



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월22일

(11) 등록번호 10-1605576

(24) 등록일자 2016년03월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/465* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C07D 213/82* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7026555
- (22) 출원일자(국제) 2009년05월26일
 심사청구일자 2014년05월26일
- (85) 번역문제출일자 2010년11월26일
- (65) 공개번호 10-2011-0010743
- (43) 공개일자 2011년02월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2009/050566
- (87) 국제공개번호 WO 2009/144494
 국제공개일자 2009년12월03일
- (30) 우선권주장
 61/128,939 2008년05월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20030220366 A1
 US20050020626 A1
 US20050020639 A1
 US20050032838 A1

- (73) 특허권자
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자
 앤드루스, 글렌
 영국 엘리11 5알에이취 러크버로우 레스터셔 베이
 크웰 로드 아스트라제네카 알앤디 찬우드
 콕스, 로나, 제인
 영국 엘리11 5알에이취 러크버로우 레스터셔 베이
 크웰 로드 아스트라제네카 알앤디 찬우드
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 11 항

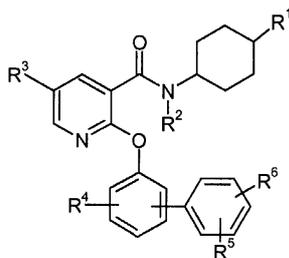
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 페녹시피리디닐아미드 유도체 및 PDE 4 매개 질환 상태의 치료에서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 및 PDE4 매개 질환 상태의 치료에서의 이러한 화합물의 용도를 제공한다.

<화학식 I>



상기 식에서, 가변기들은 본원에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

데 사비, 크리스토퍼

영국 엘리11 5알에이취 리크버로우 레스터셔 베이
크웰 로드 아스트라제네카 알앤디 찬우드

메가니, 프렘지

영국 에스케이10 4티취 맥클스필드 체셔 앨덜리 파
크 아스트라제네카 알앤디 앨덜리 씨/오 아스트라
제네카 인텔렉추얼 프로퍼티

산가니, 히데쉬, 자얀틸랄

영국 엘리11 5알에이취 리크버로우 레스터셔 베이
크웰 로드 아스트라제네카 알앤디 찬우드

와너, 다니엘, 존

캐나다 에이취4에스 1제트9 퀘벡주 세인트 로렌 프
레데릭-밴팅 7171 아스트라제네카 알앤디 몬트리올

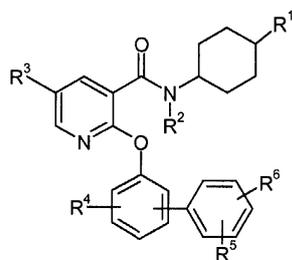
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 NR⁷C(O)R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ 또는 NR⁹R¹⁰이고;

R²는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R³은 수소, 할로젠, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이고;

R⁴는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ 알킬티오, S(O)(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), CO₂H 또는 CO₂(C₁₋₄ 알킬)이고;

R⁵는 C₁₋₆ 알킬 (NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 치환됨), C₁₋₆ 알콕시 (NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 치환됨), C₃₋₆ 시클로알킬 (NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 치환됨) 또는 헤테로시클릴이되, 단, R⁵가 헤테로시클릴을 포함하는 경우, 상기 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 질소 원자를 포함하고, 상기 헤테로시클릴이 고리 질소를 통해 직접, R⁵의 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬에, 또는 R⁵가 직접 결합된 화학식 I의 페닐 고리에 결합된 경우, 상기 헤테로시클릴은 2개 이상의 고리 헤테로원자를 갖거나, 또는 NR^{46,47} 치환기를 갖고;

R⁶은 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, SH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, C(O)H, C₁₋₆ 알킬티오, S(O)(C₁₋₆ 알킬), S(O)₂(C₁₋₆ 알킬), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ 알킬), NR^{13,14}, C₁₋₆ 알킬 (할로젠, OH, CO₂H, NR^{15,16}, NHC(O)O(C₁₋₆ 알킬), OS(O)₂(C₁₋₆ 알킬) 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨), C₁₋₆ 알콕시 (할로젠, OH, CO₂H, NR^{15,16} 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨), C₃₋₆ 시클로알킬 (할로젠, OH, CO₂H, NR^{15,16} 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클릴이고;

R⁷은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬 (NR^{26,27}로 임의로 치환됨)이고;

