39.0 mg (274  $\mu$ mol) 및 DIC 43.0  $\mu$ l (274  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 117 mg (이론치의 78%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.77-7.73 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (t, 1H), 4.67-4.49 (m, 1H), 4.47-4.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

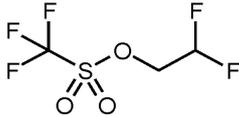
[1970]

[1971]

실시예 38.1A

[1972]

2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트



[1973]

[1974]

-78°C에서, 디클로로메탄 5 ml 중 2,2-디플루오로에탄올 1.00 g (12.2 mmol) 및 트리에틸아민 1.87 ml (13.4 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50°C를 초과하지 않도록 디클로로메탄 5 ml 중 트리플루오로메탄술포닉산 무수물 2.26 ml (13.4 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가로 15분 동안 교반하였으며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 50 ml로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액/1N 염산의 혼합물 (3:1) 25 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25°C 및  $\geq 100$  mbar의 압력에서 농축시켰다. 수율: 1.48 g (이론치의 51%)

[1975]

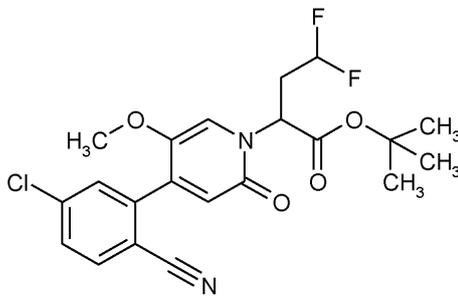
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.05 (tt, 1H), 4.59 (dt, 2H).

[1976]

실시예 38.1B

[1977]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부타노에이트 (라세미체)



[1978]

[1979]

THF 3 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 150 mg (388  $\mu$ mol), 2,2-디플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 125 mg (582  $\mu$ mol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 427  $\mu$ l (427  $\mu$ mol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 카트리지, 유량: 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 122 mg (이론치의 71%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

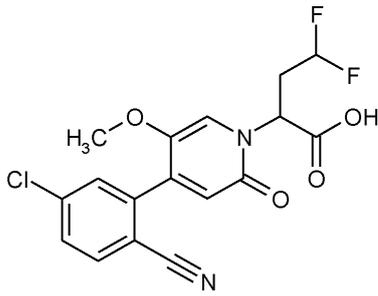
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.19 (tt, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.83-2.65 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1980]

[1981]

실시예 38.1C

[1982] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부탄산 (라세미체)



[1983]

[1984] 디클로로메탄 8 ml 및 TFA 400  $\mu$ l (5.20 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부타노에이트 (라세미체) 114 mg (260  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 99 mg (이론치의 91%)

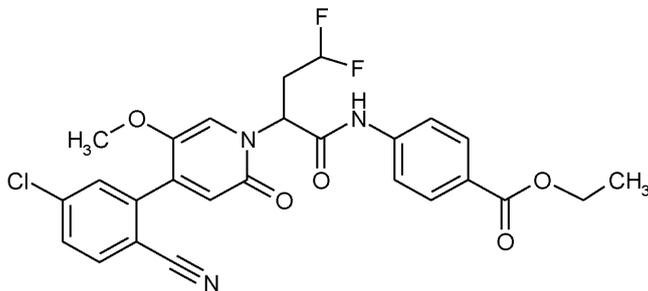
LC/MS [방법 1]:  $R_t$  = 0.85 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 381 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.4 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (tt, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.83-2.65 (m, 2H).

[1985]

[1986] 실시예 38.1D

[1987] 에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[1988]

[1989] 디메틸포름아미드 2.5 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부탄산 (라세미체) 97.0 mg (253  $\mu$ mol), 에틸 4-아미노벤조에이트 42.0 mg (253  $\mu$ mol), Oxima 36.0 mg (253  $\mu$ mol) 및 DIC 39.0  $\mu$ l (253  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스(Chromatorex) C18, 10  $\mu$ m, 125x30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 81.7 mg (이론치의 60%)

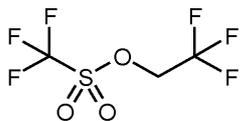
LC/MS [방법 1]:  $R_t$  = 1.12 min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z$  = 530 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.15 (tt, 1H), 5.90 (dd, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.97-2.78 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).

[1990]

[1991] 실시예 39.1A

[1992] 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트



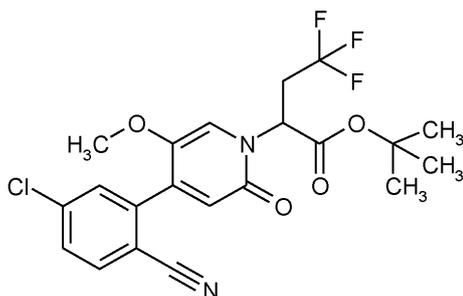
[1993]

[1994] -78℃에서, 디클로로메탄 5 ml 중 2,2,2-트리플루오로에탄올 1.00 g (10.0 mmol) 및 트리에틸아민 1.53 ml (11.0 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50℃를 초과하지 않도록 디클로로메탄 5 ml 중 트리플루오로메탄술포산 무수물 1.85 ml (11.0 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 15분 동안 교반하였으며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 50 ml로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액/1N 염산의 혼합물 (3:1) 25 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25℃ 및 ≥100 mbar의 압력에서 농축시켰다. 수율: 1.0 g (이론치의 43%)

[1995] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.71 (q, 2H).

[1996] 실시예 39.1B

[1997] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (라세미체)



[1998]

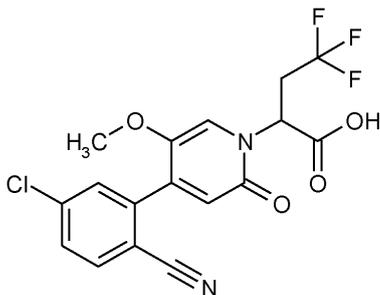
[1999] THF 10 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.29 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 360 mg (1.55 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.42 ml (1.42 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 카트리지, 유량: 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 66 mg (이론치의 11%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.12min; MS (ESIpos): m/z = 457 (M+H)<sup>+</sup>.

[2000]

[2001] 실시예 39.1C

[2002] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부탄산 (라세미체)



[2003]

[2004]

디클로로메탄 1.6 ml 및 TFA 411  $\mu$ l (5.34 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (라세미체) 65.0 mg (142  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 53 mg (이론치의 81%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.5 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.33-3.14 (m, 2H).

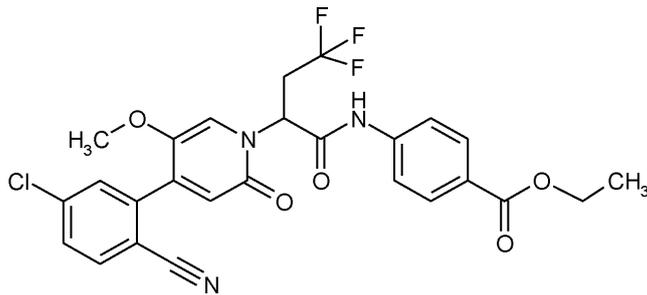
[2005]

실시예 39.1D

[2006]

[2007]

에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2008]

[2009]

디메틸포름아미드 1.6 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부탄산 (라세미체) 63.0 mg (157  $\mu$ mol), 에틸 4-아미노벤조에이트 26.0 mg (157  $\mu$ mol), Oxima 22.3 mg (157  $\mu$ mol) 및 DIC 24.0  $\mu$ l (157  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 반응 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu$ m, 125x30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 25.1 mg (이론치의 28%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 1.31 (t, 3H).

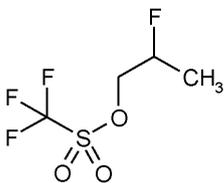
[2010]

[2011]

실시예 40.1A

[2012]

2-플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체)



[2013]

[2014]

트리에틸아민 297  $\mu$ l (2.13 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 2-플루오로프로판-1-올 156 mg (1.94 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 361  $\mu$ l (2.13 mmol, 1.1 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

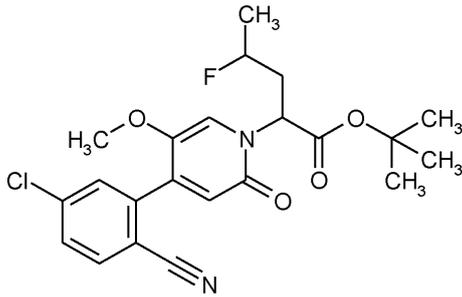
[2015]

실시예 40.1B

[2016]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜타노에이트 (라세미 부

분입체이성질체의 혼합물)



[2017]

[2018]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.24 ml (1.24 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 450 mg (순도 94%, 1.13 mmol) 및 2-플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체) 356 mg (1.69 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 270 mg (이론치의 52%)

[2019]

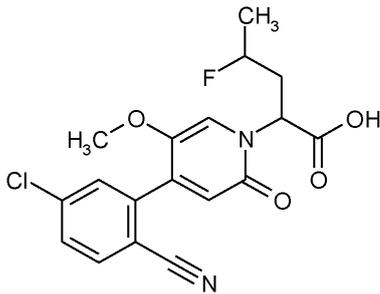
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2020]

실시예 40.1C

[2021]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜탄산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2022]

[2023]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜타노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 270 mg (0.59 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 222 mg (순도 85%, 이론치의 84%)

[2024]

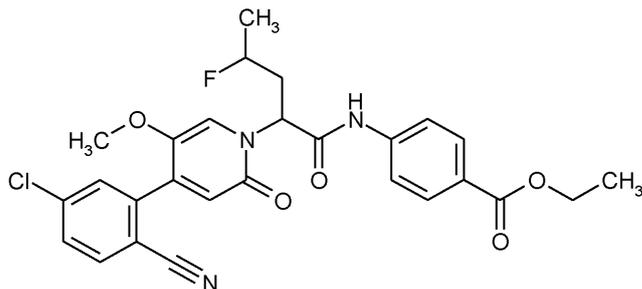
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2025]

실시예 40.1D

[2026]

에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2027]

[2028] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜탄산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 222 mg (순도 85%, 0.50 mmol) 및 에틸 4-아미노벤조에이트 91 mg (0.55 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 180 mg (순도 91%, 이론치의 63%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.12$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 526$  (M+H)<sup>+</sup>.

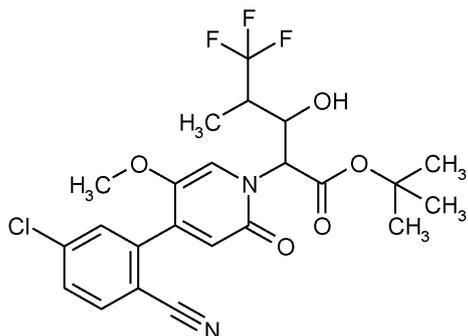
[2029]

실시예 41.1A

[2030]

[2031]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,4,5-트리테옥시-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜토네이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[2032]

[2033]

-70°C에서, 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.17 ml (1.17 mmol, 1.1 당량)를 테트라히드로푸란 10.8 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 400 mg (1.07 mmol)의 용액에 적가하고, -70°C에서 10분 동안 교반하고, 테트라히드로푸란 0.8 ml 중 2-(트리플루오로메틸)프로피온알데히드 175 mg (1.39 mmol, 1.3 당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 추가로 30분 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 용액 5 ml를 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (KP-SIL, 에틸 아세테이트/시클로헥산 20-50%)에 의해 정제하였다. 수율: 274 mg (순도 75%, 이론치의 38%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

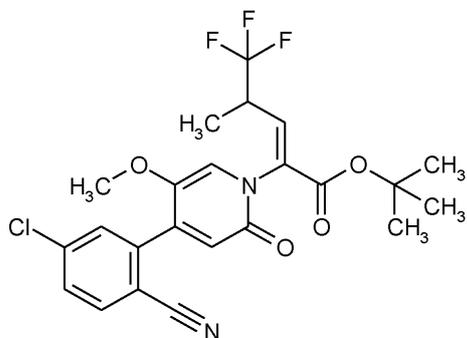
[2034]

[2035]

실시예 41.1B

[2036]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜트-2-에네이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[2037]

[2038]

실온에서, 디에틸아미노황 트리플루오라이드 64  $\mu$ l (0.48 mmol, 1.2 당량)를 디클로로메탄 6 ml 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-2,4,5-트리테옥시-5,5,5-트리플루오르-4-메틸

펜토네이트 (부분입체이성질체 혼합물) 270 mg (0.40 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하고, 디클로로메탄 3 ml 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 6 ml를 이어서 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 224 mg (순도 72%, 이론치의 83%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t = 3.78$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 483$  (M+H)<sup>+</sup>.

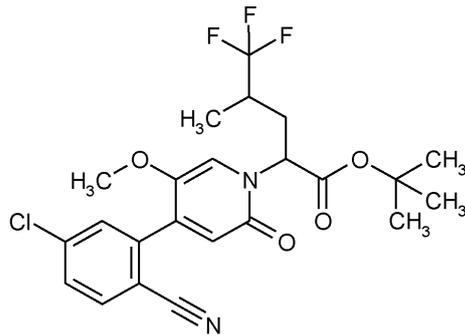
[2039]

[2040]

실시예 41.1C

[2041]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2042]

[2043]

실온에서, tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜트-2-에노에이트 (부분입체이성질체 혼합물) 193 mg (순도 72%, 0.29 mmol)을 "고온 스트라이커" 시약 용액 [B. A. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] 10 ml와 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 "고온 스트라이커" 시약 용액 8 ml를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 3회, 조 생성물을 각 경우에 아세트니트릴 15 ml와 함께 교반하고, 경사분리하였다. 합한 유기 상을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (KP-SIL, 에틸 아세테이트/시클로헥산 20-33%)에 의해 정제하였다. 수율: 169 mg (순도 92%, 정량적)

[2044]

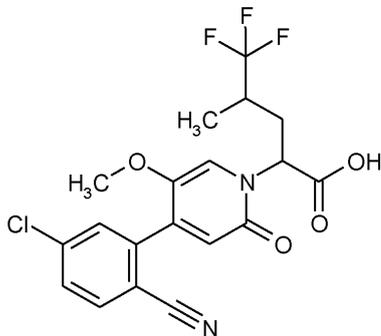
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 485$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2045]

실시예 41.1D

[2046]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오르-4-메틸펜탄산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2047]

[2048]

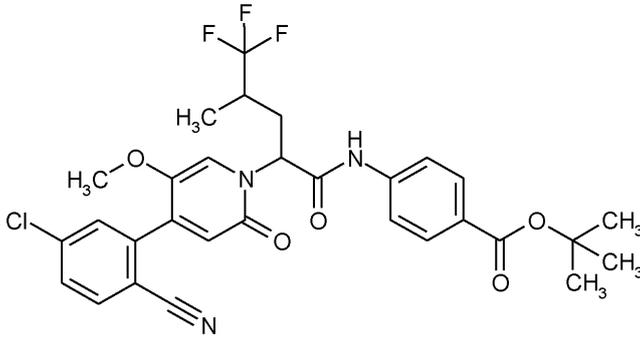
tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오르-4-메틸펜타노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 190 mg (순도 92%, 0.36 mmol)를 일반적인 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다. 수율: 129 mg

[2049]

실시예 41.1E

[2050]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2051]

[2052]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜탄산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 129 mg 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 59 mg (0.31 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 51 mg (이론치의 30%)

[2053]

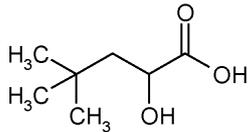
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.37$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2054]

실시예 42.1A

[2055]

2-히드록시-4,4-디메틸펜탄산 (라세미체)



[2056]

[2057]

4-메틸류신 (라세미체) 805 mg (5.54 mmol)을 먼저 황산 (1M) 11 ml에 충전하고, 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 물 6.5 ml 중 용액으로서의 아질산나트륨 2.30 g (33.3 mmol)을 90분에 걸쳐 천천히 적가하였다. 용액을 실온에서 추가로 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 10 ml로 조심스럽게 희석하고, 수성 상을 메틸 tert-부틸 에테르 10 ml로 5회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 25 ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 667 mg (이론치의 82%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.99 (dd, 1H), 1.56 (dd, 1H), 1.40 (dd, 1H), 0.93 (s, 9H).

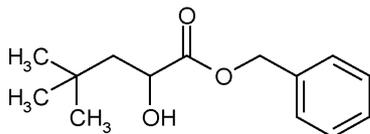
[2058]

[2059]

실시예 42.1B

[2060]

벤질 2-히드록시-4,4-디메틸펜타노에이트 (라세미체)



[2061]

[2062]

탄산세슘 743 mg (2.28 mmol)을 메탄올 8.7 ml 및 물 1.7 ml 중 2-히드록시-4,4-디메틸펜탄산 (라세미체) 667 mg (4.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 고진공 (4 h) 하에 건조시킨 다음, 디메틸포름아미드 10 ml 중에 녹였다. 0°C에서, 벤질 브로마이드 516  $\mu$ l (4.33 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 물 25 ml의

첨가에 의해 반응을 종결시키고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 카트리지, 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 584 mg (이론치의 54%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.39-7.33 (m, 5H), 5.23 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.29 (ddd, 1H), 2.62 (d, 1H), 1.73 (dd, 1H), 1.49 (dd, 1H), 0.99 (s, 9H).

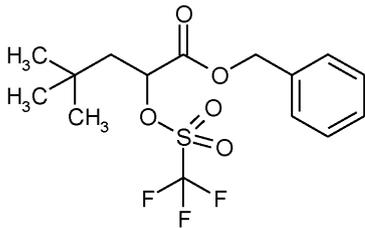
[2063]

실시예 42.1C

[2064]

[2065]

벤질 4,4-디메틸-2-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]펜타노에이트 (라세미체)



[2066]

[2067]

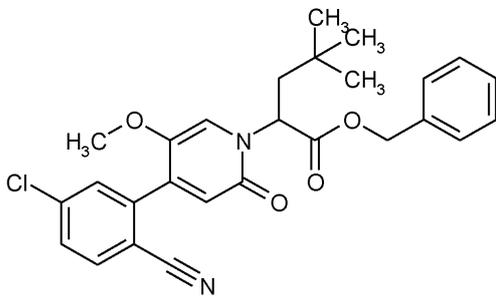
디클로로메탄 10 ml 중 벤질 2-히드록시-4,4-디메틸펜타노에이트 (라세미체) 236 mg (1.00 mmol) 및 루티딘 175 μl (1.50 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 254 μl (1.50 mmol)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 365 mg (이론치의 99%)

[2068]

실시예 42.1D

[2069]

벤질 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜타노에이트 (라세미체)



[2070]

[2071]

한 번에 조금씩, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) 41.8 mg (1.04 mmol)을 THF 10 ml 중 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 261 mg (순도 87%, 870 μmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용액으로서의 THF 3 ml 중 벤질 4,4-디메틸-2-[[[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시]펜타노에이트 (라세미체) 481 mg (1.31 mmol)을 생성된 반응 용액에 신속하게 적가하고, 첨가가 종결된 후에 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액 10 ml의 첨가 및 메틸 tert-부틸 에테르 15 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 메틸 tert-부틸 에테르 10 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (80 g 실리카 카트리지, 60 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 294 mg (이론치의 71%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 479 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 0.87 (s, 9H).

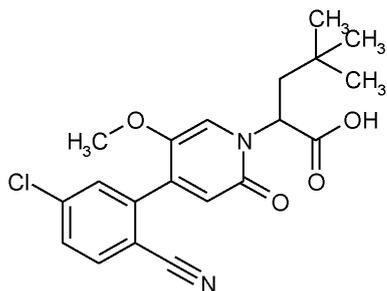
[2072]

[2073]

실시예 42.1E

[2074]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜탄산 (라세미체)



[2075]

[2076]

수소화나트륨 17.5 mg (438  $\mu\text{mol}$ , 미네랄 오일 중 60%)을 THF (건조 아님) 5 ml 중 벤질 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜타노에이트 (라세미체) 140 mg (292  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액 5 ml, 디클로로메탄 10 ml 및 염산 (1N) 0.5 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 5 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물은 표제 화합물에 상응하였고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 110 mg (이론치의 83%, 순도 86%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 387$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.50-5.38 (br. s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 2H), 0.86 (s, 9H).

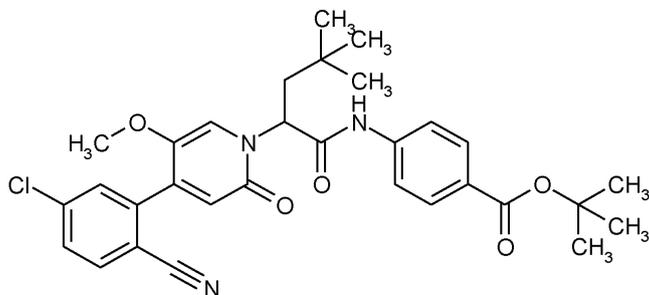
[2077]

[2078]

실시예 42.1F

[2079]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2080]

[2081]

디메틸포름아미드 9 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜탄산 (라세미체) 110 mg (283  $\mu\text{mol}$ ), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 65.6 mg (339  $\mu\text{mol}$ ), HATU 129 mg (339  $\mu\text{mol}$ ) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 148  $\mu\text{l}$  (849  $\mu\text{mol}$ )를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토텍스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125x30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 100 mg (이론치의 62%)

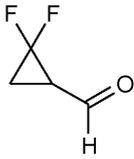
LC/MS [방법 4]:  $R_t = 2.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.14 (dd, 1H), 2.02 (dd, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.92 (s, 9H).

[2082]

[2083] 실시예 43.1A

[2084] 2,2-디플루오로시클로프로판카르브알데히드

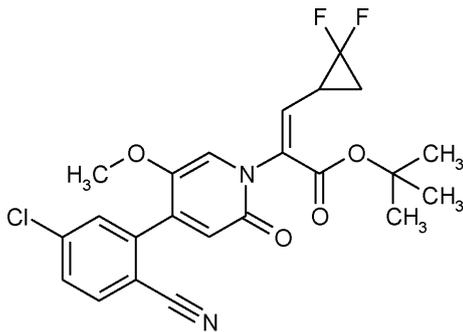


[2085]

[2086] 4Å 분자체를 갖는 옥살릴 클로라이드 484  $\mu$ l (5.55 mmol)를 먼저 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. -78 $^{\circ}$ C에서, DMSO 410  $\mu$ l (5.78 mmol)를 적가하고, 혼합물을 추가로 5분 동안 교반하였다. 이어서, 디클로로메탄 5 ml 중 2,2-디플루오로시클로프로판메탄올 500 mg (4.63 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 1.93 ml (13.9 ml)의 첨가 후, 반응 용액을 실온에서 추가로 10분 동안 교반한 다음, 물 30 ml 및 디클로로메탄 30 ml로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 50 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2087] 실시예 43.1B

[2088] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(2,2-디플루오로시클로프로필)프로프-2-에노에이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[2089]

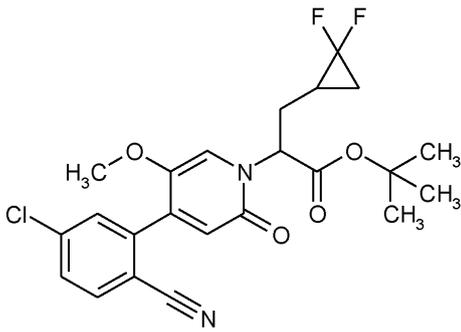
[2090] -78 $^{\circ}$ C에서, 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.87 ml (1.87 mmol)를 THF 10 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.33 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 이어서, 2,2-디플루오로시클로프로판카르브알데히드 488 mg (4.60 mmol)을 첨가하고, 추가로 10분 후, 혼합물을 -20 $^{\circ}$ C로 가온하였다. -20 $^{\circ}$ C에서 3시간 후, 포화 수성 염화암모늄 용액 30 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시키고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 디클로로메탄에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 카트리지, 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 240 mg (순도 78%, 이론치의 30%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t$  = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 463 (M+H) $^{+}$ .

[2091]

[2092] 실시예 43.1C

[2093] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로프-2-에노에이트 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2094]

[2095]

실온에서, tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(2,2-디플루오로시클로프로필)프로프-2-에노에이트 (부분입체이성질체 혼합물) 240 mg (순도 78%, 404  $\mu\text{mol}$ )을 "고온 스트라이커" 시약 용액 [B. A. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] 30 ml와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 용액 20 ml를 이어서 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 25 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 카트리지, 40 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 216 mg (정량적)

[2096]

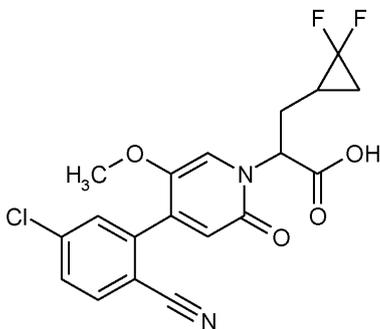
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 465 \text{ (M+H)}^+$ .

[2097]

실시예 43.1D

[2098]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로판산 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2099]

[2100]

디클로로메탄 1 ml 및 TFA 537  $\mu\text{l}$  (6.97 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로판오에이트 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 216 mg (465  $\mu\text{mol}$ )을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125x30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 88 mg (이론치의 44%)

[2101]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86/0.88 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 409 \text{ (M+H)}^+$ .

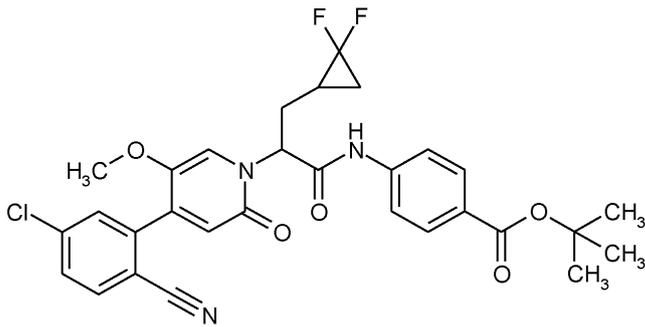
[2102]

실시예 43.1E

[2103]

tert-부틸

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로판오일}아미노)벤조에이트 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2104]

[2105]

디메틸포름아미드 2.1 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로판산 (2종의 라세미 부분입체 이성질체의 혼합물) 88.0 mg (215  $\mu$ mol), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 41.6 mg (215  $\mu$ mol), Oxima 30.6 mg (215  $\mu$ mol) 및 DIC 34.0  $\mu$ l (215  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 수율: 101 mg (이론치의 66%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 584$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8/10.7 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 3.70/3.69 (2x s, 3H), 2.63-2.38 (m, 1H), 2.34-2.07 (2x m, 1H), 1.71-1.46 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.35-1.04 (2x m, 1H).

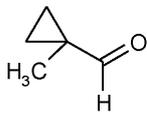
[2106]

[2107]

실시예 44.1A

[2108]

1-메틸시클로프로판카르브알데히드



[2109]

[2110]

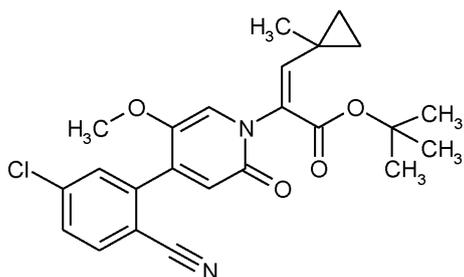
4Å 분자체를 갖는 옥살릴 클로라이드 608  $\mu$ l (6.97 mmol)를 먼저 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. -78°C에서, DMSO 515  $\mu$ l (7.26 mmol)를 적가하고, 혼합물을 추가로 5분 동안 교반하였다. 이어서, 디클로로메탄 5 ml 중 (1-메틸시클로프로필)메탄올 500 mg (5.81 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 2.43 ml (17.4 ml)의 첨가 후, 반응 용액을 실온에서 추가로 10분 동안 교반한 다음, 물 30 ml 및 디클로로메탄 30 ml로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 50 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2111]

실시예 44.1B

[2112]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로프-2-에노에이트 (이성질체 혼합물)



[2113]

[2114]

-78℃에서, 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.87 ml (1.87 mmol)를 THF 10 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.33 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 이어서, 1-메틸시클로프로판카르브알데히드 488 mg (5.80 mmol)을 첨가하고, 추가로 10분 후 혼합물을 -20℃로 가온하였다. -20℃에서 3시간 후, 포화 수성 염화암모늄 용액 30 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시키고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 디클로로메탄에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 카트리지, 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 257 mg (이론치의 44%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>.

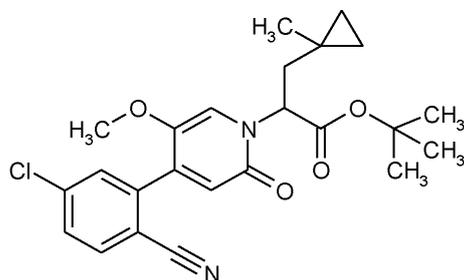
[2115]

[2116]

실시예 44.1C

[2117]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로파노에이트 (라세미체)



[2118]

[2119]

실온에서, tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로프-2-에노에이트 (이성질체 혼합물) 257 mg (583 μmol)을 "고온 스트라이커" 시약 용액 [B. A. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] 30 ml와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 용액 20 ml를 이어서 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 25 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 카트리지, 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 247 mg (이론치의 96%)

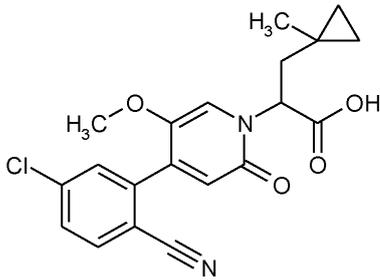
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2120]

[2121]

실시예 44.1D

[2122] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로판산 (라세미체)



[2123]

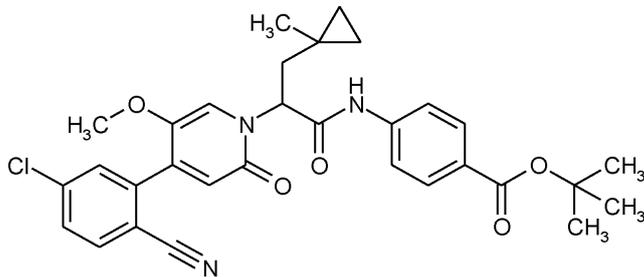
[2124] 디클로로메탄 1 ml 및 TFA 859  $\mu$ l (11.2 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로판오에이트 (라세미체) 247 mg (558  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu$ m, 125x30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 95 mg (이론치의 43%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t$  = 2.70 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 387 (M+H)<sup>+</sup>.

[2125]

[2126] 실시예 44.1E

[2127] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2128]

[2129] 디메틸포름아미드 2.5 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로판산 (라세미체) 95.0 mg (246  $\mu$ mol), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 47.5 mg (246  $\mu$ mol), Oxima 34.9 mg (246  $\mu$ mol) 및 DIC 38.3  $\mu$ l (246  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 수율: 101 mg (이론치의 66%)

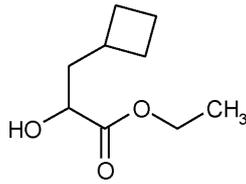
LC/MS [방법 1]:  $R_t$  = 1.32 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 562 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.20 (dd, 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.35-0.25 (m, 2H), 0.21-0.12 (m, 2H).

[2130]

[2131] 실시예 45.1A

[2132] 에틸 3-시클로부틸-2-히드록시프로파노에이트 (라세미체)



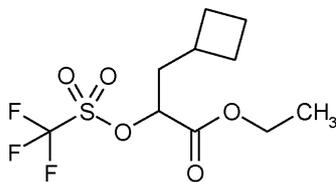
[2133]

[2134] 마그네슘 터닝 359 mg (14.8 mmol, 1.1 당량)을 디에틸 에테르로 덮고, 작은 조각의 아이오딘의 첨가에 의해 3-4분 동안 예칭하였다. 아르곤 하에 및 실온에서, 디에틸 에테르 30 ml 중 (브로모메틸)시클로부탄 2.0 g (13.4 mmol)의 용액 5 ml를 이 혼합물에 첨가하면서 교반하고, 반응물을 5분 동안 교반하고 (반응이 개시될 때까지), 남은 (브로모메틸)시클로부탄/디에틸 에테르 용액을 추가로 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 교반하고, 아르곤의 스트림 하에 빙수 냉각시키고, 에틸 글리옥실레이트 (톨루엔 중 50%) 2.4 ml (12.1 mmol, 0.9 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 시트르산칼륨/시트르산 용액 (pH 5) 20 ml를 사용하여 pH 7로 조심스럽게 쉐킹한 다음, 수성 염산 (1N)을 사용하여 pH 4-5로 조정하였다. 상 분리 후, 수성 상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 20%-33%)에 의해 정제하였다. 수율: 110 mg (순도 94%, 이론치의 5%)

[2135] LC/MS [방법 8]:  $R_t = 3.37$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 172$  (M)<sup>+</sup>.

[2136] 실시예 45.1B

[2137] 에틸 3-시클로부틸-2-((트리플루오로메틸)술포닐)옥시}프로파노에이트 (라세미체)

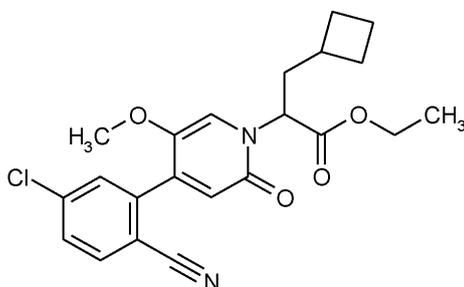


[2138]

[2139] 2,6-디메틸피리딘 105  $\mu$ l (0.90 mmol, 1.5 당량)의 존재 하에 에틸 3-시클로부틸-2-히드록시프로파노에이트 (라세미체) 110 mg (순도 94%, 0.60 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 142  $\mu$ l (0.84 mmol, 1.4 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

[2140] 실시예 45.1C

[2141] 에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로파노에이트 (라세미체)



[2142]

[2143] 수소화나트륨 1.3 당량 및 에틸 3-시클로부틸-2-((트리플루오로메틸)술포닐)옥시}프로파노에이트 (라세미체) 161 mg (0.53 mmol, 1.3 당량)의 존재 하에 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 122 mg (순도 87%, 0.41 mmol)을 실온에서 일반적 4E에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피

(KP-SIL, 시클로헥산/에틸 아세테이트 15-33%)에 의해 정제하였다. 수율: 140 mg (이론치의 82%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

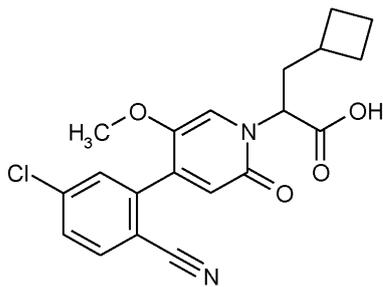
[2144]

[2145]

실시예 45.1D

[2146]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로판산 (라세미체)



[2147]

[2148]

에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로판오에이트 (라세미체) 138 mg (0.33 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 104 mg (이론치의 82%)

[2149]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

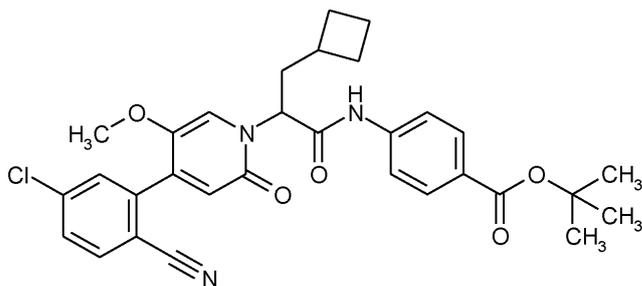
[2150]

실시예 45.1E

[2151]

tert-부틸

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2152]

[2153]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로판산 (라세미체) 104 mg (0.27 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 57 mg (0.30 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 66 mg (순도 86%, 이론치의 38%)

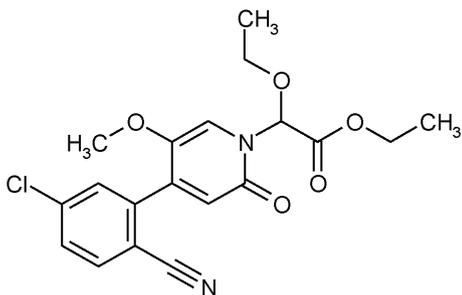
[2154]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.38$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2155]

실시예 46.1A

[2156] 에틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세테이트 (라세미체)



[2157]

[2158] 아르곤 하에 및 0℃에서, 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 총 350 mg (순도 82%, 1.10 mmol) 중 2 부분을 10분 간격으로 디메틸포름아미드 2.1 ml 중 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) 53 mg (1.32 mmol, 1.2 당량)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 0℃로 다시 냉각시키고, 에틸 2-클로로-2-에톡시아세테이트 245 mg (순도 90%, 1.32 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 배치와 함께 유사한 시험 배치를 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 50 mg (순도 82%, 0.16 mmol)과 합하였다. 물 20 ml의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (IR-50Si, 석유 에테르/에틸 아세테이트 15-50%)에 의해 정제하였다. 수율: 277 mg (사용된 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 총 1.26 mmol을 기준으로 하여 이론치의 55%)

[2159]

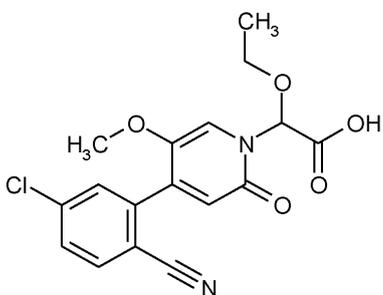
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 391 \text{ (M+H)}^+$ .

[2160]

실시예 46.1B

[2161]

[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세트산 (라세미체)



[2162]

[2163] 에틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세테이트 (라세미체) 277 mg (0.69 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 180 mg (이론치의 71%)

[2164]

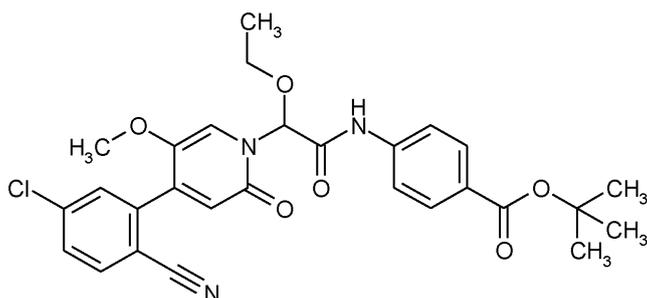
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 363 \text{ (M+H)}^+$ .

[2165]

실시예 46.1C

[2166]

tert-부틸 4-({[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세틸}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2167]

[2168] [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세트산 (라세미체) 180 mg (0.50 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 105 mg (0.55 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 265 mg (정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 538$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.74 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.27 (t, 3H).

[2169]

[2170] 실시예 47.1A

[2171] [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세트산



[2172]

[2173] tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 187 mg (500  $\mu$ mol) 및 TFA 770  $\mu$ l (10.0 mmol)를 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 159 mg (이론치의 93%)

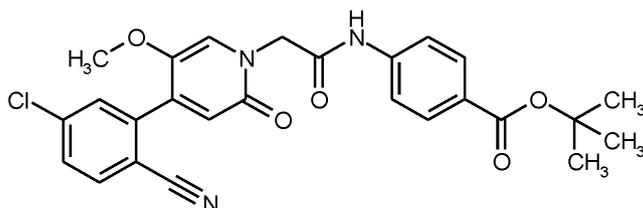
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.72$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 317$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

[2174]

[2175] 실시예 47.1B

[2176] tert-부틸 4-([4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세틸)아미노벤조에이트



[2177]

[2178] 디메틸포름아미드 8 ml 중 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세트산 159 mg (499  $\mu$ mol), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 116 mg (599  $\mu$ mol), HATU 228 mg (599  $\mu$ mol) 및 N,N-디이소프로필에

틸아민 261  $\mu$ l (1.50 mmol)를 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 54.5 mg (이론치의 22%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.7 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.75-7.71 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

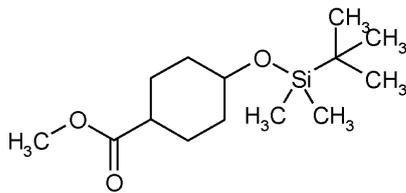
[2179]

[2180]

실시예 48.1A

[2181]

메틸 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥산카르복실레이트 (트랜스/시스 혼합물)



[2182]

[2183]

메틸 4-히드록시시클로헥산카르복실레이트 5.0 g (32 mmol)을 디메틸포름아미드 100 ml에 먼저 충전하였다. 이어서, tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 6.7 g (44 mmol) 및 이미다졸 4.1 g (60 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르 100 ml 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 100 ml에 녹였다. 상을 분리하고, 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수율: 8.1 g (이론치의 93%)

[2184]

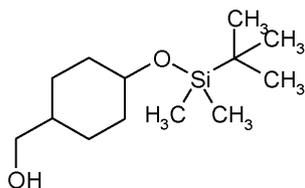
GC/MS [방법 9]:  $R_t = 4.79$  min; MS:  $m/z = 272$  (M)<sup>+</sup>.

[2185]

실시예 48.1B

[2186]

(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)메탄올 (트랜스/시스 혼합물)



[2187]

[2188]

0°C에서, 용액으로서의 THF 50 ml 중 메틸 4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥산카르복실레이트 (트랜스/시스 혼합물) 8.1 g (29.7 mmol)을 수소화알루미늄리튬 50 ml (100 mmol)의 용액 (THF 중 2M)에 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 물 3.8 ml, 수성 수산화나트륨 용액 (15%) 3.8 ml에 이어서 물 11.4 ml를 연속적으로 반응에 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수율: 7.00 g (이론치의 92%)

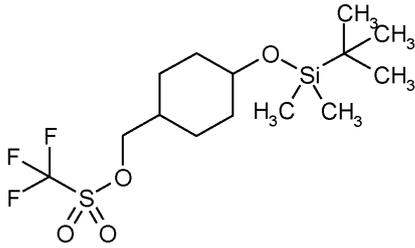
GC/MS [방법 9]:  $R_t = 4.74$  min; MS:  $m/z = 244$  (M)<sup>+</sup>.

[2189]

[2190]

실시예 48.1C

[2191] (4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (트랜스/시스 혼합물)



[2192]

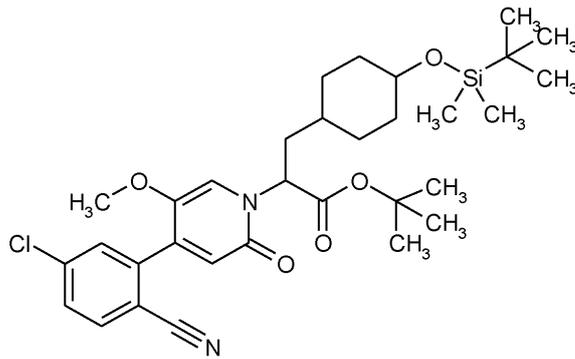
[2193] 디클로로메탄 25 ml 중 (4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)메탄올 (트랜스/시스 혼합물) 1.00 g (4.09 mmol)을 루티딘 715  $\mu$ l (6.14 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 1.04 ml (6.14 mmol)와 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 1.47 g (이론치의 91%)

[2194]

실시예 48.1D

[2195]

tert-부틸 3-(4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오에이트 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2196]

[2197]

THF 10 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.26 mmol), (4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (트랜스/시스 혼합물) 712 mg (1.89 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.39 ml (1.39 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (120 g 실리카 카트리지, 유량: 85 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 479 mg (이론치의 63%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.56/1.59$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 601$  (M+H)<sup>+</sup>.

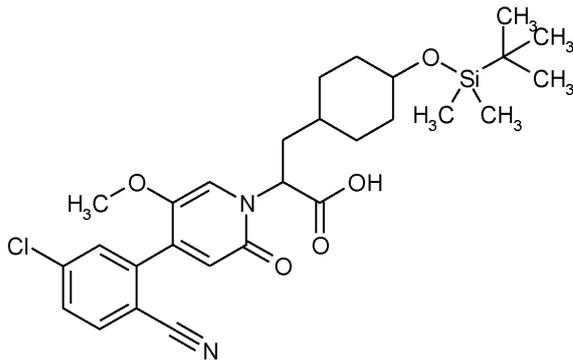
[2198]

[2199]

실시예 48.1E

[2200]

3-(4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}시클로헥실)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2201]

[2202]

tert-부틸 3-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노에이트 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 479 mg (797  $\mu\text{mol}$ )을 수성 수산화리튬 용액 (1N) 4 ml와 일반적 방법 6B에 따라 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 400 mg (이론치의 80%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.36/1.39$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  (M+H)<sup>+</sup>.

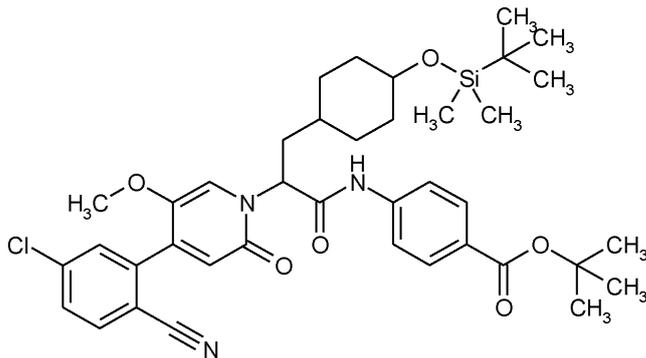
[2203]

[2204]

실시예 48.1F

[2205]

tert-부틸 4-({3-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2206]

[2207]

디메틸포름아미드 7.3 ml 중 3-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)시클로헥실)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (2종의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 400 mg (734  $\mu\text{mol}$ ), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 142 mg (734  $\mu\text{mol}$ ), Oxima 104 mg (734  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC 114  $\mu\text{l}$  (734  $\mu\text{mol}$ )를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 카트리지, 40 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 341 mg (이론치의 64%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.61/1.64$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 720$  (M+H)<sup>+</sup>.

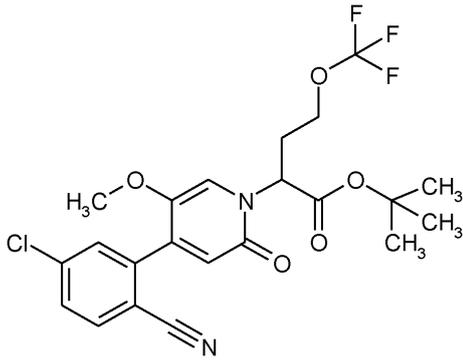
[2208]

[2209]

실시예 49.1A

[2210]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노에이트 (라세미체)



[2211]

[2212]

THF 10 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.29 mmol), 2-(트리플루오로메톡시)에틸 트리플루오로메탄술포네이트 495 mg (1.89 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.39 ml (1.39 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 카트리지, 유량: 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 386 mg (이론치의 62%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.18$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 487$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

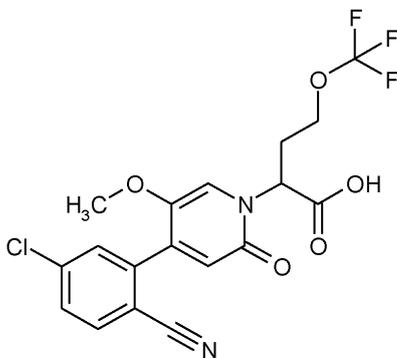
[2213]

[2214]

실시예 49.1B

[2215]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부탄산 (라세미체)



[2216]

[2217]

디클로로메탄 7.9 ml 및 TFA 2.28 ml (29.6 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노에이트 (라세미체) 384 mg (789  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 330 mg (이론치의 96%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.2 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.51 (m, 2H).

[2218]

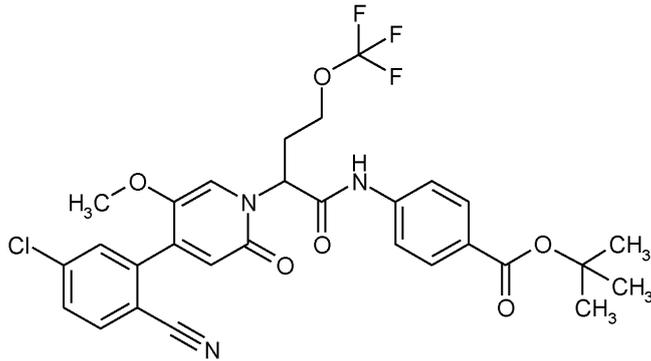
[2219]

실시예 49.1C

[2220]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노-

일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2221]

[2222]

디메틸포름아미드 7.7 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부탄산 (라세미체) 330 mg (766  $\mu\text{mol}$ ), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 148 mg (766  $\mu\text{mol}$ ), Oxima 109 mg (766  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC 120  $\mu\text{l}$  (766  $\mu\text{mol}$ )를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (40g 카트리지, 40 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 329 mg (이론치의 64%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 606 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

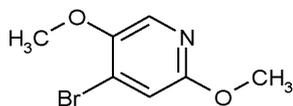
[2223]

[2224]

실시에 50.1A

[2225]

4-브로모-2,5-디메톡시피리딘



[2226]

[2227]

메탄올/물 (1:1) 48 ml 중 2,5-디메톡시피리딘-4-일보론산 2.25 g (12.05 mmol) 및 브로민화구리 (II) 4.04 g (18.08 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 100°C에서 60분 동안 조사하였다. 냉각시킨 후, 침전물을 여과하고, 물로 세척한 다음, 메탄올 600 ml 중에 65°C에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이 용액을 묽은 암모니아 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 1.71 g (이론치의 65%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.12 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 218 (M+H)^+$ .

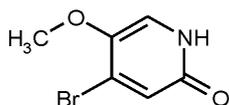
[2228]

[2229]

실시에 50.1B

[2230]

4-브로모-5-메톡시피리딘-2(1H)-온



[2231]

[2232]

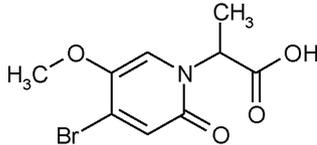
피리디늄 히드로브로마이드 2.82 g (176 mmol, 20 당량)을 디메틸포름아미드 80 ml 중 4-브로모-2,5-디메톡시피리딘 1.94 g (8.81 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 50 ml로 연화처리하고, 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 여과물을 디클로로메탄/

메탄올 (10:1)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 771 mg (이론치의 43%) 및 465 mg (순도 88%, 이론치의 23%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 1.38 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 204 (M+H)^+$ .

실시예 50.1C

2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체)



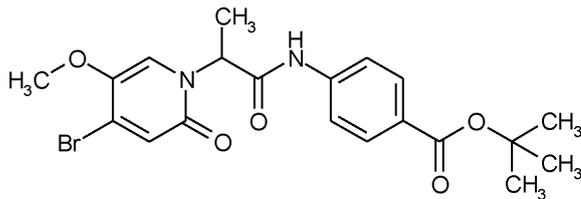
아르곤 하에, 테트라히드로푸란 30 ml 중 마그네슘 디-tert-부톡시드 1.76 g (10.3 mmol, 2.0 당량), 4-브로모-5-메톡시피리딘-2(1H)-온 1.24 g (5.15 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 607 mg (5.41 mmol, 1.05 당량)을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 2-브로모프로피온산 (라세미체) 695  $\mu\text{l}$  (7.72 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 먼저 실온에서 추가로 2.5시간 동안 교반한 다음, 추가로 50°C에서 밤새 교반하고, 수성 염산 (6N)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트/물의 첨가에 의해 회석하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 205 mg (이론치의 14%)

여과물의 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 상기 기재된 바와 같이 테트라히드로푸란 30 ml 중 마그네슘 디-tert-부틸레이트 1.05 g (6.18 mmol), 포타슘 tert-부틸레이트 376 mg (3.35 mmol) 및 2-브로모프로피온산 (라세미체) 371  $\mu\text{l}$  (4.12 mmol)와 1회 더 반응시키고, 유사하게 후처리하고, 추가로 침전시켜 단리시킬 수 있었다. 수율: 571 mg (이론치의 39%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.57 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 276 (M+H)^+$ .

실시예 50.1D

tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판오일]아미노)벤조에이트 (라세미체)

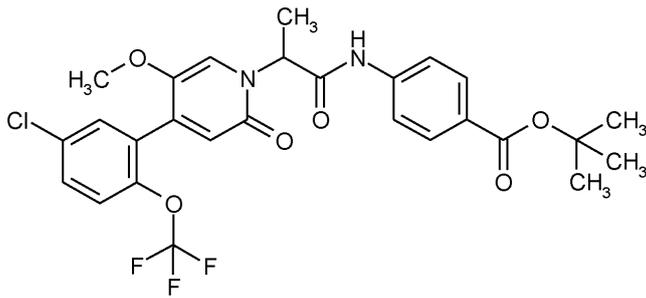


2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로판산 (라세미체) 571 mg (2.01 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 426 mg (2.21 mmol, 1.1 당량)을 일반적인 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 562 mg (이론치의 61%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 451 (M+H)^+$ .

실시예 50.1E

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판오일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[2247]

[2248]

아르곤 하에 (가열에 의해 건조시킨 플라스크에서), tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 125 mg (0.28 mmol), 5-클로로-2-트리플루오로메톡시페닐보론산 80 mg (0.33 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 115 mg (0.83 mmol, 3.0 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 23 mg (0.03 mmol, 0.1 당량)을 디옥산 5.0 ml 중에 현탁시키고, 110°C로 미리 예열된 오일 조에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 연화처리하고, 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 155 mg (순도 83%, 이론치의 82%)

[2249]

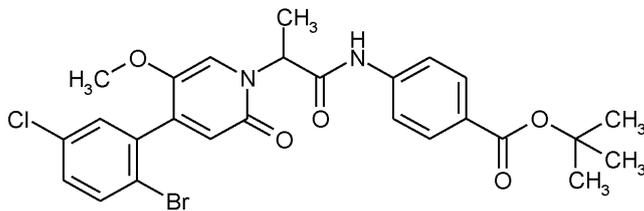
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.34$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2250]

실시예 50.2A

[2251]

tert-부틸 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2252]

[2253]

아르곤 하에 (가열에 의해 건조시킨 플라스크에서), tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 113 mg (0.25 mmol), 2-브로모-5-클로로페닐보론산 70 mg (0.30 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 103 mg (0.74 mmol, 3.0 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 20 mg (0.03 mmol, 0.1 당량)을 디옥산 5.0 ml 중에 현탁시키고, 110°C로 미리 예열된 오일 조에서 밤새 교반하였다. 추가의 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 10 mg (0.01 mmol, 0.05 당량) 및 2-브로모-5-클로로페닐보론산 29 mg (0.12 mmol, 0.5 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 추가로 밤 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 연화처리하고, 여과하고, 감압 하에 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 72 mg (순도 73%, 이론치의 38%)

[2254]

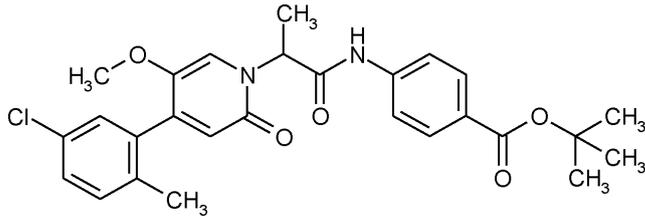
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2255]

실시예 50.3A

[2256]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2257]

[2258]

아르곤 하에 (가열에 의해 건조시킨 플라스크에서), tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 92 mg (0.20 mmol), 5-클로로-2-메틸페닐보론산 41 mg (0.24 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 84 mg (0.61 mmol, 3.0 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 16 mg (0.02 mmol, 0.1 당량)을 디옥산 5.0 ml 중에 현탁시키고, 110°C로 미리 예열된 오일 조에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 연화처리하고, 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 105 mg (순도 91%, 이론치의 95%)

[2259]

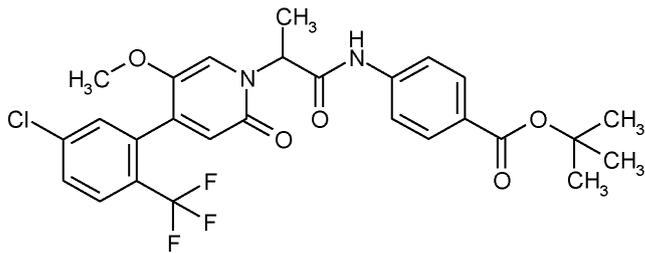
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2260]

실시예 50.4A

[2261]

tert-부틸 4-((2-(4-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2262]

[2263]

아르곤 하에 (가열에 의해 건조시킨 플라스크에서), tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 113 mg (0.25 mmol), 5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐보론산 67 mg (0.30 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 103 mg (0.74 mmol, 3.0 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 20 mg (0.03 mmol, 0.1 당량)을 디옥산 5.0 ml 중에 현탁시키고, 110°C로 미리 예열된 오일 조에서 밤새 교반하였다. 추가의 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 10 mg (0.01 mmol, 0.05 당량) 및 5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐보론산 22 mg (0.10 mmol, 0.4 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 추가로 20시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 연화처리하고, 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 145 mg (순도 84%, 이론치의 89%)

[2264]

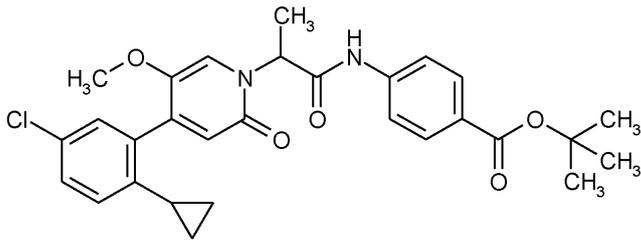
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2265]

실시예 50.5A

[2266]

tert-부틸 4-((2-(4-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2267]

[2268]

아르곤 하에 (가열에 의해 건조시킨 플라스크에서), tert-부틸 4-([2-(4-브로모-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)프로파노일]아미노)벤조에이트 (라세미체) 125 mg (0.27 mmol), 2-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 92 mg (0.33 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 114 mg (0.82 mmol, 3.0 당량) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물 22 mg (0.03 mmol, 0.1 당량)을 디옥산 5.0 ml 중에 현탁시키고, 110°C로 미리 예열된 오일 조에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 연화처리하고, 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔-50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 114 mg (이론치의 79%)

[2269]

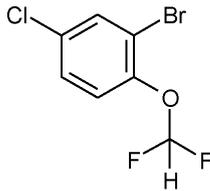
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.30$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2270]

실시에 51.1A

[2271]

2-브로모-4-클로로페닐 디플루오르메틸 에테르



[2272]

[2273]

수성 수산화칼륨 용액 (6M) 36 ml를 아세토니트릴 36 ml 중 2-브로모-4-클로로페놀 3.5 g (16.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 디플루오르메틸 트리플루오르메탄술포네이트 6.5 ml (26.9 mmol, 1.6 당량) [Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1-5; Journal of Fluorine Chemistry 2009, 130, 667-670]를 격렬히 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 물 200 ml로 희석하였다. 수성 상을 각 경우에 디에틸 에테르 150 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수성 상을 디에틸 에테르로 1회 더 추출하였다. 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 2개의 합한 잔류물의 수율: 3.4 g (이론치의 80%)

LC/MS [방법 9]:  $R_t = 3.51$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup>

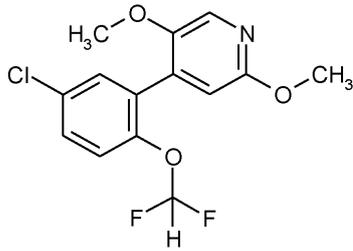
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.91 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (t, 1H).

[2274]

[2275]

실시에 51.1B

[2276] 4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-2,5-디메톡시피리딘



[2277]

[2278] [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]염화팔라듐 (II)/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 2,5-디메톡시피리딘-4-일 보론산 417 mg (2.19 mmol, 1.2 당량) 및 2-브로모-4-클로로페닐 디플루오르메틸 에테르 494 mg (1.82 mmol)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (KP-SIL, 석유 에테르/에틸 아세테이트 15-20%)에 의해 정제하였다. 수율: 170 mg (순도 90%, 이론치의 27%)

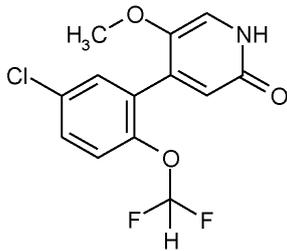
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.96 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[2279]

[2280] 실시예 51.1C

[2281] 4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시피리딘-2(1H)-온



[2282]

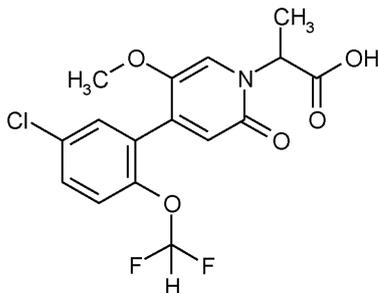
[2283] 4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-2,5-디메톡시피리딘 170 mg (순도 90%, 0.49 mmol) 및 피리디늄 히드로 브로마이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 127 mg (이론치의 87%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.84$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2284]

[2285] 실시예 51.1D

[2286] 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체)



[2287]

[2288] 4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시피리딘-2(1H)-온 127 mg (0.42 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모 프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 90°C에서 반응시켰다. 수율: 조 생성물 (이를 후속 단계에 추가

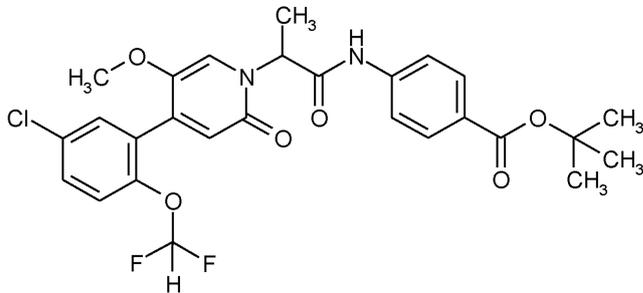
정제 없이 반응시켰음) 220 mg

[2289]

실시예 51.1E

[2290]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[2291]

[2292]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로판산 (라세미체)의 조 생성물 220 mg 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 89 mg (0.46 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 48 mg (이론치의 21%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.71 (d, 3H), 1.54 (s, 9H).

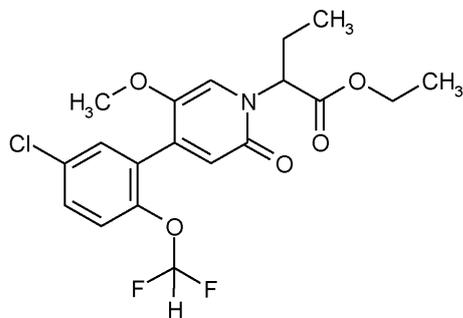
[2293]

[2294]

실시예 51.2A

[2295]

에틸 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부타노에이트 (라세미체)



[2296]

[2297]

아르곤 하에 및 실온에서, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) 105 mg (2.64 mmol, 1.3 당량)을 테트라히드로푸란 25 ml 중 4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시피리딘-2(1H)-온 618 mg (2.03 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 에틸 2-[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시부타노에이트 (라세미체) 871 mg (2.64 mmol, 1.3 당량) [J. Castells et al. Tetrahedron, 1994, 50, 13765-13774]을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) 38 mg (0.96 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 추가의 에틸 2-[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시부타노에이트 (라세미체) 871 mg (2.64 mmol, 1.3 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 물로 킨칭하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 415 mg (이론치의 48%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

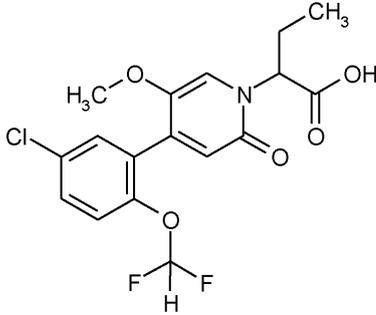
[2298]

[2299]

실시예 51.2B

[2300]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부탄산 (라세미체)



[2301]

[2302]

에틸 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부타노에이트 (라세미체) 415 mg (0.97 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 348 mg (이론치의 93%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 388$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.96 (br. s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

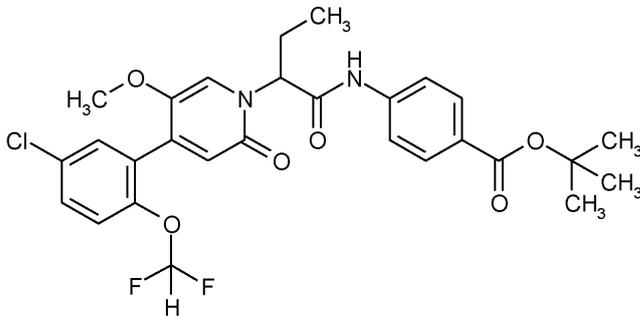
[2303]

[2304]

실시예 51.2C

[2305]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[2306]

[2307]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부탄산 (라세미체) 116 mg (0.30 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 64 mg (0.33 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 127 mg (이론치의 75%)

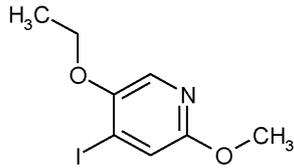
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.32$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2308]

[2309]

실시예 52.1A

[2310] 5-에톡시-4-아이오도-2-메톡시피리딘



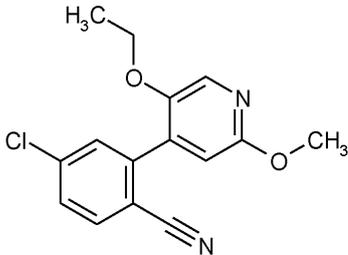
[2311]

[2312] 0°C에서, 아이오도에탄 304 mg (1.95 mmol, 1.3 당량) 및 탄산칼륨 415 mg (3.0 mmol, 2.0 당량)을 아세톤 10 ml 중 4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-올 405 mg (1.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 연화처리하고, 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 322 mg (순도 93%, 이론치의 72%)

[2313] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2314] 실시예 52.1B

[2315] 4-클로로-2-(5-에톡시-2-메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴



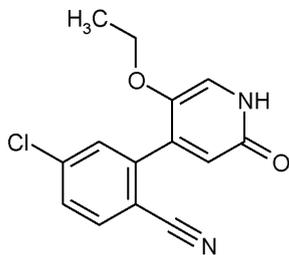
[2316]

[2317] [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 5-에톡시-4-아이오도-2-메톡시피리딘 322 mg (순도 93%, 1.07 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 234 mg (1.29 mmol, 1.2 당량)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 135 mg (이론치의 41%)

[2318] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 289$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2319] 실시예 52.1C

[2320] 4-클로로-2-(5-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴



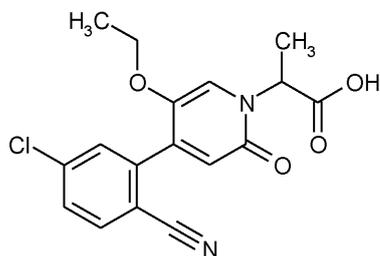
[2321]

[2322] 4-클로로-2-(5-에톡시-2-메톡시피리딘-4-일)벤조니트릴 135 mg (0.44 mmol) 및 피리디늄 히드로브로마이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 134 mg (순도 76%, 이론치의 83%)

[2323] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 275$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2324] 실시예 52.1D

[2325] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-에톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[2326]

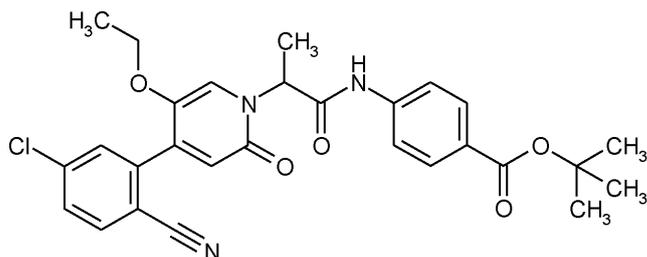
[2327] 4-클로로-2-(5-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 134 mg (0.37 mmol) 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 50°C에서 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 89 mg (순도 86%, 이론치의 60%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2328]

[2329] 실시예 52.1E

[2330] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-에톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2331]

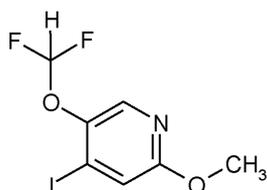
[2332] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-에톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 89 mg (순도 86%, 0.22 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 47 mg (0.24 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 32 mg (순도 89%, 이론치의 25%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.77$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2333]

[2334] 실시예 53.1A

[2335] 5-(디플루오로메톡시)-4-아이오도-2-메톡시피리딘



[2336]

[2337] 수성 수산화칼륨 용액 (6M) 4.8 ml를 아세토니트릴 4.8 ml 중 4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-올 600 mg (순도 93%, 2.22 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 디플루오로메틸 트리플루오로메탄술포네이트 [Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1-5; Journal of Fluorine Chemistry 2009, 130, 667-670] 863  $\mu$ l (순도 75%, 3.56 mmol, 1.6 당량)를 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 교반하고, 물 33 ml

로 회석하였다. 수성 상을 각 경우에 디에틸 에테르 40 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 여과하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (IR-50SI, 석유 에테르/에틸 아세테이트 12-20%)에 의해 정제하였다. 수율: 407 mg (순도 90%, 이론치의 55%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 3.84 (s, 3H).

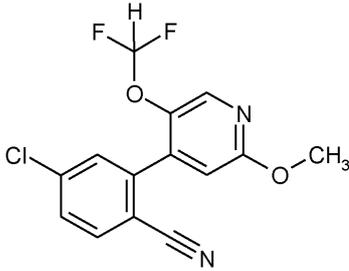
[2338]

[2339]

실시예 53.1B

[2340]

4-클로로-2-[5-(디플루오로메톡시)-2-메톡시피리딘-4-일]벤조니트릴



[2341]

[2342]

[1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 5-(디플루오로메톡시)-4-아이오도-2-메톡시피리딘 460 mg (순도 90%, 1.38 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 299 mg (1.65 mmol, 1.2 당량)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (IR-50SI, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10-15%)에 의해 정제하였다. 수율: 230 mg (순도 80%, 이론치의 43%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 311 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.91 (s, 3H).

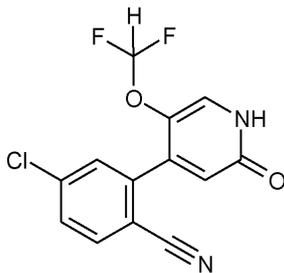
[2343]

[2344]

실시예 53.1C

[2345]

4-클로로-2-[5-(디플루오로메톡시)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴



[2346]

[2347]

4-클로로-2-[5-(디플루오로메톡시)-2-메톡시피리딘-4-일]벤조니트릴 230 mg (순도 80%, 0.59 mmol) 및 피리디늄 히드্র오브로마이드를 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (IR-50SI, 디클로로메탄/메탄올 3-25%)에 의해 정제하였다. 수율: 167 mg (이론치의 95%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 297 (M+H)<sup>+</sup>

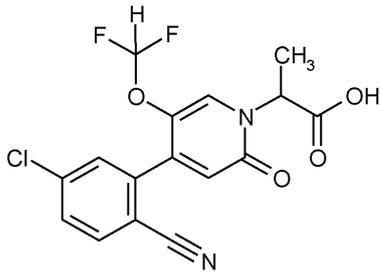
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11.88 (br. s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.56 (s, 1H).

[2348]

[2349]

실시예 53.1D

[2350] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메톡시)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



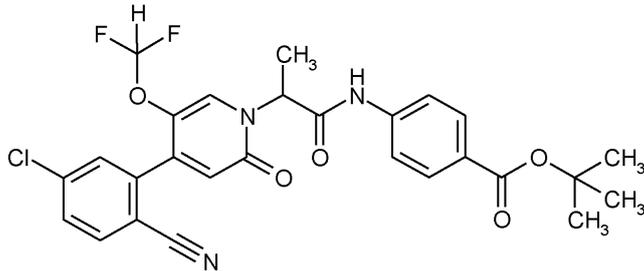
[2351]

[2352] 4-클로로-2-[5-(디플루오로메톡시)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴 163 mg (0.55 mmol), 2.0 당량의 마그네슘 디-tert-부톡시드, 1.05 당량의 포타슘 tert-부톡시드 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 45°C에서 반응시키고, 후처리하였다. 불완전한 전환으로 인해, 이어서 조 생성물을 상기 기재된 바와 같이 테트라히드로푸란 3.5 ml 중 1.2 당량의 마그네슘 디-tert-부톡시드, 0.65 당량의 포타슘 tert-부톡시드 및 0.8 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)과 1회 더 반응시키고, 유사하게 후처리하였다. 수율: 270 mg (순도 63%, 이론치의 84%)

[2353] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2354] 실시예 53.1E

[2355] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메톡시)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2356]

[2357] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메톡시)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 270 mg (순도 63%, 0.46 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 98 mg (0.51 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 100 mg (이론치의 40%)

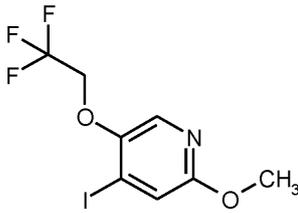
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 544$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.82-7.69 (m, 4H), 6.89 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.54 (s, 9H).

[2358]

[2359] 실시예 54.1A

[2360] 4-아이오도-2-메톡시-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘



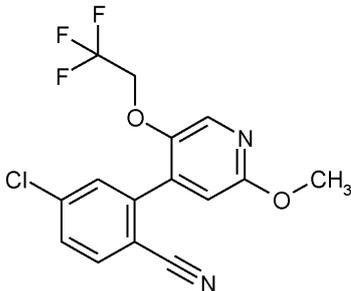
[2361]

[2362] 탄산칼륨 466 mg (3.4 mmol, 2.0 당량) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 567 mg (2.5 mmol, 1.5 당량)을 디메틸포름아미드 10 ml 및 아세트니트릴 0.4 ml 중 4-아이오도-6-메톡시피리딘-3-올 455 mg (순도 93%, 1.7 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브에서 150℃에서 30분 동안 조사하였다. 추가의 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 393 mg (1.7 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브로에서 150℃에서 30분 동안 1회 더 조사하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 건조시켰다. 수율: 500 mg (순도 94%, 이론치의 94%)

[2363] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.11 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 334 \text{ (M+H)}^+$ .

[2364] 실시예 54.1B

[2365] 4-클로로-2-[2-메톡시-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-4-일]벤조니트릴



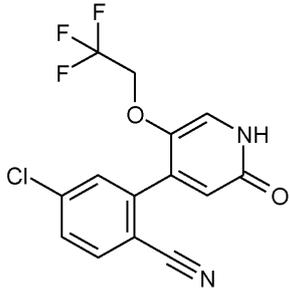
[2366]

[2367] [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드/디클로로메탄 1부가물의 존재 하에 4-아이오도-2-메톡시-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘 500 mg (순도 94%, 1.41 mmol) 및 5-클로로-2-시아노페닐보론산 282 mg (1.55 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 2A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 168 mg (이론치의 33%)

[2368] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 343 \text{ (M+H)}^+$ .

[2369] 실시예 54.1C

[2370] 4-클로로-2-[2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴



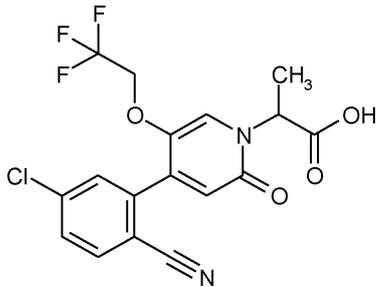
[2371]

[2372] 4-클로로-2-[2-메톡시-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-4-일]벤조니트릴 168 mg (0.47 mmol) 및 피리디늄을 일반적 방법 3A에 따라 반응시켰다. 수율: 112 mg (순도 92%, 이론치의 67%)

[2373] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 329$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2374] 실시예 54.1D

[2375] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체)



[2376]

[2377] 4-클로로-2-[2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1,2-디히드로피리딘-4-일]벤조니트릴 140 mg (순도 87%, 0.37 mmol), 2.0 당량의 마그네슘 디-tert-부톡시드, 1.05 당량의 포타슘 tert-부톡시드 및 1.5 당량의 2-브로모프로판산 (라세미체)을 일반적 방법 4A에 따라 50°C에서 반응시키고, 수성 후처리 후, 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. 수율: 214 mg (순도 73%, 정량적)

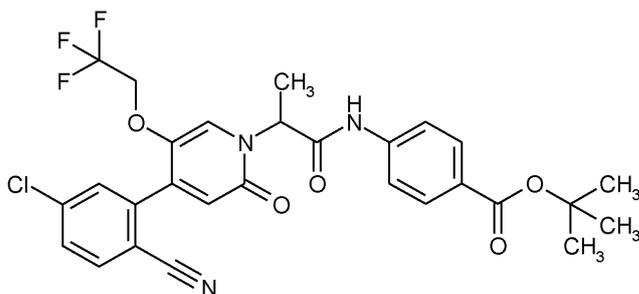
[2378] LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2378]

[2379] 실시예 54.1E

[2380] tert-부틸

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2381]

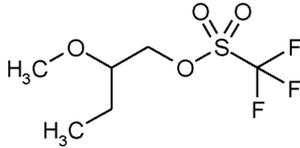
[2382] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) 214

mg (순도 73%, 0.39 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 83 mg (0.43 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 113 mg (순도 70%, 이론치의 35%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 55.1A

2-메톡시부틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체)

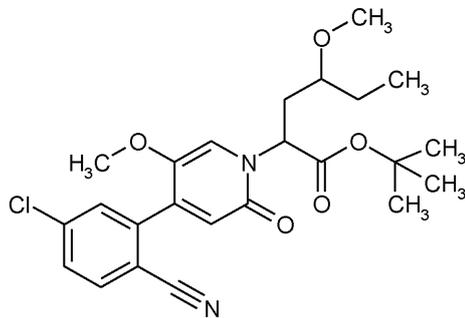


트리에틸아민 1.47 ml (10.6 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 2-메톡시부탄올 1.0 g (9.6 mmol) 및 트리플루오로메탄술포닉 무수물 1.78 ml (10.6 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.51 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

실시예 55.1B

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



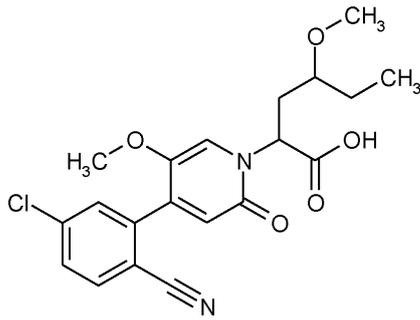
비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (테트라히드로푸란 중 1M) 2.94 ml (2.94 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 1.00 g (2.67 mmol) 및 2-메톡시부틸 트리플루오로메탄술포네이트 (라세미체) 945 mg (4.00 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 669 mg (이론치의 54%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.98 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.44/7.40 (2x s, 1H), 6.49/6.48 (2x s, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 3.64 (2x s, 3H), 3.19/3.16 (2x s, 3H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.57-1.38 (m, 2H), 1.41 (2x s, 9H), 0.84/0.80 (2x t, 3H).

실시예 55.1C

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥산산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2396]

[2397]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 668 mg (1.45 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 트리플루오로아세트산으로 가수분해하였다. 수율: 623 mg (순도 94%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.50/7.44 (2x s, 1H), 6.48/6.47 (2x s, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 3.64 (2x s, 3H), 3.16/3.15 (2x s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 0.83/0.79 (2x t, 3H).

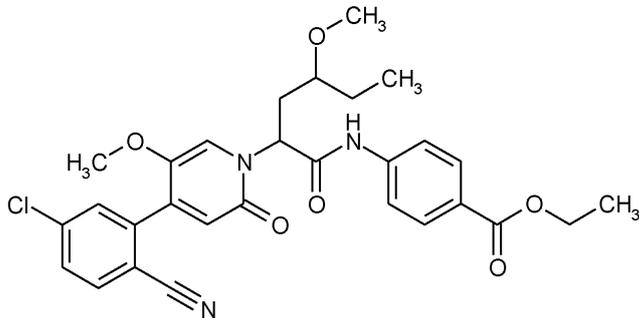
[2398]

[2399]

실시예 55.1D

[2400]

에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일}아미노)-벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[2401]

[2402]

디메틸포름아미드 15.3 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥산산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 620 mg (1.53 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 253 mg (1.53 mmol), Oxima 218 mg (1.53 mmol) 및 DIC 239  $\mu$ l (1.53 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 카트리지, 85 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 634 mg (이론치의 70%)

LC/MS [방법 2]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 3.75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 3.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

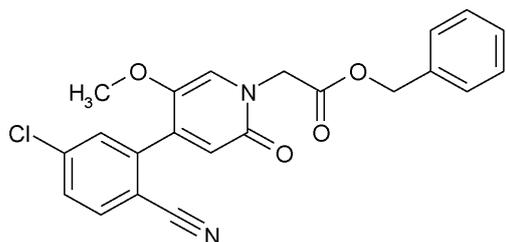
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (2x s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.59/7.51 (2x s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 4.31/4.29 (2x q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19/3.13 (2x s, 3H), 3.08-2.88 (2x m, 1H), 2.44-2.17 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.31/1.28 (2x t, 3H), 0.86/0.85 (2x t, 3H).

[2403]

[2404]

실시예 56.1A

[2405] 벤질 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트



[2406]

[2407] 탄산칼륨 3.18 g (23.0 mmol)을 디메틸포름아미드 53.3 ml 중 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 4.00 g (15.3 mmol) 및 벤질 브로모아세테이트 2.92 ml (18.4 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 100°C에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 530 ml 및 염화리튬 10.0 g (236 mmol)을 첨가함으로써 반응을 끝냈다. 혼합물을 에틸 아세테이트 200 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 50 ml 중에 용해시키고, 규조토에 적용시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 카트리지, 80 ml/분, 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 3.90 g (이론치의 61%)

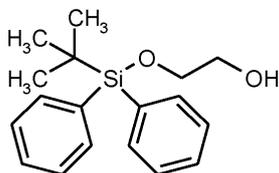
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.00 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

[2408]

[2409] 실시예 57.1A

[2410] 2-([tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)에탄올



[2411]

[2412] 테트라히드로푸란 88 ml 중에 용해시킨 클로로-tert-부틸(디페닐)실란 10.0 g (36.4 mmol)을 테트라히드로푸란 12 ml 중 1,2-에탄디올 10.1 ml (182 mmol) 및 이미다졸 2.97 g (43.7 mmol)의 용액에 6시간의 기간에 걸쳐 적 가한 다음, 혼합물을 추가로 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (340 g 실리카 카트리지, 100 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 8.34 g (이론치의 76%)

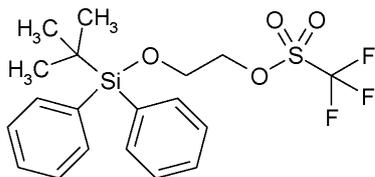
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.57$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 323$  (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.66-7.62 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 4.64 (t, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).

[2413]

[2414] 실시예 57.1B

[2415] 2-{{tert-부틸(디페닐)실릴}옥시}에틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2416]

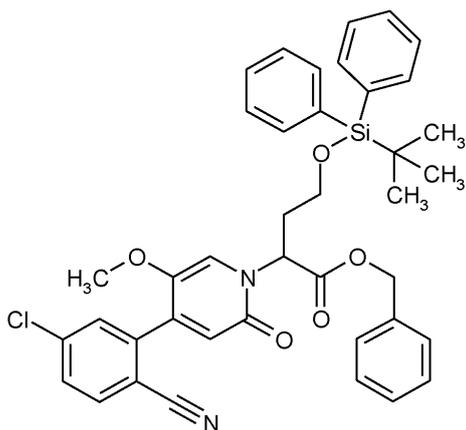
[2417] -78℃에서, 디클로로메탄 5 ml 중 2-{{tert-부틸(디페닐)실릴}옥시}에탄올 1.50 g (4.99 mmol) 및 트리에틸아민 765 μl (5.49 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50℃를 초과하지 않도록 디클로로메탄 5 ml 중 트리플루오로메탄술포산 무수물 924 μl (5.49 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 15분 동안 교반하였으며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 50 ml로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액 및 포화 수성 염화암모늄 용액의 혼합물 (3:1) 25 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25℃ 및 ≥100 mbar의 압력에서 농축시켰다. 수율: 2.08 g (이론치의 71%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7.66-7.62 (m, 4H), 7.52-7.44 (m, 6H), 4.45-4.41 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

[2418]

[2419] 실시예 57.1C

[2420] 벤질 4-{{tert-부틸(디페닐)실릴}옥시}-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노에이트 (라세미체)



[2421]

[2422] 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (테트라히드로푸란 중 1M) 2.69 ml (2.69 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 벤질 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 1.00 g (2.45 mmol) 및 2-{{tert-부틸(디페닐)실릴}옥시}에틸 트리플루오로메탄술포네이트 1.59 g (3.67 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 708 mg (이론치의 40%)

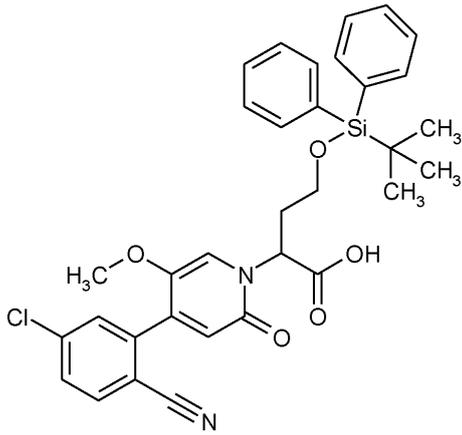
LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 691 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8.00 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.62-7.56 (m, 5H), 7.47-7.29 (m, 12H), 6.56 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.52-2.40 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).

[2423]

[2424] 실시예 57.1D

[2425] 4-{{tert-부틸(디페닐)실릴}옥시}-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체)



[2426]

[2427]

벤질 4-([tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노에이트 (라세미체) 605 mg (875  $\mu\text{mol}$ )을 테트라히드로푸란 6 ml 중에 용해시키고, 수성 수산화나트륨 용액 (1.0M) 2.2 ml (2.2 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 수성 염산 (1N)으로 중화시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 25 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 568 mg (이론치의 93%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.39 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 601 (M+H)^+$ .

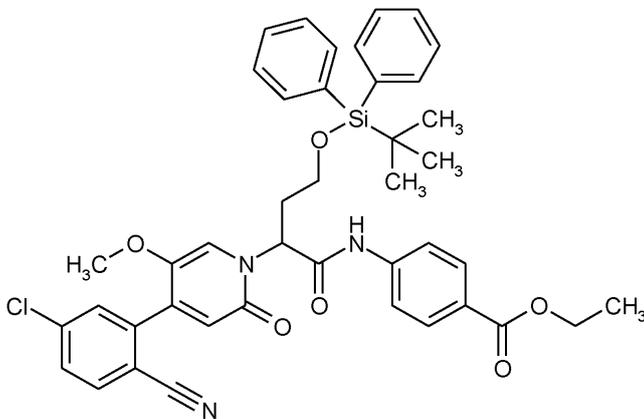
[2428]

[2429]

실시예 57.1E

[2430]

에틸 4-([4-([tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[2431]

[2432]

디메틸포름아미드 19 ml 중 4-([tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 565 mg (940  $\mu\text{mol}$ ), 에틸 4-아미노벤조에이트 155 mg (940  $\mu\text{mol}$ ), Oxima 134 mg (940  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC 146  $\mu\text{l}$  (940  $\mu\text{mol}$ )를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 카트리지, 85 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 268 mg (이론치의 38%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.54$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 748$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.63-7.57 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 5.87 (dd, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.52-2.48 (m, 2H, 용매 공명 하에), 1.32 (t, 3H), 0.94 (s, 9H).

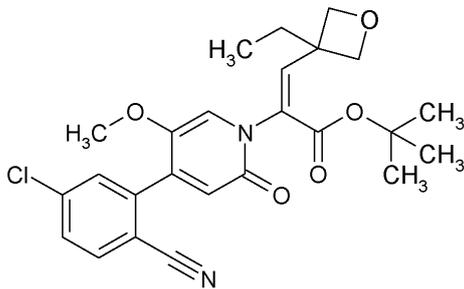
[2433]

[2434]

실시예 58.1A

[2435]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)프로프-2-에노에이트 (이성질체 혼합물)



[2436]

[2437]

디메틸포름아미드 1 ml 중 수소화나트륨 38.4 mg (1.60 mmol, 2 당량, 미네랄 오일 중 60%) 및 3-에틸옥세탄-3-카르브알데히드 457 mg (4.00 mmol)을 디메틸포름아미드 8 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 300 mg (800  $\mu$ mol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 실온에서 15분 후, 포화 수성 염화암모늄 용액 10 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시킨 다음, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 카트리지, 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 320 mg (이론치의 82%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.00 (d, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.69/3.60 (2x s, 3H), 2.10-2.04/1.94-1.86 (2x q, 2H), 1.44-1.40 (2x s, 9H), 0.99/0.95 (2x t, 3H).

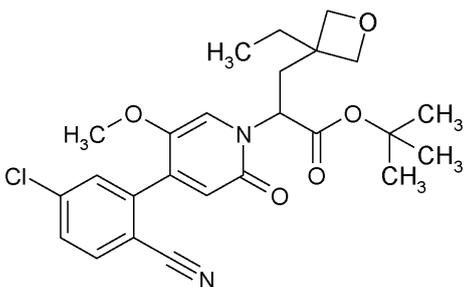
[2438]

[2439]

실시예 58.1B

[2440]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)프로파노에이트 (라세미체)



[2441]

[2442]

실온에서, tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)프

로프-2-에노에이트 (이성질체 혼합물) 302 mg (641  $\mu\text{mol}$ )을 "고온 스트라이커" 시약 용액 [B. A. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] 20 ml와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄 용액 20 ml를 이어서 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트 25 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 실리카 카트리지, 85 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 275 mg (이론치의 91%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.11 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 473 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.98 (d, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.65 (dd, 1H), 2.39 (dd, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.83 (t, 3H).

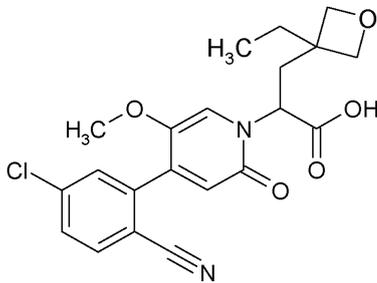
[2443]

[2444]

실시예 58.1C

[2445]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)프로판산 (라세미체)



[2446]

[2447]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)프로판오에이트 (라세미체) 275 mg (599  $\mu\text{mol}$ ) 및 수성 수산화리튬 용액 (1N) 3 ml를 일반적 방법 6B에 따라 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 193 mg (이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.82 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 417 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.42 (dd, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

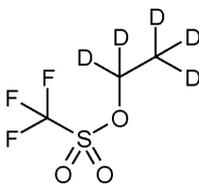
[2448]

[2449]

실시예 59.1A

[2450]

1,1,2,2,2-펜타듀테로에틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2451]

[2452]

2,6-디메틸피리딘 2.51 ml (21.53 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 1,1,2,2,2-펜타듀테로에탄올 1.0 g (19.57 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 3.48 ml (20.55 mmol, 1.05 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

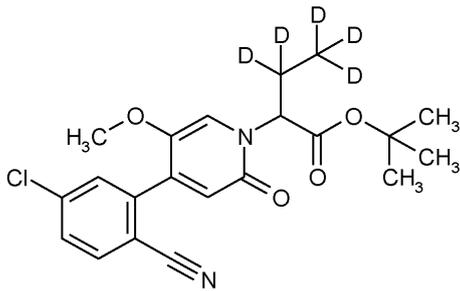
[2453]

실시예 59.1B

[2454]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부타노에이트

(라세미체)



[2455]

[2456]

비스(트리메틸실릴)리튬 아미드 (THF 중 1M) 0.80 ml (0.80 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 250 mg (0.67 mmol) 및 1,1,2,2,2-펜타듀테로 에틸 트리플루오로메탄술포네이트 183 mg (1.00 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 206 mg (순도 94%, 이론치의 71%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.37$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H-COO-tert-부틸)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

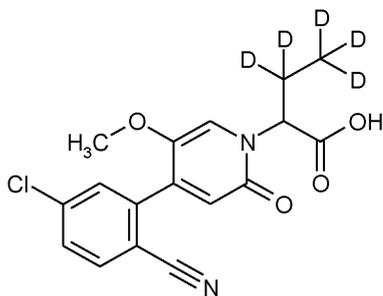
[2457]

[2458]

실시예 59.1C

[2459]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부탄산 (라세미체)



[2460]

[2461]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부타노에이트 (라세미체) 206 mg (순도 94%, 0.48 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 208 mg (순도 71%, 이론치의 88%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H)<sup>+</sup>.

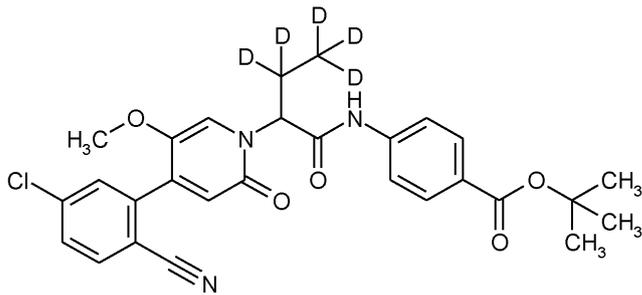
[2462]

[2463]

실시예 59.1D

[2464]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2465]

[2466]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부탄산 (라세미체) 208 mg (순도 71%, 0.42 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 89 mg (0.46 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 79 mg (순도 91%, 이론치의 33%)

[2467]

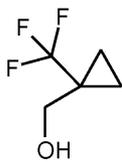
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 527$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2468]

실시예 60.1A

[2469]

[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메탄올



[2470]

[2471]

0°C에서, 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (디클로로메탄 중 1M) 26.7 ml (26.7 mmol)를 디클로로메탄 10 ml 중 메틸 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복실레이트 1.89 g (10.7 mmol)의 용액에 천천히 적가하였다. 이어서, 혼합물을 0°C에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 메탄올 10 ml의 첨가에 의해 반응을 후속적으로 종결시켰다. 반응 혼합물을 수성 20% 농도 타르타르산칼륨나트륨 용액 30 ml 및 수성 완충 용액 (pH 7) 30 ml로 희석하고, 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물은 표제 화합물에 상응하였다. 수율: 0.96 g (이론치의 64%)

[2472]

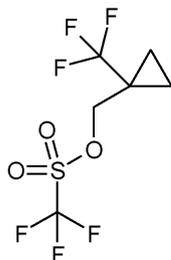
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.74 (d, 2H), 1.65 (t, 1H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).

[2473]

실시예 60.1B

[2474]

[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2475]

[2476]

-78°C에서, 디클로로메탄 1.5 ml 중 [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메탄올 428 mg (3.06 mmol) 및 트리에틸아민 468  $\mu$ l (3.36 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50°C를 초과하지 않도록 디클로로메탄 1.5 ml 중 트리플루오로메탄술포산 무수물 569  $\mu$ l (3.36 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가로 30분 동안 교반하였으

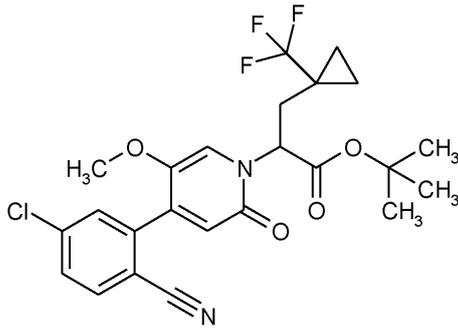
며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 25 ml로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액/1N 염산의 혼합물 (3:1) 20 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25 °C 및 ≥100 mbar의 압력에서 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 701 mg (이론치의 84%)

[2477]

실시예 60.1C

[2478]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로파노에이트 (라세미체)



[2479]

[2480]

THF 13 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 500 mg (1.33 mmol), [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸 트리플루오로메탄술포네이트 701 mg (2.58 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.73 ml (1.73 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배, 40 g 실리카 카트리지, 유량 40 ml/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 295 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H), 2.33 (dd, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.95-0.74 (m, 3H), 0.56-0.49 (m, 1H).

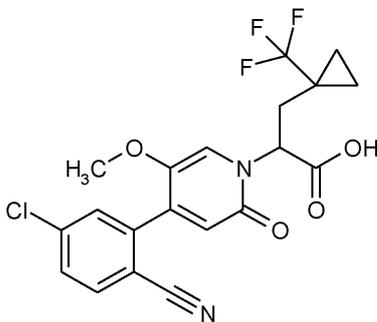
[2481]

[2482]

실시예 60.1D

[2483]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로판산 (라세미체)



[2484]

[2485]

디클로로메탄 6 ml 및 TFA 915  $\mu$ l (11.9 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로파노에이트 (라세미체) 295 mg (594  $\mu$ mol)을 일반적인 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 258 mg (순도 92%, 이론치의 91%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 439$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.2 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.37 (dd, 1H), 0.92-0.81 (m, 2H), 0.78-0.71 (m, 1H), 0.54-0.46 (m, 1H).

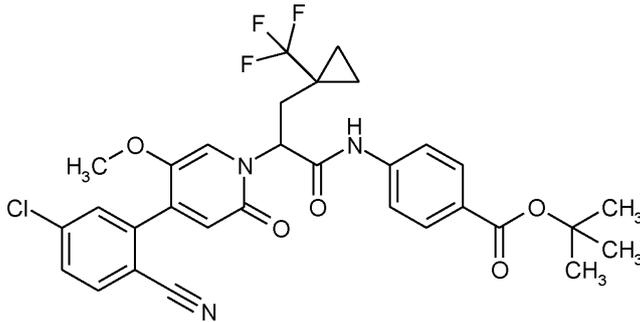
[2486]

[2487]

실시예 60.1E

[2488]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로판노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2489]

[2490]

디메틸포름아미드 4 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로판산 (라세미체) 188 mg (426  $\mu$ mol), tert-부틸 4-아미노벤조에이트 82.4 mg (426  $\mu$ mol), Oxima 6.1 mg (43  $\mu$ mol) 및 DIC 66  $\mu$ l (0.43 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 후속의 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토텍스 C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 157 mg (이론치의 59%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.35$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 616$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.86-5.80 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.97-0.80 (m, 4H).

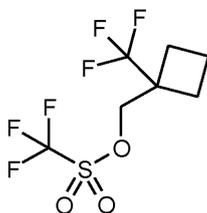
[2491]

[2492]

실시예 61.1A

[2493]

[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2494]

[2495]

트리에틸아민 312  $\mu$ l (2.24 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 [1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]메탄올 330 mg (2.03 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 0.38 ml (2.24 mmol, 1.1 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

[2496]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.56 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 4H).

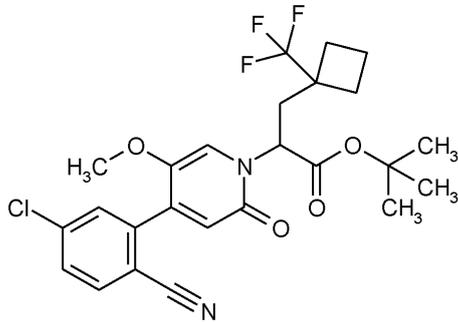
[2497]

실시예 61.1B

[2498]

tert-부틸

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로파노에이트 (라세미체)



[2499]

[2500]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.23 ml (1.23 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 383 mg (1.02 mmol) 및 [1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]메틸 트리플루오로메탄술포네이트 780 mg (순도 60%, 1.64 mmol, 1.6 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 119 mg (순도 91%, 이론치의 21%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.54$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 455$  (M+H-COO-tert-부틸)<sup>+</sup>.

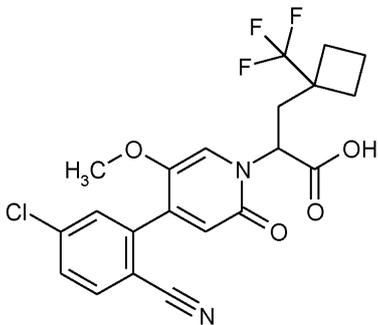
[2501]

[2502]

실시예 61.1C

[2503]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로판산 (라세미체)



[2504]

[2505]

tert-부틸

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로파노에이트 (라세미체) 119 mg (순도 91%, 0.21 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 91 mg (순도 69%, 이론치의 65%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 455$  (M+H)<sup>+</sup>.

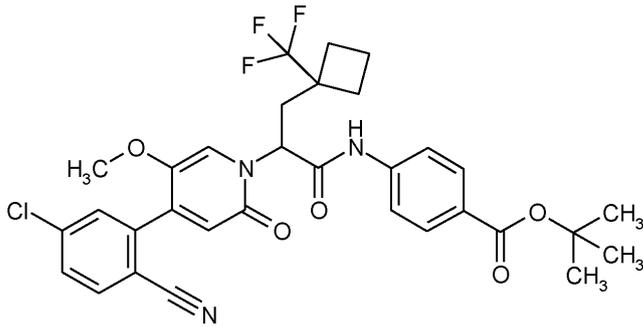
[2506]

[2507]

실시예 61.1D

[2508]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2509]

[2510]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로판산 (라세미체) 90 mg (순도 69%, 0.14 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 29 mg (0.15 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 58 mg (이론치의 67%)

[2511]

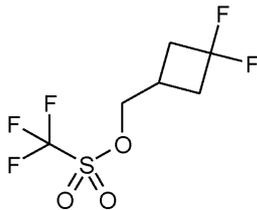
LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.65$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 628$  (M-H)<sup>-</sup>.