R⁸은 C₁₋₆ 알킬 {히드록실, C₁₋₆ 알콕시, NR^{21,22}, 헤테로시클릴 {옥소, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, CO₂(C₁₋₆ 알킬), 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C₁₋₄ 알킬), 헤테로시클릴 또는 C(O)(C₁₋₄ 알킬)페닐로 임의로 치환됨}, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₄ 알킬), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ 알킬), 아릴(C₁₋₄ 알콕시), 아릴(C₁₋₄ 알킬티오), S(O)₂(C₁₋₆ 알킬), NHC(O)헤테로아릴 또는 NHC(O)R²³으로 임의로 치환됨}, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬 {히드록실, NR^{24,25}

또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환됨}, 헤테로시클릴 {옥소, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 (C₁₋₄ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₄ 알킬), 헤테로시클릴 또는 C(O)(C₁₋₄ 알킬)페닐로 임의로 치환됨}, 아릴(C₁₋₄ 알킬) {아미노(C₁₋₄ 알킬)로 치환됨}, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R⁹는 수소, C₁₋₆ 알킬 (아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 수소, C₁₋₆ 알킬 (히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 페닐(C₁₋₆ 알콕시), 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CO₂H, CO₂(C₁₋₆ 알킬), NHC(O)O(C₁₋₆ 알킬) 또는 NHC(O)R²³으로 임의로 치환됨), C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬 (히드록시, C₁₋₆ 알킬, 페닐, 페닐(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬)로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (C₁₋₆ 알킬, C(O)NH₂ 또는 페닐(C₁₋₆ 알킬)로 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 페닐(C₁₋₄ 알킬)이고;

R²³은 C₁₋₆ 알킬 또는 페닐이고;

R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R²³, R²¹ 및 R²²의 상기 페닐, 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 할로젠, 시아노, 니트로, CF₃, 히드록시, S(O)_qR²⁶, OC(O)NR^{27, 28}, NR^{29, 30}R³¹, NR³¹C(O)R³², NR³³C(O)NR^{34, 35}R^{36, 37}, NR³⁸S(O)₂R³⁹, C(O)NR^{40, 41}R⁴², CO₂R⁴³, NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, OC(O)(C₁₋₆ 알킬), C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆)알킬, 아미노(C₁₋₄ 알킬), 디(C₁₋₆)알킬아미노(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 히드록실(C₁₋₆ 알콕시), 헤테로시클릴(C₁₋₆ 알콕시), C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆)알콕시, 아미노(C₁₋₄ 알콕시), C₁₋₄ 알킬아미노(C₁₋₄ 알콕시) (그 자체가 페닐로 임의로 치환됨), 디(C₁₋₄ 알킬)아미노(C₁₋₄ 알콕시), C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬 (그 자체가 C₁₋₄ 알킬 또는 옥소로 임의로 치환됨), 메틸렌디옥시, 디플루오로메틸렌디옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴(C₁₋₄ 알킬), 페닐, 페닐(C₁₋₄)알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐(C₁₋₄)알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C₁₋₄)알콕시로 임의로 치환되고, 바로 앞서 있는 임의의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로젠, 히드록시, 니트로, S(O)_r(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), C(O)N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), NHC(O)(C₁₋₄ 알킬), NH(O)₂(C₁₋₄ 알킬), C(O)(C₁₋₄ 알킬), CF₃ 또는 OCF₃으로 임의로 치환되고;

q 및 r은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

달리 언급하지 않는 한, 헤테로시클릴은 OH, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, NR^{46, 47}R^{48, 49}, (C₁₋₆ 알킬)OH 또는 (C₁₋₆ 알킬)NR^{48, 49}, NR⁵⁰CO₂(C₁₋₆ 알킬), CO₂(C₁₋₆ 알킬), C(O)(C₁₋₆ 알킬), C(O)헤테로시클릴, 헤테로아릴, (C₁₋₆ 알킬)C(O)NR^{51, 52}, (C₁₋₆ 알킬)C(O)NR^{53, 54}, (C₁₋₆ 알킬)C(O)헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환되고;

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ 및 R⁴⁵는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 {할로젠, 히드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환됨}, CH₂(C₂₋₆ 알케닐), 페닐 {그 자체가 할로젠, 히드록시, 니트로, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), C(O)N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), NHC(O)(C₁₋₄ 알킬), NH(O)₂(C₁₋₄ 알킬), C(O)(C₁₋₄ 알킬), CF₃ 또는 OCF₃으로 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {그 자체가 할로젠, 히드록시, 니트로, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), C(O)N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), NHC(O)(C₁₋₄ 알킬), NH(O)₂(C₁₋₄ 알킬), C(O)(C₁₋₄ 알킬), CF₃ 또는 OCF₃으로 임의로 치환