[2512]

실시예 62.1A

[2513]

(3,3-디플루오로시클로부틸)메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2514]

[2515]

트리에틸아민 628  $\mu$ l (4.50 mmol, 1.1 당량)의 존재 하에 (3,3-디플루오로시클로부틸)메탄올 500 mg (4.09 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 0.76 ml (4.50 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

[2516]

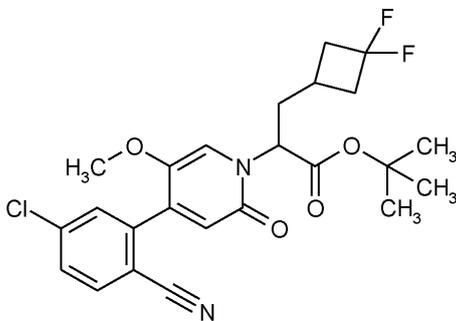
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.33 (d, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H).

[2517]

실시예 62.1B

[2518]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로판오에이트 (라세미체)



[2519]

[2520]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.92 ml (1.92 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 600 mg (1.60 mmol) 및 (3,3-디플루오로시클로부틸)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 1162 mg (순도 70%, 3.20 mmol, 2.0 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반

응시했다. 수율: 417 mg (이론치의 52%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.44$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H-COO-*tert*-부틸)<sup>+</sup>.

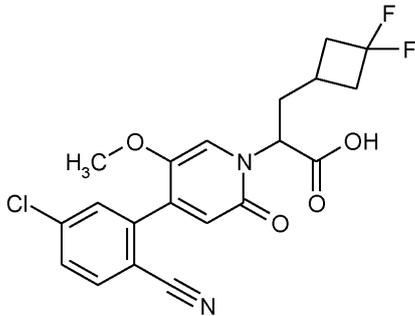
[2521]

[2522]

실시예 62.1C

[2523]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로판산 (라세미체)



[2524]

[2525]

*tert*-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로판오에이트 (라세미체) 184 mg (0.37 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 200 mg (순도 88%, 정량적)

[2526]

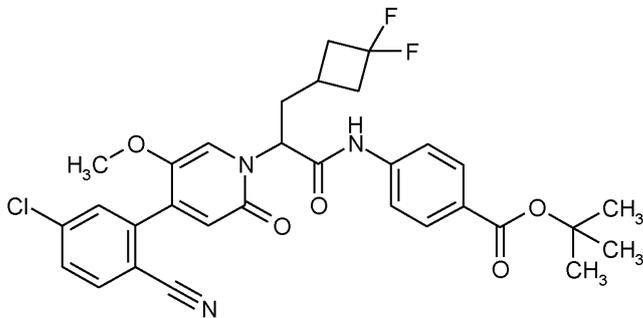
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2527]

실시예 62.1D

[2528]

*tert*-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2529]

[2530]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메틸프로판산 (라세미체) 200 mg (순도 88%, 0.42 mmol) 및 *tert*-부틸 4-아미노벤조에이트 89 mg (0.46 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 175 mg (이론치의 70%)

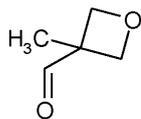
[2531]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2532]

실시예 63.1A

[2533] 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드



[2534]

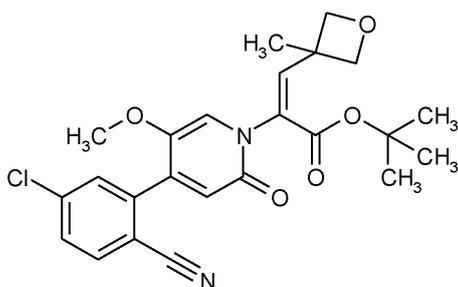
[2535] 피리디늄 클로로크로메이트 6.75 g (31.3 mmol)을 먼저 디클로로메탄 100 ml에 충전하고, 디클로로메탄 20 ml 중 (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올 2.00 g (19.6 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 셀라이트® 7 g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔을 통해 흡인 하에 여과하고, 용매를 감압 하에 실온에서 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 1.55 g (이론치의 79%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.95 (s, 1H), 4.89 (d, 2H), 4.51 (d, 2H), 1.48 (s, 3H).

[2536]

[2537] 실시예 63.1B

[2538] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로프-2-에노에이트 (이성질체 혼합물)



[2539]

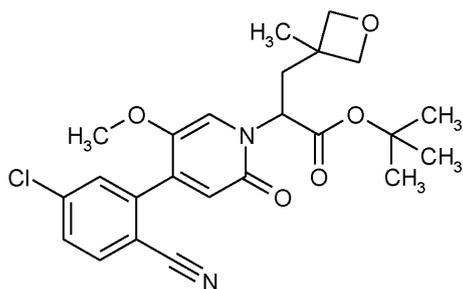
[2540] 디메틸포름아미드 1 ml 중 수소화나트륨 64.0 mg (1.60 mmol, 미네랄 오일 중 60%) 및 3-메틸옥세탄-3-카르브알데히드 200 mg (2.00 mmol)을 디메틸포름아미드 9 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 300 mg (800 μmol)의 용액에 연속적으로 첨가하였다. 실온에서 15분 후, 포화 수성 염화암모늄 용액의 첨가에 의해 반응을 종결시킨 다음, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 카트리지, 유량 35 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 356 mg (이론치의 96%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 457 (M+H)<sup>+</sup>.

[2541]

[2542] 실시예 63.1C

[2543] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로파노에이트 (라세미체)



[2544]

[2545]

실온에서, tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로프-2-에노에이트 (이성질체 혼합물) 350 mg (766  $\mu\text{mol}$ )을 "고온 스트라이커" 시약 용액 [B. A. Baker et al. Org. Lett. 2008, 10, 289-292] 20 ml와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 염화암모늄 용액을 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 카트리지, 유량 40 ml/분, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 345 mg (이론치의 97%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.98 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.31 (dd, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.35 (s, 3H).

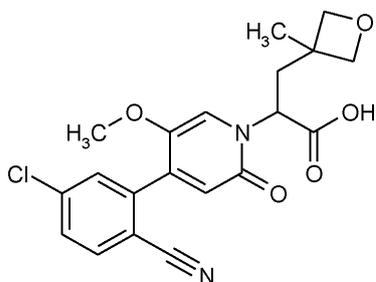
[2546]

[2547]

실시예 63.1D

[2548]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로판산 (라세미체)



[2549]

[2550]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로판오에이트 (라세미체) 340 mg (741  $\mu\text{mol}$ )을 테트라히드로푸란 5 ml, 에탄올 2.5 ml 및 물 2.5 ml 중에 용해시키고, 수성 수산화리튬 용액 (1M) 3.7 ml (3.7 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 7시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 염화암모늄 용액 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml로 희석하고, 수성 염산 (1N)을 사용하여 pH 4-5로 조정하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 수율: 275 mg (순도 95%, 이론치의 88%)

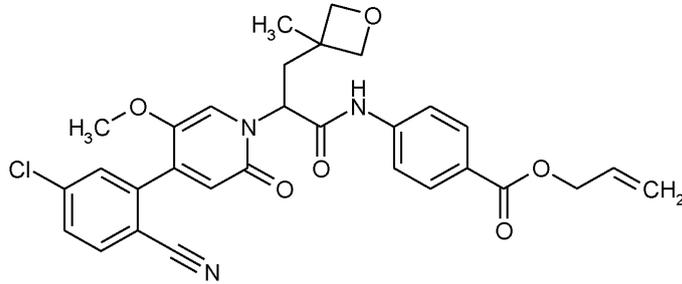
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.78$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 401$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.2 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.33 (dd, 1H), 1.35 (s, 3H).

[2551]

[2552] 실시예 63.1E

[2553] 알릴 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로판산 (라세미체)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2554]

[2555] 디메틸포름아미드 2 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로판산 (라세미체) 115 mg (285 μmol), 알릴 4-아미노벤조에이트 51 mg (285 μmol), Oxima 40.6 mg (285 μmol) 및 DIC 45 μl (0.29 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 정제용 HPLC (아세토니트릴/물 구배)로 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 25 mg (이론치의 16%)

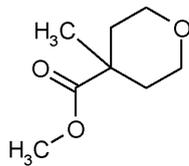
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.9 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.09-5.99 (m, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.38 (s, 3H).

[2556]

[2557] 실시예 64.1A

[2558] 메틸 4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트



[2559]

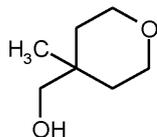
[2560] -78°C에서, n-부틸리튬 (35.4 mmol, 헥산 중 1.6M) 22.1 ml를 테트라히드로푸란 45 ml 중 디이소프로필아민 4.91 ml (35.0 mmol)의 용액에 천천히 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 추가로 10분 동안 교반하고, 0°C에서 추가로 25분 동안 교반하였다. 후속적으로, -78°C에서, 테트라히드로푸란 45 ml 중 메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 5.00 g (34.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 추가로 15분 동안 교반하고, 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. -78°C에서, 메틸 아이오다이드 2.16 ml (34.7 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 천천히 -25°C로 가온한 다음, 실온에서 밤새 가온하였다. 0.1N 염산 80 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 현탁액을 메틸 tert-부틸 에테르 20 ml로 연화처리하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 모액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 5.88 g (순도 95%, 정량적)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3.70-3.64 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

[2561]

[2562] 실시예 64.1B

[2563] (4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올



[2564]

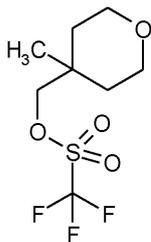
[2565] -78℃에서, 디이소부틸알루미늄 히드라이드 73.3 ml (73.3 mmol, 톨루엔 중 1.0M)를 내부 온도가 -70℃를 초과하지 않도록 톨루엔 220 ml 중 메틸 4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 5.80 g (36.7 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 후속적으로 -78℃에서 추가로 90분 동안 교반한 다음, 추가로 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 40 ml 및 1N 염산 300 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 150 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물은 표제 화합물과 상응하였다. 수율: 2.14 g (이론치의 45%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.78-3.73 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.43 (br. s, 1H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.04 (s, 3H).

[2566]

[2567] 실시예 64.1C

[2568] (4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2569]

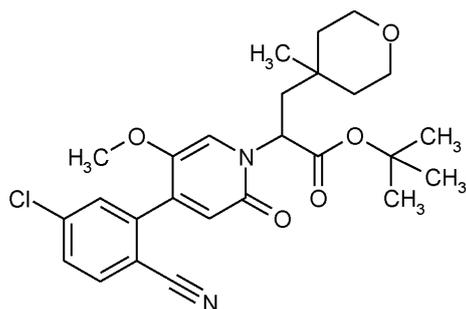
[2570] -78℃에서, 디클로로메탄 5 ml 중 (4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 1.00 g (7.68 mmol) 및 트리에틸아민 1.18 ml (8.45 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50℃를 초과하지 않도록 디클로로메탄 5 ml 중 트리플루오로메탄술포산 무수물 1.42 ml (8.45 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 15분 동안 교반하였으며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 50 ml로 희석하고, 포화 수성 염화나트륨 용액/1N 염산의 혼합물 (3:1) 25 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25℃ 및 ≥100 mbar의 압력에서 농축시켰다. 수율: 2.0 g (이론치의 99%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.26 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

[2571]

[2572] 실시예 64.1D

[2573] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노에이트 (라세미체)



[2574]

[2575]

THF 10 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 1.91 g (5.08 mmol), (4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 2.00 g (7.63 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 6.61 ml (6.61 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 정제용 HPLC (아세토니트릴/물 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 212 mg (이론치의 8%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 487$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.00-7.96 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55-3.42 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.49-1.10 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 0.95 (s, 3H).

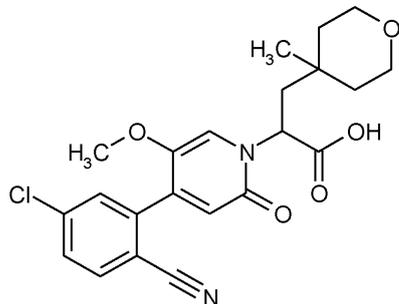
[2576]

[2577]

실시예 64.1E

[2578]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프로판산 (라세미체)



[2579]

[2580]

디클로로메탄 4.3 ml 및 TFA 598  $\mu$ l (7.76 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노에이트 (라세미체) 210 mg (431  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 210 mg (순도 83%, 이론치의 94%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 429$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.2 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.58-5.43 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.38 (m, 4H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.96 (s, 3H).

[2581]

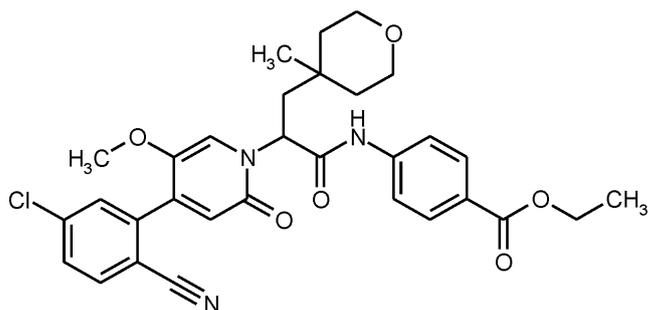
[2582]

실시예 64.1F

[2583]

에틸

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2584]

[2585]

디메틸포름아미드 4.8 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프로판산 (라세미체) 206 mg (478  $\mu\text{mol}$ ), 에틸 4-아미노벤조에이트 79 mg (0.48 mmol), Oxima 6.8 mg (48  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC 74  $\mu\text{l}$  (0.48 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 정제용 HPLC (아세토니트릴/물 구배)로 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 70 mg (순도 95%, 이론치의 24%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 578 (M+H)^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.05 (dd, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.39 (m, 4H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.16-1.09 (m, 1H), 1.03 (s, 3H).

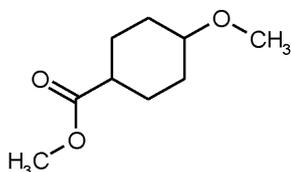
[2586]

[2587]

실시예 65.1A

[2588]

메틸 4-메톡시시클로헥산카르복실레이트 (시스/트랜스 이성질체 혼합물)



[2589]

[2590]

진한 황산 1.8 ml를 메탄올 32 ml 중 4-메톡시시클로헥산카르복실산 4.00 g (25.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 반응 용액을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH를 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 사용하여 7-8로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 70 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물은 표제 화합물에 상응하였다. 수율: 4.30 g (이론치의 99%)

GC/MS [방법 9]:  $R_t = 3.65 \text{ min}$ ; MS:  $m/z = 172 (M)^+$

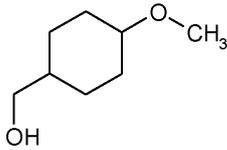
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.58 (s, 3H), 3.33-3.29/3.11-3.04 (2x m, 1H), 3.22/3.19 (2x s, 3H), 2.42-2.35/2.31-2.23 (2x m, 1H), 2.00-1.93/1.92-1.85 (2x m, 1H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.58-1.43 (m, 3H), 1.41-1.30/1.19-1.08 (2x m, 1H).

[2591]

[2592]

실시예 65.1B

[2593] (4-메톡시시클로헥실)메탄올 (시스/트랜스 이성질체 혼합물)



[2594]

[2595] 수소화알루미늄리튬 용액 (THF 중 2M) 13.7 ml (27.5 mmol)를 메틸 tert-부틸 에테르 82 ml로 희석한 다음, 메틸 tert-부틸 에테르 82 ml 중 메틸 4-메톡시시클로헥산카르복실레이트 (시스/트랜스 이성질체 혼합물) 4.30 g (25.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 용액을 40℃에서 추가로 6시간 동안 교반한 다음, 물 10 ml 및 수성 10% 농도 수산화칼륨 용액 10 ml의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 유기 상을 경사분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수율: 3.24 g (이론치의 90%)

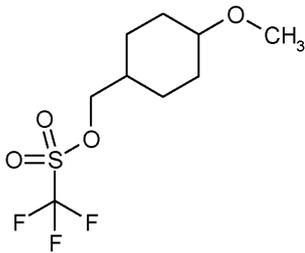
GC/MS [방법 9]:  $R_t = 3.36/3.47$  min; MS:  $m/z = 144$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.48/3.46 (2x d, 2H), 3.45-3.42/3.13-3.06 (2x m, 1H), 3.35/3.30 (2x s, 3H), 2.13-1.82 (m, 2H), 1.65 (br. s, 1H), 1.59-1.29 (m, 6H), 1.24-1.15/1.03-0.95 (2x m, 1H).

[2596]

[2597] 실시예 65.1C

[2598] (4-메톡시시클로헥실)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (시스/트랜스 이성질체 혼합물)



[2599]

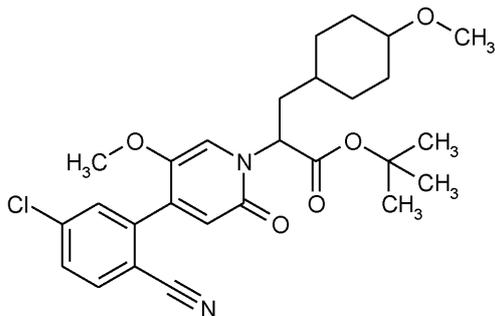
[2600] 디클로로메탄 158 ml 중 (4-메톡시시클로헥실)메탄올 (시스/트랜스 이성질체 혼합물) 4.30 g (29.8 mmol) 및 루티딘 5.21 ml (44.7 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 7.57 ml (44.7 mmol)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 수율: 6.00 g (이론치의 73%). 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2601]

실시예 65.1D

[2602]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메톡시시클로헥실)프로파노에이트 (라세미 시스/트랜스 이성질체 혼합물)



[2603]

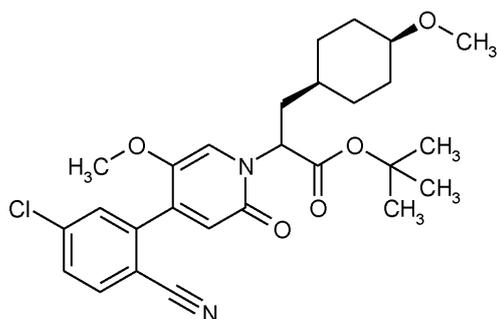
[2604] THF 114 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 5.40 g (14.4 mmol), (4-메톡시시클로헥실)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (시스/트랜스 이성질체 혼합물) 5.97 g

(21.6 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아미드 (THF 중 1M) 15.8 ml (15.8 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 조 생성물의 10.8 g (순도 51%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.20/1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 65.1E

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로판노에이트 (라세미체)



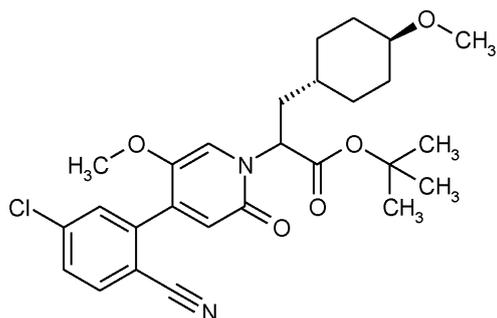
실시예 65.1D로부터의 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배, 340 g 실리카 카트리지, 유량 100 ml/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 2.1 g (이론치의 29%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.18$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.44-1.13 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

실시예 65.2E

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로판노에이트 (라세미체)



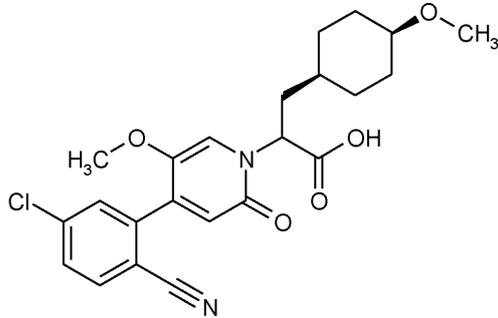
실시예 65.1D로부터의 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배, 340 g 실리카 카트리지, 유량 100 ml/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 1.7 g (순도 87%, 이론치의 21%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.07-0.89 (m, 5H).

[2616] 실시예 65.1F

[2617] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로판산 (라세미체)



[2618]

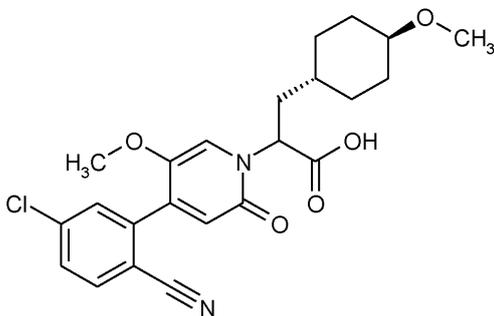
[2619] 디클로로메탄 6 ml 및 TFA 6.23 ml (83.8 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로판오에이트 (라세미체) 2.10 g (4.19 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 2.10 g (정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.95$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 443$  (M-H)<sup>-</sup>.

[2620]

[2621] 실시예 65.2F

[2622] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로판산 (라세미체)



[2623]

[2624] 디클로로메탄 6 ml 및 TFA 5.04 ml (67.9 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로판오에이트 (라세미체) 1.70 g (순도 87%, 3.39 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.70 g (정량적)

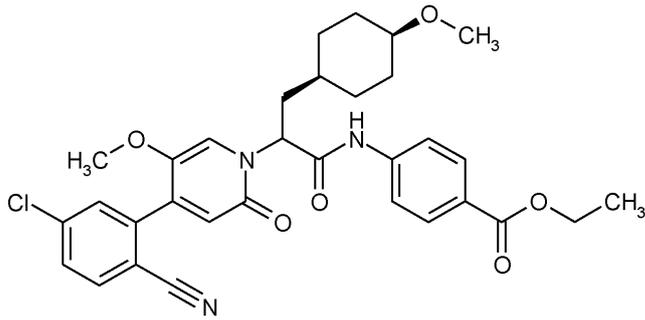
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 443$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.06-0.86 (m, 5H).

[2625]

[2626] 실시예 65.1G

[2627] 에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로판오에이트}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2628]

[2629]

디메틸포름아미드 47 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로판산 (라세미체) 2.10 g (순도 74%, 4.72 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 780 mg (4.72 mmol), Oxima 671 mg (4.72 mmol) 및 DIC 735  $\mu$ l (4.72 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 완전한 전환 후, 반응 용액을 10% 농도 염화리튬 용액 263 ml 및 에틸 아세테이트 210 ml로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 210 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배, 100 g 실리카 카트리지, 유량 50 ml/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 2.1 g (이론치의 75%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.26$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.87-5.81 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.52-1.12 (m, 7H), 1.31 (t, 3H).

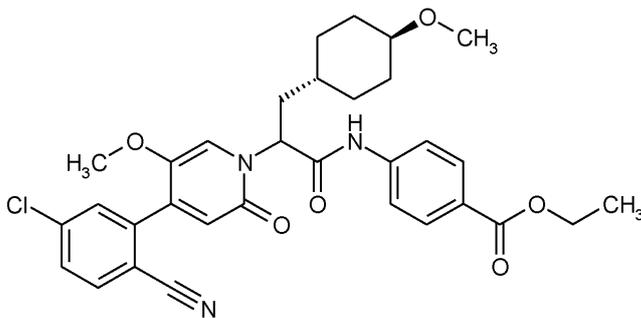
[2630]

[2631]

실시예 65.2G

[2632]

에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로판오일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2633]

[2634]

디메틸포름아미드 38 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로판산 (라세미체) 1.70 g (순도 82%, 3.82 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 631 mg (3.82 mmol), Oxima 543 mg (3.82 mmol), DIC 595  $\mu$ l (3.82 mmol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 완전한 전환 후, 반응 용액을 10% 농도 염화리튬 용액 213 ml 및 에틸 아세테이트 170 ml로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 170 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배, 100 g 실리카 카트리지, 유량 50 ml/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 1.1 g (순도 78%, 이론치의 49%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87-5.81 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.12-0.89 (m, 5H).

[2635]

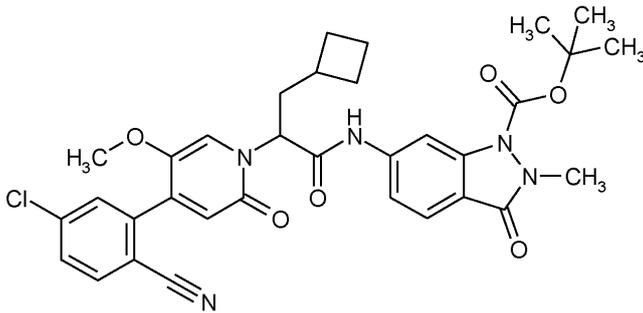
[2636]

실시예 66.1A

[2637]

tert-부틸

6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로파노일}아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[2638]

[2639]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 114 mg (순도 94%, 0.35 mmol) 및 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 103 mg (0.39 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 101 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 632$  (M+H)<sup>+</sup>.

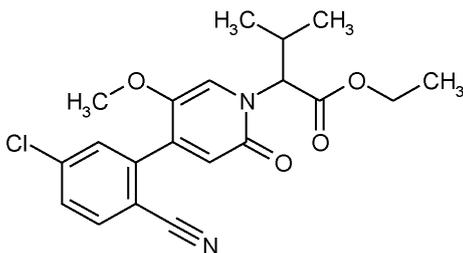
[2640]

[2641]

실시예 67.1A

[2642]

에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노에이트 (라세미체)



[2643]

[2644]

1.5 당량의 수소화나트륨 및 에틸 3-메틸-2-((트리플루오로메틸)술포닐)옥시부타노에이트 (라세미체) 5.60 g (20.1 mmol, 1.5 당량)의 존재 하에 4-클로로-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)벤조니트릴 3.50 g (13.4 mmol)을 일반적 방법 4E에 따라 실온에서 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 3.70 g (이론치의 66%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 389 \text{ (M+H)}^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 1.19 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

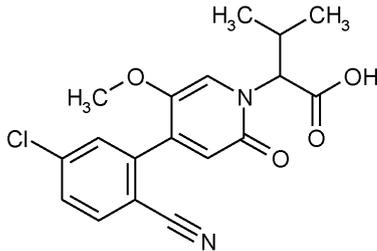
[2645]

[2646]

실시예 67.1B

[2647]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부탄산 (라세미체)



[2648]

[2649]

에틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노에이트 (라세미체) 3.70 g (9.52 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 2.80 g (이론치의 82%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 361 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.94 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.75 (d, 3H).

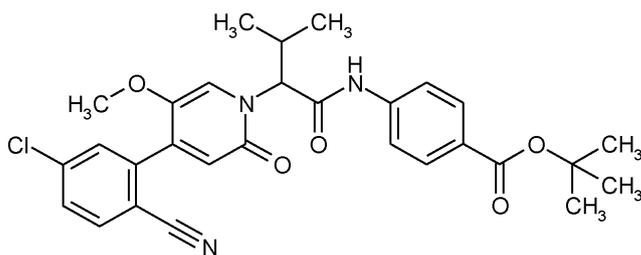
[2650]

[2651]

실시예 67.1C

[2652]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2653]

[2654]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부탄산 (라세미체) 120 mg (333  $\mu\text{mol}$ ) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 70.7 mg (366  $\mu\text{mol}$ , 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 134 mg (이론치의 75%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.0 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.08 (d, 3H), 0.82 (d, 3H).

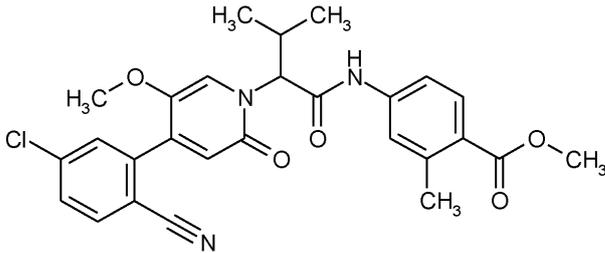
[2655]

[2656]

실시예 67.2A

[2657]

메틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일}아미노)-2-메틸벤조에이트 (라세미체)



[2658]

[2659]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부탄산 (라세미체) 120 mg (333  $\mu$ mol) 및 메틸 4-아미노-2-메틸벤조에이트 60.4 mg (366  $\mu$ mol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 155 mg (이론치의 88%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.82 (d, 3H).

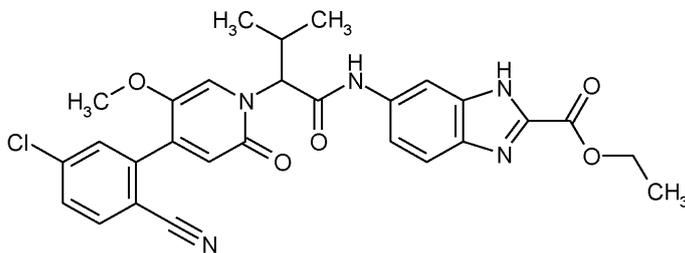
[2660]

[2661]

실시예 67.3A

[2662]

에틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일}아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 (라세미체)



[2663]

[2664]

디메틸포름아미드 5.4 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부탄산 (라세미체) 100 mg (277  $\mu$ mol), 에틸 6-아미노-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 57 mg (277  $\mu$ mol, 1.0 당량), Oxima 39.4 mg (277  $\mu$ mol) 및 DIC 42.9  $\mu$ l (277  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 139 mg (이론치의 91%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

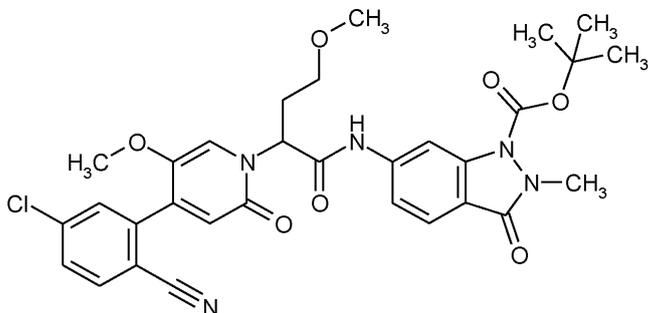
[2665]

[2666]

실시예 68.1A

[2667]

tert-부틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일}아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[2668]

[2669]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 300 mg (796  $\mu$ mol) 및 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 231 mg (876  $\mu$ mol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 229 mg (이론치의 46%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t$  = 1.09 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 622 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.60 (s, 9H).

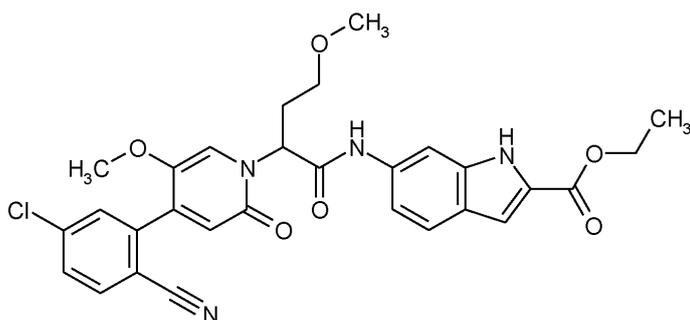
[2670]

[2671]

실시예 68.2A

[2672]

에틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일}아미노)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체)



[2673]

[2674]

디메틸포름아미드 5.5 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 100 mg (265  $\mu$ mol), 에틸 6-아미노-1H-인돌-2-카르복실레이트 54.2 mg (265  $\mu$ mol, 1.0 당량), Oxima 37.7 mg (265  $\mu$ mol) 및 DIC 41.4  $\mu$ l (265  $\mu$ mol)를 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, 이동상: 물/0.1% 포름산 및 아세트ونی트릴/0.1% 포름산, 구배 10% 아세트ونی트릴 내지 90% 아세트ونی트릴)에 의해 정제하였다. 수율: 85 mg (이론치의 54%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.8 (d, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.43-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.33 (t, 3H).

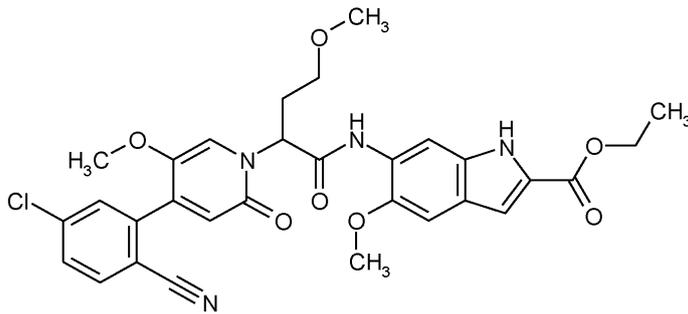
[2675]

[2676]

[2677]

실시예 68.3A

에틸 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체)



[2678]

[2679]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 150 mg (398  $\mu$ mol) 및 에틸 6-아미노-5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트 103 mg (438  $\mu$ mol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, 이동상: 물 및 아세트니트릴, 구배 10% 아세트니트릴 내지 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 수율: 87 mg (이론치의 36%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.13$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 593$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.7 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.33 (t, 3H).

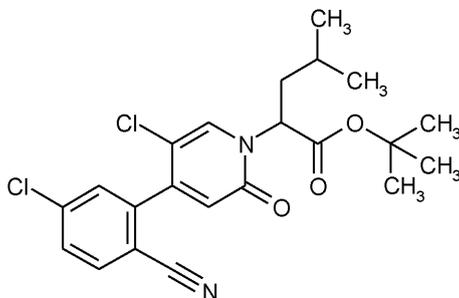
[2680]

[2681]

[2682]

실시예 69.1A

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노에이트 (라세미체)



[2683]

[2684]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 0.95 ml (0.95 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세이트 416 mg (1.00 mmol) 및 이소부틸 트리플루오로메탄술포네이트 326 mg (1.58 mmol, 2.0 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 139 mg (순도

85%, 이론치의 34%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.27 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 435 (M+H)^+$ .

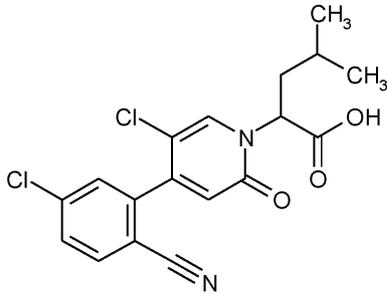
[2685]

실시예 69.1B

[2686]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜탄산 (라세미체)

[2687]



[2688]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노에이트 (라세미체) 139 mg (순도 85%, 0.27 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 87 mg (이론치의 84%)

[2689]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 379 (M+H)^+$ .

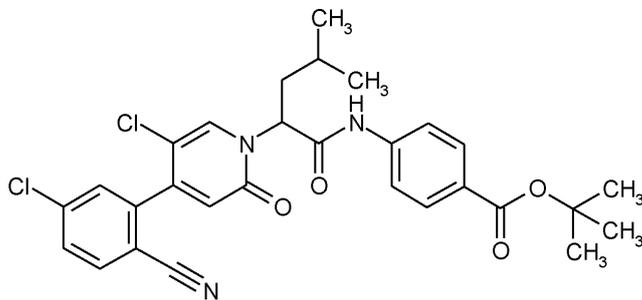
[2690]

실시예 69.1C

[2691]

tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)

[2692]



[2693]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜탄산 (라세미체) 87 mg (0.23 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 49 mg (0.25 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 45 mg (이론치의 35%)

[2694]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.40 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 554 (M+H)^+$ .

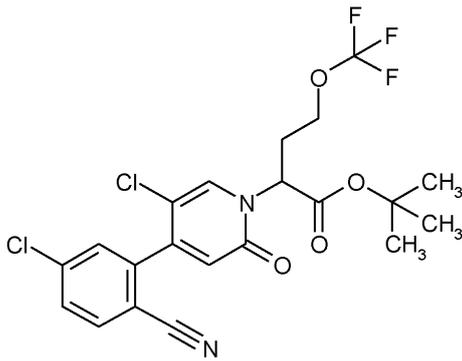
[2695]

실시예 70.1A

[2696]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노에이트 (라세미체)

[2697]



[2698]

[2699]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 0.95 ml (0.95 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 300 mg (0.79 mmol) 및 2-(트리플루오로메톡시)에틸 트리플루오로메탄술포네이트 207 mg (0.79 mmol, 1.0 당량)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 244 mg (순도 92%, 이론치의 58%)

[2700]

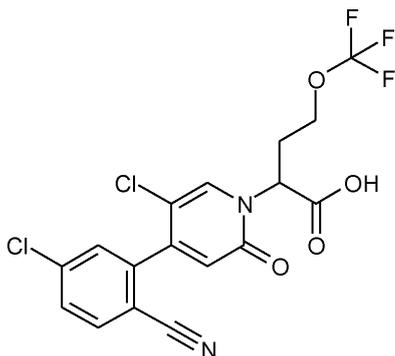
LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.53$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H-COO-tert-부틸)<sup>+</sup>.

[2701]

실시예 70.1B

[2702]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부탄산 (라세미체)



[2703]

[2704]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노에이트 (라세미체) 244 mg (순도 92%, 0.46 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 237 mg (순도 84%, 정량적)

[2705]

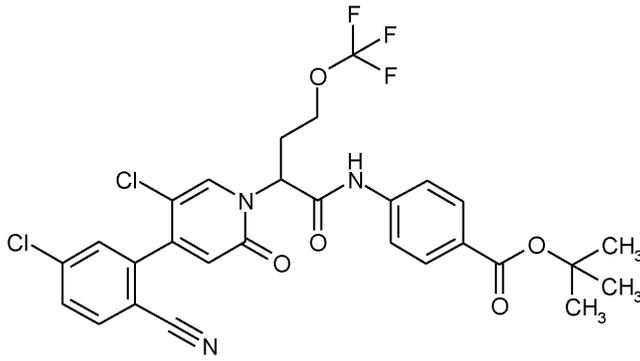
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2706]

실시예 70.1C

[2707]

tert-부틸 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2708]

[2709]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부탄산 (라세미체) 237 mg (순도 84%, 0.46 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 97 mg (0.50 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 142 mg (순도 81%, 이론치의 41%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.35$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 608$  (M-H)<sup>-</sup>.

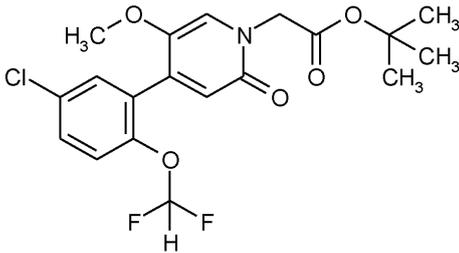
[2710]

[2711]

실시예 71.1A

[2712]

tert-부틸 {4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트



[2713]

[2714]

1.5 당량의 탄산칼륨의 존재 하에 4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시피리딘-2(1H)-온 5.43 g (순도 80%, 14.4 mmol) 및 1.2 당량의 tert-부틸 브로모아세테이트를 일반적 방법 4B에 따라 100°C에서 반응시켰다. 수율: 3.64 g (이론치의 61%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

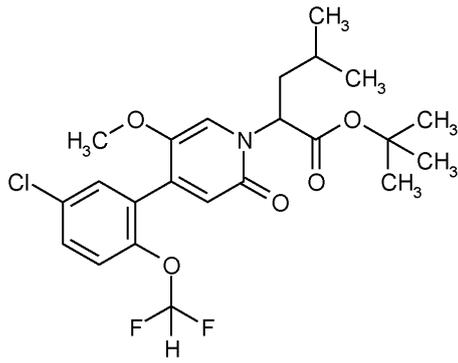
[2715]

[2716]

실시예 71.1B

[2717]

tert-부틸 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메틸펜타노에이트 (라세미체)



[2718]

[2719]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.20 ml (1.20 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 {4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 416 mg (1.00 mmol) 및 이소부틸 트리플루오로메탄술포네이트 309 mg (1.50 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 370 mg (이론치의 75%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.57 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.29 (dd, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.9 (dd, 6H).

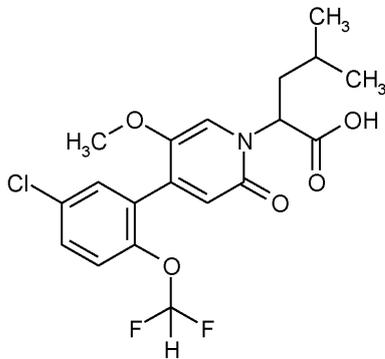
[2720]

[2721]

실시예 71.1C

[2722]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메틸펜탄산 (라세미체)



[2723]

[2724]

tert-부틸 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메틸펜타노에이트 (라세미체) 370 mg (0.75 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 319 mg (순도 91%, 이론치의 93%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

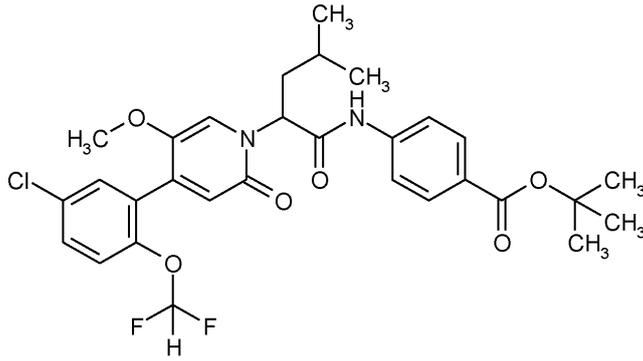
[2725]

[2726]

실시예 71.1D

[2727]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메틸펜타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[2728]

[2729]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메틸펜탄산 (라세미체) 319 mg (순도 91%, 0.70 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 148 mg (0.77 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 263 mg (순도 88%, 이론치의 56%)

[2730]

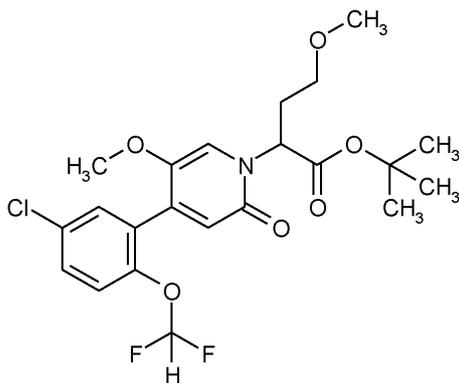
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.37$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 591$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2731]

실시예 72.1A

[2732]

tert-부틸 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시부타노에이트 (라세미체)



[2733]

[2734]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 0.90 ml (0.90 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 {4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 312 mg (0.75 mmol) 및 2-메톡시에틸 트리플루오로메탄술포네이트 312 mg (1.50 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 201 mg (순도 91%, 이론치의 51%)

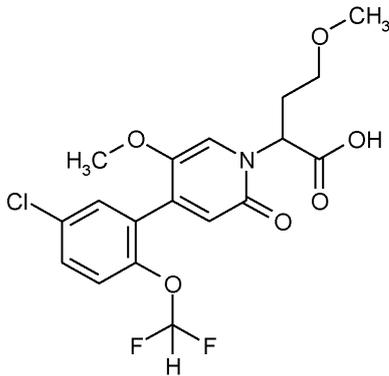
[2735]

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.40$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H-COO-tert-부틸)<sup>+</sup>.

[2736]

실시예 72.1B

[2737] 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메톡시부탄산 (라세미체)



[2738]

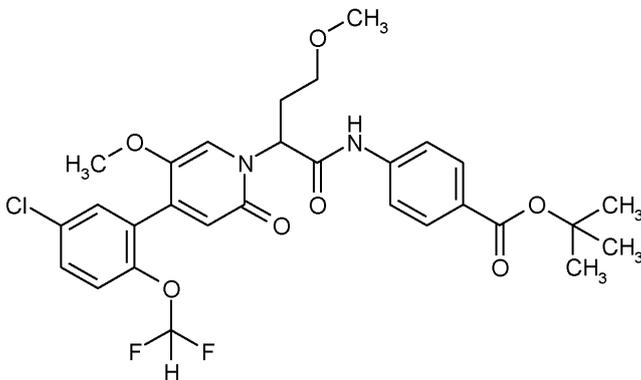
[2739] tert-부틸 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메톡시부타노에이트 (라세미체) 201 mg (순도 91%, 0.39 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 212 mg (순도 82%, 정량적)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2740]

[2741] 실시예 72.1C

[2742] tert-부틸 4-[(2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메톡시부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체)



[2743]

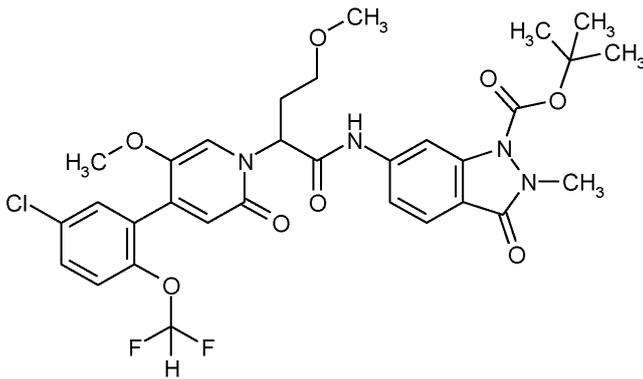
[2744] 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메톡시부탄산 (라세미체) 90 mg (순도 77%, 0.17 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 35 mg (0.18 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 66 mg (이론치의 67%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.52$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 591$  (M-H)<sup>-</sup>.

[2745]

[2746] 실시예 72.2A

[2747] tert-부틸 6-[(2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메톡시부타노일)아미노]-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체)



[2748]

[2749]

2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-메톡시부탄산 (라세미체) 113 mg (순도 82%, 0.26 mmol) 및 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 79 mg (0.29 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 132 mg (이론치의 73%)

[2750]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 663$  (M+H)<sup>+</sup>.

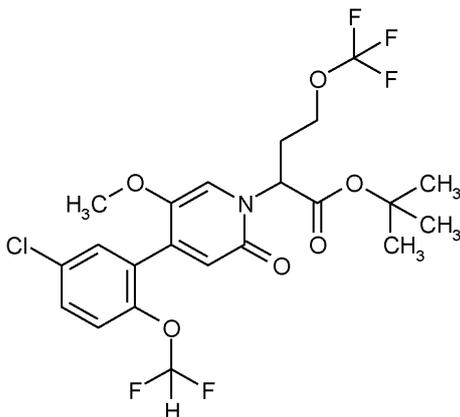
[2751]

실시예 73.1A

[2752]

tert-부틸

2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오로메톡시)부타노에이트 (라세미체)



[2753]

[2754]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.20 ml (1.20 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 {4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 416 mg (1.00 mmol) 및 2-(트리플루오로메톡시)에틸 트리플루오로메탄술포네이트 393 mg (1.50 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 327 mg (이론치의 62%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.23$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

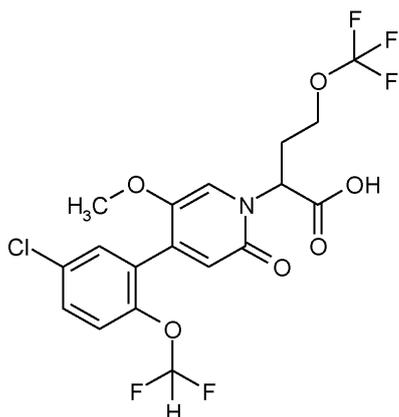
[2755]

[2756]

실시예 73.1B

[2757]

2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오로메톡시)부탄산 (라세미체)



[2758]

[2759]

tert-부틸

2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오로메톡시)부타노에이트 (라세미체) 327 mg (0.62 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 290 mg (순도 93%, 이론치의 92%)

[2760]

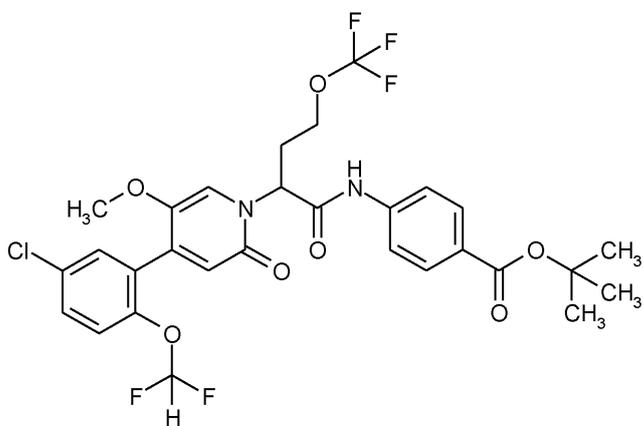
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2761]

실시예 73.1C

[2762]

tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오로메톡시)부타노일]아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2763]

[2764]

2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오르메톡시)부탄산 (라세미체) 290 mg (순도 93%, 0.57 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 122 mg (0.63 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 195 mg (이론치의 50%)

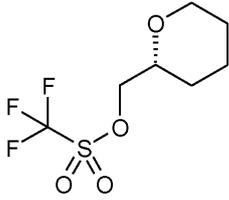
[2765]

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.33$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 647$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2766]

실시예 74.1A

[2767] (2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트

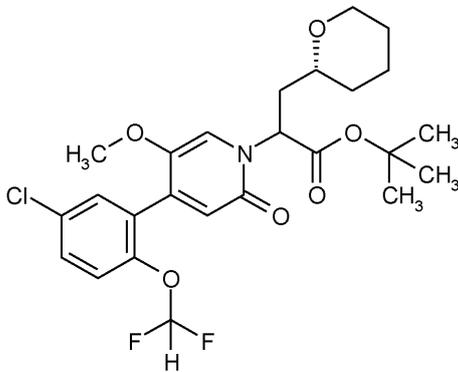


[2768]

[2769] 트리에틸아민 0.58 ml (4.18 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 (2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일메탄올 568 mg (순도 69%, 3.48 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 0.71 ml (4.18 mmol, 1.2 당량)를 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

[2770] 실시예 74.1B

[2771] tert-부틸 2-[4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판오에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2772]

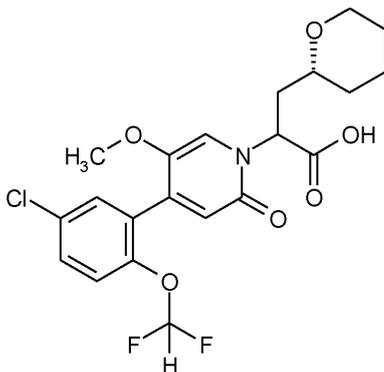
[2773] 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 0.96 ml (0.96 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 {4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 333 mg (0.80 mmol) 및 (2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 426 mg (순도 70%, 1.20 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 85 mg (순도 94%, 이론치의 19%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2774]

[2775] 실시예 74.1C

[2776] 2-[4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2777]

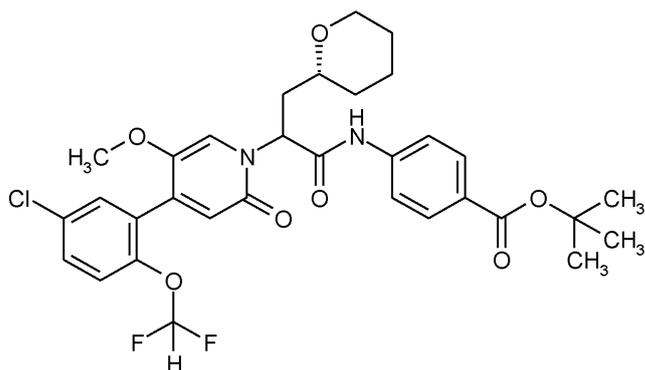
[2778] tert-부틸 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 85 mg (순도 94%, 0.16 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 83 mg (순도 85%, 이론치의 99%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2779]

[2780] 실시예 74.1D

[2781] tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2782]

[2783] 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 82 mg (순도 85%, 0.15 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 32 mg (0.17 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 67 mg (이론치의 70%)

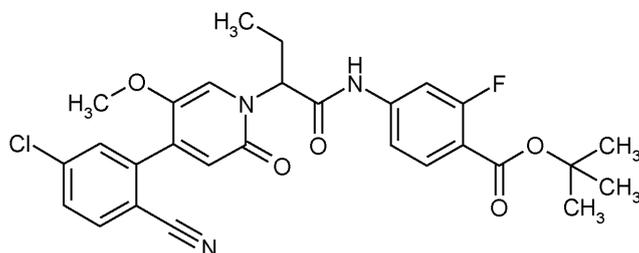
LC/MS [방법 1]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.35$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.36$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2784]

[2785] 실시예 75.1A

[2786] tert-부틸 4-[(2-{4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부타노일)아미노]-2-플루오로벤조에이트 (라세미체)



[2787]

[2788] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 150 mg (0.43 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 2-플루오로-4-아미노페닐카르복실레이트 152 mg (0.65 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 5C에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 20%-50% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 250 mg (순도 93%, 이론치의 99%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.51$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 538$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.95 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.59 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.90 (t, 3H).