됨}이고;

$R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}$ 및 R^{45} 는 또한 수소일 수 있고;

$R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{25}, R^{47}$ 및 R^{49} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 (히드록시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알킬 (히드록시로 임의로 치환됨) 또는 $NR^{55,56}$ 으로 임의로 치환됨), C_{3-7} 시클로알킬 (히드록시(C_{1-6} 알킬)로 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클릴 (C_{1-6} 알킬로 임의로 치환됨)이고;

$R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{46}, R^{48}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}$ 및 R^{56} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 $NR^7C(O)R^8$, $NR^7S(O)_2R^8$ 또는 NR^9R^{10} 이고;

R^2 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^3 이 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고;

R^4 가 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} 알킬티오, $S(O)(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), CO_2H 또는 $CO_2(C_{1-4}$ 알킬)이고;

R^5 가 C_{1-6} 알킬 ($NR^{11}R^{12}$ 또는 헤테로시클릴로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 ($NR^{11}R^{12}$ 또는 헤테로시클릴로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬 ($NR^{11}R^{12}$ 또는 헤테로시클릴로 치환됨) 또는 헤테로시클릴이되, 단, R^5 가 헤테로시클릴을 포함하는 경우, 상기 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 질소 원자를 포함하고, 상기 헤테로시클릴이 고리 질소를 통해 직접, R^5 의 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬에, 또는 R^5 가 직접 결합된 화학식 I의 페닐 고리에 결합하는 경우, 상기 헤테로시클릴은 2개 이상의 고리 헤테로원자를 갖거나, 또는 $NR^{46}R^{47}$ 치환기를 갖고;

R^6 이 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, SH, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, CF_3 , OCF_3 , $C(O)H$, C_{1-6} 알킬티오, $S(O)(C_{1-6}$ 알킬), $S(O)_2(C_{1-6}$ 알킬), CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} 알킬 (할로젠, OH, CO_2H , $NR^{15}R^{16}$, $NHC(O)O(C_{1-6}$ 알킬), $OS(O)_2(C_{1-6}$ 알킬) 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 (할로젠, OH, CO_2H , $NR^{15}R^{16}$ 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨), C_{3-6} 시클로알킬 (할로젠, OH, CO_2H , $NR^{15}R^{16}$ 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클릴이고;

R^7 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬 ($NR^{26}R^{27}$ 로 임의로 치환됨)이고;

R^8 이 C_{1-6} 알킬 {히드록실, C_{1-6} 알콕시, $NR^{21}R^{22}$, 헤테로시클릴 {옥소, 히드록시, C_{1-6} 알킬, $CO_2(C_{1-6}$ 알킬), 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C_{1-4} 알킬), 헤테로시클릴 또는 $C(O)(C_{1-4}$ 알킬)페닐로 임의로 치환됨}, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-4} 알킬), CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ 알킬), 아릴(C_{1-4} 알콕시), 아릴(C_{1-4} 알킬티오), $S(O)_2(C_{1-6}$ 알킬), $NHC(O)$ 헤테로아릴 또는 $NHC(O)R^{23}$ 으로 임의로 치환됨}, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬 {히드록실, $NR^{24}R^{25}$ 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환됨}, 헤테로시클릴 {옥소, 히드록시, C_{1-6} 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C_{1-4} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-4} 알킬), 헤테로시클릴 또는 $C(O)(C_{1-4}$ 알킬)페닐로 임의로 치환됨}, 아릴(C_{1-4} 알킬) {아미노(C_{1-4} 알킬)로 치환됨}, 아릴 또는 헤테로아릴}이고;

R^9 가 수소, C_{1-6} 알킬 (아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R^{10} 이 수소, C_{1-6} 알킬 (히드록실, C_{1-6} 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 페닐(C_{1-6} 알콕시), 헤테로아릴, C_{3-10} 시클로알킬, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $NHC(O)O(C_{1-6}$ 알킬) 또는 $NHC(O)R^{23}$ 으로 임의로 치환됨), C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬 (히드록시, C_{1-6} 알킬, 페닐, 페닐(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬)로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (C_{1-6} 알킬, $C(O)NH_2$ 또는 페닐(C_{1-6} 알킬)로 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R^{21} 및 R^{22} 가 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 페닐(C_{1-4} 알킬)이고;