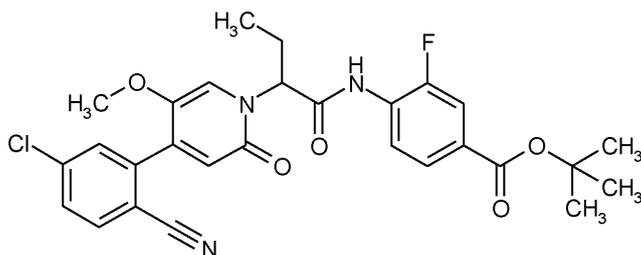
[2789]

[2790]

실시예 75.2A

[2791]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-3-플루오로벤조에이트 (라세미체)



[2792]

[2793]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 100 mg (0.29 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 4-아미노-3-플루오로벤조에이트 91 mg (0.43 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 5C에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 35%-50% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 126 mg (이론치의 81%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.56 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.91 (t, 3H).

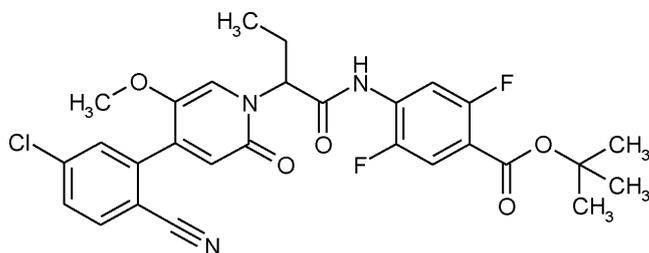
[2794]

[2795]

실시예 75.3A

[2796]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,5-디플루오로벤조에이트 (라세미체)



[2797]

[2798]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 150 mg (0.43 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노-2,5-디플루오로벤조에이트 154 mg (0.61 mmol, 1.4 당량)을 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 20-40% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 180 mg (이론치의 71%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.31$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.75 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.90 (t, 3H).

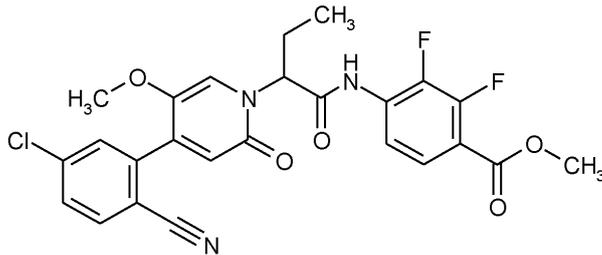
[2799]

[2800]

실시예 75.4A

[2801]

메틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,3-디플루오로벤조에이트 (라세미체)



[2802]

[2803]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 100 mg (0.29 mmol, 1.0 당량) 및 메틸 4-아미노-2,3-디플루오로벤조에이트 85 mg (0.43 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 5C에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 35-50% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 113 mg (이론치의 76%)

LC/MS [1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.77 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

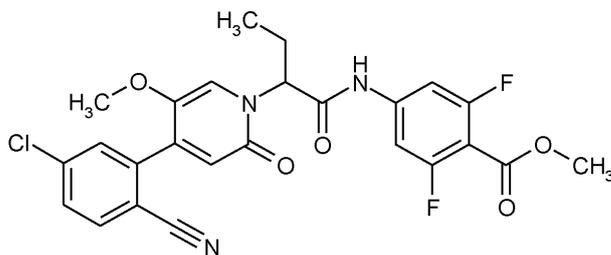
[2804]

[2805]

실시예 75.5A

[2806]

메틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,6-디플루오로벤조에이트 (라세미체)



[2807]

[2808]

60-70°C에서, T3P (에틸 아세테이트 중 50%) 110  $\mu$ l (0.46 mmol, 4 당량)를 피리딘 1 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 46 mg (0.13 mmol) 및 메틸 4-아미노-2,6-디플루오로벤조에이트 51 mg (0.27 mmol, 2 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 90°C로 가열하고, 90°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 10-50% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 54 mg (이론치의 79%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.55 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

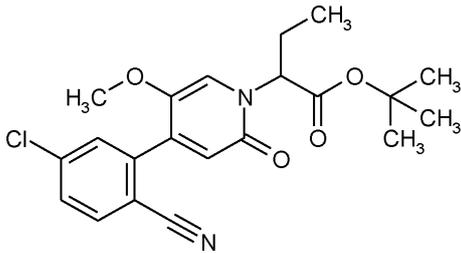
[2809]

[2810]

실시예 76.1A

[2811]

tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노에이트 (라세미체)



[2812]

[2813]

아르곤 하에 및 -78°C에서, 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 14.0 ml (THF 중 1.0M, 14.0 mmol, 1.05 당량)를 테트라히드로푸란 100 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 5.0 g (13.3 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 순수한 에틸 트리플루오로메탄술포네이트 2.6 g (14.7 mmol, 1.1 당량)을 적가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 염화암모늄 용액을 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 메틸 tert-부틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 340 g, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 8:1, 4:1)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 고온 메틸 tert-부틸 에테르 중에 용해시키고, 용액을 어떠한 덩개도 없이 방치시키고, 10분 후 혼합물이 거의 완전히 결정화되었다. 결정을 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 2회 세척하였다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 기재된 바와 같이 재결정화시켰다. 2개의 결정 배치를 합하고, 감압 하에 건조시켰다. 수율: 4.2 g (이론치의 78%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.03 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.85 (t, 3H).

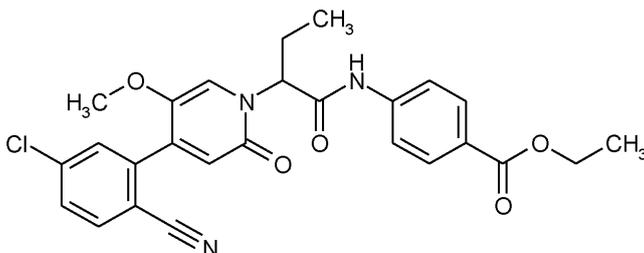
[2814]

[2815]

실시예 76.1B

[2816]

에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2817]

[2818]

아르곤 하에 및 실온에서, 에틸 4-아미노벤조에이트 476 mg (2.9 mmol, 1.0 당량) 및 Oxima 41 mg (0.29 mmol,

0.1 당량) 및 이어서 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC) 452  $\mu$ l (2.9 mmol, 1.0 당량)를 디메틸포름아미드 10 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 1.0 g (2.9 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 40-45°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 메틸 tert-부틸 에테르 및 물을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하여 침전의 형성을 발생시켰다. 침전물을 여과하고, 물 및 메틸 tert-부틸 에테르로 2회 세척하고, 감압 하에 건조시켰다 (침전물 1). 상 분리 후, 수성 상을 메틸 tert-부틸 에테르로 1회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르로 연화처리하고, 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 2회 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 이 침전물을 수성 염산 (1N) 중에서 10분 동안 교반하고, 여과하고, 물로 2회 세척하고, 아세토니트릴로 1회 세척하고, 감압 하에 건조시켰다 (침전물 2). 수율: 침전물 1: 1.12 g (이론치의 79%), 침전물 2: 127 mg (<sup>1</sup>H NMR에 따라 여전히 1,3-디이소프로필우레아 함유)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.11 min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 492 (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.82 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 0.91 (t, 3H).

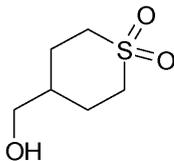
[2819]

[2820]

실시예 77.1A

[2821]

(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메탄올



[2822]

[2823]

실온에서, 메탄올 10 ml 중 테트라히드로티오피란-4-일메탄올 500 mg (3.78 mmol)의 용액을 물 18 ml 중 과아이오딘산나트륨 1.86 g (8.70 mmol)의 용액에 냉각시키면서 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 메탄올을 감압 하에 증류시키고, 생성된 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 남은 수성 상을 디에틸 에테르 10 ml로 2회 추출하고, 디클로로메탄 10 ml로 2회 추출하고, 디클로로메탄/메탄올 (1:1, v/v) 10 ml로 추출하고, 물 5 ml의 첨가 후, 에틸 아세테이트 10 ml로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수성 상을 2-메틸테트라히드로푸란 20 ml로 4회 이상 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 합한 수율: 406 mg (이론치의 65%)

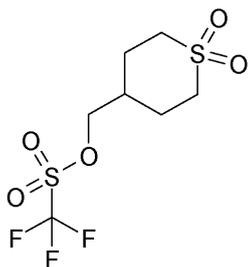
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.60-3.56 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.50 (t, 1H).

[2824]

[2825]

실시예 77.1B

[2826] (1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2827]

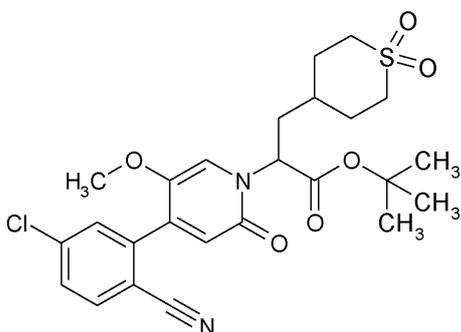
[2828] -78℃에서, 디클로로메탄 3 ml 중 (1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메탄올 380 mg (2.31 mmol) 및 트리에틸아민 355 μl (2.55 mmol)의 용액을 내부 온도가 -50℃를 초과하지 않도록 디클로로메탄 3 ml 중 트리플루오로메탄술포산 무수물 428 μl (2.55 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 30분 동안 교반하였으며, 자발적으로 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 30 ml로 희석하고, 포화 수성 염화암모늄 용액, 포화 수성 염화나트륨 용액 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 25℃ 및 ≥100 mbar의 압력에서 농축시켰다. 수율: 503 mg (이론치의 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.40 (d, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 3H).

[2829]

[2830] 실시예 77.1C

[2831] tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로파노에이트 (라세미체)



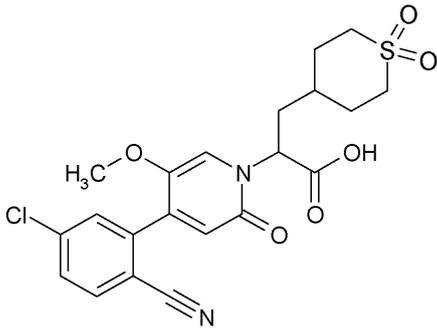
[2832]

[2833] THF 15 ml 중 tert-부틸 [4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 421 mg (1.13 mmol), (1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 500 mg (1.69 mmol) 및 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.46 ml (1.46 mmol)를 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수성 후처리로 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 862 mg (순도 91%, 정량적) LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup>

[2834]

실시예 77.1D

[2835] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로판산 (라세미체)



[2836]

[2837]

디클로로메탄 16.6 ml 및 TFA 4.77 ml (61.9 mmol) 중 tert-부틸 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로파노에이트 (라세미체) 860 mg (1.65 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 반응시켰다. 수율: 1.18 g (순도 72%, 정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.76$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 463$  (M-H)<sup>-</sup>

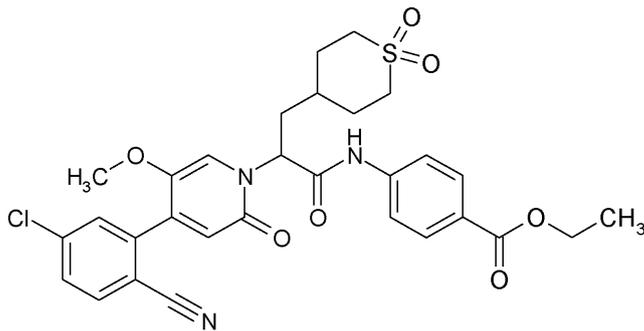
[2838]

[2839]

실시예 77.1E

[2840]

에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2841]

[2842]

디메틸포름아미드 11.5 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로판산 (라세미체, 순도 72%) 768 mg (1.19 mmol), 에틸 4-아미노벤조에이트 786 mg (4.76 mmol), Oxima 67.6 mg (476  $\mu$ mol) 및 DIC 741  $\mu$ l (4.76 mmol)을 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 정제용 HPLC (아세토니트릴/물 구배)로 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 331 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 612$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.14-2.95 (m, 4H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.31 (t, 3H).

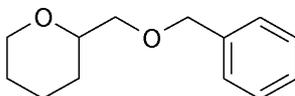
[2843]

[2844]

실시예 78.1A

[2845]

2-[(벤질옥시)메틸]테트라히드로-2H-피란 (라세미체)



[2846]

[2847] 0°C에서, THF 500 ml 중 테트라히드로-2H-피란-2-일메탄올 (라세미체) 25.0 g (215 mmol)의 용액을 THF 500 ml 중 수소화나트륨 9.47 g (237 mmol, 미네랄 오일 중 60%)의 현탁액에 천천히 적가하고, 첨가가 끝난 후, 혼합물을 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이어서, 벤질 브로마이드 25.7 ml (215 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 200 ml의 첨가에 의해 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 메틸 tert-부틸 에테르 200 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배, 340 g 실리카 카트리지, 유량 100 ml/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 41.9 g (이론치의 94%)

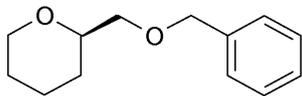
LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.18$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 207$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.37-7.25 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 4H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.58-1.37 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 1H).

[2848]

[2849] 실시예 78.1B

[2850] (R)-2-[(벤질옥시)메틸]테트라히드로-2H-피란



[2851]

[2852] 실시예 78.1A로부터의 라세미체 41.9 g을 거울상이성질체 분리하여 표제 화합물 실시예 78.1B (거울상이성질체 1) 16.7 g을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.28$ 분; 99% ee, 순도 93%.

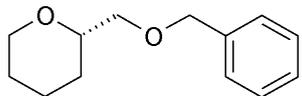
[2853] 광회전:  $[\alpha]_{589}^{20.0} = + 14.9^\circ$  (c 0.43 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>)

[2854] 분리 방법: 칼럼: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 95% 이소헥산, 5% 2-프로판올; 온도: 25°C; 유량: 25 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[2855] 분석: 칼럼: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95% 이소헥산, 5% 2-프로판올; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[2856] 실시예 78.2B

[2857] (S)-2-[(벤질옥시)메틸]테트라히드로-2H-피란



[2858]

[2859] 실시예 78.1A로부터의 라세미체 41.9 g의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 78.2B (거울상이성질체 2) 17.0 g을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 7.36$ 분; 96% ee, 순도 96%.

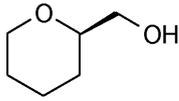
[2860] 광회전:  $[\alpha]_{589}^{20.0} = - 13.9^\circ$  (c 0.61 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>)

[2861] 분리 방법: 칼럼: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 95% 이소헥산, 5% 2-프로판올; 온도: 25°C; 유량: 25 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[2862] 분석: 칼럼: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95% 이소헥산, 5% 2-프로판올; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[2863] 실시예 78.1C

[2864] (2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일메탄올



[2865]

[2866] 탄소 상 팔라듐 (10%) 2.0 g을 에탄올 150 ml 중 (R)-2-[(벤질옥시)메틸]테트라히드로-2H-피란 (순도 93%) 16.7 g (75.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 표준 조건 하에 밤새 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 또 다른 탄소 상 팔라듐 (10%) 1.5 g을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 72시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에탄올로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피적으로 (실리카, 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배) 정제하고, 생성물 분획을 < 35°C 및 > 80 mbar에서 용매로부터 제거하였다. 수율: 5.47 g (이론치의 63%)

[2867] 광회전:  $[\alpha]_{589}^{20.0} = -9.4^\circ$  (c 0.4 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>)

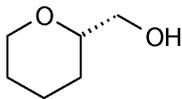
GC/MS [방법 9]: R<sub>t</sub> = 2.16 min; MS: m/z = 116 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.51 (t, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.37-3.18 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.19-1.05 (m, 1H).

[2868]

[2869] 실시예 78.2C

[2870] (2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일메탄올



[2871]

[2872] 탄소 상 팔라듐 (10%) 3.51 g (3.30 mmol)을 에탄올 120 ml 중 (S)-2-[(벤질옥시)메틸]테트라히드로-2H-피란 (96% ee, 순도 96%) 17.0 g (82.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온 및 표준 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 이어서, 또 다른 탄소 상 팔라듐 (10%) 1.75 g (1.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 추가로 72시간 동안 수소화시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피적으로 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 구배) 정제하고, 생성물 분획을 < 25°C 및 > 50 mbar에서 용매로부터 제거하였다. 수율: 8.23 g (이론치의 86%)

[2873] 광회전:  $[\alpha]_{589}^{20.0} = +9.1^\circ$  (c 0.36 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>), 문헌 [A. Aponick, B. Biannic, Org. Lett. 2011, 13, 1330-1333] 참조.

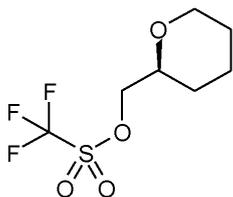
GC/MS [방법 7]: R<sub>t</sub> = 1.82 min; MS: m/z = 116 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.51 (t, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.37-3.18 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.19-1.05 (m, 1H).

[2874]

[2875] 실시예 79.1A

[2876] (2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트



[2877]

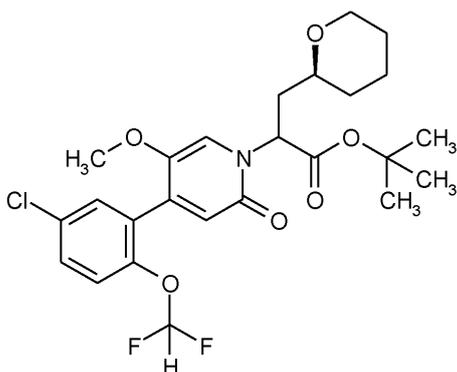
[2878] 트리에틸아민 0.48 ml (3.41 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 (2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일메탄올 330 mg (2.84 mmol)을 트리플루오로메탄술포산 무수물 0.57 ml (3.41 mmol, 1.2 당량)과 일반적 방법 8A에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 반응시켰다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.32 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.28-1.14 (m, 1H).

[2879]

[2880] 실시예 79.1B

[2881] tert-부틸 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판오에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2882]

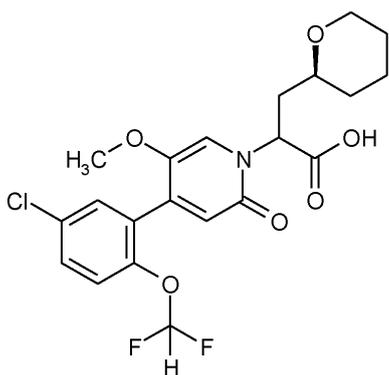
[2883] 비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 0.72 ml (0.72 mmol, 1.3 당량)의 존재 하에 tert-부틸 {4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}아세테이트 237 mg (0.55 mmol)을 (2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 274 mg (1.11 mmol, 2.0 당량)와 일반적 방법 7B 에 따라 반응시켰다. 수율: 130 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 514 (M+H)<sup>+</sup>.

[2884]

[2885] 실시예 79.1C

[2886] 2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2887]

[2888]

tert-부틸 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 311 mg (순도 90%, 0.55 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 312 mg (순도 87%, 정량적)

LC/MS [방법 2]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 2.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 2.92$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>.

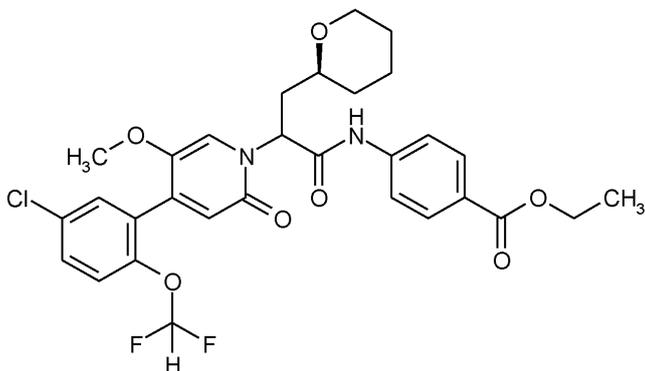
[2889]

[2890]

실시예 79.1D

[2891]

에틸 4-[(2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2892]

[2893]

2개의 분획, 2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 312 mg (순도 87%, 0.59 mmol) 및 86 mg (0.19 mmol)을 에틸 4-아미노벤조에이트 총 202 mg (1.23 mmol, 1.6 당량)과 일반적 방법 5B에 따라 반응시켰다. 수율: 315 mg (이론치의 83%)

LC/MS [방법 1]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>.

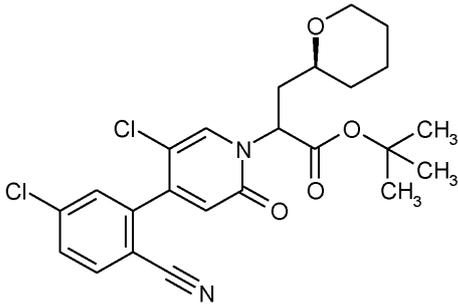
[2894]

[2895]

실시예 80.1A

[2896]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2897]

[2898]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.75 ml (1.75 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세테이트 570 mg (1.46 mmol)을 (2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일메틸 트리플루오로메탄술포네이트 707 mg (순도 87%, 2.48 mmol, 1.7 당량)과 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 396 mg (이론치의 57%)

[2899]

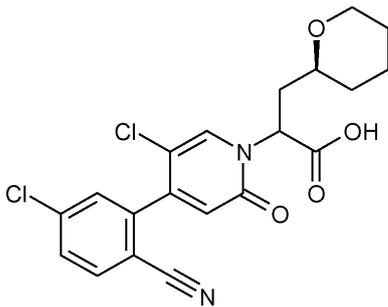
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H-COO-tert-부틸)<sup>+</sup>.

[2900]

실시예 80.1B

[2901]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2902]

[2903]

tert-부틸 2-([5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판오에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 396 mg (0.83 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 396 mg (정량적)

[2904]

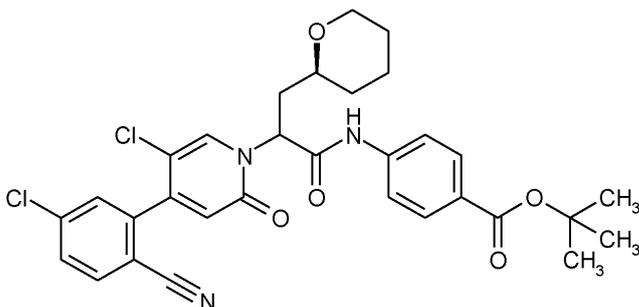
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2905]

실시예 80.1C

[2906]

tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판오일)아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[2907]

[2908]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로판산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 396 mg (0.90 mmol)을 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 192 mg (0.99 mmol, 1.1 당량)과 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 364 mg (이론치의 68%)

LC/MS [방법 1]: 부분입체이성질체 1:  $R_t = 1.32 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 596 \text{ (M+H)}^+$ ;

부분입체이성질체 2:  $R_t = 1.34 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 596 \text{ (M+H)}^+$ .

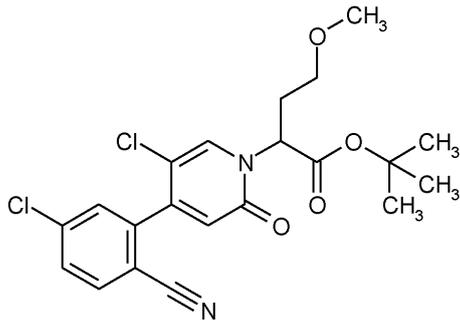
[2909]

[2910]

실시예 81.1A

[2911]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노에이트 (라세미체)



[2912]

[2913]

비스(트리메틸실릴)리튬 아마이드 (THF 중 1M) 1.58 ml (1.58 mmol, 1.2 당량)의 존재 하에 tert-부틸 [5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세이트 500 mg (1.32 mmol)을 2-메톡시에틸 트리플루오로메탄술포네이트 556 mg (순도 74%, 1.98 mmol, 1.5 당량)과 일반적 방법 7B에 따라 반응시켰다. 수율: 455 mg (순도 80%, 이론치의 63%)

[2914]

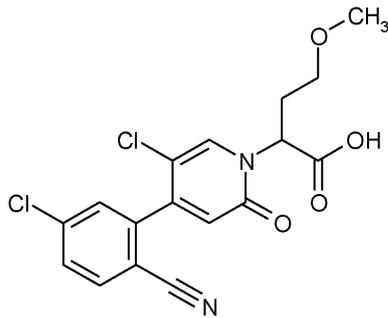
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 381 \text{ (M+H-COO-tert.-부틸)}^+$ .

[2915]

실시예 81.1B

[2916]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체)



[2917]

[2918]

tert-부틸 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노에이트 (라세미체) 455 mg (순도 80%, 0.83 mmol)을 일반적 방법 6A에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 417 mg (순도 76%, 정량적)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 0.86 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 381 \text{ (M+H)}^+$ .

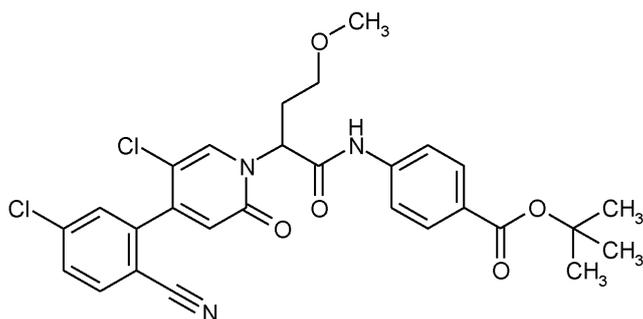
[2919]

[2920]

실시예 81.1C

[2921]

tert-부틸 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)



[2922]

[2923]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 417 mg (순도 76%, 0.83 mmol)을 tert-부틸 4-아미노벤조에이트 177 mg (0.91 mmol, 1.1 당량)과 일반적 방법 5A에 따라 반응시켰다. 수율: 438 mg (이론치의 92%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.24$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 556$  (M+H)<sup>+</sup>.

[2924]

[2925]

작업 실시예

[2926]

일반적 방법 1: HATU/DIEA를 사용한 아미드 커플링

[2927]

아르곤 하에 및 실온에서, 적절한 아민 (1.1 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA) (2.2 당량) 및 약간의 DMF 중 HATU (1.2 당량)의 용액을 디메틸포름아미드 (약 12 ml/mmol) 중 적절한 카르복실산 (1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트오니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[2928]

일반적 방법 2: TFA를 사용한 tert-부틸 에스테르 또는 Boc-보호된 아민의 가수분해

[2929]

실온에서, TFA (20 당량)를 디클로로메탄 (약 25 ml/mmol) 중 적절한 tert-부틸 에스테르 유도체 또는 Boc-보호된 아민 (1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1-8시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및/또는 톨루엔으로 반복적으로 공동-증발시켰다. 이어서, 조 생성물을 정제용 RP-HPLC (이동상: 아세트오니트릴/물 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[2930]

일반적 방법 3: 수산화리튬을 사용한 메틸 또는 에틸 에스테르의 가수분해

[2931]

실온에서, 수산화리튬 (2-4 당량)을 테트라히드로푸란/물의 혼합물 (3:1, 약 15 ml/mmol) 중 적절한 에스테르 (1.0 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 염산 용액 (1N)을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트오니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[2932]

일반적 방법 4: 탄산세슘을 사용한 메틸 또는 에틸 에스테르의 가수분해

[2933]

탄산세슘 (2 당량)을 메탄올/물의 혼합물 (4/1, 0.05-0.2M) 중 적절한 메틸 또는 에틸 에스테르 (1 당량)의 용액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 60°C로 3-8시간 동안 교반하였다. 필요한 경우에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 염산 (1N)을 사용하여 pH 3으로 조정하였다. 메탄올을 감압 하에 30°C에서 제거하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[2934]

일반적 방법 5: OXIMA/DIC를 사용한 아미드 커플링

[2935]

N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC) (1 당량)를 디메틸포름아미드 (0.1M) 중 적절한 카르복실산 (1 당량), 아닐린 (1 당량) 및 에틸 히드록시이미노시아노아세테이트 (Oxima) (0.1-1 당량)의 탈기된 용액에 첨가하고, 생

성된 반응 용액을 실온-40℃에서 8-24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물과 혼합하고, 목적 생성물을 여과하거나 또는 정상 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배) 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[2936] 일반적 방법 6: T3P/DIEA를 사용한 아마이드 커플링

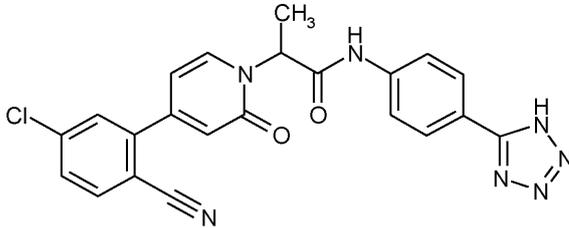
[2937] 아르곤 하에 및 0℃에서, N,N-디이소프로필에틸아민 (3 당량) 및 프로필포스폰산 무수물 (T3P, 디메틸포름아미드 중 50%, 3 당량)을 디메틸포름아미드 (0.15-0.05 mmol) 중 카르복실산 및 적절한 아민 (1.1-1.5 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 물/에틸 아세테이트의 첨가 및 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 60, 이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[2938] 일반적 방법 7: T3P/피리딘을 사용한 아마이드 커플링

[2939] 아르곤 하에 및 0℃에서, 프로필포스폰산 무수물 (T3P, 에틸 아세테이트 중 50%, 4 당량)을 피리딘 (0.15-0.05 M) 중 카르복실산 (1 당량) 및 적절한 아민 (1.5 당량)의 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 90℃로 가열하고, 90℃에서 1-20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 수성 완충 용액 (pH 5), 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조 (황산나트륨 또는 황산마그네슘)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 임의로 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세토니트릴 구배 또는 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다.

[2940] 실시예 1

[2941] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[2942]

[2943] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 65 mg (순도 83%, 0.18 mmol) 및 1.2 당량의 4-(1H-테트라졸-5-일)아닐린을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 17 mg (이론치의 22%)

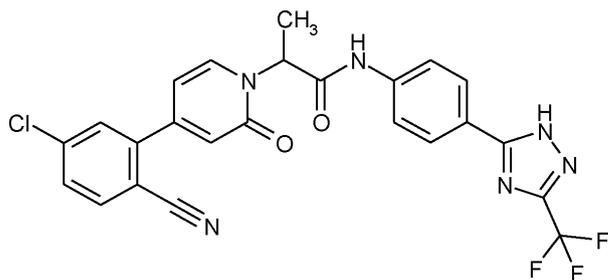
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.82$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.78 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 4H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.59 (q, 1H), 1.71 (d, 3H).

[2944]

[2945] 실시예 2

[2946] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]페닐}프로판아미드 (라세미체)



[2947]

[2948] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 95 mg (순도 83%, 0.26 mmol) 및 4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]아닐린 (실시예 1.1C) 75 mg (0.31 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 30 mg (순도 92%, 이론치의 21%)

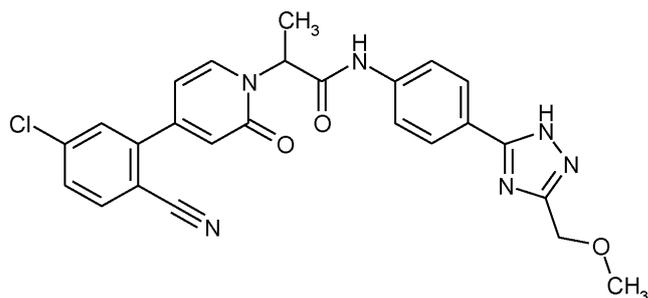
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.06$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 513$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15.17 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.57 (dd, 1h), 5.59 (q, 1H), 1.71 (d, 3H).

[2949]

[2950] 실시예 3

[2951] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(4-[3-(메톡시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]페닐)프로판아미드 (라세미체)



[2952]

[2953] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 90 mg (순도 93%, 0.28 mmol) 및 4-[3-(메톡시메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]아닐린 모노히드로클로라이드 80 mg (0.33 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 45 mg (이론치의 33%)

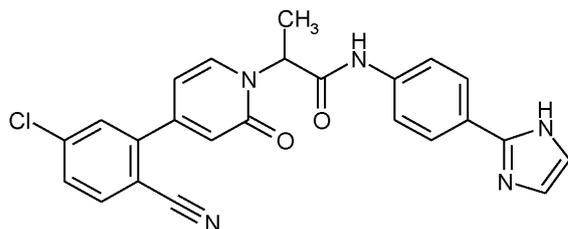
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.62 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

[2954]

[2955] 실시예 4

[2956] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-이미다졸-2-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[2957]

[2958] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 71 mg (0.23 mmol) 및 4-(1H-이미다졸-2-일)아닐린 (실시예 1.2A) 40 mg (0.25 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 4 mg (이론치의 4%)

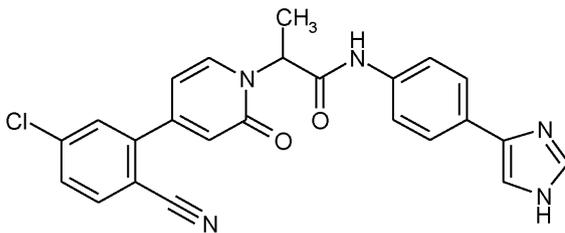
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.66$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.39 (br. s, 1H), 10.56 (br. s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.21 (br. s, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.60 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

[2959]

[2960] 실시예 5

[2961] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-이미다졸-4-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[2962]

[2963] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 78 mg (0.25 mmol) 및 4-(1H-이미다졸-4-일)아닐린 44 mg (0.28 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 40 mg (이론치의 36%)

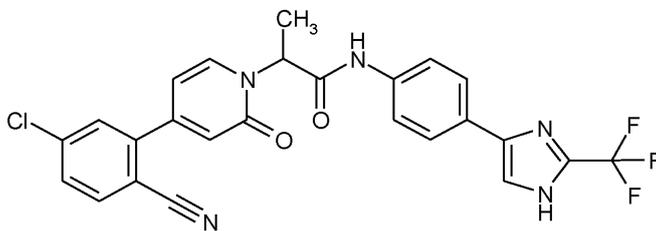
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.74$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.13 (br. s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.61 (d, 2H), 7.52 (br. s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.61 (q, 1H), 1.69 (d, 3H).

[2964]

[2965] 실시예 6

[2966] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-{4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]페닐}프로판아미드 (라세미체)



[2967]

[2968] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 67 mg (0.22 mmol) 및 4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]아닐린 (실시예 1.3B) 49 mg (0.22 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 26 mg (이론치의 22%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.66 (br. s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.61 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

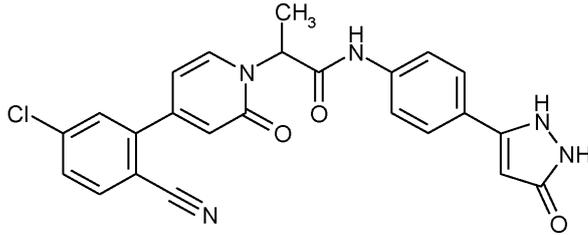
[2969]

[2970]

실시예 7

[2971]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[2972]

[2973]

tert-부틸 5-[4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일}아미노)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (라세미체) (실시예 2.3A) 110 mg (0.20 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 24 mg (이론치의 27%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.79 (br. s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.57 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.68-7.59 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.84 (br. s, 1H), 5.60 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

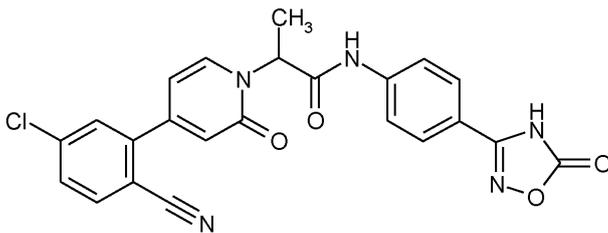
[2974]

[2975]

실시예 8

[2976]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[2977]

[2978]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 120 mg (순도 93%, 0.37 mmol) 및 1.2 당량의 3-(4-아미노페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (실시예 1.5A)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 23 mg (이론치의 13%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>

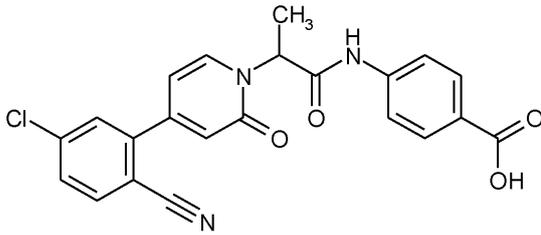
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.88 (br. s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.81-7.78 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.71 (d, 3H).

[2979]

[2980]

실시예 9

[2981] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[2982]

[2983] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.2C) 43 mg (0.09 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 20 mg (순도 89%, 이론치의 48%)

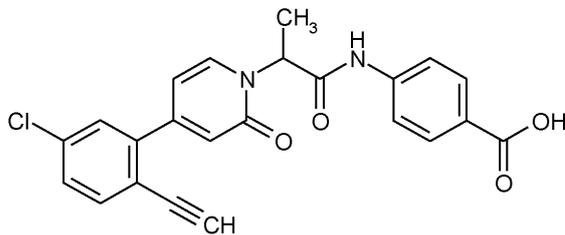
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.88$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 422$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.73 (br. s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.70 (s, 3H).

[2984]

[2985] 실시예 10

[2986] 4-((2-[4-(5-클로로-2-에틸닐페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[2987]

[2988] 메틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-에틸닐페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.8F) 15 mg (0.03 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 4 mg (순도 92%, 이론치의 28%)

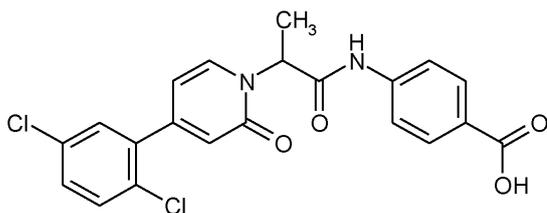
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.72 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.68 (d, 3H).

[2989]

[2990] 실시예 11

[2991] 4-({2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[2992]

[2993] tert-부틸 4-({2-[4-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.9C) 83 mg (0.17 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 21 mg (순도 88%, 이론치의 23%)

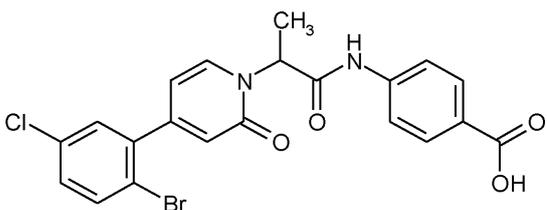
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.70 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.68 (d, 3H).

[2994]

[2995] 실시예 12

[2996] 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[2997]

[2998] tert-부틸 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.10C) 96 mg (0.18 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 69 mg (이론치의 82%)

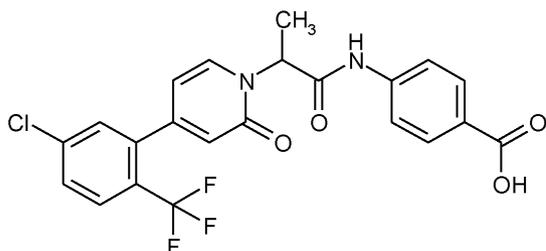
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.68 (d, 3H).

[2999]

[3000] 실시예 13

[3001] 4-({2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3002]

[3003]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.11C) 104 mg (0.20 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 67 mg (이론치의 73%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (br. s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.68 (d, 3H).

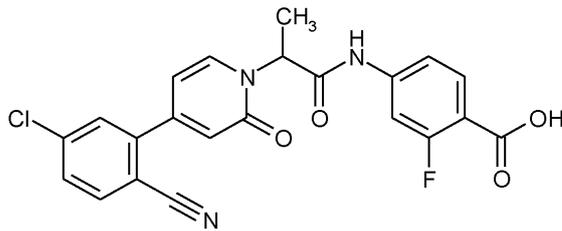
[3004]

[3005]

실시예 14

[3006]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)-2-플루오로벤조산 (라세미체)



[3007]

[3008]

메틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)-2-플루오로벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.4A) 82 mg (0.17 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 8 mg (순도 93%, 이론치의 10%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.05 (br. s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.53 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

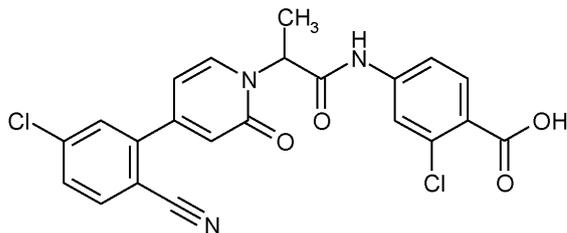
[3009]

[3010]

실시예 15

[3011]

2-클로로-4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3012]

[3013]

메틸 2-클로로-4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.5A) 100 mg (순도 94%, 0.20 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 8 mg (순도 93%, 이론치의 10%)

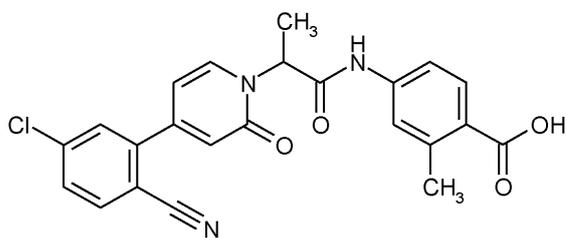
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.14 (br. s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.52 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

[3014]

[3015] 실시예 16

[3016] 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)-2-메틸벤조산 (라세미체)



[3017]

[3018] 메틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)-2-메틸벤조에이트 (라세미체) (실시예 2.6A) 120 mg (0.27 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 39 mg (순도 93%, 이론치의 33%)

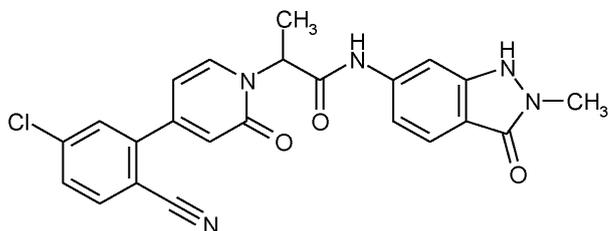
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.61 (br. s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.56 (q, 1H), 1.69 (d, 3H).

[3019]

[3020] 실시예 17

[3021] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)프로판아미드 (라세미체)



[3022]

[3023] tert-부틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카복실레이트 (라세미체) (실시예 2.7A) 75 mg (0.14 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 37 mg (이론치의 60%)

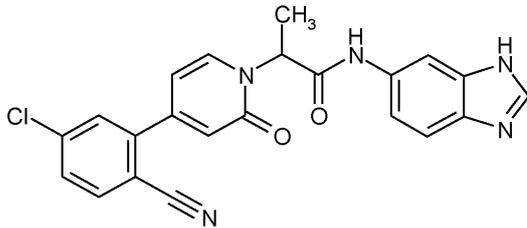
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.79$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 448$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.65 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.70 (d, 3H).

[3024]

[3025] 실시예 18

[3026] N-(1H-벤즈이미다졸-6-일)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판아미드 (라세미체)



[3027]

[3028] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 2.2B) 65 mg (순도 83%, 0.18 mmol) 및 1H-벤즈이미다졸-6-아민 26 mg (0.20 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 11 mg (이론치의 15%)

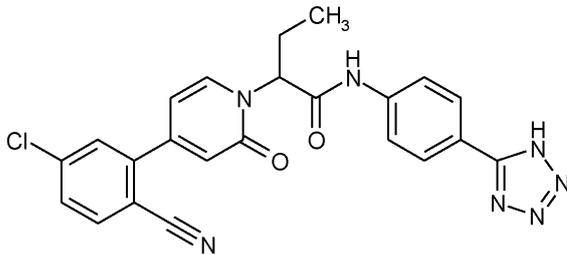
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.64$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-7.95 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61-7.21 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.63 (m, 1H), 1.69 (d, 3H).

[3029]

[3030] 실시예 19

[3031] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3032]

[3033] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) (실시예 3.1C) 212 mg (순도 60%, 0.4 mmol) 및 4-(1H-테트라졸-5-일)아닐린 31 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 143 mg (이론치의 77%)

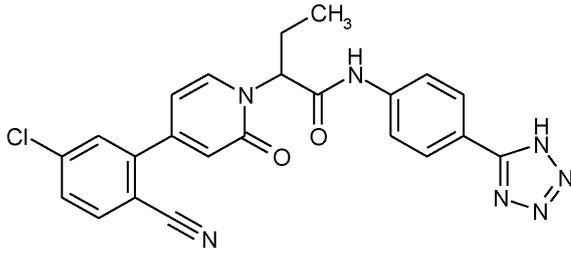
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.88$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 16.77 (br. s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.62 (q, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 0.92 (t, 3H).

[3034]

[3035] 실시예 20

[3036] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]부탄아미드 (거울상이성질체 1)



[3037]

[3038]

실시예 19로부터의 라세미체 140 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 20 (거울상이성질체 1) 51 mg 을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.7$ 분; 99% ee.

[3039]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩(DaiceI Chiralpak) AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; 이동상 A: 이소헥산, 이동상 B: 에탄올 + 0.2% 아세트산; 구배: 0.0분 70% A  $\rightarrow$  3분 70% A  $\rightarrow$  20분 0% A  $\rightarrow$  30분 0% A; 오븐: 45°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3040]

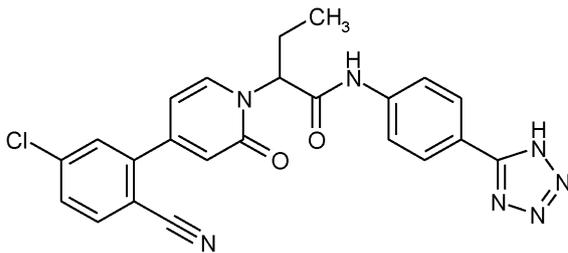
분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 90% 이소헥산, 10% 에탄올; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3041]

실시예 21

[3042]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]부탄아미드 (거울상이성질체 2)



[3043]

[3044]

실시예 19로부터의 라세미체 140 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 21 (거울상이성질체 2) 59 mg 을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 10.7$ 분; 99% ee.

[3045]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; 이동상 A: 이소헥산, 이동상 B: 에탄올 + 0.2% 아세트산; 구배: 0.0분 70% A  $\rightarrow$  3분 70% A  $\rightarrow$  20분 0% A  $\rightarrow$  30분 0% A; 오븐: 45°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm; 샘플 제조: 라세미체 140 mg을 트리에탄올아민 0.5 ml/에탄올 5.5 ml 중에 용해시켰다.

[3046]

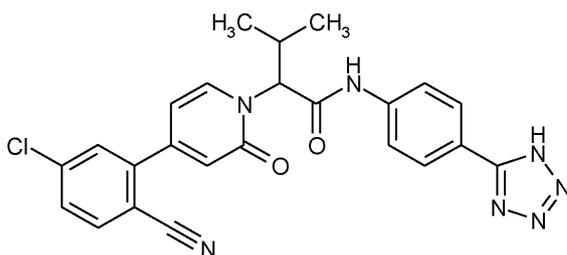
분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 90% 이소헥산, 10% 에탄올; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3047]

실시예 22

[3048]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸-N-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3049]



수분해하였다. 수율: 46 mg (이론치의 49%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (br. s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.90 (t, 4H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 2H).

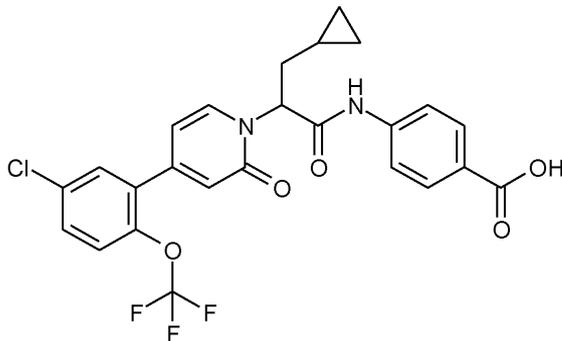
[3061]

[3062]

[3063]

실시예 25

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로파노일)-아미노]벤조산 (라세미체)



[3064]

[3065]

tert-부틸

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 6.2C) 77 mg (순도 92%, 0.12 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 41 mg (이론치의 64%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.60$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (br. s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 2H).

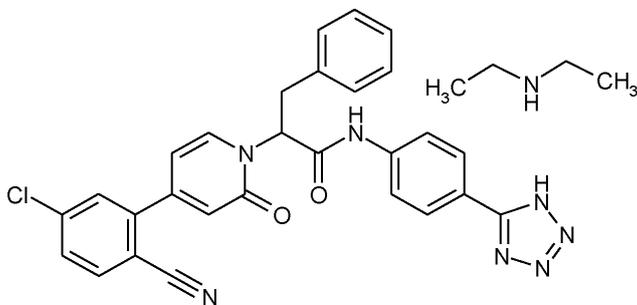
[3066]

[3067]

[3068]

실시예 26

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-페닐프로판산 (라세미체) (실시예 7.1C) 77 mg (순도 85%, 0.17 mmol) 및 4-(1H-테트라졸-5-일)아닐린 31 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 17 mg (순도 94%, 이론치의 16%)



[3069]

[3070]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-페닐프로판산 (라세미체) (실시예 7.1C) 77 mg (순도 85%, 0.17 mmol) 및 4-(1H-테트라졸-5-일)아닐린 31 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 17 mg (순도 94%, 이론치의 16%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.66 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 2.93 (q, 4H), 1.15 (t, 6H).

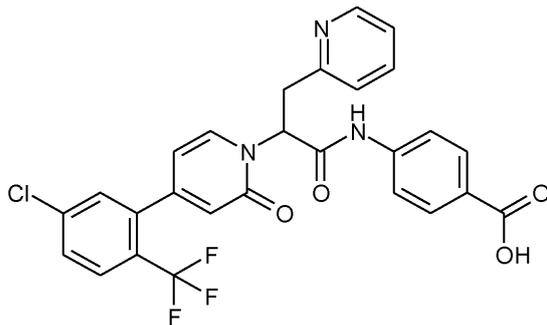
[3071]

[3072]

실시예 27

[3073]

4-([2-([4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-2-일)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3074]

[3075]

tert-부틸

4-([2-([4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 8.1E) 163 mg (순도 93%, 0.25 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 98 mg (이론치의 71%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.23-6.16 (m, 2H), 3.71-3.56 (m, 2H).

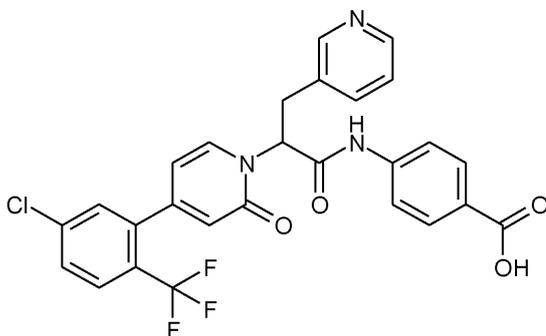
[3076]

[3077]

실시예 28

[3078]

4-([2-([4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3079]

[3080]

tert-부틸 4-([2-([4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 9.1C) 33 mg (순도 94%, 0.05 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 11 mg (이론치의 40%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (br. s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.30-6.26 (m, 2H), 6.05 (dd, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H).

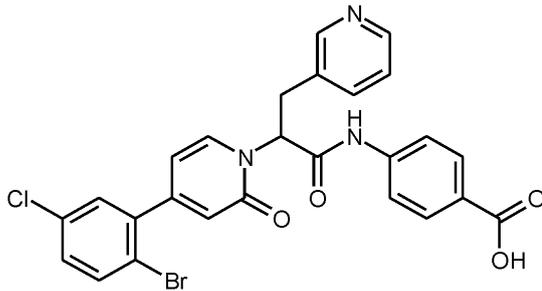
[3081]

[3082]

실시예 29

[3083]

4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3084]

[3085]

메틸 4-({2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-3-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 9.2E) 65 mg (순도 85%, 0.10 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 14 mg (이론치의 26%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (br. s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.35-6.31 (m, 2H), 6.05 (dd, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H).

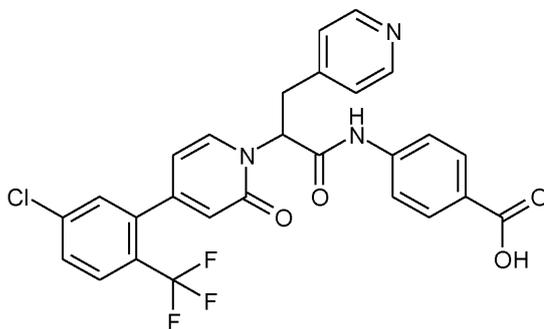
[3086]

[3087]

실시예 30

[3088]

4-([2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3089]

[3090]

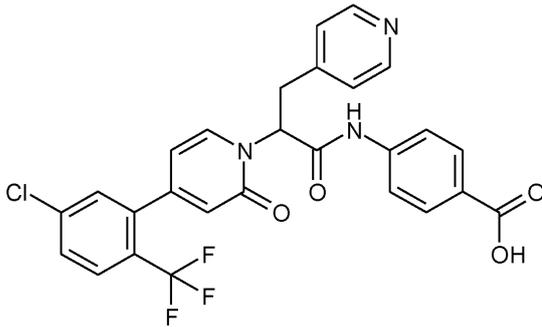
tert-부틸 4-([2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 10.1C) 383 mg (0.62 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 180 mg (이론치의 53%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.85 (br. s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.64 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 3H), 6.31-6.26 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H).

실시예 31

4-{[2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노일}아미노}벤조산 (거울상이성질체 1)



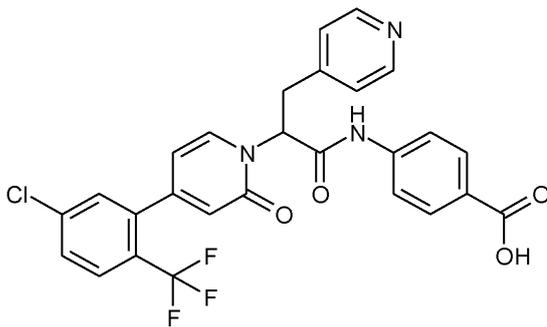
실시예 30으로부터의 라세미체 155 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 31 (거울상이성질체 1) 56 mg (순도 89%)을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 6.8$ 분; 100% ee.

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 46% 에탄올, 에탄올 중 4% 2% 농도 트리플루오로아세트산; 오븐: 25°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 230 nm.

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

실시예 32

4-{[2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노일}아미노}벤조산 (거울상이성질체 2)



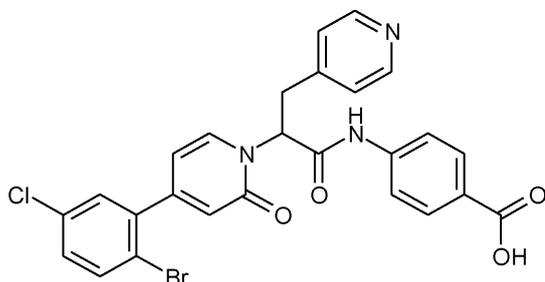
실시예 30으로부터의 라세미체 155 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 32 (거울상이성질체 2) 21 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 10.6$ 분; 95% ee.

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 46% 에탄올, 에탄올 중 4% 2% 농도 트리플루오로아세트산; 오븐: 25°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 230 nm.

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3104] 실시예 33

[3105] 4-((2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3106]

[3107] tert-부틸 4-((2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(피리딘-4-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 10.2C) 734 mg (순도 92%, 1.11 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 126 mg (이론치의 21%)

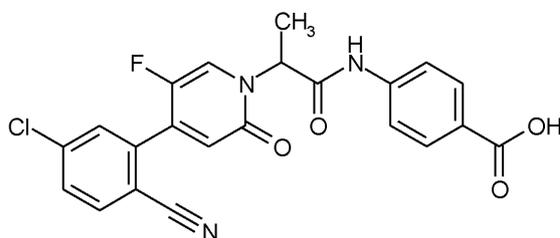
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.83$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.85 (br. s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.78-7.71 (m 3H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.09 (dd, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H).

[3108]

[3109] 실시예 34

[3110] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3111]

[3112] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-플루오로-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 11.1E) 53 mg (0.11 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 36 mg (이론치의 77%).

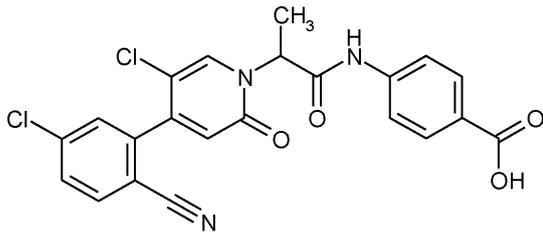
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (br. s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.55 (q, 1H), 1.72 (d, 3H).

[3113]

[3114] 실시예 35

[3115] 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3116]

[3117] tert-부틸 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시에 12.1E) 281 mg (순도 58%, 0.32 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 97 mg (이론치의 67%)

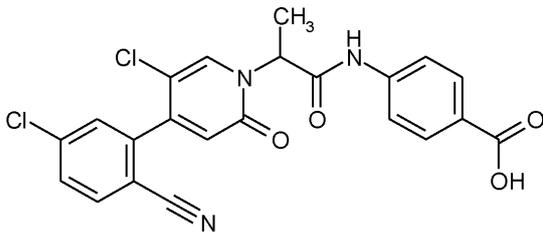
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 1.74 (d, 3H).

[3118]

[3119] 실시에 36

[3120] 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3121]

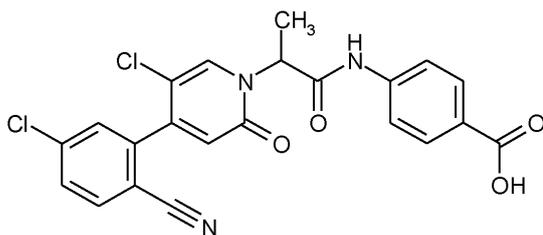
[3122] 실시에 35로부터의 라세미체 59 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시에 36 (거울상이성질체 1) 24 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.6$ 분; 100% ee.

[3123] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x30 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 오븐: 25°C; 유량: 40 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3124] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3125] 실시에 37

[3126] 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3127]

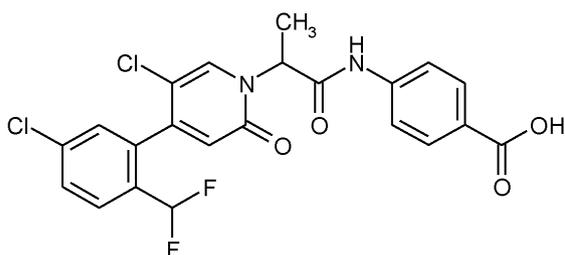
[3128] 실시예 35로부터의 라세미체 59 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 37 (거울상이성질체 2) 15 mg 을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 15.5$ 분; 100% ee.

[3129] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x30 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 오븐: 25°C; 유량: 40 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3130] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3131] 실시예 38

[3132] 4-[(2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3133]

[3134] tert-부틸 4-[(2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 14.1E) 79 mg (0.15 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 54 mg (이론치의 76%)

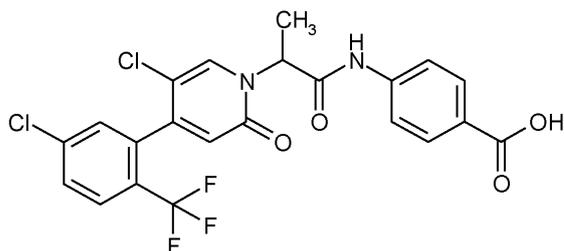
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (br. s, 1H), 10.75/10.72 (2s, 1H), 8.14/8.12 (2s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.54 (br. d, 1H), 7.02-6.75 (br. t, 1H), 6.50/6.49 (2s, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.73/1.71 (2d, 3H).

[3135]

[3136] 실시예 39

[3137] 4-[(2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3138]

[3139] tert-부틸 4-[(2-{5-클로로-4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 15.1E) 75 mg (0.14 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 56 mg (이론치의 83%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 499$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.78/10.75 (2s, 1H), 8.12/8.11 (2s, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.69 (br. t, 1H), 6.52/6.50 (2s, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.73/1.71 (2d, 3H).

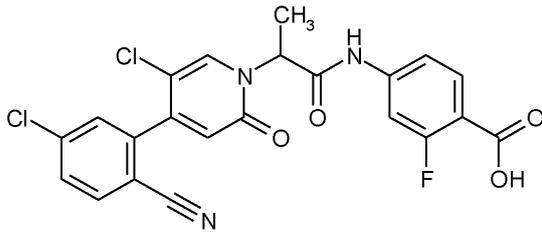
[3140]

[3141]

실시예 40

[3142]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산)아미노)-2-플루오로벤조산 (라세미체)



[3143]

[3144]

아르곤 하에 및 실온에서, N,N'-디이소프로필카르보디이미드 37 mg (0.30 mmol, 1.0 당량)을 디클로로에탄 2 ml 중 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 12.1D) 100 mg (0.30 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 4-아미노-2-플루오로벤조산 46 mg (0.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (레프토실 C18, 물/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 41 mg (이론치의 29%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.04 (br. s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.52 (q, 1H), 1.75 (d, 3H).

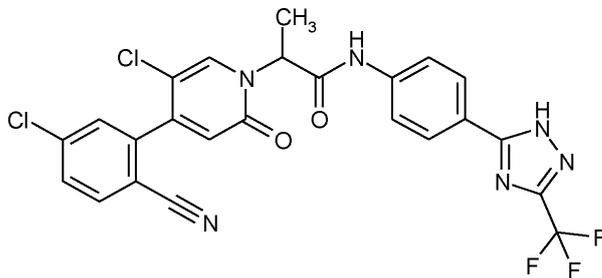
[3145]

[3146]

실시예 41

[3147]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]페닐}프로판아미드 (라세미체)



[3148]

[3149]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 12.1D) 126 mg (순도 66%, 0.25 mmol) 및 4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일]아닐린 (실시예 1.1C) 64 mg (0.27 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 76 mg (이론치의 57%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15.20 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.84-7.77 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.76 (d, 3H).

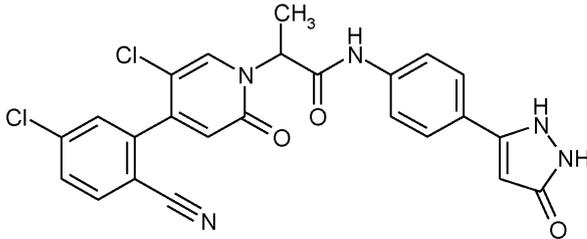
[3150]

[3151]

실시예 42

[3152]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[3153]

[3154]

tert-부틸 5-[4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판오일)아미노)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카복실레이트 (라세미체) (실시예 12.2A) 17.8 mg (순도 78%, 0.02 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA와 반응시켰다. 수율: 6 mg (이론치의 55%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.96 (br. s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.56 (br. s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 5.59 (q, 1H), 1.73 (d, 3H).

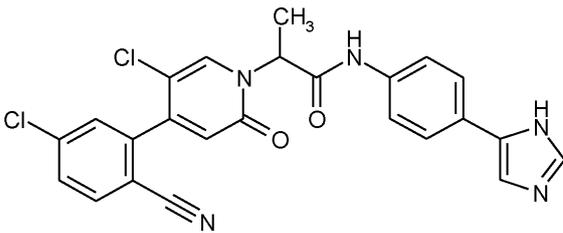
[3155]

[3156]

실시예 43

[3157]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1H-이미다졸-4-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[3158]

[3159]

2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 12.1D) 102 mg (순도 82%, 0.25 mmol) 및 4-(1H-이미다졸-4-일)아닐린 43 mg (0.27 mmol)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 5 mg (순도 94%, 이론치의 4%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

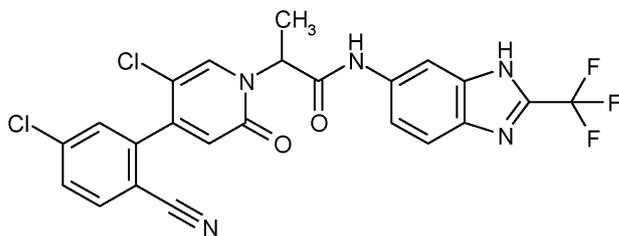
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.22 (br. s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.62 (q, 1H), 1.75 (d, 3H).

[3160]

[3161]

실시예 44

[3162] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[2-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]프로판아미드 (라세미체)



[3163]

[3164] 2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로판산 (라세미체) (실시예 12.1D) 68 mg (순도 94%, 0.20 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-아민 44 mg (0.22 mmol)을 일반적 방법에 따라 반응시켰다. 수율: 63 mg (이론치의 60%)

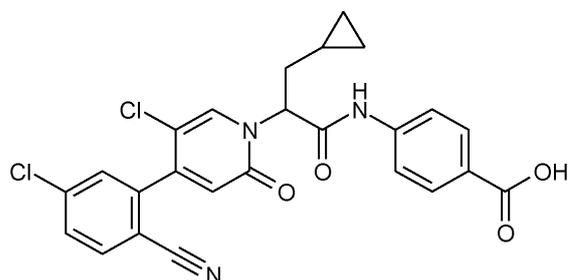
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 520$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.85 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (br. s, 1H), 7.41 (br. s, 1H), 6.69 (s, 1H), 1.06 (q, 1H), 1.76 (d, 3H).

[3165]

[3166] 실시예 45

[3167] 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3168]

[3169] tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 13.1D) 192 mg (0.34 mmol)을 일반적 방법에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 141 mg (이론치의 82%)

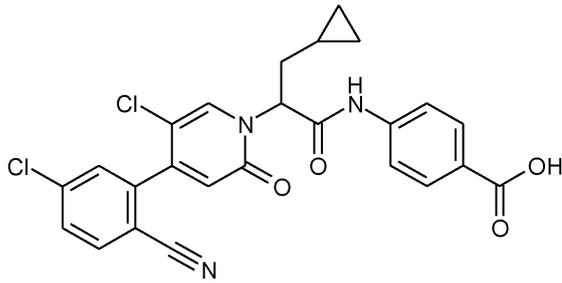
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.80 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.48-0.32 (m, 2H), 0.22-0.09 (m, 2H).

[3170]

[3171] 실시예 46

[3172] 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3173]

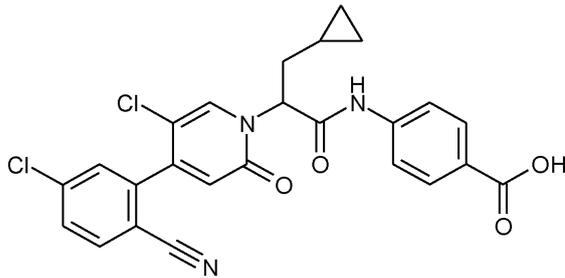
[3174] 실시예 45로부터의 라세미체 138 mg을 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 46 (거울상이성질체 1) 42 mg으로 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.7$ 분; 100% ee.

[3175] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x30 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올; 오븐: 20°C; 유량: 50 ml/분; UV 검출: 270 nm.

[3176] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 20°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3177] 실시예 47

[3178] 4-({2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3179]

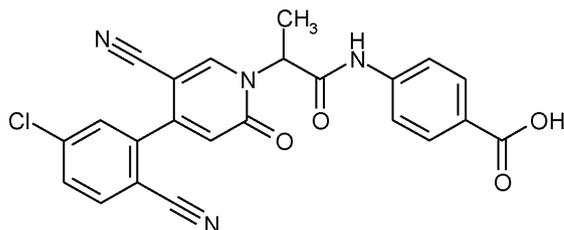
[3180] 실시예 45로부터의 라세미체 138 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 47 (거울상이성질체 2) 41 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 11.9$ 분; 97% ee.

[3181] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x30 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올; 오븐: 20°C; 유량: 50 ml/분; UV 검출: 270 nm.

[3182] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 20°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3183] 실시예 48

[3184] 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3185]

[3186] tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 16.1E) 93 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 91 mg

(정량적)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.80 (br. s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.78 (d, 3H).

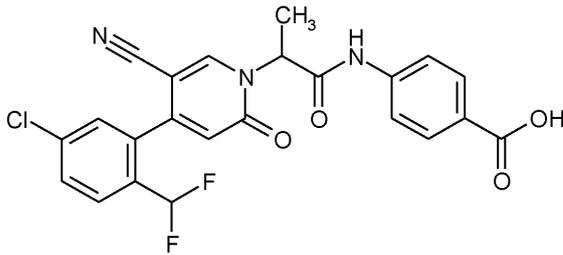
[3187]

[3188]

실시예 49

[3189]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3190]

[3191]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 17.1D) 48 mg (0.09 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 30 mg (이론치의 70%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.84-7.58 (m, 5H), 7.12-6.85 (br. t, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.75 (d, 3H).

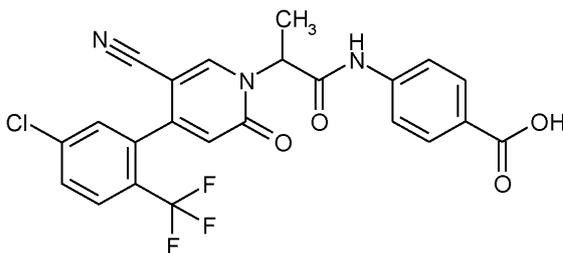
[3192]

[3193]

실시예 50

[3194]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3195]

[3196]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 18.1E) 124 mg (0.22 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 85 mg (이론치의 79%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.82 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.87-7.69 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.76 (d, 3H).

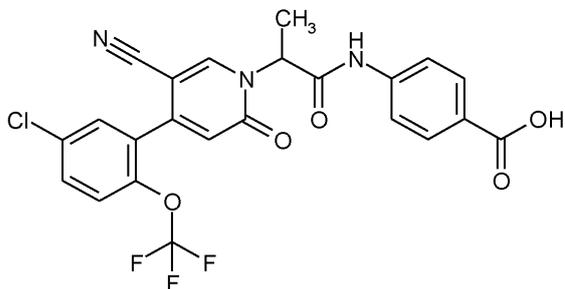
[3197]

[3198]

실시예 51

[3199]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3200]

[3201]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) (실시예 18.2A) 107 mg (순도 94%, 0.18 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 59 mg (이론치의 65%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 506$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.78-7.61 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 1.76 (d, 3H).

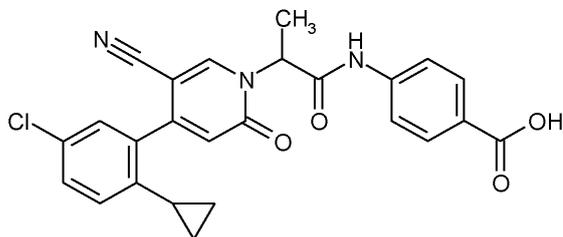
[3202]

[3203]

실시예 52

[3204]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-시클로프로필페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3205]

[3206]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-시클로프로필페닐]-5-시아노-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체) (실시예 18.3A) 66 mg (0.13 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 39 mg (이론치의 68%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.76 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 0.93 (d, 2H), 0.74 (d, 2H).

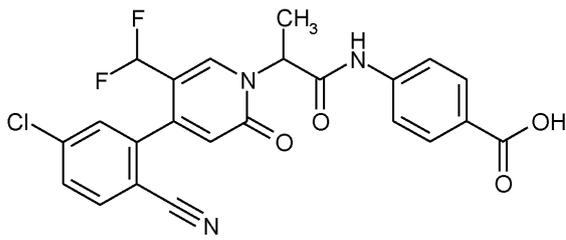
[3207]

[3208]

실시예 53

[3209]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-시아노페닐]-5-(디플루오로메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3210]

[3211]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메틸)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 19.1F) 64 mg (0.12 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 46 mg (이론치의 80%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79-7.69 (m, 4H), 6.85 (br. t, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 1.74 (d, 3H).

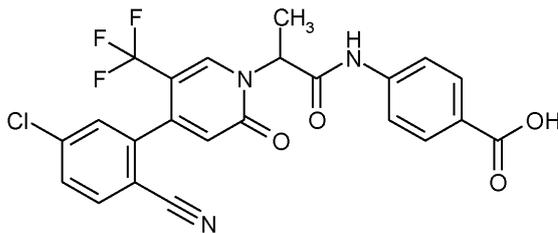
[3212]

[3213]

실시예 54

[3214]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3215]

[3216]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 20.1E) 251 mg (순도 79%, 0.36 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 35 mg (이론치의 20%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.80 (s, 1H), 10.80 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.85-7.68 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 5.63 (q, 1H), 1.79 (t, 3H).

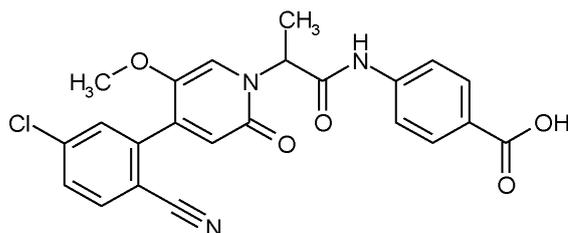
[3217]

[3218]

실시예 55

[3219]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3220]

[3221]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트

(라세미체) (실시예 21.1E) 42 mg (0.08 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 24 mg (이론치의 64%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 452$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.74 (d, 3H).

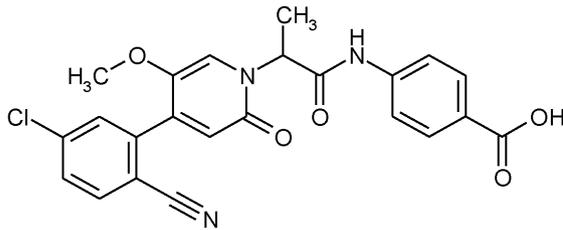
[3222]

[3223]

실시예 56

[3224]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3225]

[3226]

실시예 55로부터의 라세미체 430 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 56 (거울상이성질체 1) 214 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.3$ 분; 99% ee.

[3227]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OZ 5  $\mu$ m 250x20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 오븐: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3228]

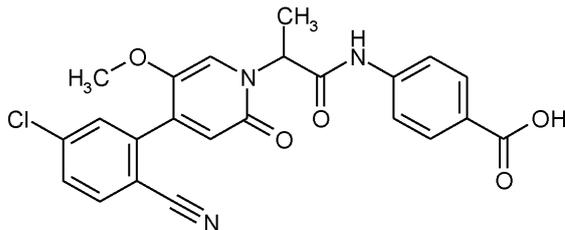
분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OZ 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 30% 이소헥산, 70% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 45°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3229]

실시예 57

[3230]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3231]

[3232]

실시예 55로부터의 라세미체 430 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 57 (거울상이성질체 2) 223 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.9$ 분; 99% ee.

[3233]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OZ 5  $\mu$ m 250x20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 오븐: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

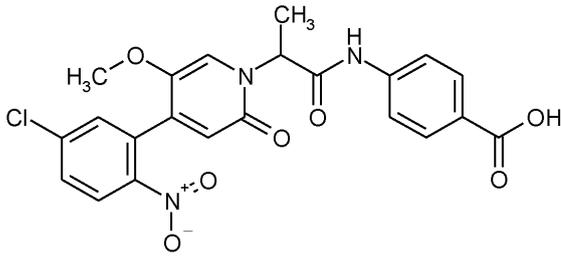
[3234]

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OZ 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 30% 이소헥산, 70% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 45°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3235]

실시예 58

[3236] 4-((2-[4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3237]

[3238] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-니트로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 21.2D) 32 mg (0.06 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 10 mg (이론치의 36%)

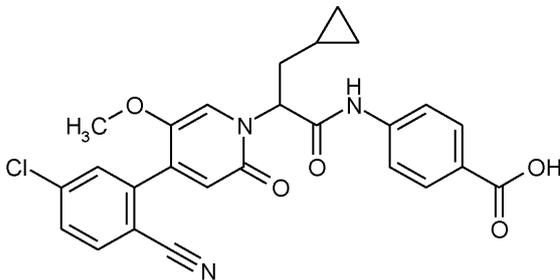
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.71 (d, 3H).

[3239]

[3240] 실시예 59

[3241] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3242]

[3243] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 22.1D) 161 mg (0.29 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다.

[3244] 라세미체 88 mg의 후속 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 59 (거울상이성질체 1) 56 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.1$ 분; 99% ee.

[3245] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu$ m 250x20 mm; 이동상: 25% 이소헥산, 75% 에탄올; 오븐: 45°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3246] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 25% 이소헥산, 75% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

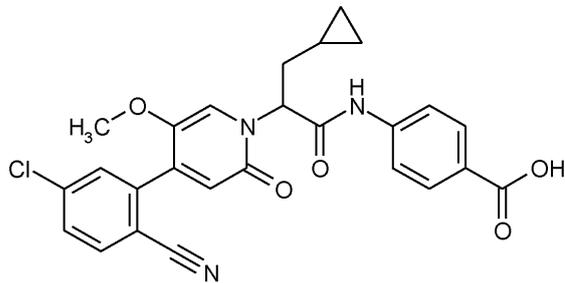
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 1H), 0.47-0.33 (m, 2H), 0.23-0.10 (m, 2H).

[3247]

[3248] 실시예 60

[3249] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3250]

[3251] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로프로필프로파노일)아미노)벤조에이트 (실시예 22.1D) 150 mg (0.27 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다.

[3252] 라세미체 81 mg의 후속 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 60 (거울상이성질체 2) 52 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.4$ 분; 98% ee.

[3253] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; 이동상: 25% 이소헥산, 75% 에탄올; 오븐: 45°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3254] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 25% 이소헥산, 75% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

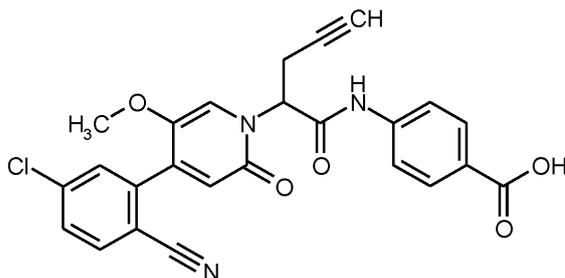
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 1H), 0.47-0.33 (m, 2H), 0.23-0.10 (m, 2H).

[3255]

[3256] 실시예 61

[3257] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-이노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3258]

[3259] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]펜트-4-이노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 23.1C) 91 mg (0.17 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 55 mg (이론치의 67%)

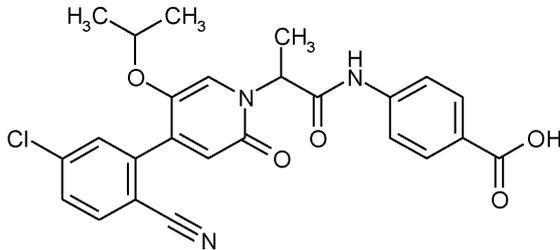
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 476$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H).

[3260]

[3261] 실시예 62

[3262] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(프로판-2-일옥시)피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3263]

[3264] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(프로판-2-일옥시)피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 24.11) 31 mg (0.06 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 5 mg (이론치의 18%)

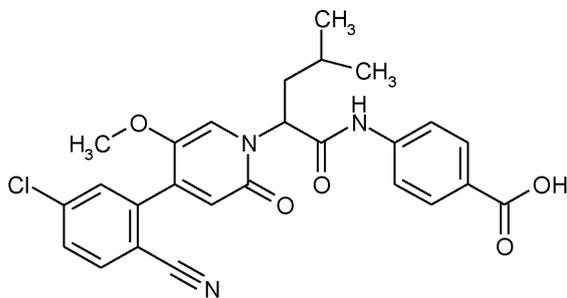
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.65 (q, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.07 (dd, 6H).

[3265]

[3266] 실시예 63

[3267] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3268]

[3269] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 25.1C) 127 mg (0.23 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 79 mg (이론치의 71%)

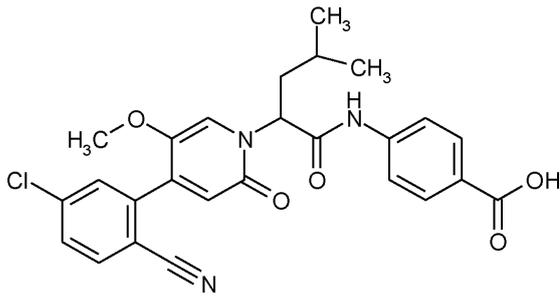
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27-2.17 (br. m, 1H), 1.93-1.84 (br. m, 1H), 1.49-1.39 (br. m, 1H), 0.95 (t, 6H).

[3270]

[3271] 실시예 64

[3272] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3273]

[3274]

실시예 63으로부터의 라세미체 73 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 64 (거울상이성질체 1) 37 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.6$ 분; 99% ee.

[3275]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 오븐: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3276]

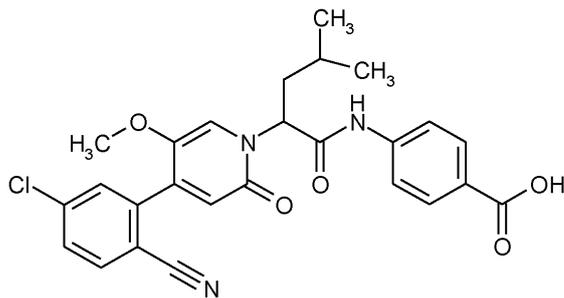
분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3277]

실시예 65

[3278]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3279]

[3280]

실시예 63으로부터의 라세미체 73 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 65 (거울상이성질체 2) 33 mg으로 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 7.0$ 분; 99% ee.

[3281]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 오븐: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3282]

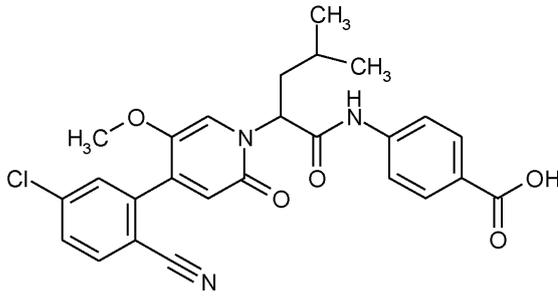
분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 1% 물 중 0.2% TFA; 오븐: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3283]

실시예 66

[3284]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3285]

[3286]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) (실시예 26.1B) 68 mg (0.13 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 51 mg (이론치의 84%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 466$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

[3287]

[3288]

대안적 합성:

[3289]

실온에서, 물 0.2 ml 및 수산화나트륨 97 mg (1.22 mmol, 3.0 당량)을 에탄올 2.0 ml 중 에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 200 mg (0.41 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 60°C의 온도의 오일 조에서 6시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 정치되도록 한 다음, 수성 염산 (1N)에 첨가하였다. 물로 희석한 후, 침전이 형성되었고, 이를 여과하고, 물로 2회 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 이어서, 침전물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 25 g, 이동상: 디클로로메탄 → 디클로로메탄/메탄올 50:1)에 의해 정제하였다. 수율: 144 mg (0.82 mmol을 기준으로 이론치의 38%, 언급된 크기의 2개의 조 생성물 배치를 함께 정제하였기 때문임)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 464$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.74 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

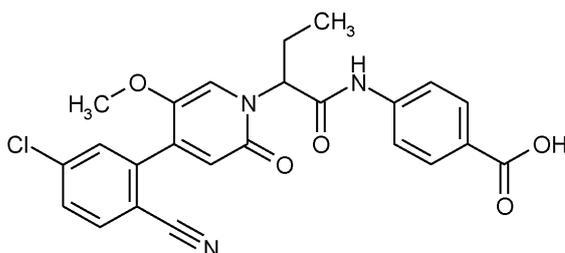
[3290]

[3291]

실시예 67

[3292]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3293]

[3294]

실시예 66으로부터의 라세미체 433 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 67 (거울상이성질체 1) 196

mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.22$ 분; 99% ee.

[3295] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 아세트산; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

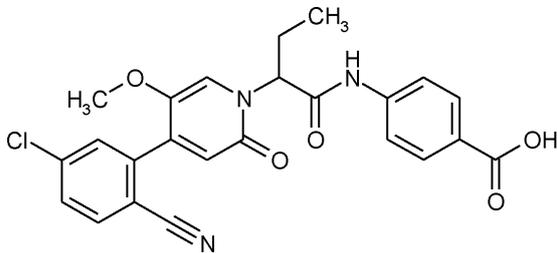
[3296] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

[3297]

[3298] 실시예 68

[3299] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3300]

[3301] 실시예 66으로부터의 라세미체 433 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 68 (거울상이성질체 2) 201 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.19$ 분; 99% ee.

[3302] 분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 아세트산; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

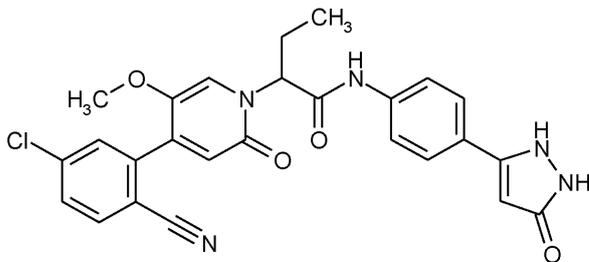
[3303] 분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

[3304]

[3305] 실시예 69

[3306] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3307]

[3308] tert-부틸 5-[4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (라세미체) 17 mg (순도 70%, 0.02 mmol)을 일반적 방법 2에 따라

TFA로 가수분해하였다. 수율: 8 mg (이론치의 78%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 504$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.96 (br. s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.54 (br. s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.84 (br. s, 1H), 5.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

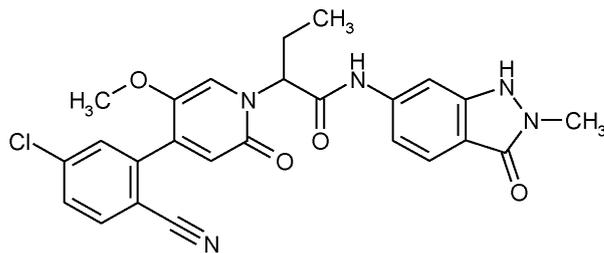
[3309]

[3310]

실시예 70

[3311]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)부탄아미드 (라세미체)



[3312]

[3313]

tert-부틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체) 112 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 34 mg (이론치의 35%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.85$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.73 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

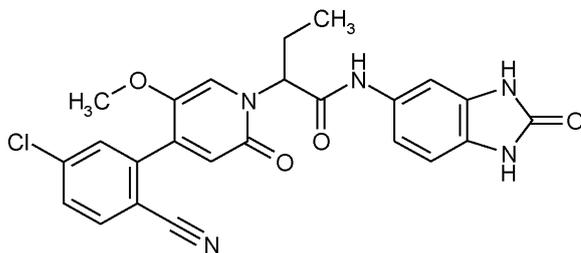
[3314]

[3315]

실시예 71

[3316]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일)부탄아미드 (라세미체)



[3317]

[3318]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 71 mg (0.20 mmol) 및 5-아미노-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 33 mg (0.22 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 74 mg (이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 478 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.58 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.22-2.03 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

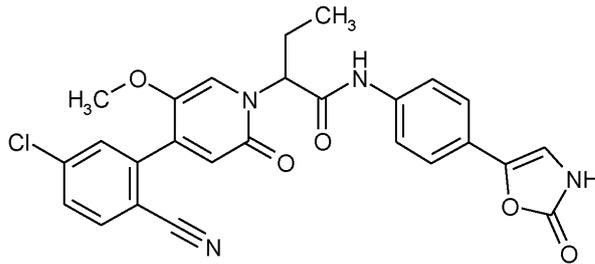
[3319]

[3320]

실시예 72

[3321]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-옥사졸-5-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3322]

[3323]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 5-(4-아미노페닐)-1,3-옥사졸-2(3H)-온 60 mg (0.30 mmol, 1.2 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 수율: 23 mg (순도 93%, 이론치의 17%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ; MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 503 (M-H)^-$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.77 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25-2.09 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

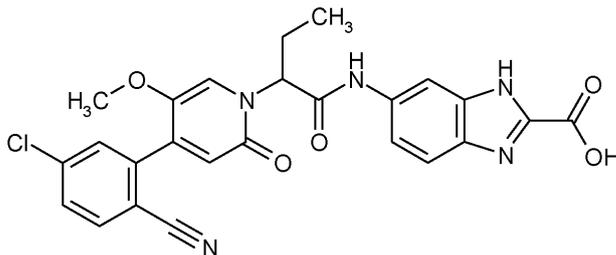
[3324]

[3325]

실시예 73

[3326]

6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실산 (라세미체)



[3327]

[3328]

에틸 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 (라세미체) 86 mg (0.16 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 67 mg (이론치의 82%)

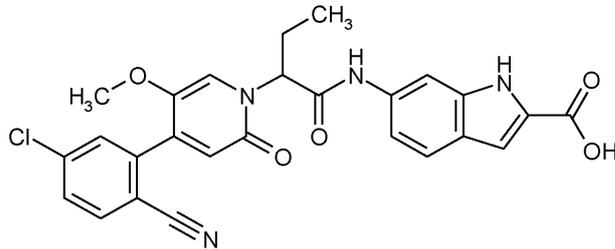
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.76 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 506 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

[3329]

[3330] 실시예 74

[3331] 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실산 (라세미체)



[3332]

[3333] 에틸 6-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체) 75 mg (0.14 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 38 mg (이론치의 48%)

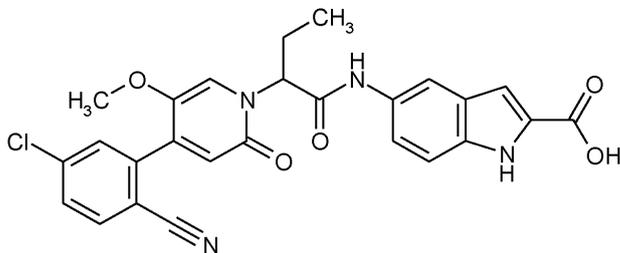
LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.18 min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 503 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.84 (br. s, 1H), 11.70 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

[3334]

[3335] 실시예 75

[3336] 5-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실산 (라세미체)



[3337]

[3338] 에틸 5-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체) 94 mg (0.18 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 39 mg (이론치의 43%)

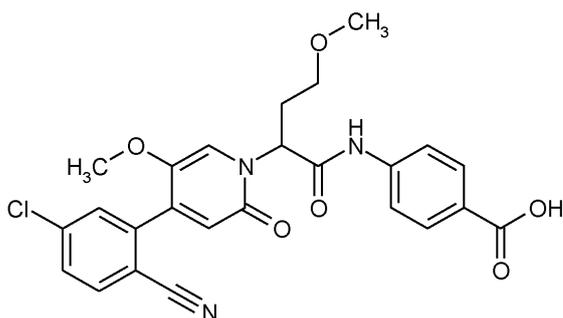
LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.15 min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 503 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.77 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.25-2.02 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

[3339]

[3340] 실시예 76

[3341] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3342]

[3343]

메탄올/물 (4/1) 45 ml 중 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 1.80 g (3.40 mmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘과 반응시켜 표제 화합물 2.24 g (6.87 mmol)을 수득하였다. 수율: 1.66 g (이론치의 88%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 494$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.76 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H).

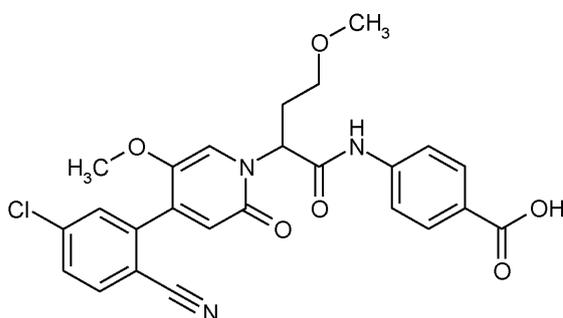
[3344]

[3345]

실시예 77

[3346]

(+)-4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3347]

[3348]

실시예 76으로부터의 라세미체 1.66 g의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 77 (거울상이성질체 1) 707 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.59$ 분; 99% ee.

[3349]

광회전:  $[\alpha]_{589}^{20.1} = +95.82^\circ$  (c 0.255 g/100 ml, 메탄올)

[3350]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3351]

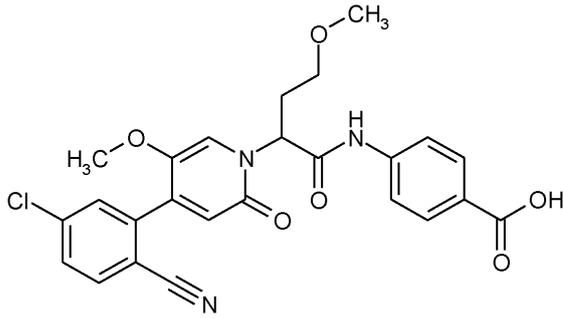
분석 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3352]

실시예 78

[3353]

(-)-4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3354]

[3355]

실시예 76으로부터의 라세미체 1.66 g의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 78 (거울상이성질체 2) 631 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.11$ 분; 98% ee.

[3356]

광회전:  $[\alpha]_{589}^{19.9} = -95.05^\circ$  (c 0.33 g/100 ml, 메탄올)

[3357]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3358]

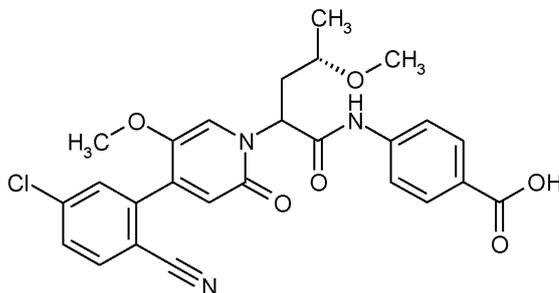
분석 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250x4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3359]

실시예 79

[3360]

4-((4S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[3361]

[3362]

tert-부틸

4-((4S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 387 mg (0.66 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 245 mg (이론치의 70%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 510$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.80/10.75 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 4H), 7.57/7.51 (2x s, 1H), 6.53 (2x s, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25-3.19/3.17-3.09 (2x m, 1H), 3.19/3.12 (2x s, 3H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.16/1.14 (2x d, 3H).

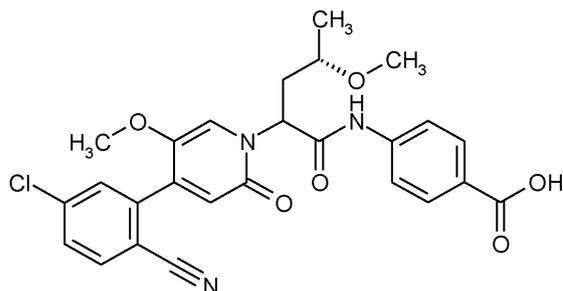
[3363]

[3364]

실시예 80

[3365]

4-((4S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[3366]

[3367]

실시예 79로부터의 혼합물 240 mg의 부분입체이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 80 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1) 57 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.1$ 분; 부분입체이성질체 순도: >99%.

[3368]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3369]

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.84 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.14 (d, 3H).

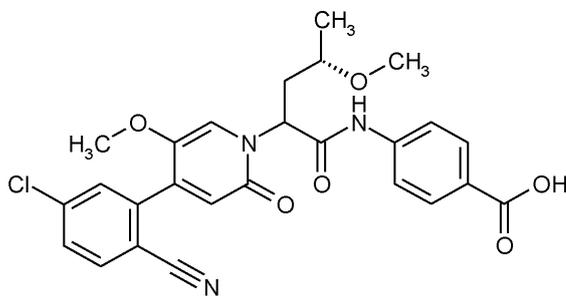
[3370]

[3371]

실시예 81

[3372]

4-((4S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2)



[3373]

[3374]

실시예 79로부터의 혼합물 240 mg의 부분입체이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 81 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2) 10 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 10.9$ 분; 부분입체이성질체 순도: 98%.

[3375]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3376]

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.75 (br. s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.85 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.16 (d, 3H).

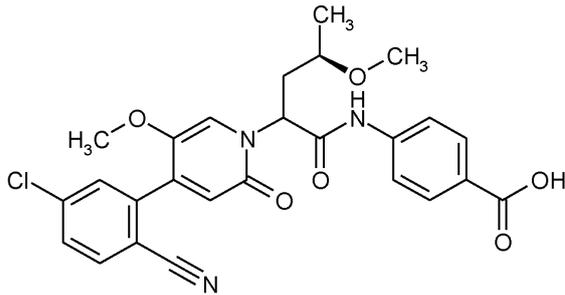
[3377]

[3378]

실시예 82

[3379]

4-((4R)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[3380]

[3381]

tert-부틸

4-((4R)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 51 mg (0.09 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 27 mg (이론치의 58%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 508$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (br. s, 1H), 10.80/10.74 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.57/7.51 (2x s, 1H), 6.53 (2x s, 1H), 5.89-5.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25-3.19/3.17-3.09 (2x m, 1H), 3.19/3.12 (2x s, 3H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.16/1.14 (2x d, 3H).

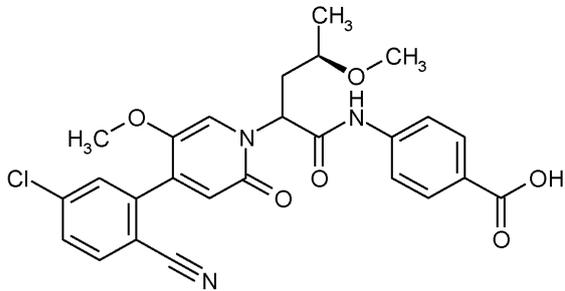
[3382]

[3383]

실시예 83

[3384]

4-((4R)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[3385]

[3386]

tert-부틸

4-((4R)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시펜타노일)아미노벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1) 26 mg (0.05 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 11 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.20$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 508$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (br. s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.84 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.14 (d, 3H).

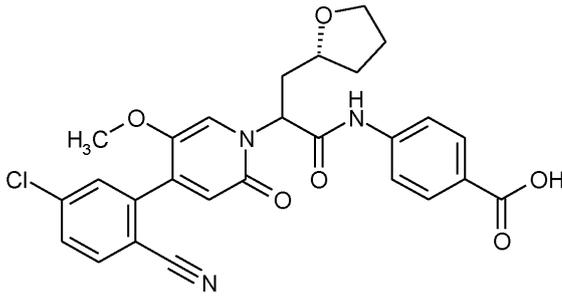
[3387]

[3388]

실시예 84

[3389]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[3390]

[3391]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 327 mg (0.57 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 227 mg (순도 94%, 이론치의 72%)

[3392]

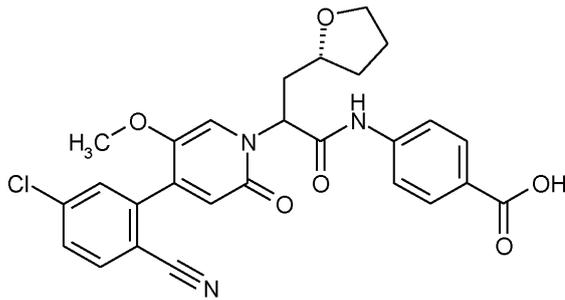
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

[3393]

실시예 85

[3394]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[3395]

[3396]

실시예 84로부터의 혼합물 227 mg의 부분입체이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 85 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1) 61 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.04$ 분; 부분입체이성질체 순도: >99%.

[3397]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3398]

분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 60% 이산화탄소, 40% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.80 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (t, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (q, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.01-1.72 (3x m, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H).

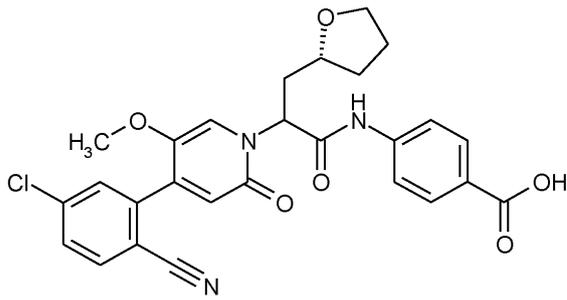
[3399]

[3400]

실시예 86

[3401]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2R)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2)



[3402]

[3403]

실시예 84로부터의 혼합물 227 mg의 부분입체이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 86 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2) 70 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 6.62$ 분; 부분입체이성질체 순도: 95%.