R^{23} 이 C_{1-6} 알킬 또는 페닐이고;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{23} , R^{21} 및 R^{22} 의 상기 페닐, 아릴 및 헤테로아릴 잔기가 독립적으로 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, $S(O)_qR^{26}$, $OC(O)NR^{27}R^{28}$, $NR^{29}R^{30}$, $NR^{31}C(O)R^{32}$, $NR^{33}C(O)NR^{34}R^{35}$, $S(O)_2NR^{36}R^{37}$, $NR^{38}S(O)_2R^{39}$, $C(O)NR^{40}R^{41}$, $C(O)R^{42}$, CO_2R^{43} , $NR^{44}CO_2R^{45}$, $OC(O)(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시(C_{1-6} 알킬), 아미노(C_{1-4} 알킬), 디(C_{1-6})알킬아미노(C_{1-6})알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 히드록실(C_{1-6} 알콕시), 헤테로시클릴(C_{1-6} 알콕시), C_{1-6} 알콕시(C_{1-6})알콕시, 아미노(C_{1-4} 알콕시), C_{1-4} 알킬아미노(C_{1-4} 알콕시) (그 자체가 페닐로 임의로 치환됨), 디(C_{1-4} 알킬)아미노(C_{1-4} 알콕시), C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬 (그 자체가 C_{1-4} 알킬 또는 옥소로 임의로 치환됨), 메틸렌디옥시, 디플루오로메틸렌디옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴(C_{1-4} 알킬), 페닐, 페닐(C_{1-4})알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐(C_{1-4})알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C_{1-4})알콕시로 임의로 치환되고, 바로 앞서 있는 임의의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로젠, 히드록시, 니트로, $S(O)_r(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2N(C_{1-4}$ 알킬)₂, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬), $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)₂, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $NH(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $C(O)(C_{1-4}$ 알킬), CF_3 또는 OCF_3 으로 임의로 치환되고;

q 및 r이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

달리 언급하지 않는 한, 헤테로시클릴은 OH, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, $NR^{46}R^{47}$, (C_{1-6} 알킬)OH 또는 (C_{1-6} 알킬) $NR^{48}R^{49}$, $NR^{50}CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $C(O)(C_{1-6}$ 알킬), $C(O)$ 헤테로시클릴, 헤테로아릴, (C_{1-6} 알킬) $C(O)NR^{51}R^{52}$, (C_{1-6} 알킬) $C(O)NR^{53}R^{54}$, (C_{1-6} 알킬) $C(O)$ 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환되고;

R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} 및 R^{45} 가 독립적으로 C_{1-6} 알킬 {할로젠, 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환됨}, $CH_2(C_{2-6}$ 알케닐), 페닐 {그 자체가 할로젠, 히드록시, 니트로, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2N(C_{1-4}$ 알킬)₂, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬), $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)₂, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $NH(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $C(O)(C_{1-4}$ 알킬), CF_3 또는 OCF_3 으로 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {그 자체가 할로젠, 히드록시, 니트로, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬)₂, $S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $S(O)_2N(C_{1-4}$ 알킬)₂, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬), $C(O)N(C_{1-4}$ 알킬)₂, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 알킬), $NHC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $NH(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $C(O)(C_{1-4}$ 알킬), CF_3 또는 OCF_3 으로 임의로 치환됨}이고;

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} 및 R^{45} 가 또한 수소일 수 있고;

R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{25} , R^{47} 및 R^{49} 가 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 (히드록시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{3-7} 시클로알

킬 (히드록시로 임의로 치환됨) 또는 $\text{NR}^{55}\text{R}^{56}$ 으로 임의로 치환됨), C_{3-7} 시클로알킬 (히드록시(C_{1-6} 알킬)로 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클릴 (C_{1-6} 알킬로 임의로 치환됨)이고;