[3404]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3405]

분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 60% 이산화탄소, 40% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.81 (dd, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.54 (q, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.01-1.72 (3x m, 3H), 1.55-1.42 (m, 1H).

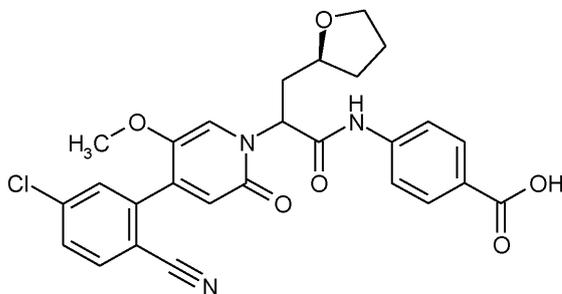
[3406]

[3407]

실시예 87

[3408]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[3409]

[3410]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 1612 mg (2.78 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 1270 mg (순도 90%, 이론치의 79%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H) $^+$ .

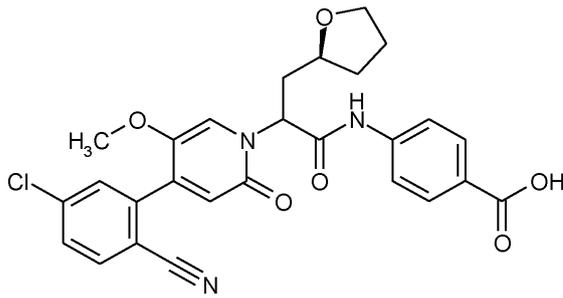
[3411]

[3412]

실시예 88

[3413]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[3414]

[3415]

실시예 87로부터의 혼합물 1270 mg의 부분입체이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 88 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1) 350 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.31$ 분; 부분입체이성질체 순도: >99%.

[3416]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 25% 이산화탄소, 75% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3417]

분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.75 (br. s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (t, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (q, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.01-1.72 (3x m, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H).

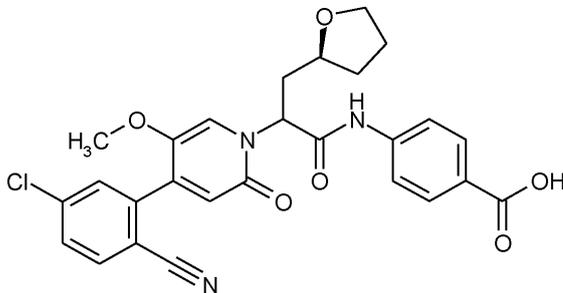
[3418]

[3419]

실시예 89

[3420]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2)



[3421]

[3422]

실시예 87로부터의 혼합물 1270 mg의 부분입체이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 89 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2) 452 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 6.69$ 분; 부분입체이성질체 순도: >99%.

[3423]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 25% 이산화탄소, 75% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3424]

분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.74 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.81 (dd, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (q, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.72 (3x m, 3H), 1.54-1.43 (m, 1H).

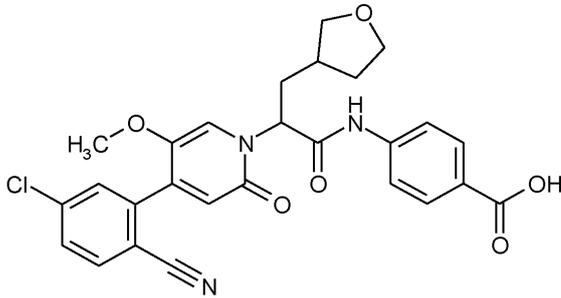
[3425]

[3426]

실시예 90

[3427]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3428]

[3429]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 795 mg (1.3 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 405 mg (이론치의 59%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.86/10.85 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.56/7.53 (2x s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.81/5.76 (2x dd, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (q, 1H), 3.44/3.26 (2x dd, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.74-1.62/1.58-1.45 (2x m, 1H).

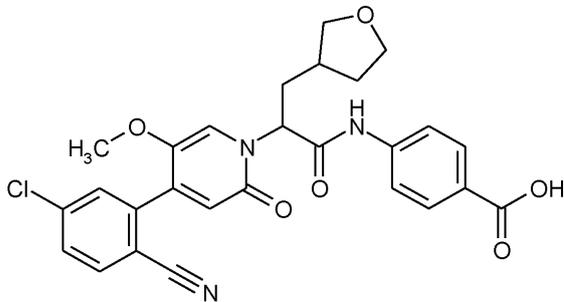
[3430]

[3431]

실시예 91

[3432]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노일}아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3433]

[3434]

실시예 90으로부터의 혼합물 400 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 91 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 8 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.73$ 분; >99% ee.

[3435]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3436]

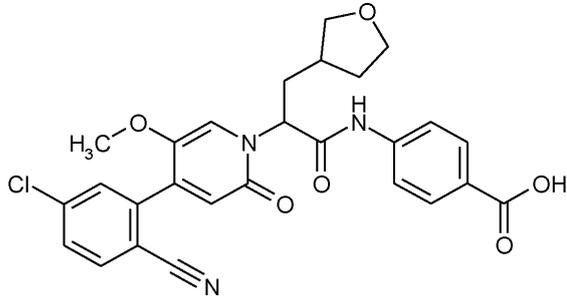
분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.74 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.82-7.68 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.81 (br. s, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H).

[3437]

[3438] 실시예 92

[3439] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노일)아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3440]

[3441] 실시예 90으로부터의 혼합물 400 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 92 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2) 32 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.96$ 분; >99% ee.

[3442] 분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; UV 검출: 210 nm.

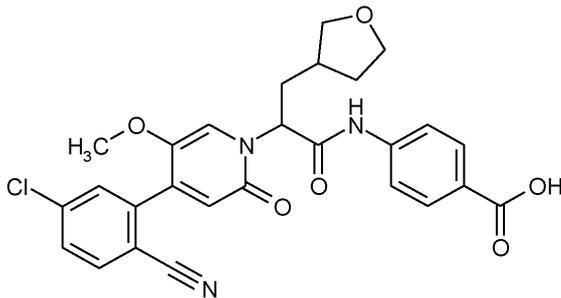
[3443] 분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.74 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.81 (dd, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (q, 1H), 3.28 (dd, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H).

[3444]

[3445] 실시예 93

[3446] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로푸란-3-일)프로파노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3447]

[3448] 실시예 90으로부터의 혼합물 400 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 93 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2) 43 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 10.27$ 분; >99% ee.

[3449] 분리 방법 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3450] 분석 (SFC): 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (q, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H).

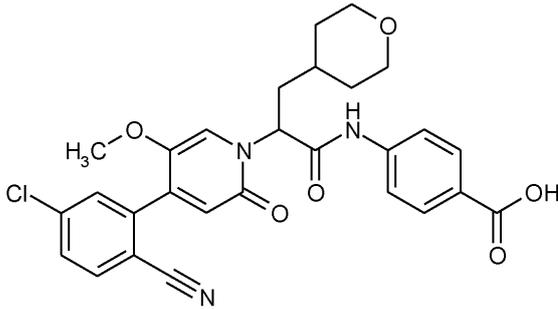
[3451]

[3452]

실시예 94

[3453]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3454]

[3455]

메탄올/물 (4/1) 24 ml 중 에틸 (2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 1.07 g (1.89 mmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 1.24 g (3.79 mmol)과 반응시켰다. 수율: 1.24 g (순도 73%, 이론치의 88%)

LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 0.92 min; MS (ESIneg): m/z = 534 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.78-7.72 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92-5.85 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 3H).

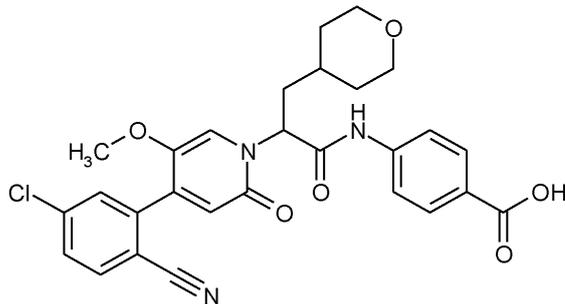
[3456]

[3457]

실시예 95

[3458]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3459]

[3460]

실시예 94로부터의 라세미체 1.24 g (순도 73%)의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 95 (거울상이성질체 1) 57.6 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> = 3.77분; 99% ee.

[3461]

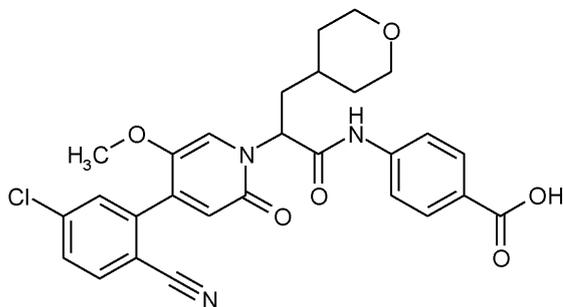
분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3462]

분석 (SFC): 칼럼: AD-3 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3463] 실시예 96

[3464] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3465]

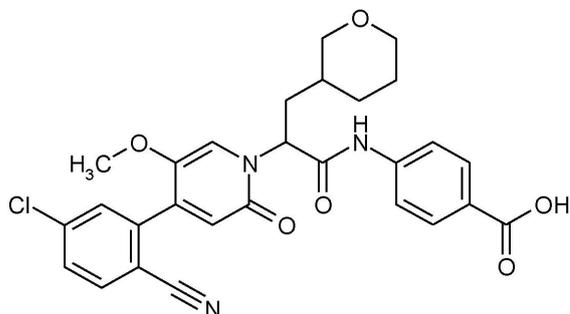
[3466] 실시예 94로부터의 라세미체 1.24 g (순도 73%)의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 96 (거울상이성질체 2) 132 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 4.17$ 분; 98% ee.

[3467] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3468] 분석 (SFC): 칼럼: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3469] 실시예 97

[3470] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3471]

[3472] tert-부틸

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 712 mg (순도 85%, 1.02 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 209 mg (이론치의 38%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t = 2.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>;  $R_t = 2.88$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>

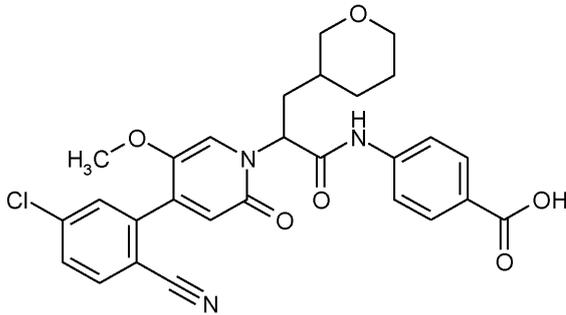
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.86/10.83 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.53/7.50 (2x s, 1H), 6.56/6.55 (2x s, 1H), 5.86/5.82 (2x dd, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.48-1.30 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 1H).

[3473]

[3474] 실시예 98

[3475]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로파노일}아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3476]

[3477]

실시예 97로부터의 혼합물 205 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 98 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 27 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 9.48$ 분; >99% ee.

[3478]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3479]

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (br. s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.82 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.49-1.30 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 1H).

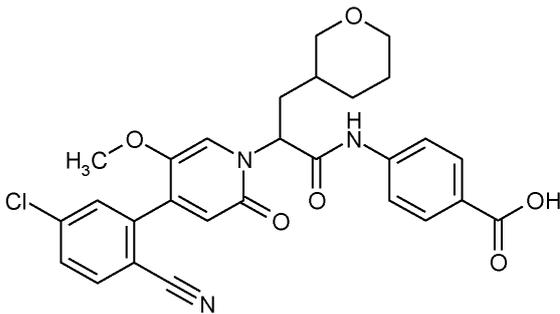
[3480]

[3481]

실시예 99

[3482]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로파노일}아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3483]

[3484]

실시예 97로부터의 혼합물 205 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 99 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 27 mg (순도 88%)을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 10.86$ 분; >99% ee.

[3485]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3486]

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.78 (br. s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.86 (dd, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.44-1.20 (m, 3H).

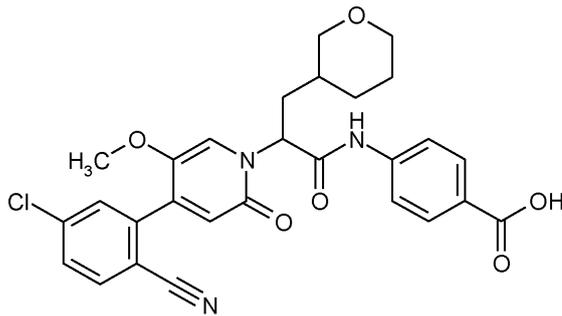
[3487]

[3488]

실시예 100

[3489]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(테트라히드로-2H-피란-3-일)프로파노일}아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2 및 제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2의 혼합물)



[3490]

[3491]

실시예 97로부터의 혼합물 205 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 100 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2 및 제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2의 혼합물) 74 mg (순도 95%)을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> = 14.38분.

[3492]

분리 방법: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3493]

분석: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.78 (br. s, 1H), 10.86/10.83 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.53/7.50 (2x s, 1H), 6.56/6.55 (2x s, 1H), 5.86/5.82 (2x dd, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.48-1.30 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 1H).

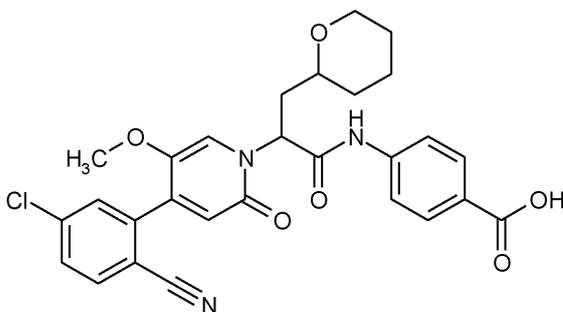
[3494]

[3495]

실시예 101

[3496]

({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3497]

[3498]

메탄올/물 (4/1) 30 ml 중 메틸 ({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라

히드로-2H-피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 1.24 g (2.25 mmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 1.47 g (4.51 mmol)과 반응시켰다. 수율: 1.17 g (이론치의 85%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 534$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8/10.7 (2x s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.53/7.49 (2x s, 1H), 6.52/6.51 (2x s, 1H), 5.85-5.71 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.69-3.68 (2x s, 3H), 3.29-3.15 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.42-2.11 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H).

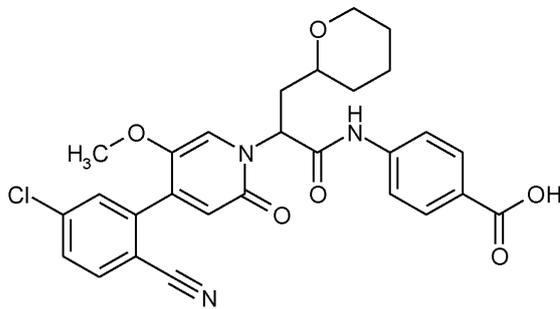
[3499]

[3500]

실시예 102

[3501]

({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3502]

[3503]

실시예 101로부터의 혼합물 1.17 g의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 102 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 231 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 9.96$ 분; 87% ee.

[3504]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3505]

분석: 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77-7.72 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H).

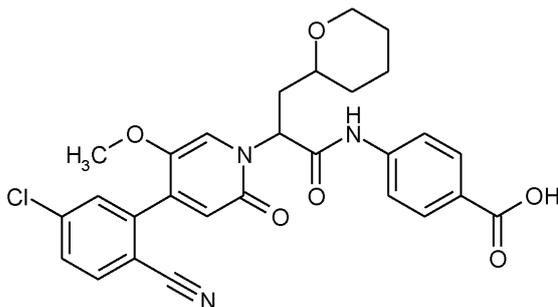
[3506]

[3507]

실시예 103

[3508]

({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3509]

[3510] 실시예 101로부터의 혼합물 1.17 g의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 103 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 54 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 15.34$ 분; 99% ee.

[3511] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

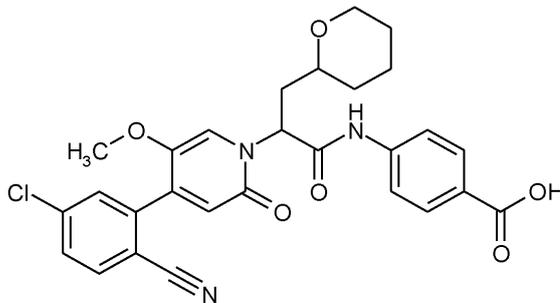
[3512] 분석: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.82 (t, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 1H).

[3513]

[3514] 실시예 104

[3515] ({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3516]

[3517] 실시예 101로부터의 혼합물 1.17 g의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 104 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2) 91 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 20.83$ 분; 99% ee.

[3518] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

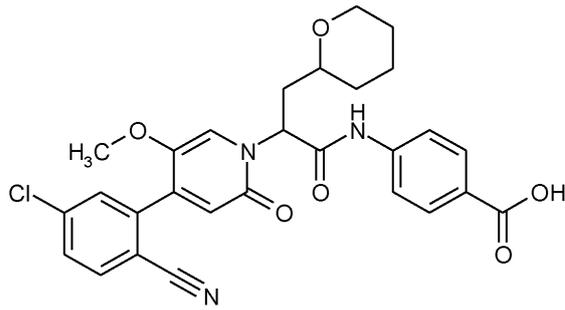
[3519] 분석: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.82 (t, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 1H).

[3520]

[3521] 실시예 105

[3522] ({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3523]

[3524]

실시예 101로부터의 혼합물 1.17 g의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 105 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2) 183 mg를 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 27.14$ 분; 99% ee.

[3525]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3526]

분석: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77-7.72 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H).

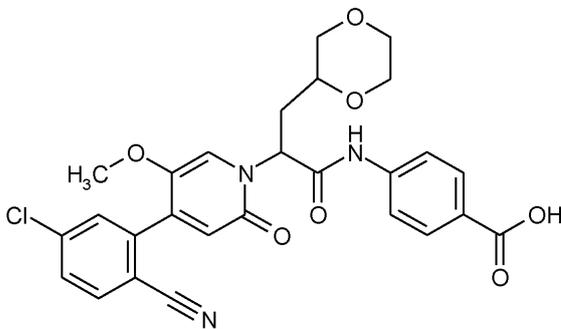
[3527]

[3528]

실시예 106

[3529]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3530]

[3531]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,4-디옥산-2-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 103 mg (0.17 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 60 mg (이론치의 64%)

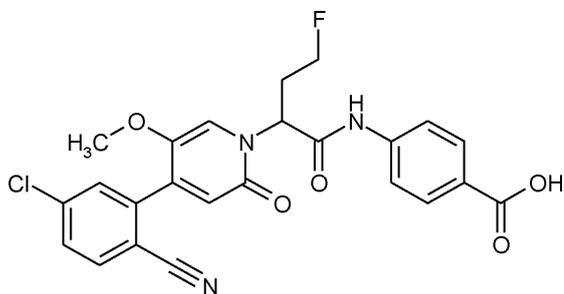
LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.12$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 536$  (M-H) $^-$ ;  $R_t = 1.13$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 536$  (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.75/10.73 (2x s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.53/7.48 (2x s, 1H), 6.54/6.53 (2x s, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.70/3.68 (2x s, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.41-2.09 (m, 2H).

[3532]

[3533] 실시예 107

[3534] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3535]

[3536] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 114 mg (211 μmol) 및 TFA 325 μl (4.22 mmol)를 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/물 구배 (0 내지 3분 15% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 45 mg (이론치의 44%)

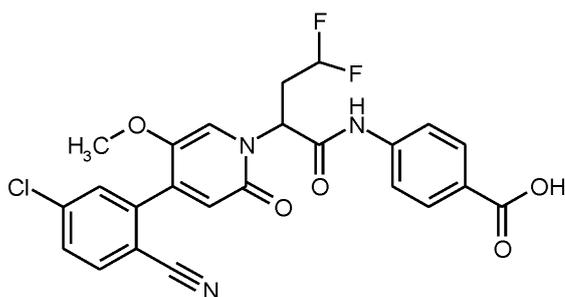
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.91$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 482$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.72 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (t, 1H), 4.67-4.49 (m, 1H), 4.48-4.29 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 2H).

[3537]

[3538] 실시예 108

[3539] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3540]

[3541] 메탄올/물 (4/1) 2 ml 중 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디플루오로부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 80 mg (151 μmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 326 mg (302 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 18 mg (이론치의 23%)

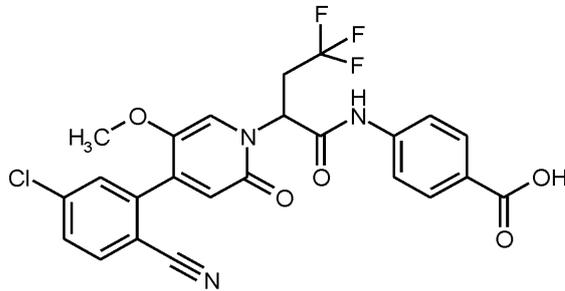
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 500$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76-7.70 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.15 (tt, 1H), 5.91 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99-2.75 (m, 2H).

[3542]

[3543] 실시예 109

[3544] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3545]

[3546] 메탄올/물 (4/1) 0.75 ml 중 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4,4-트리플루오로부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 21 mg (38 μmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 25 mg (77 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 9 mg (이론치의 46%)

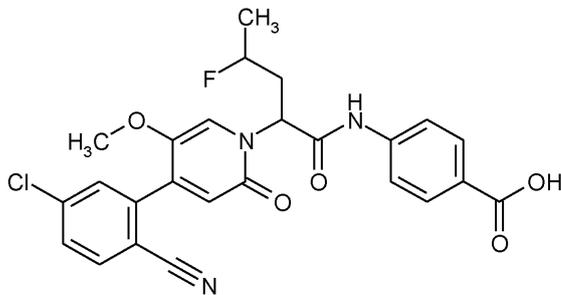
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 518$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.75-7.72 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.25 (m, 2H).

[3547]

[3548] 실시예 110

[3549] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜타노일)아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3550]

[3551] 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-플루오로펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 170 mg (순도 91%, 0.29 mmol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 67 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.19$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 498$  (M+H)<sup>+</sup>

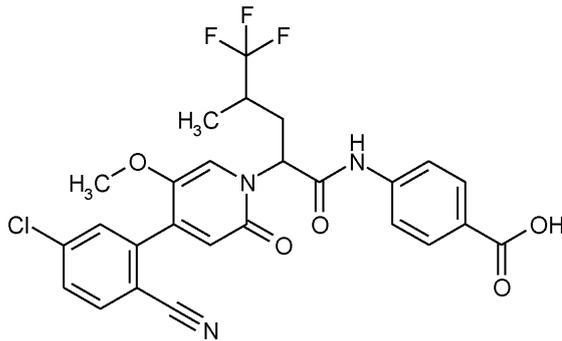
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.83 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.55/7.51 (2x s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.94-5.83 (m, 1H), 4.84-4.45 (2x dm, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.39/1.33 (2x t, 3H).

[3552]

[3553] 실시예 111

[3554] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노일)아미노)벤조산 (라세미체)

노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3555]

[3556]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-5,5,5-트리플루오로-4-메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 48 mg (0.08 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 24 mg (이론치의 56%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.89/10.78 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.59/6.58 (2x s, 1H), 5.91/5.78 (2x dd, 1H), 3.69/3.67 (2x s, 3H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.22-1.98 (m, 1H), 1.19/1.14 (2x d, 3H).

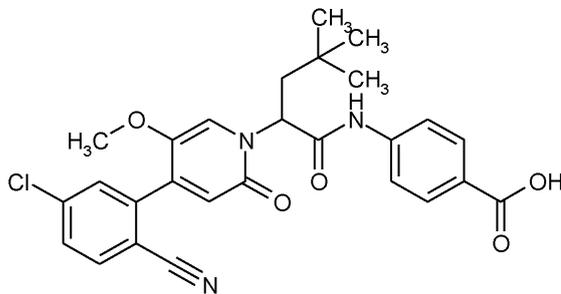
[3557]

[3558]

실시예 112

[3559]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3560]

[3561]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4,4-디메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 99 mg (176  $\mu$ mol) 및 TFA 270  $\mu$ l (3.51  $\mu$ mol)를 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/물 구배 (0 내지 3분 15% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 57 mg (이론치의 64%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 506$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.99 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.12 (dd, 1H), 2.03 (dd, 1H), 0.92 (s, 9H).

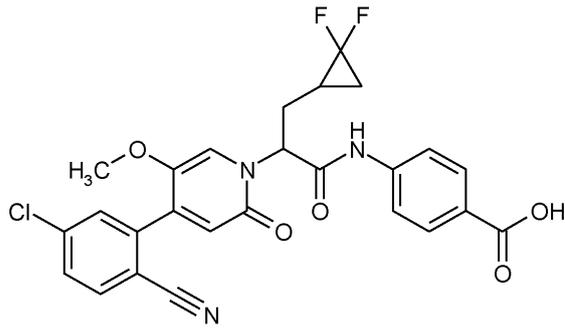
[3562]

[3563]

실시예 113

[3564]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3565]

[3566]

tert-부틸

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 74.0 mg (127  $\mu\text{mol}$ ) 및 TFA 195  $\mu\text{l}$  (2.53 mmol) 를 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/물 구배 (0 내지 3분 15% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 45 mg (이론치의 52%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 526$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8/10.7 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.70/3.69 (2x s, 3H), 2.60-2.37 (m, 1H), 2.30-2.09 (2x m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 1.32-1.05 (2x m, 1H).

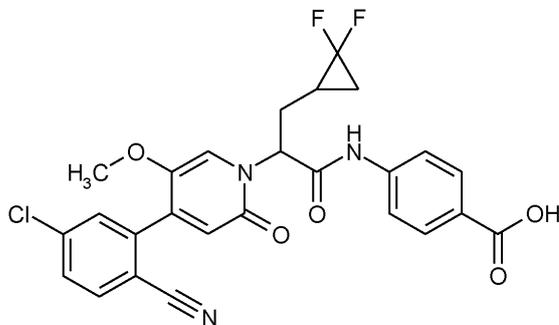
[3567]

[3568]

실시예 114

[3569]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로파노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1 및 제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3570]

[3571]

실시예 113으로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 44 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 114 15 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.42/5.81$ 분; 99% ee, 부분입체이성질체 비 1:1.

[3572]

분리 방법: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3573]

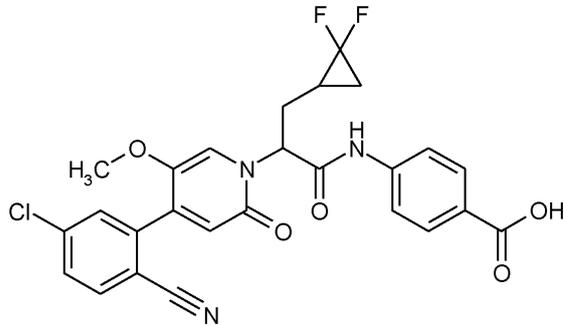
분석: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8/10.7 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.70/3.69 (2x s, 3H), 2.60-2.37 (m, 1H), 2.30-2.09 (2x m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 1.32-1.05 (2x m, 1H).

[3574]

[3575] 실시예 115

[3576] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[2,2-디플루오로시클로프로필]프로파노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2 및 제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3577]

[3578] 실시예 113으로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 44 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 115 15 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.75/9.79$ 분; 99% ee, 부분입체이성질체 비 1:1.

[3579] 분리 방법: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm.

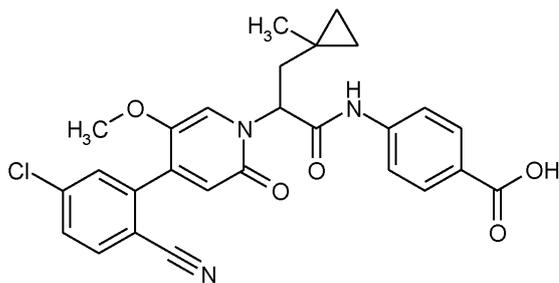
[3580] 분석: 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 2-프로판올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8/10.7 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.70/3.69 (2x s, 3H), 2.60-2.37 (m, 1H), 2.30-2.09 (2x m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 1.32-1.05 (2x m, 1H).

[3581]

[3582] 실시예 116

[3583] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3584]

[3585] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1-메틸시클로프로필)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 100 mg (178  $\mu\text{mol}$ ) 및 TFA 274  $\mu\text{l}$  (3.56 mmol)를 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/물 구배 (0 내지 3분 15% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 107 mg (이론치의 27%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 504$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79-7.72 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.20 (dd, 1H), 2.04 (dd, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.35-0.25 (m, 2H), 0.21-0.12 (m, 2H).

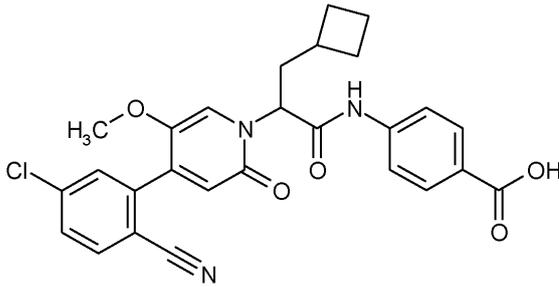
[3586]

[3587]

실시예 117

[3588]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3589]

[3590]

tert-부틸

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 64 mg (순도 86%, 0.10 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 33 mg (이론치의 67%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 506$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.35-2.16 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 4H).

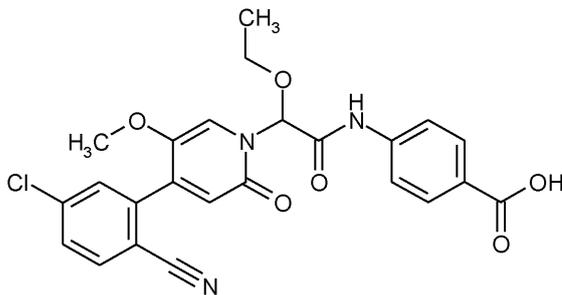
[3591]

[3592]

실시예 118

[3593]

4-((4-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세틸)아미노)벤조산 (라세미체)



[3594]

[3595]

tert-부틸 4-((4-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](에톡시)아세틸)아미노)벤조에이트 (라세미체) 260 mg (0.48 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 184 mg (이론치의 79%)

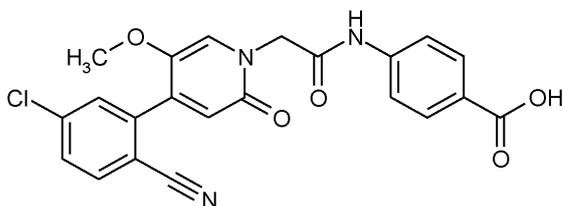
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.81 (br. s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.84-7.71 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

[3596]

[3597] 실시예 119

[3598] 4-([4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세틸)아미노)벤조산



[3599]

[3600] tert-부틸 4-([4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]아세틸)아미노)벤조에이트 49.0 mg (99.0 μmol) 및 TFA 153 μl (1.98 mmol)를 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 수율: 20 mg (이론치의 44%)

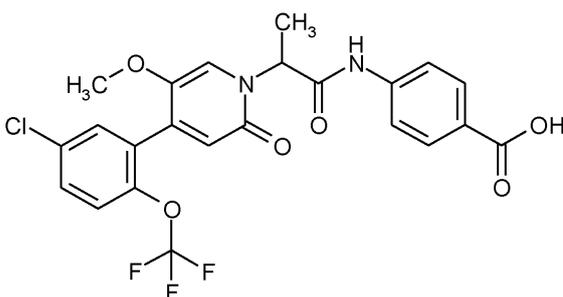
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.81$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 436$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.75-7.71 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

[3601]

[3602] 실시예 120

[3603] 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3604]

[3605] tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노)벤조에이트 155 mg (0.23 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 67 mg (순도 94%, 이론치의 54%)

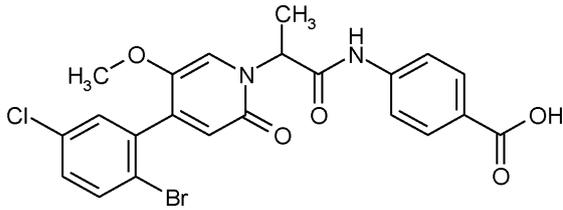
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 511$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.76 (br. s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

[3606]

[3607] 실시예 121

[3608] 4-((2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3609]

[3610] tert-부틸 4-((2-[4-(2-브로모-5-클로로페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 72 mg (순도 73%, 0.09 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 20 mg (이론치의 42%)

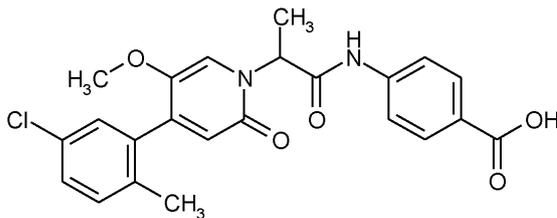
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.61 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

[3611]

[3612] 실시예 122

[3613] 4-((2-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3614]

[3615] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 105 mg (순도 91%, 0.19 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 47 mg (이론치의 60%)

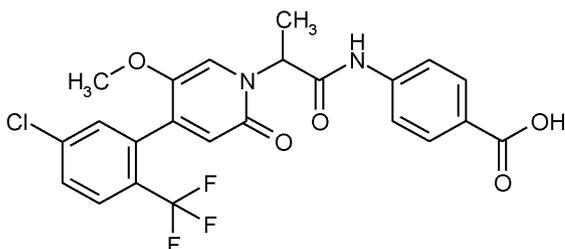
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

[3616]

[3617] 실시예 123

[3618] 4-((2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3619]

[3620] tert-부틸 4-((2-[4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체)

노]벤조에이트 (라세미체) 145 mg (순도 84%, 0.22 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 41 mg (이론치의 37%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H), 10.70/10.68 (2x s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.58/7.54 (2x s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.36/6.34 (2x s, 1H), 5.61 (q, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.72 (2x d, 3H).

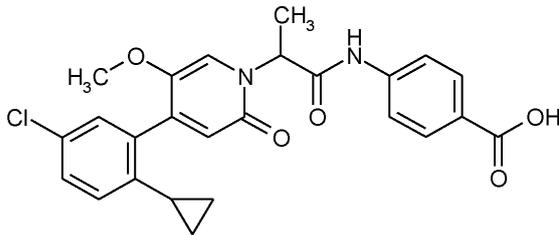
[3621]

[3622]

실시예 124

[3623]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3624]

[3625]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시클로프로필페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 114 mg (0.22 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 73 mg (이론치의 78%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.61 (q, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 0.85 (d, 2H), 0.65 (br. s, 2H).

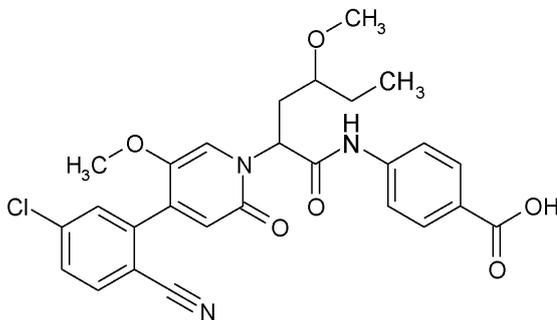
[3626]

[3627]

실시예 125

[3628]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일}아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3629]

[3630]

메탄올/물 (4/1) 22.5 ml 중 에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일}아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 631 mg (1.14 mmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 745 mg (2.29 mmol)과 반응시켰다. 수율: 580 mg (순도 87%, 이론치의 84%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.7 (br. s, 1H), 10.8 (2x s, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.59/7.52 (2x s, 1H), 6.54 (s, 1h), 5.88-5.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.19/3.13 (2x s, 3H), 3.08-3.02/2.95-2.89 (2x m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H) 2.27-2.16 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 2H), 0.86/0.85 (2x t, 3H).

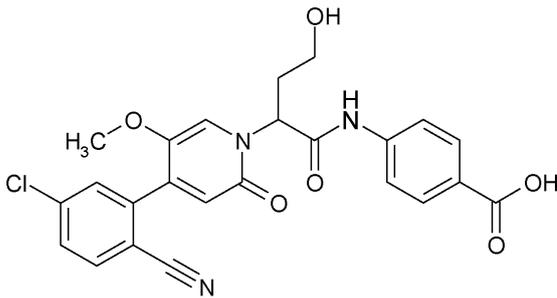
[3631]

[3632]

실시예 126

[3633]

4-[(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-히드록시부타노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3634]

[3635]

메탄올/물 (4/1) 7 ml 중 에틸 4-[(4-[(tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 266 mg (355  $\mu$ mol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 232 mg (711  $\mu$ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 16.5 mg (이론치의 9%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.76 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H).

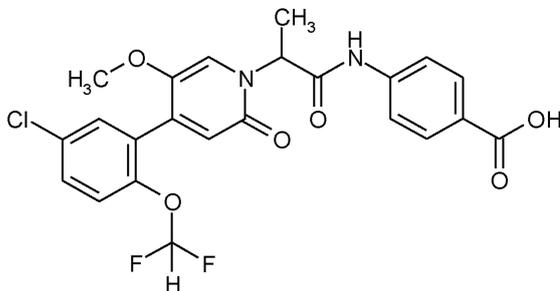
[3636]

[3637]

실시예 127

[3638]

4-[(2-[4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3639]

[3640]

tert-부틸 4-[(2-[4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 47 mg (0.09 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 33 mg (이론치의 78%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (br. s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

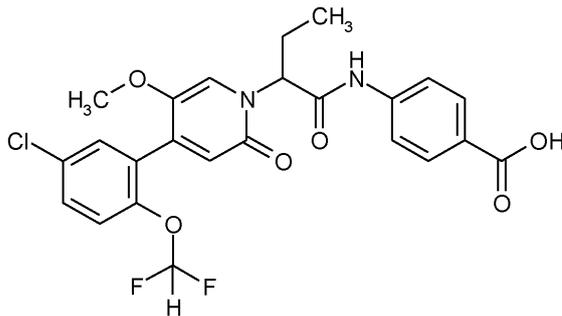
[3641]

[3642]

실시예 128

[3643]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부타노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3644]

[3645]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 127 mg (0.23 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 72 mg (이론치의 63%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 507$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.75 (br. s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

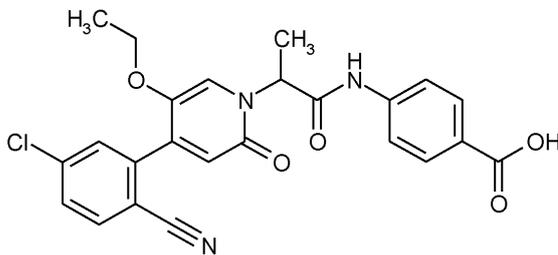
[3646]

[3647]

실시예 129

[3648]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-시아노페닐]-5-에톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3649]

[3650]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-시아노페닐]-5-에톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}프로파노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 32 mg (순도 89%, 0.06 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 11 mg (이론치의 44%)

LC/MS [방법 3]:  $R_t = 2.25$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 466$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.78-7.68 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60 (q, 1H), 3.92 (q, 2H), 1.72 (d, 3H), 1.18 (t, 3H).

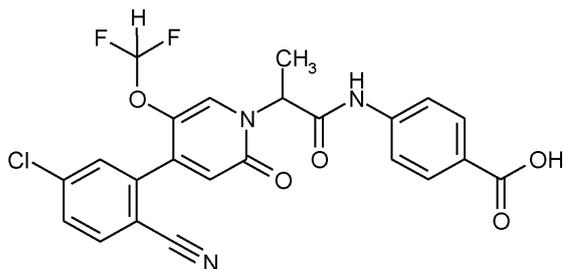
[3651]

[3652]

실시예 130

[3653]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메톡시)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3654]

[3655]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-(디플루오로메톡시)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 99 mg (0.18 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 75 mg (이론치의 84%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.82-7.68 (m, 4H), 6.89 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 1.72 (d, 3H).

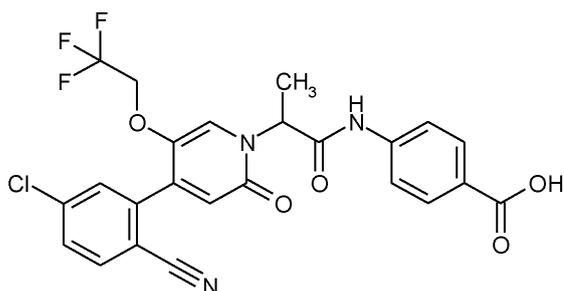
[3656]

[3657]

실시예 131

[3658]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3659]

[3660]

tert-부틸

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-1(2H)-일]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 113 mg (0.14 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 39 mg (순도 90%, 이론치의 49%)

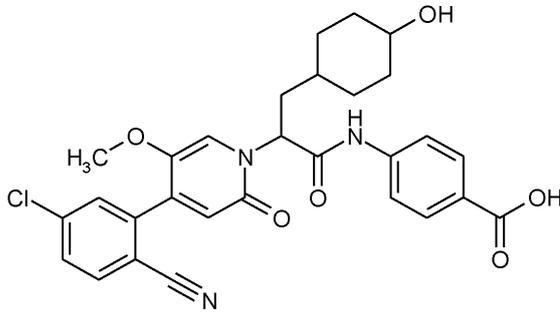
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.98$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 520$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.82-7.70 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 4.66 (dq, 2H), 1.74 (d, 3H).

[3661]

[3662] 실시예 132

[3663] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-히드록시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물)



[3664]

[3665] tert-부틸 4-((3-(4-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)시클로헥실)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미 부분입체이성질체의 혼합물) 341 mg (473 μmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA 912 μl (11.8 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/물 구배 (0 내지 3분 15% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 107 mg (이론치의 27%)

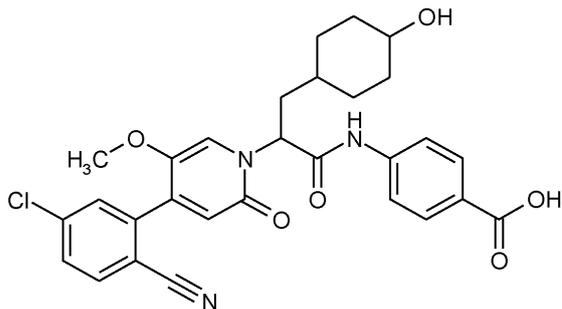
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87-0.89$  min; MS (ESIneg):  $m/z = 548$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50/7.49 (2x s, 1H), 6.54/6.53 (2x s, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.45/4.28 (2x d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.63-1.28 (m, 4H), 1.24-1.13 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 2H).

[3666]

[3667] 실시예 133

[3668] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-히드록시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1 및 제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3669]

[3670] 실시예 132로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 107 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 133 23 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.77/5.84$ 분; 99% ee, 부분입체이성질체 비: 1:1.

[3671] 분리 방법: 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 아세트산; 온도: 30 °C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 230 nm.

[3672] 분석: 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30 °C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (2x s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50/7.49 (2x s, 1H), 6.54/6.53 (2x s, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.45/4.28 (2x d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.63-1.28 (m, 4H), 1.24-1.13 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 2H).

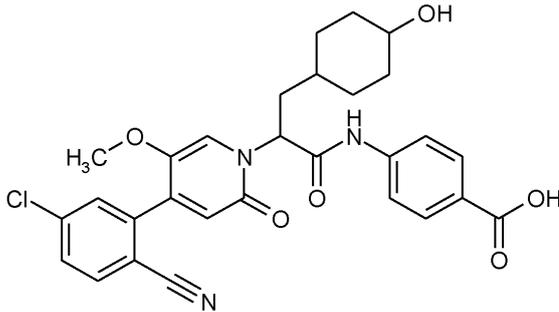
[3673]

[3674]

실시예 134

[3675]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-히드록시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3676]

[3677]

실시예 132로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 107 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 134 11 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> = 9.44분; 99% ee.

[3678]

분리 방법: 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 아세트산; 온도: 30 °C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 230 nm.

[3679]

분석: 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30 °C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.10-0.93 (m, 5H).

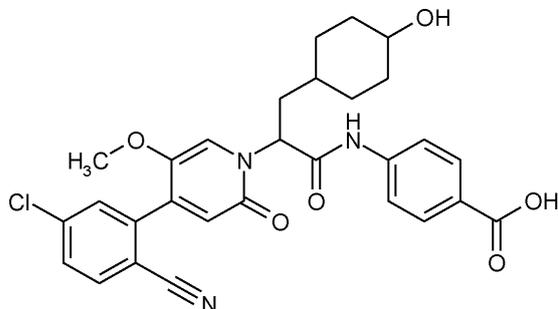
[3680]

[3681]

실시예 135

[3682]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-히드록시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3683]

[3684]

실시예 132로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 107 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 135 14 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> = 11.77분; 89% ee.

[3685]

분리 방법: 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 아세트산; 온도: 30 °C

℃; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 230 nm.

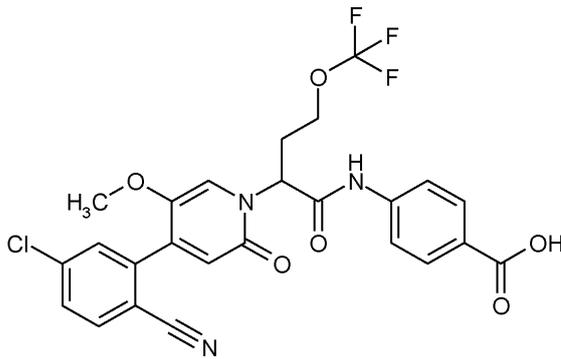
[3686] 분석: 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 이소핵산, 50% 에탄올 + 0.2% TFA + 1% 물; 온도: 30℃; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.89-5.81 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.64-1.14 (m, 9H).

[3687]

[3688] 실시예 136

[3689] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3690]

[3691] tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 151 mg (248 μmol) 및 TFA 574 μl (7.45 mmol)를 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/물 구배 (0 내지 3분 15% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 정제하였다. 수율: 65 mg (이론치의 47%)

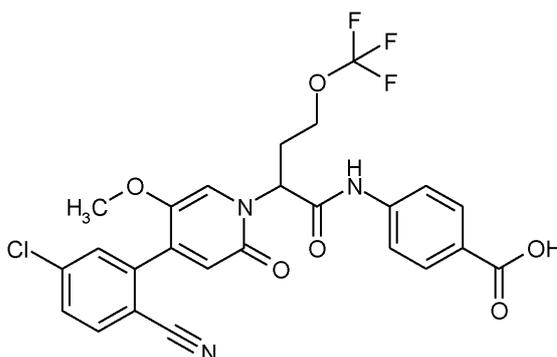
LC/MS [방법 1]: R<sub>t</sub> = 1.02 min; MS (ESIneg): m/z = 548 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (t, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 2H).

[3692]

[3693] 실시예 137

[3694] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3695]

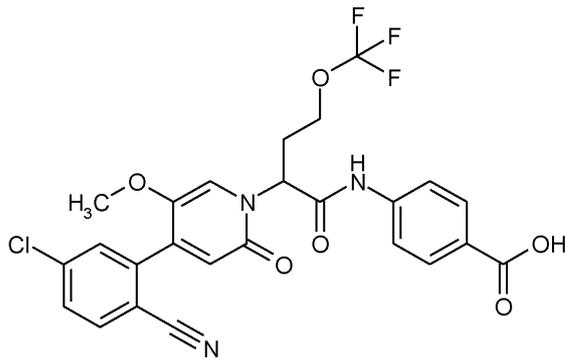
[3696] 실시예 136으로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 165 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 137 65 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 1.00$ 분; 99% ee.

[3697] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 30 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3698] 분석 (SFC): 칼럼: AZ-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 에탄올; 온도: 30°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3699] 실시예 138

[3700] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3701]

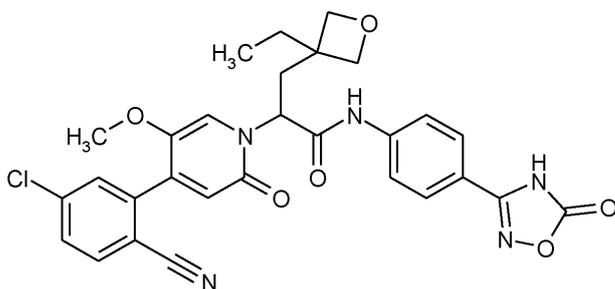
[3702] 실시예 136으로부터의 라세미 부분입체이성질체의 혼합물 165 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 138 69 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 2.01$ 분; 94% ee.

[3703] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 30 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3704] 분석 (SFC): 칼럼: AZ-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 에탄올; 온도: 30°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3705] 실시예 139

[3706] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)-N-[4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[3707]

[3708] 디메틸포름아미드 950  $\mu\text{l}$  중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-에틸옥세탄-3-일)프로판산 (라세미체) 37.4 mg (89.6  $\mu\text{mol}$ ), 3-(4-아미노페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 15.9 mg (89.6  $\mu\text{mol}$ ), Oxima 12.7 mg (89.6  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC 14.0  $\mu\text{l}$  (89.6  $\mu\text{mol}$ )를 일반적 방법 5에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)]에 의해 및 방법 10을 사용하여 정제하였다. 수율: 2 mg (이론치의 4%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.9 (br. s, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

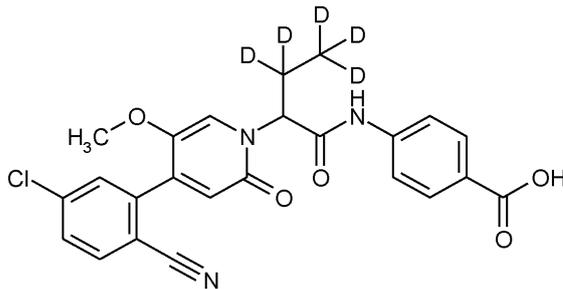
[3709]

[3710]

실시예 140

[3711]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3712]

[3713]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일](3,3,4,4,4-펜타듀테로)부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 79 mg (순도 91%, 0.14 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA와 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 30 mg (이론치의 46%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.74 (br. s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.69 (s, 3H).

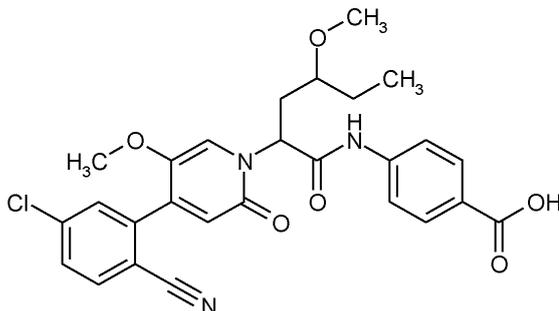
[3714]

[3715]

실시예 141

[3716]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3717]

[3718]

실시예 125로부터의 혼합물 528 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리, 추가의 정제용 HPLC 후, 표제 화합물 실시예 141 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 32.5 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 3.44$ 분; 99% ee.

[3719]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3720]

분석: 칼럼: AD-3 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량:

3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.7 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87-5.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

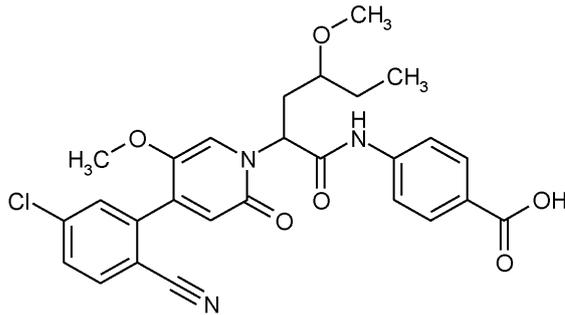
[3721]

[3722]

실시예 142

[3723]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일)아미노)벤조산 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3724]

[3725]

실시예 125로부터의 혼합물 528 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리, 추가의 정제용 HPLC 후, 표제 화합물 실시예 142 (제1 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2) 32.4 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> = 3.53분; 99% ee.

[3726]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3727]

분석: 칼럼: AD-3 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.7 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87-5.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

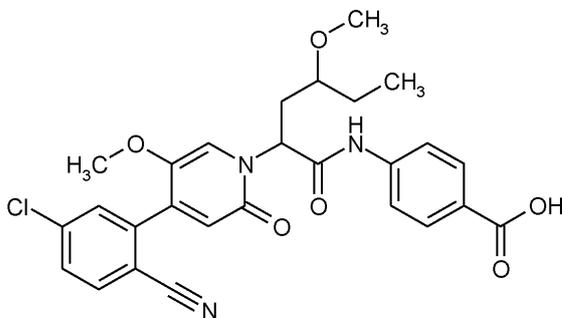
[3728]

[3729]

실시예 143

[3730]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일)아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1)



[3731]

[3732]

실시예 125로부터의 혼합물 528 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리, 추가의 정제용 HPLC 후, 표제 화합물 실시예 143 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 1) 25.9 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> =

3.71분; 99% ee.

[3733] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

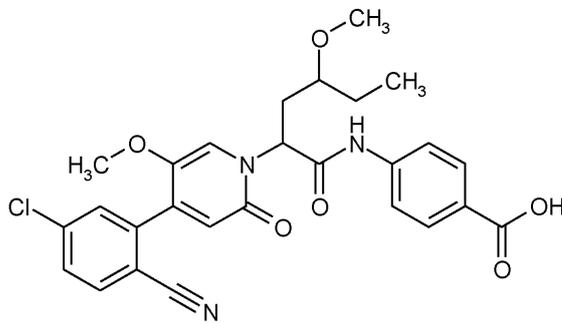
[3734] 분석: 칼럼: AD-3 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

[3735]

[3736] 실시예 144

[3737] 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시헥사노일}아미노)벤조산 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2)



[3738]

[3739] 실시예 125로부터의 혼합물 528 mg의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 분리, 추가의 정제용 HPLC 후, 표제 화합물 실시예 144 (제2 부분입체이성질체의 거울상이성질체 2) 21.9 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t$  = 4.27분; 99% ee.

[3740] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

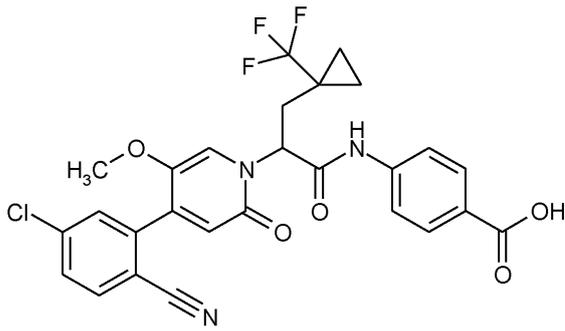
[3741] 분석: 칼럼: AD-3 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

[3742]

[3743] 실시예 145

[3744] 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3745]

[3746]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 157 mg (255  $\mu\text{mol}$ )을 일반적 방법 2에 따라 트리플루오로아세트산 393  $\mu\text{l}$  (5.10 mmol)와 가수분해하고, 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)] 후, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 94 mg (이론치의 65%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 558 \text{ (M-H)}^-$ ,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.86-5.79 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60-2.44 (m, 2H), 0.97-0.79 (m, 4H).

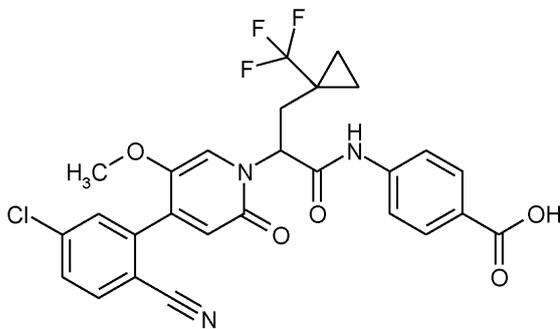
[3747]

[3748]

실시예 146

[3749]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3750]

[3751]

실시예 145로부터의 라세미체 94 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 146 (거울상이성질체 1) 29.9 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 3.71 \text{ 분}$ ; 99% ee.

[3752]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 30 mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3753]

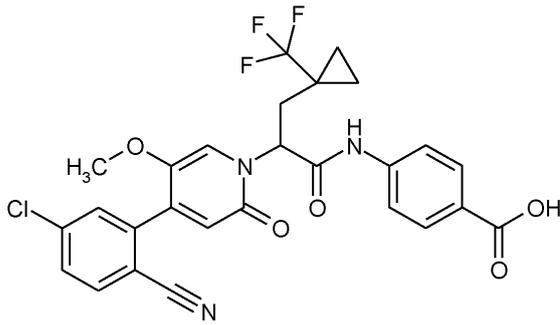
분석 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3754]

실시예 147

[3755]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3756]

[3757]

실시예 145로부터의 라세미체 94 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 147 (거울상이성질체 2) 27.8 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.32$ 분; 99% ee.

[3758]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 30 mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3759]

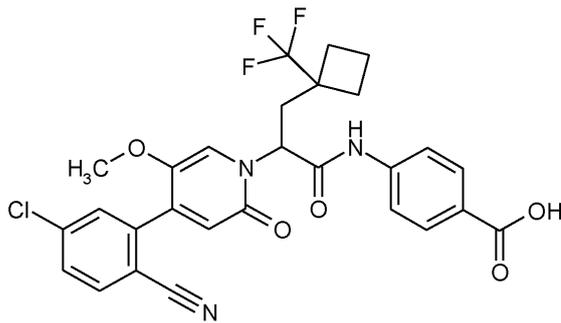
분석 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[3760]

실시예 148

[3761]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3762]

[3763]

tert-부틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 58 mg (0.09 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로스일 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 35 mg (이론치의 65%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 574$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.88 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.95 (t, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H), 2.21 (t, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H).

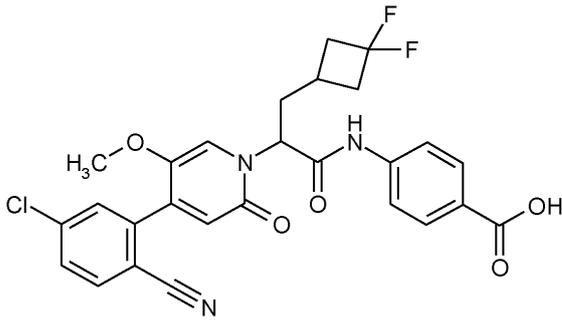
[3764]

[3765]

실시예 149

[3766]

4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3767]

[3768]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 175 mg (0.29 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 122 mg (이론치의 77%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H).

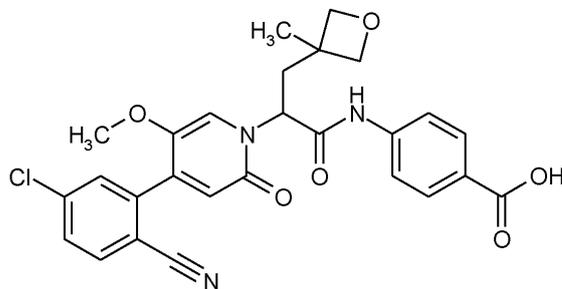
[3769]

[3770]

실시예 150

[3771]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3772]

[3773]

알릴 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(3-메틸옥세탄-3-일)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 25 mg (44  $\mu$ mol) 및 N-메틸아닐린 48.2  $\mu$ l (445  $\mu$ mol)을 먼저 테트라히드로푸란 1 ml에 충전하고, 생성된 용액을 탈기하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 5 mg (4  $\mu$ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 용액을 정제용 HPLC (중성)에 의해 직접 정제하고, 표제 화합물을 최종 정제용 박층 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 = 1:1) 후에 수득하였다. 수율: 10.1 mg (순도 92%, 이론치의 42%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.87 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H), 2.37 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H).

[3774]

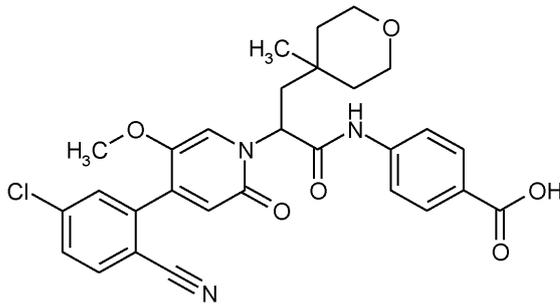
[3775]

실시예 151

[3776]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프

로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3777]

[3778]

에탄올/물 (3/1) 4.3 ml 중 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체)의 69.0 mg (119  $\mu\text{mol}$ )을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 198 mg (609  $\mu\text{mol}$ )과 반응시키고, 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)] 후, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 38 mg (이론치의 57%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 550 \text{ (M+H)}^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.05 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.40 (m, 4H), 2.29 (dd, 1H), 2.04 (dd, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 1H), 1.03 (s, 3H).

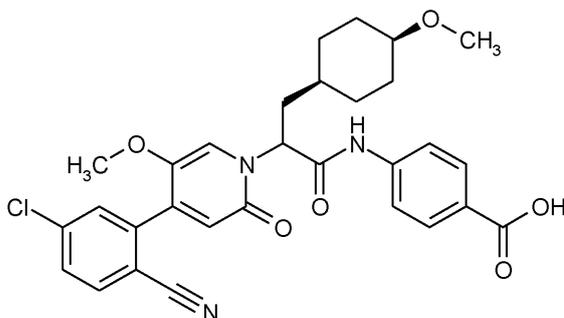
[3779]

[3780]

실시예 152

[3781]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[3782]

[3783]

에탄올/물 (2.6/1) 129 ml 중 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 2.10 g (3.55 mmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 5.89 g (18.1 mmol)과 반응시켰다. 완전한 전환 후, pH를 염산 (1N)을 사용하여 5-6으로 조정하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 약간의 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시키고, 이것은 표제 화합물에 상응하였다. 수율: 1.24 g (이론치의 60%)

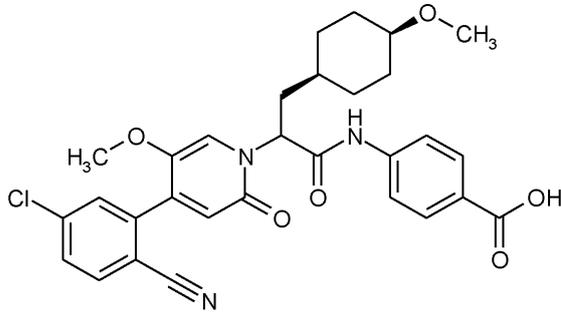
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 564 \text{ (M+H)}^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.88-5.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.40-1.16 (m, 5H).

[3784]

[3785] 실시예 153

[3786] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3787]

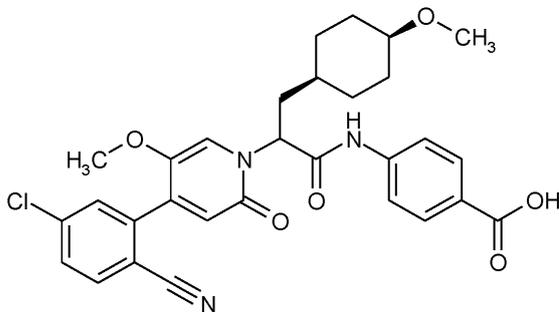
[3788] 실시예 152로부터의 라세미체 1.24 g의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 153 (거울상이성질체 1) 562 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 3.18$ 분; 99% ee.

[3789] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3790] 분석 (SFC): 칼럼: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3791] 실시예 154

[3792] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(시스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3793]

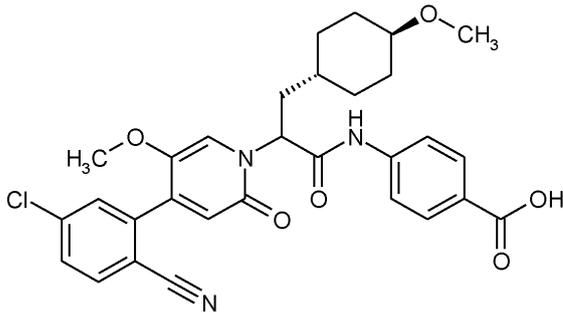
[3794] 실시예 152로부터의 라세미체 1.24 g의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 154 (거울상이성질체 2) 566 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 3.82$ 분; 98% ee.

[3795] 분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3796] 분석 (SFC): 칼럼: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 95-50% 이산화탄소, 5-50% 2-프로판올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3797] 실시예 155

[3798] 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3799]

[3800]

에탄올/물 (2.6/1) 67 ml 중 에틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 1.10 g (1.86 mmol)을 일반적 방법 4에 따라 탄산세슘 3.09 g (9.48 mmol)과 반응시켰다. 완전한 전환 후, pH를 염산 (1N)을 사용하여 5-6으로 조정하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 약간의 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 수율: 690 mg (순도 89%, 이론치의 59%)

[3801]

조 생성물 100 mg을 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세트니트릴 / 0.1% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세트니트릴, 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)]에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 30 mg (이론치의 3%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87-5.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.15-0.88 (m, 5H).

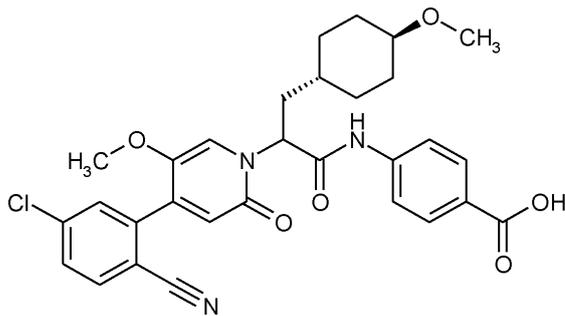
[3802]

[3803]

실시예 156

[3804]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 1)



[3805]

[3806]

실시예 155로부터의 라세미체 586 mg의 거울상이성질체 분리, 추가의 정제용 HPLC 후에, 표제 화합물 실시예 156 (거울상이성질체 1) 145 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 5.62$ 분; 99% ee.

[3807]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3808]

분석 (SFC): 칼럼: AZ-H 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

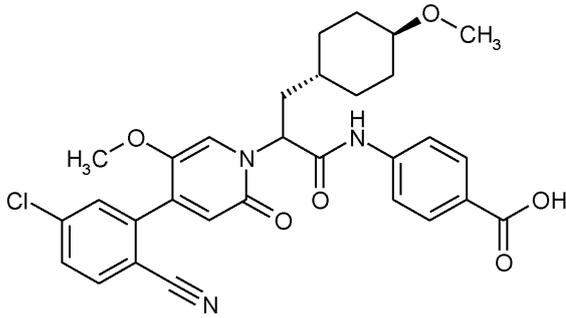
[3809]

실시예 157

[3810]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)프로파노

일}아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[3811]

[3812]

실시예 155로부터의 라세미체 586 mg의 거울상이성질체 분리, 추가의 정제용 HPLC 후, 표제 화합물 실시예 157 (거울상이성질체 2) 110 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC:  $R_t = 8.17$ 분; 99% ee.

[3813]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3814]

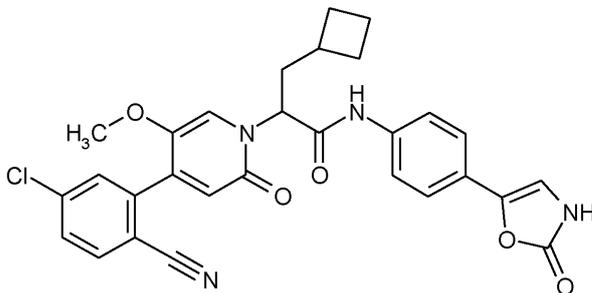
분석 (SFC): 칼럼: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4.6 mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3815]

실시예 158

[3816]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸-N-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-옥사졸-5-일)페닐]프로판아미드 (라세미체)



[3817]

[3818]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로판산 (라세미체) 103 mg (순도 94%, 0.25 mmol) 및 5-(4-아미노페닐)-1,3-옥사졸-2(3H)-온 55 mg (0.28 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 36 mg (이론치의 27%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.30$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 543$  (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.78 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.68 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 4H).

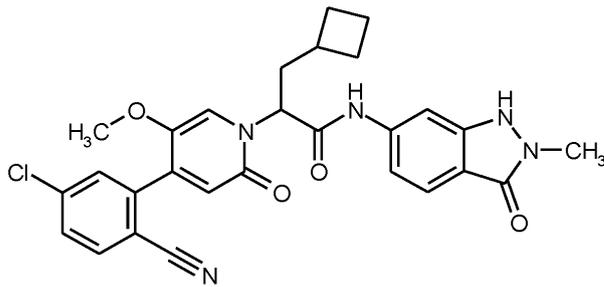
[3819]

[3820]

실시예 159

[3821]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸-N-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)프로판아미드 (라세미체)



[3822]

[3823]

tert-부틸

6-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-시클로부틸프로파노일)아미노-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카복실레이트 (라세미체) 101 mg (0.16 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 52 mg (이론치의 62%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.95$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.73 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (t, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 4H).

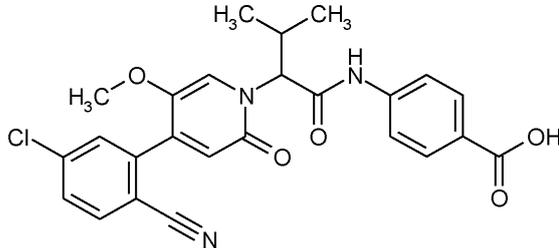
[3824]

[3825]

실시예 160

[3826]

4-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3827]

[3828]

tert-부틸 4-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 95 mg (177  $\mu$ mol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, 이동상: 0.1% 수성 포름산암모늄 용액 및 아세트니트릴, 구배 30% 아세트니트릴 내지 70% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 수율: 28 mg (이론치의 33%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.00$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.0 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.82 (d, 3H).

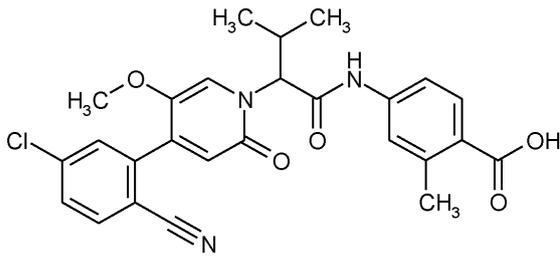
[3829]

[3830]

실시예 161

[3831]

4-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일)아미노)-2-메틸벤조산 (라세미체)



[3832]

[3833]

메틸 4-((2-[[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일]아미노)-2-메틸벤조에이트 (라세미체) 105 mg (207  $\mu\text{mol}$ )을 메탄올 4.0 ml 중에 용해시켰다. 1N 수산화나트륨 용액 0.83 ml를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물에 녹이고, 1N 수성 염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 125 mm x 30 mm, 10  $\mu\text{m}$ , 이동상: 0.1% 수성 포름산암모늄 용액 및 아세트오닐리, 구배 30% 아세트오닐리 내지 70% 아세트오닐리)에 의해 정제하였다. 단리된 생성물을 최종적으로 물로 연화처리하고, 흡인 하에 여과하였다. 수율: 15 mg (이론치의 15%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 494 (M+H)^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.6 (br. s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.82 (d, 3H).

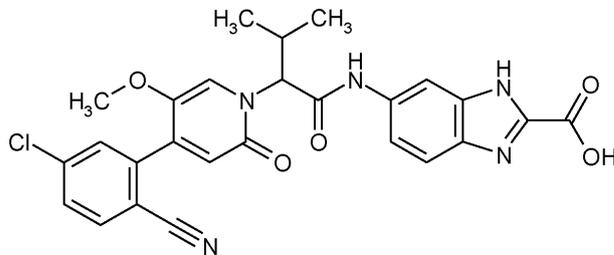
[3834]

[3835]

실시예 162

[3836]

6-((2-[[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일]아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실산 (라세미체)



[3837]

[3838]

에틸 6-((2-[[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-메틸부타노일]아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복실레이트 (라세미체) 130 mg (237  $\mu\text{mol}$ )을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 56 mg (이론치의 44%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.83 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 520 (M+H)^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.9 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.53 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.83 (d, 3H).

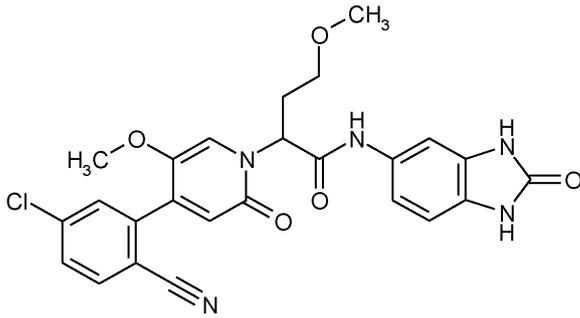
[3839]

[3840]

실시예 163

[3841]

2-[[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시-N-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일)부탄아미드 (라세미체)



[3842]

[3843]

디메틸포름아미드 3.9 ml 중 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 70 mg (186  $\mu\text{mol}$ ), 5-아미노벤즈이미다졸론 27.7 mg (186  $\mu\text{mol}$ , 1.0 당량), Oxima 26.4 mg (186  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIC 28.9  $\mu\text{l}$  (186  $\mu\text{mol}$ )를 일반적 방법 5에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 125 mm x 30 mm, 10  $\mu\text{m}$ , 이동상: 물/0.1% 포름산 및 아세트오니트릴/0.1% 포름산, 구배 10% 아세트오니트릴 내지 90% 아세트오니트릴)에 의해 정제한 다음, 염기성 추출 (수성 수산화나트륨 용액/에틸 아세테이트)로 처리하였다. 수율: 44 mg (이론치의 47%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t = 2.22$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.6 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.43-3.23 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.44-2.29 (m, 2H).

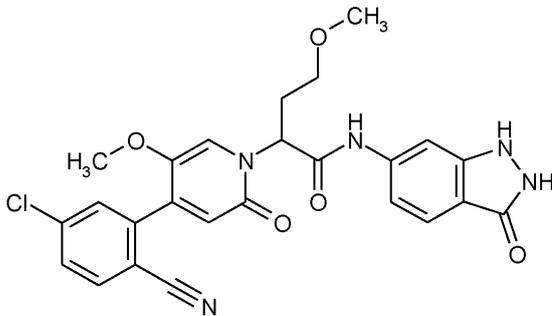
[3844]

[3845]

실시예 164

[3846]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시-N-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)부탄아미드 (라세미체)



[3847]

[3848]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 150 mg (377  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-아미노-1H-인다졸-3(2H)-온 65 mg (438  $\mu\text{mol}$ , 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 105 mg (이론치의 52%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.79$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.1 (br. s, 1H), 10.6-10.6 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.46-2.34 (m, 2H).

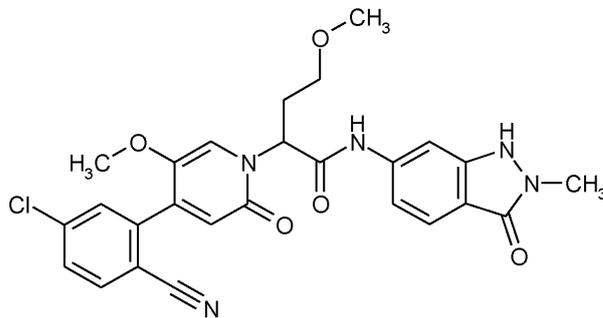
[3849]

[3850]

실시예 165

[3851]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시-N-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)부탄아미드 (라세미체)



[3852]

[3853]

tert-부틸 6-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체) 225 mg (362 μmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 수율: 205 mg (순도 92%, 이론치의 100%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.82$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 2H).

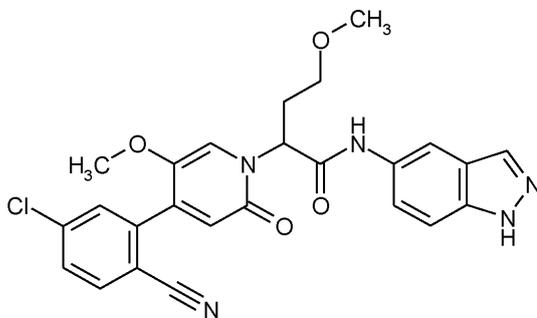
[3854]

[3855]

실시예 166

[3856]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(1H-인다졸-5-일)-4-메톡시부탄아미드 (라세미체)



[3857]

[3858]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 150 mg (398 μmol) 및 5-아미노인다졸 58.3 mg (438 μmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 125 mm x 30 mm, 10 μm, 이동상: 물 및 아세트니트릴, 구배 10% 아세트니트릴 내지 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 수율: 88 mg (이론치의 42%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.87$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H).

[3859]

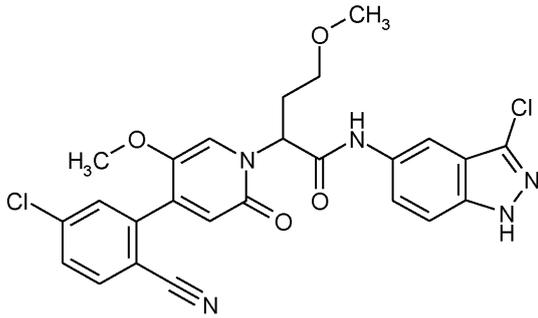
[3860]

실시예 167

[3861]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(3-클로로-1H-인다졸-5-일)-4-메톡시부탄아

미드 (라세미체)



[3862]

[3863]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부탄산 (라세미체) 170 mg (451  $\mu$ mol) 및 5-아미노-3-클로로-1H-인다졸 92.4 mg (순도 90%, 496  $\mu$ mol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 113 mg (이론치의 48%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.97$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 526$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H).

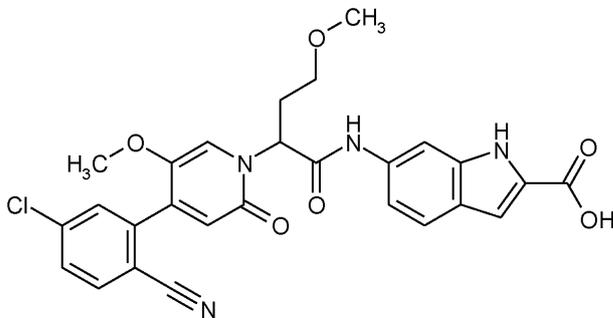
[3864]

[3865]

실시예 168

[3866]

6-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실산 (라세미체)



[3867]

[3868]

에틸 6-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체) 80 mg (142  $\mu$ mol)을 일반적 방법 3에 따라 실온에서 수산화리튬으로 가수분해하였다. 수율: 50 mg (이론치의 66%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.92$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 11.7-11.6 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), (1H under H<sub>2</sub>O signal), 3.22 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H).

[3869]

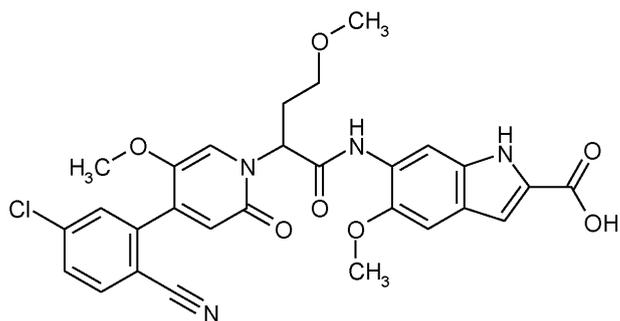
[3870]

실시예 169

[3871]

6-(2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-5-메톡시-1H-

인돌-2-카르복실산 (라세미체)



[3872]

[3873]

에틸 6-((2-([4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-5-메톡시-1H-인돌-2-카르복실레이트 (라세미체) 80 mg (135  $\mu$ mol)을 일반적 방법 3에 따라 수산화리튬으로 실온에서 가수분해하였다. 수율: 63 mg (순도 90%, 이론치의 74%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.93$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.7 (br. s, 1H), 11.6 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 2H).

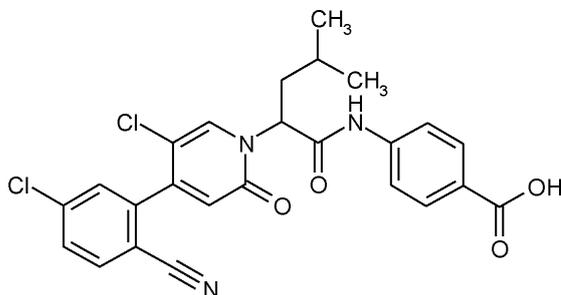
[3874]

[3875]

실시예 170

[3876]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3877]

[3878]

tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 45 mg (0.08 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로스일 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 28 mg (순도 90%, 이론치의 62%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 498$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.84 (dd, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 0.94 (dd, 6H).

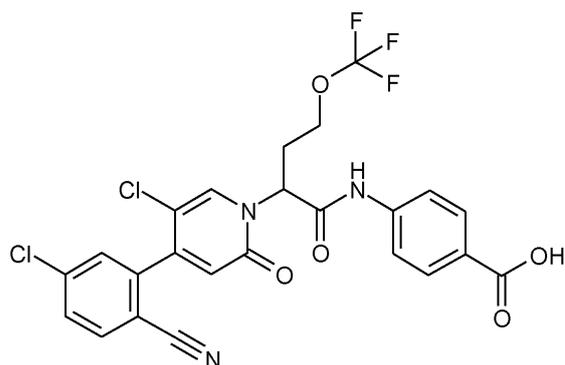
[3879]

[3880]

실시예 171

[3881]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)벤조산 (라세미체)



[3882]

[3883]

tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오르메톡시)부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 142 mg (순도 81%, 0.19 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 54 mg (이론치의 52%)

LC/MS [방법 2]:  $R_t = 3.32$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 554$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.79 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.03-3.84 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H).

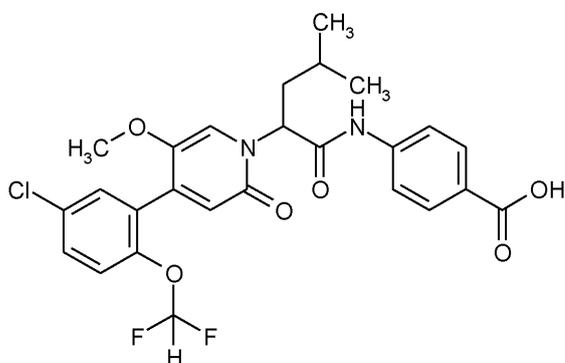
[3884]

[3885]

실시예 172

[3886]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3887]

[3888]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메틸펜타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 263 mg (순도 88%, 0.39 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 140 mg (이론치의 67%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.78 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.84 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 0.94 (t, 6H).

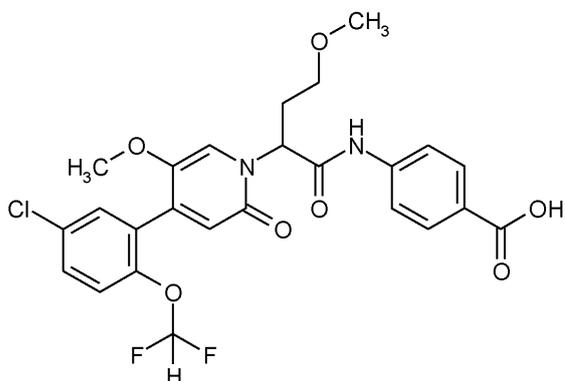
[3889]

[3890]

실시예 173

[3891]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시부타노일)아미노]벤조산 (라세미체)



[3892]

[3893]

tert-부틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 66 mg (0.11 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 포함하는 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 31 mg (이론치의 52%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.73 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.74 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H).

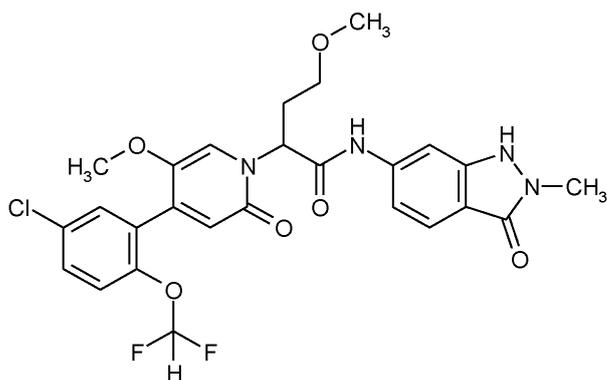
[3894]

[3895]

실시예 174

[3896]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시-N-(2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)부탄아미드 (라세미체)



[3897]

[3898]

tert-부틸 6-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시부타노일)아미노]-2-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (라세미체) 132 mg (0.19 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 48 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.65 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H).

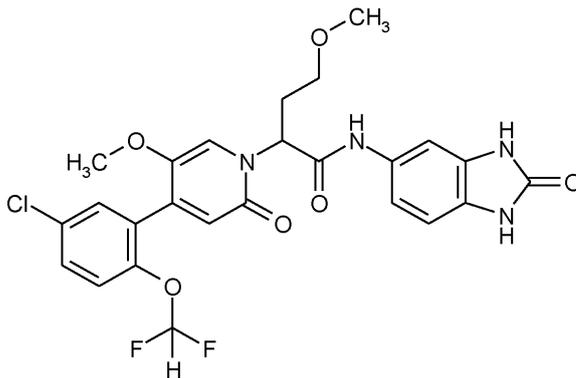
[3899]

[3900]

실시예 175

[3901]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시-N-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일)부탄아미드 (라세미체)



[3902]

[3903]

2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시부탄산 (라세미체) 76 mg (순도 82%, 0.15 mmol) 및 5-아미노벤즈이미다졸론 25 mg (0.17  $\mu$ mol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프롤실 C18, 물/아세트니트릴 구매)에 의해 정제하였다. 수율: 37 mg (이론치의 45%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.56 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 2H).

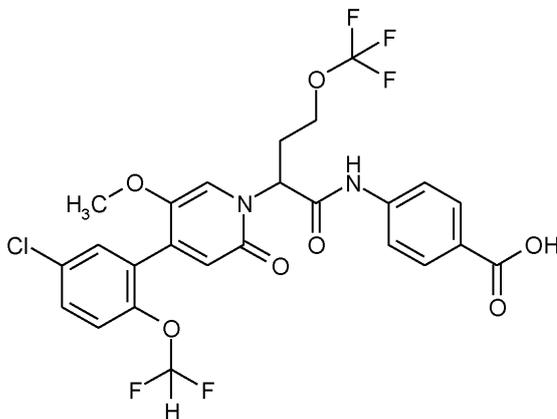
[3904]

[3905]

실시예 176

[3906]

4-{2-[4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일}아미노}벤조산 (라세미체)



[3907]

[3908]

tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노]벤조에이트 (라세미체) 195 mg (0.29 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 84 mg (이론치의 50%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 591$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 2H).

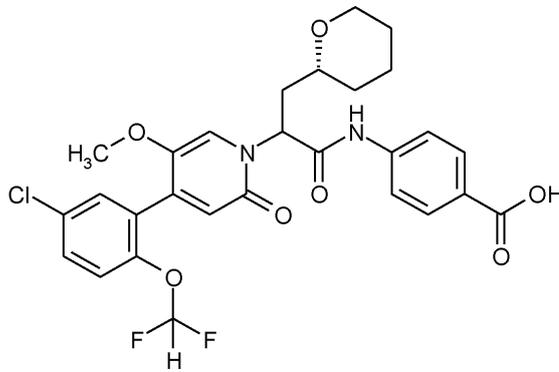
[3909]

[3910]

실시예 177

[3911]

4-([2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[3912]

[3913]

tert-부틸 4-([2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 67 mg (0.11 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 25 mg (이론치의 41%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.75 (s, 1H), 10.74/10.65 (2x s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.59/7.56 (2x t, 1H), 7.50/7.48 (2x d, 1H), 7.42/7.38 (2x s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.13/7.12 (2x t, 1H), 6.38/6.37 (2x s, 1H), 5.80/5.72 (t/dd, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.63/3.62 (2x s, 3H), 3.29-3.03 (m, 2H), 2.39-2.09 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.48-1.18 (m, 4H).

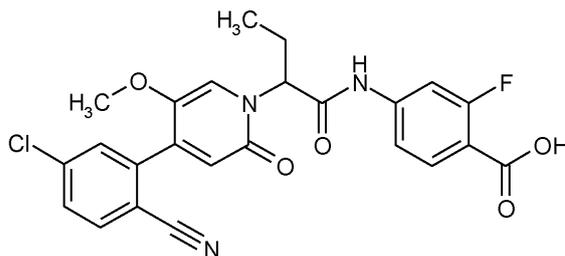
[3914]

[3915]

실시예 178

[3916]

4-([2-(4-[5-클로로-2-시아노페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일)부타노일)아미노]-2-플루오로벤조산 (라세미체)



[3917]

[3918]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2-플루오로벤조에이트 (라세미체) 249 mg (0.43 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세토니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 145 mg (이론치의 65%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 484$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.99 (br. s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.60 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.26-2.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H),

<sup>19</sup>F-NMR (376.54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -107.7.

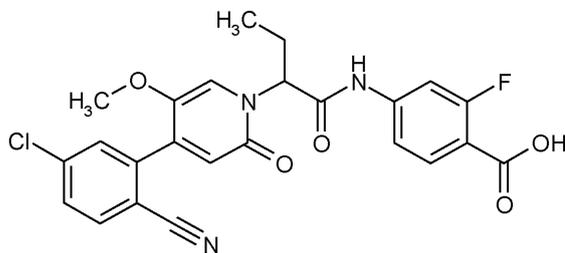
[3919]

[3920]

실시예 179

[3921]

4-((2S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2-플루오로벤조산 (거울상이성질체 2)



[3922]

[3923]

실시예 178로부터의 라세미체 135 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 179 (거울상이성질체 2) 36 mg을 수득하였다: 키랄 SFC:  $R_t = 2.67$ 분; 99% ee.

[3924]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 30mm; 이동상: 60% 이산화탄소, 40% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 80 bar; UV 검출: 220 nm.

[3925]

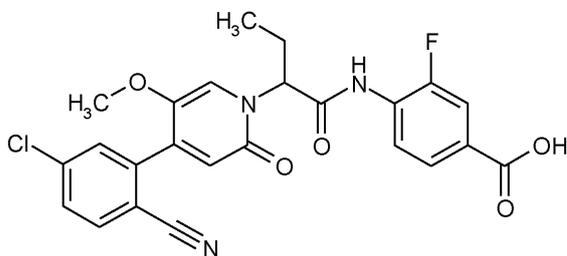
분석: 칼럼: 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6mm; 이동상: 60% 이산화탄소, 40% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3926]

실시예 180

[3927]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-3-플루오로벤조산 (라세미체)



[3928]

[3929]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-3-플루오로벤조에이트 (라세미체) 125 mg (0.23 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세토니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 57 mg (이론치의 51%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.94$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 484$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.13 (br. s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.80 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H),

<sup>19</sup>F-NMR (376.54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -123.9.

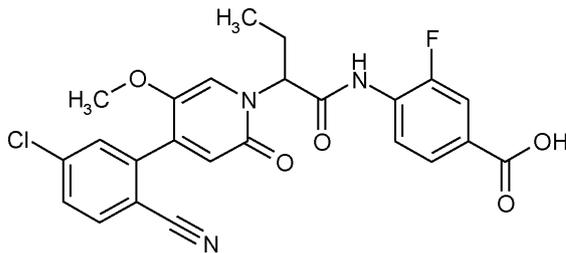
[3930]

실시예 181

[3931]

[3932]

4-((2S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-3-플루오로벤조산 (거울상이성질체 2)



[3933]

[3934]

실시예 180으로부터의 라세미체 55 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 181 (거울상이성질체 2) 27 mg을 수득하였다: 키랄 SFC:  $R_t = 7.07$ 분; >99% ee.

[3935]

분리 방법 (SFC): 칼럼: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; 이동상: 85% 이산화탄소, 15% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3936]

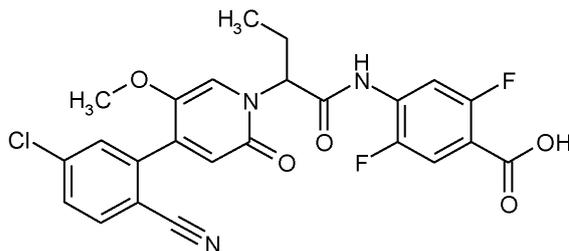
분석: 칼럼: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3937]

실시예 182

[3938]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,5-디플루오로벤조산 (라세미체)



[3939]

[3940]

tert-부틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,5-디플루오로벤조에이트 (라세미체) 179 mg (0.32 mmol)을 일반적 방법 6A 에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세토니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 105 mg (이론치의 65%)

LC/MS [방법 8]:  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.36 (br. s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 0.90 (t, 3H),

<sup>19</sup>F-NMR (376.54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -112.6, -129.8.

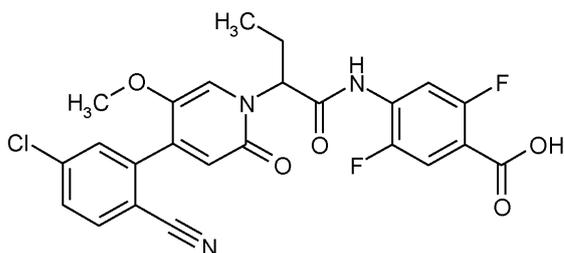
[3941]

실시예 183

[3942]

[3943]

4-((2S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,5-디플루오로벤조산 (거울상이성질체 2)



[3944]

[3945]

실시예 182로부터의 라세미체 100 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 183 (거울상이성질체 2) 33 mg을 수득하였다: 키랄 SFC:  $R_t = 3.05$ 분; >99% ee.

[3946]

분리 방법 (SFC): 칼럼: 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 30mm; 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; 압력: 100 bar; UV 검출: 210 nm.

[3947]

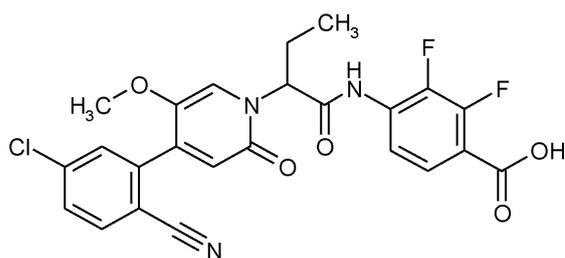
분석: 칼럼: 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4.6mm; 이동상: 70% 이산화탄소, 30% 에탄올; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3948]

실시예 184

[3949]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,3-디플루오로벤조산 (라세미체)



[3950]

[3951]

메틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,3-디플루오로벤조에이트 (라세미체) 80 mg (0.15 mmol)을 일반적 방법 6B에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세트니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 58 mg (이론치의 74%)

LC/MS [1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.40 (br. s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 2H), 0.91 (t, 3H),

<sup>19</sup>F-NMR (376.54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -135.72, -147.97.

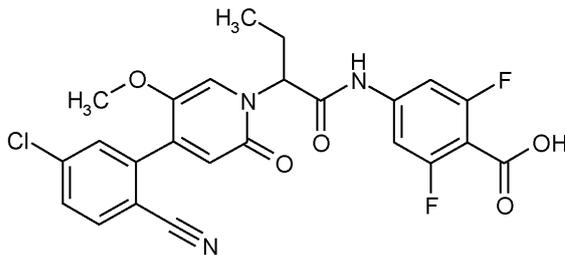
[3952]

실시예 185

[3953]

[3954]

4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,6-디플루오로벤조산 (라세미체)



[3955]

[3956]

탄산세슘 67 mg (0.20 mmol, 2 당량)을 메탄올/물의 혼합물 (4/1) 1.25 ml 중 메틸 4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)-2,6-디플루오로벤조에이트 (라세미체) 53 mg (0.10 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올을 30°C에서 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 염산 (1N)을 사용하여 pH 3으로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세트니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 11 mg (이론치의 21%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.63 (br. s, 1H), 10.88 (br. s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.56 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.24-2.11 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

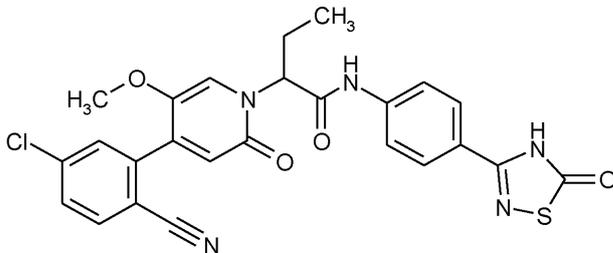
[3957]

[3958]

실시예 186

[3959]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸-3-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3960]

[3961]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 65 mg (0.19 mmol) 및 3-(4-아미노페닐)-1,2,4-티아디아졸-5(4H)-온 54 mg (0.28 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세트니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 45 mg (이론치의

46%)

LC/MS [방법 8]: Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 13.31(br. s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

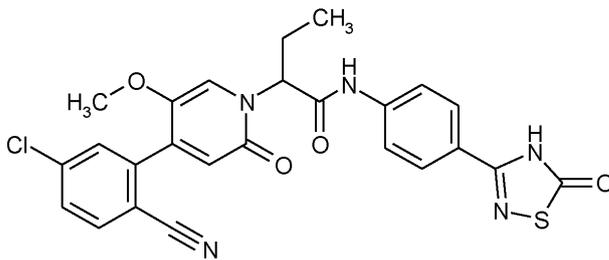
[3962]

[3963]

실시예 187

[3964]

(2S)-2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸-3-일)페닐]부탄아미드 (거울상이성질체 2)



[3965]

[3966]

실시예 186으로부터의 라세미체 40 mg의 거울상이성질체 분리로 표제 화합물 실시예 187 (거울상이성질체 2) 10 mg을 수득하였다: 키랄 HPLC: R<sub>t</sub> = 6.83분; >99% ee.

[3967]

분리 방법 (HPLC): 칼럼: 키랄팩 IB 5 μm 250 mm x 20 mm; 이동상: 50% 헥산, 50% 2-프로판올; 온도: 35°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm.

[3968]

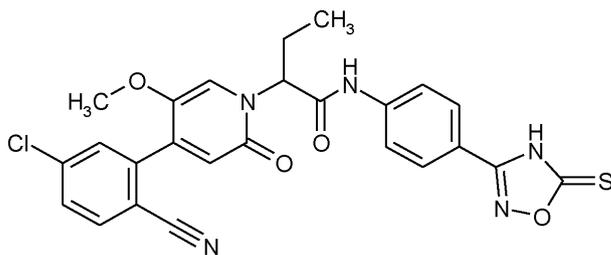
분석: 칼럼: 키랄셀 OD-H 5 μm 250 mm x 4.6 mm; 이동상: 50% 헥산, 50% 2-프로판올; 유량: 1 ml/분; 온도: 30°C; UV 검출: 220 nm.

[3969]

실시예 188

[3970]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-티옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3971]

[3972]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 36 mg (0.10 mmol) 및 3-(4-아미노페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-티온 30 mg (0.16 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (물/아세트니트릴/0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 21 mg (이론치의 38%)

LC/MS [방법 8]: Rt = 1.26 min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 520 (M-H)<sup>-</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.85 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 4H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

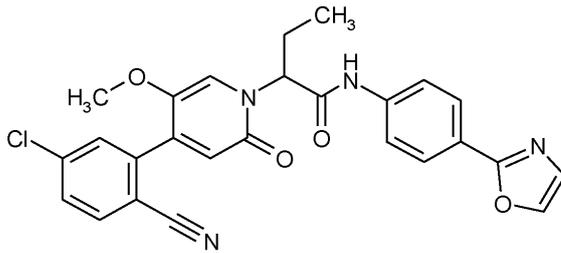
[3973]

[3974]

실시예 189

[3975]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1,3-옥사졸-2-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3976]

[3977]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 100 mg (0.29 mmol) 및 4-(1,3-옥사졸-2-일)아닐린 73 mg (0.43 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 디클로로메탄/메탄올 1-10% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 89 mg (이론치의 63%)

LC/MS [방법 1]: Rt = 1.04 min; MS (ESI<sup>pos</sup>): m/z = 489 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.76 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

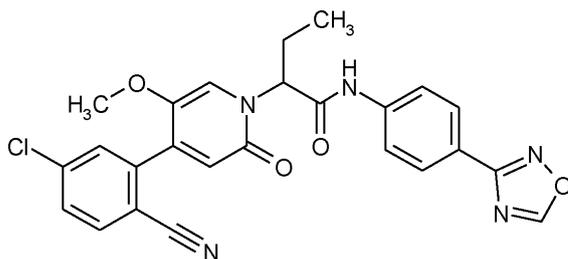
[3978]

[3979]

실시예 190

[3980]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3981]

[3982]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 100 mg (0.29 mmol) 및 4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)아닐린 73 mg (0.43 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 디클로로메탄/메탄올 2-5% 혼합물)에 이어서 정제용 HPLC (물/아세트니트릴 /0.1% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 81 mg (이론치의 55%)

LC/MS [방법 1]: Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 490 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 3H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

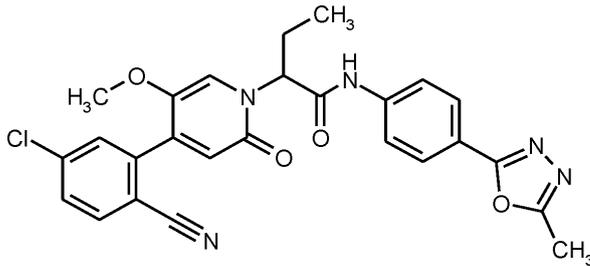
[3983]

[3984]

실시예 191

[3985]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]부탄아미드 (라세미체)



[3986]

[3987]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 100 mg (0.29 mmol) 및 4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아닐린 76 mg (0.43 mmol, 1.5 당량)을 일반적 방법 7에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 디클로로메탄/메탄올 1-10% 혼합물)에 의해 정제하였다. 수율: 144 mg (이론치의 99%)

LC/MS [방법 1]: Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 504 (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.83 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

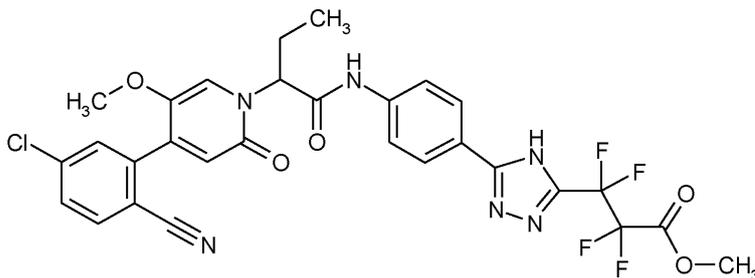
[3988]

[3989]

실시예 192

[3990]

메틸 3-[5-[4-((2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일)아미노)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-2,2,3,3-테트라플루오로프로판오에이트 (라세미체)



[3991]

[3992]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 87 mg (0.25 mmol) 및 메틸 3-[5-(4-아미노페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-2,2,3,3-테트라플루오로프로판오에이트 88 mg (0.28 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 96 mg (순도 94%, 이론치의 56%)

[3993]

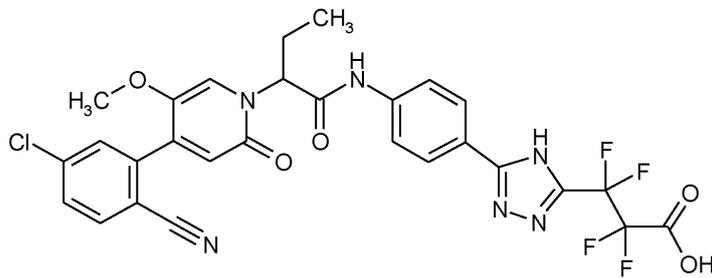
[3994]

실시예 193

LC/MS [방법 1]: Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 647 (M+H)<sup>+</sup>.

[3995]

3-{5-[4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}-2,2,3,3-테트라플루오로프로판산 (라세미체)



[3996]

[3997]

메틸 3-{5-[4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부타노일}아미노)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}-2,2,3,3-테트라플루오로프로판오에이트 (라세미체) 96 mg (순도 94%, 0.14 mmol)을 일반적인 방법 3에 따라 수산화리튬으로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트오니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 28 mg (이론치의 32%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15.01 (br. s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.31-2.10 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

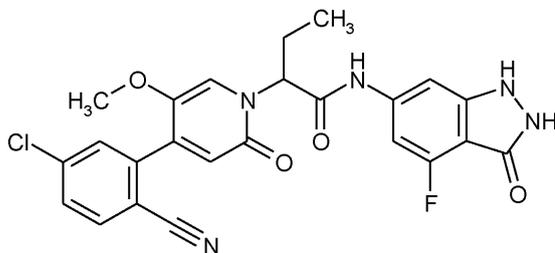
[3998]

[3999]

실시예 194

[4000]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(4-플루오로-3-옥소-2,3-디히드로-1H-인다졸-6-일)부탄아미드 (라세미체)



[4001]

[4002]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 100 mg (0.28 mmol) 및 6-아미노-4-플루오로-1,2-디히드로-3H-인다졸-3-온 51 mg (0.31 mmol, 1.1 당량)을 일반적인 방법 6에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트오니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 6 mg (이론치의 4%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.63 (br. s, 1H), 10.77 (br. s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.62 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

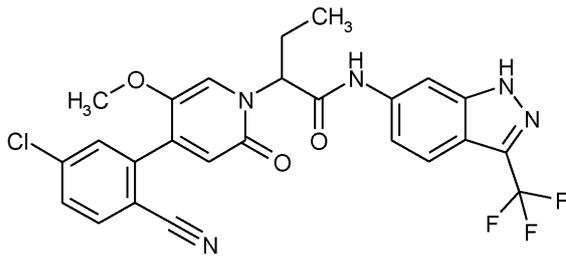
[4003]

[4004]

실시예 195

[4005]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-[3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-6-일]부탄아미드 (라세미체)



[4006]

[4007]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 82 mg (0.23 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-6-아민 51 mg (0.25 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 6에 따라 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 30 mg (이론치의 25%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 530$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.83 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

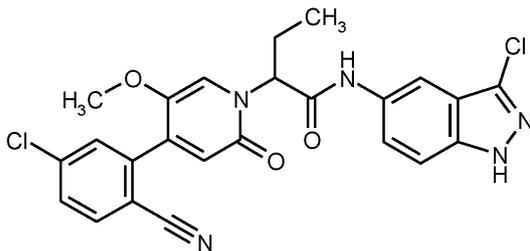
[4008]

[4009]

실시예 196

[4010]

2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(3-클로로-1H-인다졸-5-일)부탄아미드 (라세미체)



[4011]

[4012]

2개의 배치에서, 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]부탄산 (라세미체) 총 242 mg (0.68 mmol) 및 3-클로로-1H-인다졸-5-아민 404 mg (순도 31%, 0.75 mmol, 1.1 당량)을 일반적 방법 1에 따라 반응시켰다. 합한 조 생성물을 반복 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 표제 화합물 실시예 196 18 mg (순도 94%, 이론치의 13%) 및 표제 화합물 실시예 197 65 mg (이론치의 55%), 이것은 1H-인다졸-5-아민으로 오염된 것을 사용한 출발 물질 3-클로로-1H-인다졸-5-아민으로 인한 부산물로서 분리되었다.

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.01$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>,

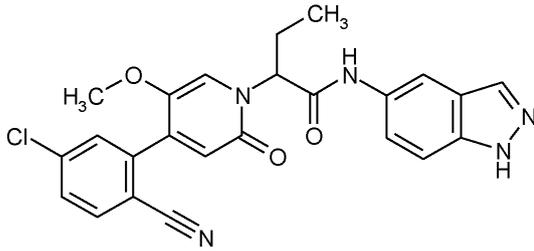
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.25 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

[4013]

[4014]

실시예 197

[4015] 2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-N-(1H-인다졸-5-일)부탄아미드 (라세미체)



[4016]

[4017] 표제 화합물 실시예 197을 표제 화합물 실시예 196의 제조 중 부산물로서 단리시켰다. 수율: 65 mg (이론치의 55%)

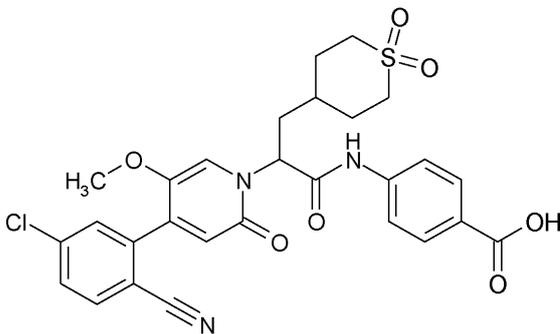
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.00 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.73-7.45 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

[4018]

[4019] 실시예 198

[4020] 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조산 (라세미체)



[4021]

[4022] 에탄올/물 (2.6/1) 19.4 ml 중 에틸 4-({2-[4-(5-클로로-2-시아노페닐)-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)프로파노일}아미노)벤조에이트 (라세미체) 329 mg (537  $\mu$ mol)을 일반적 방법 6C 에 따라 탄산세슘 893 mg (2.74 mmol)과 반응시키고, 정제용 HPLC [칼럼: 크로마토렉스 C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, 이동상: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0 내지 3분 10% 아세토니트릴, 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)] 후 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 136 mg (이론치의 43%)

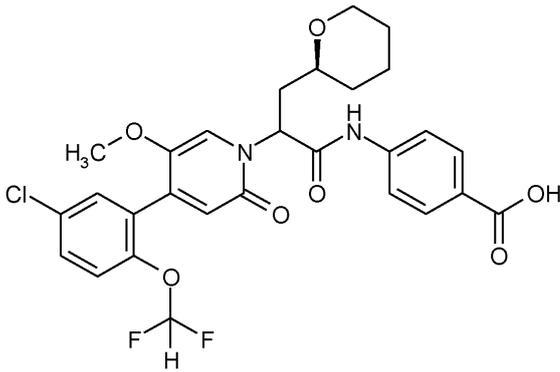
LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.89$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 584$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (br. s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.85 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14-2.96 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 1H).

[4023]

[4024] 실시예 199

[4025] 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-티오피란-2-일]프로파노일}아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[4026]

[4027]

에탄올/물 (4/1) 6.5 ml 중 에틸 4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 315 mg (0.49 mmol)을 일반적 방법 4에 따른 탄산세슘 322 mg (0.99 mmol, 2.0 당량)으로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 111 mg (이론치의 39%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H), 10.74/10.65 (2x s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.59/7.57 (2x t, 1H), 7.50/7.48 (2x d, 1H), 7.42/7.38 (2x s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.13/7.12 (2x t, 1H), 6.38/6.37 (2x s, 1H), 5.80/5.72 (t/dd, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.63/3.62 (2x s, 3H), 3.29-3.03 (m, 2H), 2.39-2.09 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.48-1.18 (m, 4H).

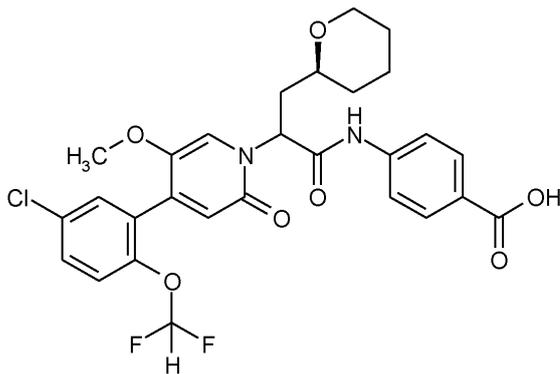
[4028]

[4029]

실시예 200

[4030]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[4031]

[4032]

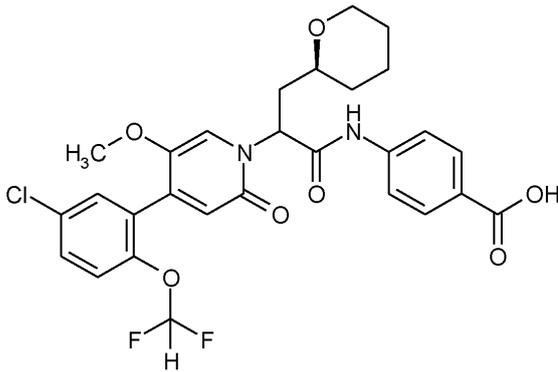
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 199로부터의 화합물의 부분입체이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu$ m 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu$ m)에 의해 수행될 수 있다.

[4033]

실시예 201

[4034]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2)



[4035]

[4036]

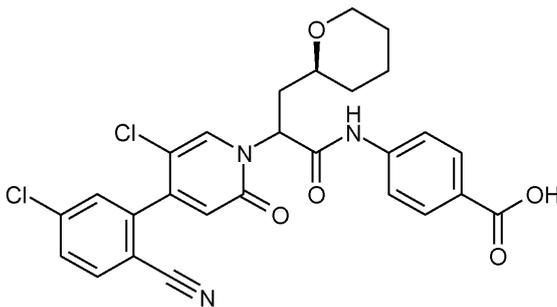
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 199로부터의 화합물의 부분입체이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu\text{m}$ )에 의해 수행될 수 있다.

[4037]

실시예 202

[4038]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물)



[4039]

[4040]

tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노)벤조에이트 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물) 364 mg (0.61 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 50, 용리액: 디클로로메탄/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 264 mg (이론치의 76%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 1.05 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 540 (M+H)^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.75 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 5.81 (br. s, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.26-3.01 (m, 2H), 2.47-2.15 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.47-1.21 (m, 4H).

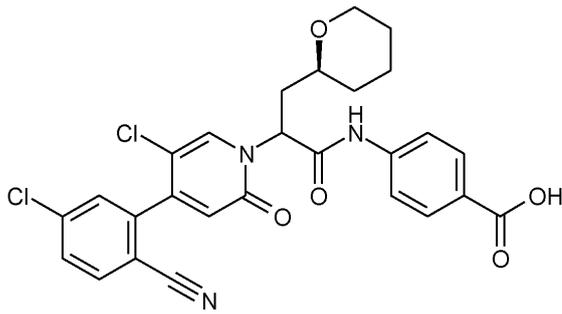
[4041]

[4042]

실시예 203

[4043]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[4044]

[4045]

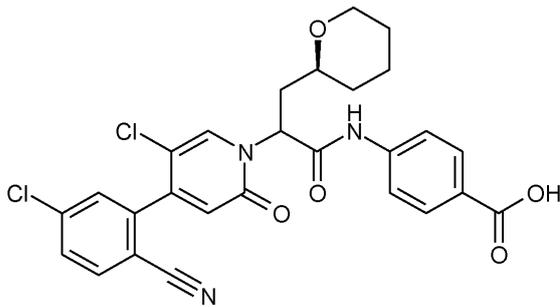
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 202로부터의 화합물의 부분입체이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu$ m 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu$ m)에 의해 수행될 수 있다.

[4046]

실시예 204

[4047]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-3-[(2S)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2)



[4048]

[4049]

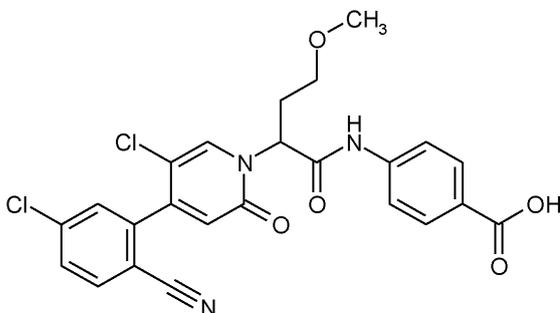
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 202로부터의 화합물의 부분입체이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu$ m, 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu$ m 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu$ m)에 의해 수행될 수 있다.

[4050]

실시예 205

[4051]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-벤조산 (라세미체)



[4052]

[4053]

tert-부틸 4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)벤조에이트 (라세미체) 438 mg (0.76 mmol)을 일반적 방법 2에 따라 TFA로 가수분해하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (레프로실 C18, 물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 수율: 123 mg (이론치의 32%)

LC/MS [방법 1]:  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 500 \text{ (M+H)}^+$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (br. s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.77 (br. s, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H).

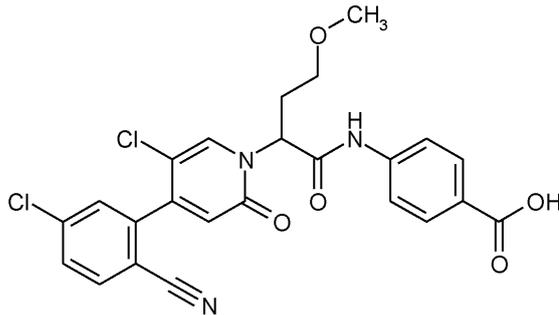
[4054]

[4055]

실시예 206

[4056]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-벤조산 (거울상이성질체 1)



[4057]

[4058]

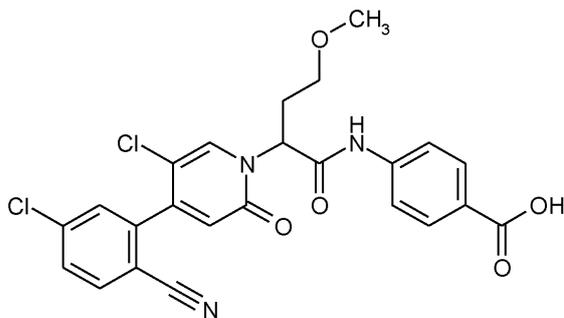
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 205로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu\text{m}$ )에 의해 수행될 수 있다.

[4059]

실시예 207

[4060]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노)-벤조산 (거울상이성질체 2)



[4061]

[4062]

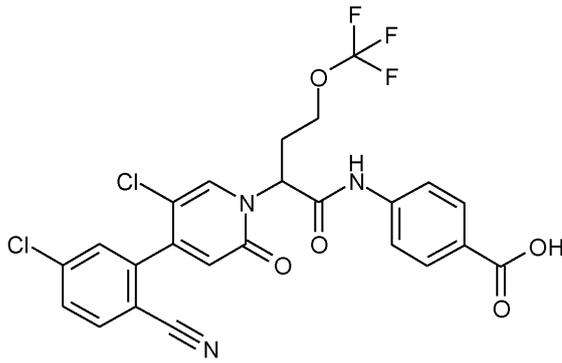
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 205로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu\text{m}$ )에 의해 수행될 수 있다.

[4063]

실시예 208

[4064]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)-벤조산 (거울상이성질체 1)



[4065]

[4066]

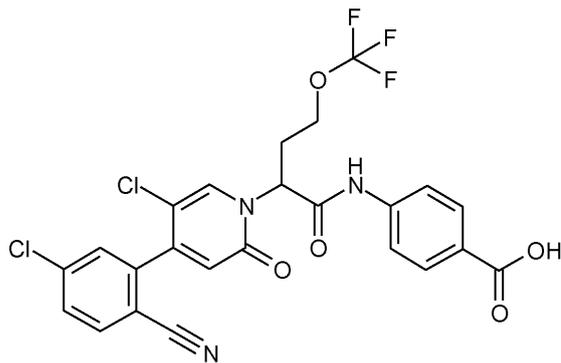
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 171로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 IF 5 μm, 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5 μm)에 의해 수행될 수 있다.

[4067]

실시예 209

[4068]

4-((2-[5-클로로-4-(5-클로로-2-시아노페닐)-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[4069]

[4070]

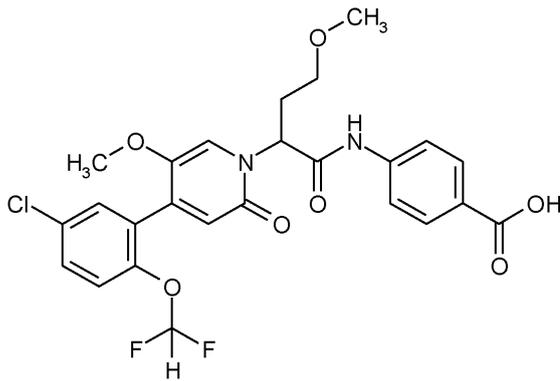
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 171로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 IF 5 μm, 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5 μm)에 의해 수행될 수 있다.

[4071]

실시예 210

[4072]

4-[(2-(4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일]-4-메톡시부타노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체 1)



[4073]

[4074]

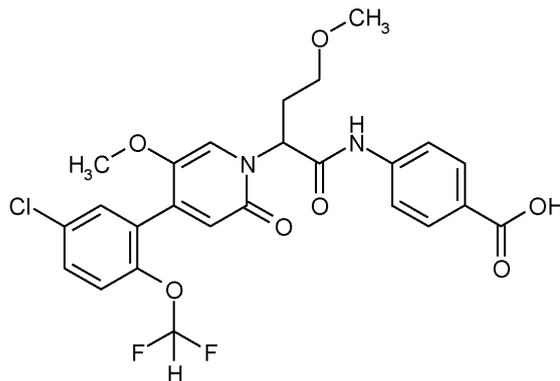
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 173으로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu\text{m}$ )에 의해 수행될 수 있다.

[4075]

실시예 211

[4076]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-메톡시부타노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체 2)



[4077]

[4078]

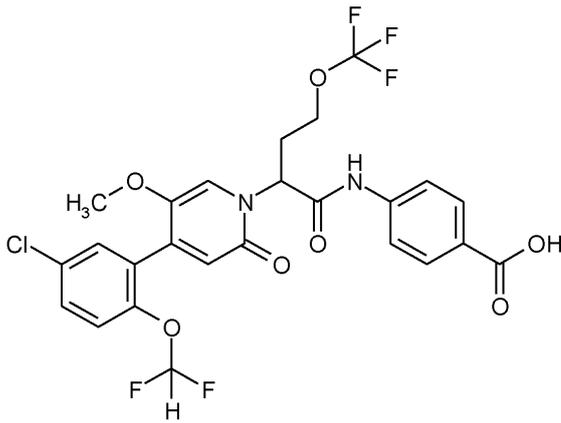
표제 화합물의 실시예 173으로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IF 5  $\mu\text{m}$ , 다이셀 키랄팩 IC 5  $\mu\text{m}$  또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5  $\mu\text{m}$ )에 의해 수행될 수 있다.

[4079]

실시예 212

[4080]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-(트리플루오로메톡시)부타노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체 1)



[4081]

[4082]

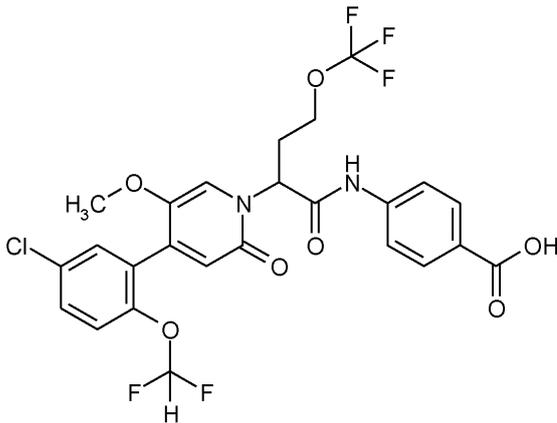
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 176으로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 IF 5 μm, 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5 μm)에 의해 수행될 수 있다.

[4083]

실시예 213

[4084]

4-([2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-4-(트리플루오로메톡시)부타노일]아미노)벤조산 (거울상이성질체 2)



[4085]

[4086]

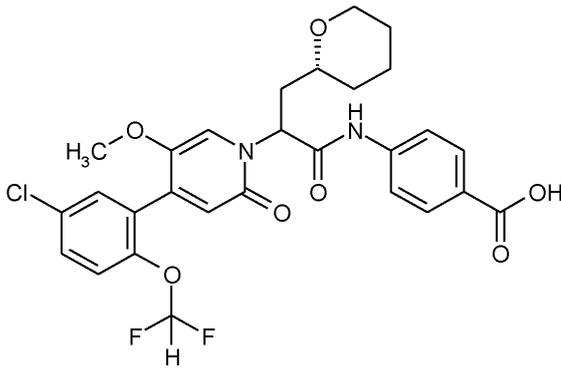
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 176으로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 IF 5 μm, 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5 μm)에 의해 수행될 수 있다.

[4087]

실시예 214

[4088]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일]아미노)벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 1)



[4089]

[4090]

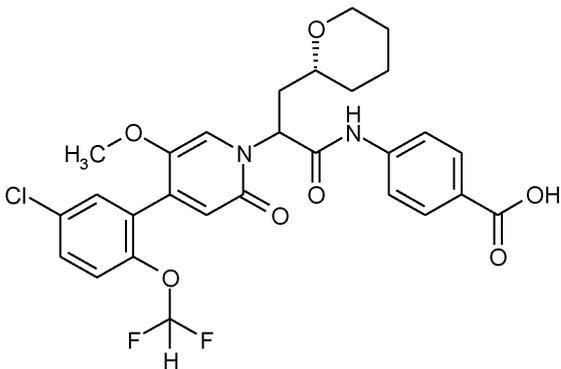
표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 177로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 IF 5 μm, 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5 μm)에 의해 수행될 수 있다.

[4091]

실시예 215

[4092]

4-[(2-{4-[5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐]-5-메톡시-2-옥소피리딘-1(2H)-일}-3-[(2R)-테트라히드로-2H-피란-2-일]프로파노일)아미노]벤조산 (거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 2)



[4093]

[4094]

표제 화합물을 수득하기 위한 실시예 177로부터의 화합물의 거울상이성질체 분리는 용리액으로서의 이산화탄소/에탄올 또는 이산화탄소/2-프로판올 혼합물을 사용하는 키랄 상 상의 SFC (예를 들어, 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm, 다이셀 키랄팩 IF 5 μm, 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 또는 다이셀 키랄팩 OJ-H 5 μm)에 의해 수행될 수 있다.

[4095]

B) 생리학적 효능의 평가

[4096]

혈전색전성 장애를 치료하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 적합성은 하기 검정 시스템에서 입증될 수 있다:

[4097]

a) 시험 설명 (시험관내)

[4098]

a.1) FXIa 억제제의 측정

[4099]

본 발명에 따른 물질의 인자 XIa 억제를 결정하기 위해, 펩티드성 인자 XIa 기질의 반응을 이용하여 인간 인자 XIa의 효소적 활성을 결정하는 생화학적 시험 시스템이 사용된다. 여기서, 인자 XIa는 소화성 인자 XIa 기질로부터 C-말단 아미노메틸쿠마린 (AMC)을 절단하고, 그의 형광이 측정된다. 결정은 마이크로타이터 플레이트에서 수행한다.

[4100]

시험 물질을 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고, 디메틸 술폭시드 중에 연속적으로 희석한다 (3000 μM에서 0.0078 μM로; 시험에서 생성된 최종 농도: 50 μM에서 0.00013 μM로). 각 경우에 희석된 기질 용액 1 μl를 그라이너(Greiner)로부터의 백색 마이크로타이터 플레이트의 웰 (384 웰)에 위치시킨다. 이어서, 검정 완충제 (트리스/HCl pH 7.4 50 mM; 염화나트륨 용액 100 mM; 염화칼슘 용액 5 mM; 0.1%의 소 혈청 알부민) 20 μl 및

코르디아(Kordia)로부터의 인자 XIa (검정 완충제 중 0.45 nM) 20  $\mu$ l를 연속적으로 첨가한다. 15분의 인큐베이션 후, 바켄(Bachem)으로부터의 검정 완충제 중에 용해된 인자 XIa 기질 Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC (검정 완충제 중 10  $\mu$ M) 20  $\mu$ l의 첨가에 의해 효소 반응이 시작되고, 혼합물을 실온 (22 $^{\circ}$ C)에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 형광을 측정한다 (여기: 360 nm, 방출: 460 nm). 시험 물질을 함유하는 시험 배치의 측정된 방출을 시험 물질을 함유하지 않는 대조 배치 (디메틸 술폭시드 중 시험 물질 대신 오직 디메틸 술폭시드)의 것과 비교하고, IC<sub>50</sub> 값을 농도/활성 관계로부터 계산한다. 이 시험으로부터의 활성 데이터는 하기 표 A에 열거되어 있다:

[4101] <표 A>

실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
1	53	2	260
3	430	4	240
5	150	6	440
7	82	8	110
9	170	10	730

[4102]

실시예 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시예 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
11	750	12	500
13	600	14	330
15	430	16	910
17	960	18	840
19	59	20	27000
21	26	22	1700
23	150	24	240
25	220	26	7.6
27	42	28	49
29	36	30	50
31	24000	32	65
33	33	34	74
35	27	36	17000
37	14	38	230
39	1100	40	35
41	54	42	14
43	40	44	140
45	13	46	3300
47	9.8	48	42
49	43	50	470
51	500	52	700
53	630	54	3500
55	5.9	56	3400
57	2.0	58	3.9
59	950	60	1.6
61	4.8	62	290

[4103]

실시예 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시예 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
63	9.1	64	4000
65	4.7	66	4.7
67	1700	68	1.8
69	3.5	70	24
71	32	72	34
73	6.2	74	17
75	4.3	76	1.6
77	2000	78	1.3
79	3.2	80	4000
81	0.7	82	18
83	5.8	84	4.4
85	1900	86	2.4
87	2.8	88	1.3
89	75	90	8.5
91	470	92	3.2
93	4.0	94	5.5
95	520	96	2.4
97	4.2	98	890
99	920	100	1.5
101	1.3	102	660
103	0.5	104	7.3
105	1.4	106	2.3
107	5.3	108	6.4
109	31	110	9.2
111	34	112	32
113	4.3	114	600

[4104]

실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
115	3.0	116	2.3
117	1.9	118	53
119	28	120	46
121	17	122	52
123	63	124	170
125	3.6	126	7.1
127	10	128	11
129	24	130	50
131	81	132	2.0
133	130	134	0.3
135	2.7	136	1.6
137	1200	138	1.0
139	2.5	140	3.8
141	190	142	3.9
143	0.6	144	98
145	17	146	130
147	14	148	59
149	5.0	150	4.7
151	14	152	5.4
153	1100	154	2.4
155	2.0	156	600
157	0.8	158	22
159	18	160	120
161	2000	162	1100
163	6.0	164	2.2
165	11	166	6.8
167	28	168	3.9
169	160	170	49

[4105]

실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
171	5.2	172	21
173	2.6	174	19
175	15	176	4.5
177	3.4	178	3.0
179	2.3	180	13
181	11	182	31
183	14	184	10
185	5.5	186	5.3
187	2.8	188	4.5
189	66	190	80
191	49	192	3.0
193	2.6	194	6.8
195	150	196	110
197	17	198	12
199	1.3	202	2.9
205	4.0		

[4106]

[4107]

a.2) 선택성의 결정

[4108]

FXIa 억제에 관한 물질의 선택성을 입증하기 위해, 시험 물질을 다른 인간 세린 프로테아제, 예컨대 인자 Xa, 트립신 및 플라스민의 그의 억제에 대해 조사한다. 인자 Xa (코르디아로부터 1.3 nmol/l), 트립신 (시그마 (Sigma)로부터 83 mU/ml) 및 플라스민 (코르디아로부터 0.1 µg/ml)의 효소적 활성을 결정하기 위해, 이들 효소를 용해 (트리스 완충제 [C,C,C-트리스(히드록시메틸)아미노메탄] 50 mmol/l, 염화나트륨 100 mmol/l, 0.1% BSA [소 혈청 알부민], 염화칼슘 5 mmol/l, pH 7.4)시키고, 디메틸 술폭시드 중 다양한 농도의 시험 물질, 및 또한 시험 물질을 함유하지 않는 디메틸 술폭시드와 15분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 효소적 반응은 적절한 기질 (인자 Xa를 위한 바켄으로부터의 Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC 5 µmol/l 및 트립신, 플라스민을 위한 바켄으로부터의 MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC 50 µmol/l)의 첨가에 의해 시작된다. 22°C에서 30분 동안 인큐베이션 후, 형광을 측정한다 (여기: 360 nm, 방출: 460 nm). 시험 물질을 함유하는 시험 배치의 측정된 방출을 시험 물질을 함유하지 않는 대조 배치 (디메틸 술폭시드 중 시험 물질 대신 오직 디메틸 술폭시드)와 비교하고, IC<sub>50</sub> 값을 농도/활성 관계로부터 계산한다.

[4109]

a.3) 트롬빈 생성 검정 (트롬보그램)

[4110]

트롬보그램 (헴커(Hemker)에 따른 트롬빈 생성 검정)에 대한 시험 물질의 효과는 시험관내 인간 혈장 (옥타파마 (Octapharma)로부터의 옥타플라스(Octaplas)®)에서 결정된다.

[4111]

헴커에 따른 트롬빈 생성 검정에서, 응고 혈장 중 트롬빈의 활성은 기질 I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, 바켄)의 형광 절단 생성물을 측정함으로써 결정된다. 반응은 다양한 농도의 시험 물질 또는 상응하는 용매의 존재 하에 수행한다. 반응을 시작하기 위해, 트롬비노스코프(Thrombinoscope)로부터의 시약 (30 pM 또는 0.1 pM 제조합 조직 인자, HEPES 중 24 µM 인지질)을 사용한다. 더욱이, 미지의 양의 트롬빈을 함유하는 샘플 중 트롬빈 활성을 계산하기 위해 아미드분해 활성이 요구되는 것인, 트롬비노스코프로부터의 트롬빈 보정제를 사용한다. 시험은 제조업체 (트롬비노스코프 베파우(Thrombinoscope BV))의 설명서에 따라 수행한다: 시험 물질 또는 용매 4 µl, 혈장 76 µl 및 PPP 시약 또는 트롬빈 보정제 20 µl를 37°C에서 5분 동안 인큐베이션한다. 20 mM HEPES 중 2.5 mM 트롬빈 기질 20 µl, BSA 60 mg/ml, 염화칼슘 102 mM의 첨가 후, 트롬빈 생성을 20초마다 120분의 기간에 걸쳐 측정한다. 측정은 390/460 nm 필터 쌍 및 분배기가 장착된 써모 일렉트론(Thermo Electron)으로부터의 형광계 (플루오로스칸 아센트(Fluoroskan Ascent))를 사용하여 수행한다.

[4112]

트롬비노스코프 소프트웨어를 사용하여, 트롬보그램을 계산하고 그래프로 나타낸다. 하기 파라미터를

계산한다: 지체 시간, 피크에 대한 시간, 피크, ETP (내인성 트롬빈 잠재력) 및 스타트 테일.

- [4113] a.4) 항응고 활성의 결정
- [4114] 시험 물질의 항응고 활성은 시험관내 인간 혈장 및 래트 혈장에서 결정한다. 이를 위해, 0.11 몰 시트르산나트륨 용액을 수용체로서 사용하여 시트르산나트륨/혈액 혼합비 1/9로 채혈한다. 채혈 직후에, 이를 철저히 혼합하고, 약 4000 g에서 15분 동안 원심분리한다. 상청액을 피펫으로 뽑아낸다.
- [4115] 프로트롬빈 시간 (PT, 동의어: 트롬보플라스틴 시간, 퀵 테스트)은 다양한 농도의 시험 물질 또는 상응하는 용매의 존재 하에 상업용 시험 키트 (베링거 만하임(Boehringer Mannheim)으로부터의 네오플라스틴(Neoplastin)® 또는 인스트루먼테이션 래보러토리(Instrumentation Laboratory)로부터의 헤몰리언스(Hemoliance)® 리콤비플라스틴(RecombiPlastin))를 사용하여 결정한다. 시험 화합물을 혈장과 함께 37°C에서 3분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 트롬보플라스틴의 첨가에 의해 응고가 시작되고, 응고가 발생하는 시간이 결정된다. 프로트롬빈 시간을 배가시키는 시험 물질의 농도가 결정된다.
- [4116] 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (APTT)은 다양한 농도의 시험 물질 또는 상응하는 용매의 존재 하에 상업용 시험 키트 (로슈(Roche)로부터의 PTT 시약)를 사용하여 결정된다. 시험 화합물을 혈장 및 PTT 시약 (세팔린, 카울린)과 함께 37°C에서 3분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 25 mM 염화칼슘의 첨가에 의해 응고가 시작되고, 응고가 발생하는 시간이 결정된다. APTT를 50%까지 연장시키거나 또는 배가시키는 시험 물질의 농도가 결정된다.
- [4117] a.5) 혈장 칼리크레인 활성의 결정
- [4118] 본 발명에 따른 물질의 혈장 칼리크레인 억제를 결정하기 위해, 펩티드성 혈장 칼리크레인 기질의 반응을 이용하여 인간 혈장 칼리크레인의 효소적 활성을 결정하는 생화학적 시험 시스템이 사용된다. 여기서, 혈장 칼리크레인은 소화성 혈장 칼리크레인 기질로부터 C-말단 아미노메틸쿠마린 (AMC)을 절단하고, 그의 형광이 측정된다. 결정은 마이크로타이터 플레이트에서 수행한다.
- [4119] 시험 물질을 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고, 디메틸 술폭시드 중에 연속적으로 희석한다 (3000  $\mu$ M에서 0.0078  $\mu$ M로; 시험에서 생성된 최종 농도: 50  $\mu$ M에서 0.00013  $\mu$ M로). 각 경우에 희석된 기질 용액 1  $\mu$ l를 그라이너로부터의 백색 마이크로타이터 플레이트의 웰 (384 웰)에 위치시킨다. 이어서, 검정 완충제 (50 mM 트리스/HCl pH 7.4; 100 mM 염화나트륨 용액; 염화칼슘 용액 5 mM; 0.1%의 소 혈청 알부민) 20  $\mu$ l 및 코르디아로부터의 혈장 칼리크레인 (검정 완충제 중 0.6 nM) 20  $\mu$ l를 연속적으로 첨가한다. 15분의 인큐베이션 후, 바캠으로부터의 검정 완충제 중에 용해된 기질 H-Pro-Phe-Arg-AMC (검정 완충제 중 10  $\mu$ M) 20  $\mu$ l의 첨가에 의해 효소 반응이 시작되고, 혼합물을 실온 (22°C)에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 형광을 측정한다 (여기: 360 nm, 방출: 460 nm). 시험 물질을 함유하는 시험 배치의 측정된 방출을 시험 물질을 함유하지 않는 대조 배치 (디메틸 술폭시드 중 시험 물질 대신에 오직 디메틸 술폭시드)의 것과 비교하고, IC<sub>50</sub> 값을 농도/활성 관계로부터 계산한다.

[4120]

<표 B>

실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
1	600	3	650
4	590	5	330
6	640	7	220
8	490	9	840
17	630	18	490
21	120	22	595
23	520	26	67
27	780	28	570
29	350	30	620
32	800	33	320
34	310	35	510
37	275	40	550
41	1600	42	110
43	230	44	140
45	200	47	150
55	31	57	17
58	46	60	15.5
61	29	63	67
65	25	66	31
68	14.5	69	11
70	16	71	17
72	29	73	16
74	10	75	28
76	12	78	4.1
79	15	81	7.6
82	45	83	15
84	40	86	16.5
87	14	88	7.9

[4121]

실시예 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시예 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
89	850	90	54
92	35	93	18
94	48	96	19
97	26	100	15
101	19	103	5.9
104	67	105	13
106	21	107	56
108	59	109	220
110	78	111	220
112	200	113	39
115	16	116	11
117	12	118	210
119	200	121	220
122	700	123	1100
125	23	126	64
127	160	128	180
129	390	130	1300
132	18	134	5.8
135	19	136	9.4
138	6.5	139	9.4
140	32	141	1600
142	18	143	4.6
144	1000	145	98
146	1500	147	70
148	430	149	27
150	18	151	110
152	75	154	45
155	10	157	5.2
158	29	159	16
160	240	161	1500

[4122]

실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]	실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
162	250	163	3.6
164	1.9	165	8.2
166	6.3	167	8.4
168	3.1	169	54
170	670	171	89
172	360	173	54
174	28	175	20
176	58	177	120
178	33	179	24
180	78	181	45
182	130	183	62
184	110	185	40
186	31	187	14
188	31	189	63
190	35	191	35
192	61	193	46
194	6.3	195	59
196	21	197	10
198	39	199	34
202	82	205	68

[4123]

[4124]

a.6) 엔도텔 완전성의 결정

[4125]

본 발명에 따른 화합물의 활성은 "인간 제대 정맥 세포" (HUVEC)의 시험관내 투과성 검정에 의해 특성화된다. EOS 장치 (EC IS: 일렉트릭 셀-서브스트레이트 임피던스 센싱(Electric Cell-substrate Impedance Sensing); 어플라이드 바이오피직스 인크(Applied Biophysics Inc); 뉴욕주 트로이)를 사용하여, 금 전극 상에 플레이팅된 내피 세포 단층에 걸친 경내피 전기 저항 (TEER)에서의 변동을 연속적으로 측정하는 것이 가능하다. HUVEC는 96-웰 센서 전극 플레이트 (96WI E, 아이비디 게엠베하(Ibidi GmbH), 독일 마르틴스리트) 상에 시딩한다. 형성된 융합성 세포 단층의 과투과성은 키니노젠, 프리칼리크레인 및 인자 XII (각각 100 nM)로의 자극에 의해 유도된다. 본 발명에 따른 화합물은 상기 나타낸 물질의 첨가 전에 첨가한다. 화합물의 통상의 농도는  $1 \times 10^{-10}$  내지  $1 \times 10^{-6}$  M이다.

[4126]

a.7) 내피 세포의 시험관내 투과성의 결정

[4127]

추가적 과투과성 모델에서, 거대분자 투과성의 조절에 대한 물질의 활성이 결정된다. HUVEC를 피브로넥틴-코팅된 트랜스웰 필터 막 (24-웰 플레이트, 0.4 μM 폴리카르보네이트 막을 갖는 6.5 mm 인서트; 코스타 #3413) 상에 시딩한다. 필터 막을 하부 세포 배양 챔버로부터 상부를 분리하고, 상부 세포 배양 챔버의 바닥 상에 융합성 내피 세포 층을 갖는다. 40 kDa FITC 텍스탄 (인비트로젠(Invitrogen), D1844) 250 g/ml를 상부 챔버의 배지에 첨가한다. 형성된 단층의 과투과성은 키니노젠, 프리칼리크레인 및 인자 XII (각각 100 nM)로의 자극에 의해 유도된다. 30분마다, 배지 샘플을 저부 챔버로부터 제거하고, 거대분자 투과성의 변화에 대한 파라미터로서의 상대 형광이 시간의 함수로서 형광계를 사용하여 결정된다. 본 발명에 따른 화합물을 상기 나타낸 물질의 첨가 전에 첨가한다. 화합물의 통상의 농도는  $1 \times 10^{-10}$  내지  $1 \times 10^{-6}$  M이다.

[4128]

b) 항혈전 활성 (생체내)의 결정

[4129]

b.1) 토끼의 귀 출혈 시간과 조합된 동맥 혈전증 모델 (염화철(II)-유발 혈전증)

- [4130] FXIa 억제제의 항혈전 활성은 동맥 혈전증 모델에서 시험된다. 혈전 형성은 여기서 토끼의 경동맥 내의 영역에 대한 화학적 손상에 기인하여 유발된다. 동시에, 귀 출혈 시간이 결정된다.
- [4131] 정상 식이를 제공받고 2.2 - 2.5 kg의 체중을 갖는 수컷 토끼 (Cr1:KBL (NZW)BR, 찰스 리버(Charles River))를 크실라진 및 케타민의 근육내 투여에 의해 마취시켰다 (롬퐁(Rompun), 바이엘(Bayer), 5 mg/kg 및 케타벳 (Ketavet), 파마시아 & 업존 게엠베하(Pharmacia & Upjohn GmbH), 40 mg/kg 체중). 마취는 게다가 우측 귓바퀴 정맥을 통한 동일한 제제 (볼루스: 연속 주입)의 정맥내 투여에 의해 유지된다.
- [4132] 우측 경동맥을 노출시킨 다음, 혈류를 방해하지 않으면서 경동맥 주위에 파라필름(Parafilm)® 스트립 (25 mm x 12 mm) 상에 여과지 (10 mm x 10 mm) 피스를 램프함으로써 조직 손상을 유발하였다. 여과지는 물 중 염화철 (II) (시그마)의 13% 농도 용액 100  $\mu$ l를 함유한다. 5분 후, 여과지를 제거하고, 혈관을 수성 0.9% 농도 염화나트륨 용액으로 2회 헹군다. 손상 30분 후 경동맥의 손상 영역을 외과적으로 추출하고, 임의의 혈전성 물질을 제거하고 칭량한다.
- [4133] 손상 전에 각 경우에 각각 5분 및 2시간 내에, 대퇴 정맥을 통해 마취된 동물에게 정맥내로 또는 위관영양을 통해 끼어있는 동물에게 경구로 시험 물질을 투여한다.
- [4134] 귀 출혈 시간은 경동맥에 대한 손상 2분 후에 결정된다. 이를 위해, 좌측 귀를 면도시키고, 한정된 3-mm-길이 절개 (블레이트 아트. 번호 10-150-10, 마르틴(Martin), 독일 투틀링겐)로 귀의 세로 축에 대해 평행하도록 만든다. 여기서 어떠한 가시적 혈관도 손상시키지 않도록 주의를 기울인다. 상처를 직접적으로 접촉하지 않으면서 삼출된 임의의 혈액을 정확히 칭량된 여과지 피스를 사용하여 15초 간격으로 취한다. 출혈 시간은 여과지 상에서 더 이상 어떠한 혈액도 검출될 수 없는 시간의 지점까지 절개를 수행한 것으로부터의 시간으로서 계산된다. 여과지 피스의 칭량 후, 삼출된 혈액의 부피를 계산한다.
- [4135] c) 눈 (생체내)에서의 혈관외유출/부종 형성 및/또는 신생혈관화에 대한 결정
- [4136] c.1) 레이저-유발 맥락막 신생혈관화 모델에서의 물질의 효능의 시험
- [4137] 이 연구는 레이저-유발 맥락막 신생혈관화의 래트 모델에서의 혈관외유출/부종 형성 및/또는 맥락막 신생혈관화의 감소에 대한 시험 물질의 효능을 조사하는데 기능을 한다.
- [4138] 이를 위해, 안과 장애의 어떠한 신호도 나타내지 않는 브라운-노르웨이(Brown-Norway) 균주의 착색된 래트를 선택하고, 치료 군으로 무작위화한다. 0일째, 동물을 복강내 주사 (15 mg/kg 크실라진 및 80 mg/kg 케타민)에 의해 마취시킨다. 동공을 확장시키기 위해 0.5% 농도 트로피카미드 용액의 점적 주입에 이어서, 532 nm 아르곤 레이저 광응고장치 (직경 50-75  $\mu$ m, 강도 150 mW, 지속시간 100 ms)를 사용하여 시신경 주위의 6곳의 한정된 위치 상에서 맥락막 신생혈관화를 유발한다. 시험 물질 및 적절한 비히클 (예를 들어, PBS, 등장성 염수)을 경구 또는 복강내 경로에 의해 전신으로, 또는 반복된 투여에 의해 국소로 점안제로서 눈으로 또는 유리체내 주입 투여한다. 모든 동물의 체중은 연구의 시작 전에 및 이어서 연구 동안 매일 결정한다.
- [4139] 제21일에, 혈관조영은 형광 안저 카메라 (예를 들어, 코웨(Kowe), HRA)를 사용하여 수행한다. 전신 마취 하에 및 또 다른 동공 확대 후, 10% 농도 나트륨 플루오레세인 염료를 피하로 (s.c.) 주입한다. 2-10분 후, 눈 배경의 사진을 찍는다. 플루오레세인의 누출에 의해 나타내어진 혈관외유출/부종의 정도는, 2 내지 3명의 맹검 관찰자들에 의해 평가되고, 0 (혈관외유출 없음) 내지 3 (실제 병변을 초과하는 강한 착색)의 중증도로 분류된다.
- [4140] 동물을 제23일에 희생시켰으며, 그 후 눈을 제거하고, 4% 농도 파라포름알데히드 용액 중에 실온에서 1시간 동안 고정시켰다. 1회 세척 후, 망막을 조심스럽게 벗겨내고, 공막-맥락막 복합체를 FITC 이소렉틴 B4 항체를 사용하여 염색한 다음, 평평한 상태로 현미경 슬라이드에 적용하였다. 이 방식으로 수득된 제제는 488 nm의 여기 파장에서의 형광 현미경 (아포톰(Apotom), 자이스(Zeiss))를 사용하여 평가한다. 맥락막 신생혈관화의 영역 또는 부피 (각각  $\mu$ m<sup>2</sup> 및  $\mu$ m<sup>3</sup> 단위)는 악시오비전(Axiovision) 4.6 소프트웨어를 사용하는 형태측정 분석에 의해 계산된다.
- [4141] c.2) 산소-유발 망막병증 모델에서의 물질의 효능의 시험
- [4142] 산소-유발 망막병증은 병리학적 망막 혈관신생의 연구를 위한 유용한 동물 모델인 것으로 밝혀져 있다. 이 모델은 망막에서의 초기 출생후 발생 동안의 고산소증이 정상 망막 혈관의 성장의 중지 또는 지연을 야기한다는 관찰을 기반으로 한다. 고산소증 단계 7일 후 동물이 정상산소 실내 공기로 돌아온 경우에, 망막은 정상산소 상태 하에 신경 조직의 적절한 공급을 보장받는 것을 필요로 하는 정상 혈관이 부재하기 때문에 관련 고산소증과 동등하다. 이 방식으로 야기된 허혈성 상황은, 눈 장애에서 병리생리학적 신생혈관화와 일부 유사성을 갖는

비정상적 신생혈관화, 예컨대 습성 AMD를 발생시킨다. 또한, 야기된 신생혈관화는 고도로 재현가능하고, 정량화가능하고, 질환 메카니즘을 조사하기 위한 중요한 파라미터이고, 망막 장애의 다양한 형태를 위한 가능한 치료이다.

- [4143] 이 연구의 목적은 산소-유발 망막병증 모델에서 망막 혈관의 성장에 대한 매일 전신으로 투여된 시험 화합물의 용량의 효능을 조사하는 것이다. C57Bl / 6마리의 마우스의 새끼 및 그의 어미는 출생후 제7일 (PD7)에 5일 동안 고산소증 (70% 산소)에 노출된다. PD12로부터, 마우스를 정상산소 상태 (실내 공기, 21% 산소) 하에 PD17까지 유지한다. 제12일 내지 제17일에, 마우스를 시험 물질 또는 상응하는 비히클로 매일 처리한다. 제17일에, 모든 마우스를 이소플루란으로 마취한 다음, 자궁경부 골절에 의해 희생시킨다. 눈을 제거하고, 4% 포르말린 중에 고정한다. 포스페이트-완충된 염수로 세척한 후, 망막을 제거하고, 그의 평평한 제제를 제조하고, 이를 이소렉틴 B4 항체로 염색한다. 신생혈관화의 정량화는 자이스 아포톰을 사용하여 수행한다.
- [4144] C) 제약 조성물을 위한 작업 실시예
- [4145] 본 발명에 따른 물질은 다음과 같은 제약 제제로 전환시킬 수 있다:
- [4146] 정제:
- [4147] 조성:
- [4148] 실시예 1의 화합물 100 mg, 락토스 (1수화물) 50 mg, 옥수수 전분 50 mg, 폴리비닐피롤리돈 (PVP 25) (독일 바스프 (BASF)로부터) 10 mg 및 스테아르산마그네슘 2 mg.
- [4149] 정제 중량 212 mg, 직경 8 mm, 곡률 반경 12 mm.
- [4150] 제조:
- [4151] 실시예 1의 화합물, 락토스 및 전분의 혼합물을 물 중 5% 농도의 PVP 용액 (m/m)으로 과립화시킨다. 건조시킨 후, 과립을 스테아르산마그네슘과 5분 동안 혼합한다. 이 혼합물을 통상의 정제화 프레스로 가압한다 (정제 치수에 대해서는 상기 참조).
- [4152] 경구 현탁액:
- [4153] 조성:
- [4154] 실시예 1의 화합물 1000 mg, 에탄올 (96%) 1000 mg, 로디겔(Rhodigel) (크산탄 겜) (미국 FMC로부터) 400 mg 및 물 99 g.
- [4155] 본 발명에 따른 화합물 100 mg의 단일 용량은 경구 현탁액 10 ml에 상응한다.
- [4156] 제조:
- [4157] 로디겔을 에탄올 중에 현탁시키고, 현탁액에 실시예 1의 화합물을 첨가한다. 교반하면서 물을 첨가한다. 로디겔이 팽윤을 완료할 때까지 혼합물을 대략 6시간 동안 교반한다.
- [4158] 눈에 대한 국소 적용을 위한 용액 또는 현탁액 (점안제):
- [4159] 눈에 대한 국소 적용을 위한 멸균 제약 제제는 멸균 염수 중 본 발명에 따른 화합물의 동결건조물을 재구성함으로써 제조될 수 있다. 이러한 용액 또는 현탁액을 위한 적합한 보존제는, 예를 들어 0.001 내지 1 중량% 범위의 농도의 벤즈알코늄 클로라이드, 티오메르살 또는 페닐수은 니트레이트이다.