R^{11} , R^{13} , R^{16} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{46} , R^{48} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} 및 R^{56} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 인 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^8 이 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{26}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $\text{NR}^{31}\text{C}(\text{O})\text{R}^{32}$, $\text{NR}^{33}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, $\text{NR}^{38}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{39}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$, CO_2R^{43} , $\text{NR}^{44}\text{CO}_2\text{R}^{45}$, $\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시(C_{1-6} 알킬), 아미노(C_{1-4} 알킬), 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알킬), C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 히드록실(C_{1-6} 알콕시), 헤테로시클릴(C_{1-6} 알콕시), C_{1-6} 알콕시(C_{1-6} 알콕시), 아미노(C_{1-4} 알콕시), C_{1-4} 알킬아미노(C_{1-4} 알콕시) (그 자체가 페닐로 임의로 치환됨), 디(C_{1-4} 알킬)아미노(C_{1-4} 알콕시), C_{1-6} 알킬티오, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬 (그 자체가 C_{1-4} 알킬 또는 옥소로 임의로 치환됨), 메틸렌디옥시, 디플루오로메틸렌디옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴(C_{1-4} 알킬), 페닐, 페닐(C_{1-4} 알킬), 페녹시, 페닐티오, 페닐(C_{1-4})알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C_{1-4})알콕시로 임의로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 바로 앞서 있는 임의의 페닐 및 헤테로아릴 잔기가 할로젠, 히드록시, 니트로, $\text{S}(\text{O})_r(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $_2$, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $\text{NH}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), CF_3 또는 OCF_3 으로 임의로 치환되거나, 또는 R^8 이 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬인 화학식 I의 화합물.

청구항 5

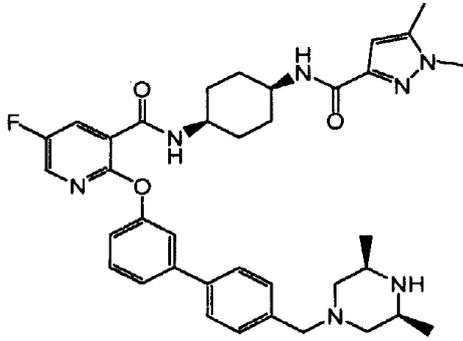
제1항에 있어서, R^5 가 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐 또는 호모피페라지닐로 치환된, 메틸, 에틸 또는 프로필인 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^6 이 히드록시, 또는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐 또는 호모피페라지닐로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화학식 I의 화합물.

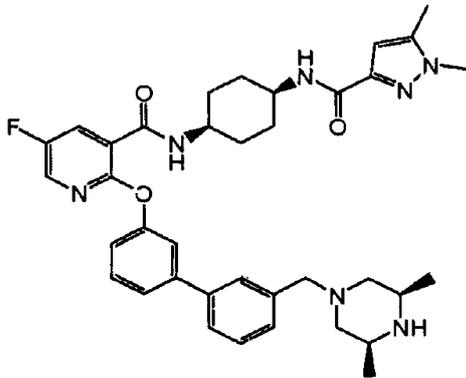
청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화합물인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



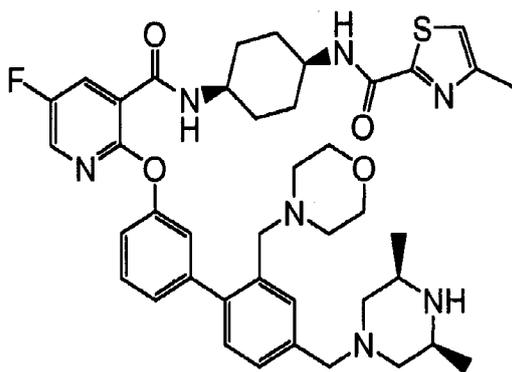
청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화합물인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



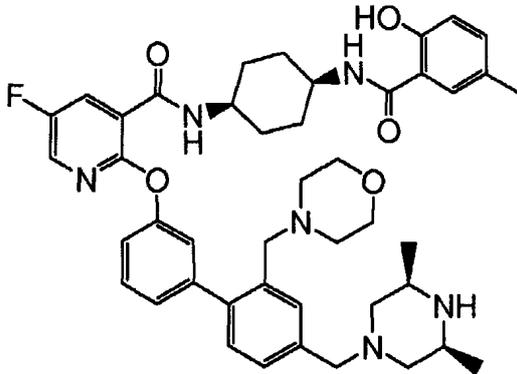
청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화합물인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화합물인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

치료 유효량의 제1항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 습진성 피부병을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 제약 활성을 가진 페녹시피리디닐아미드 유도체, 이러한 유도체의 제조 방법, 이러한 유도체를 포함하는 제약 조성물, 및 활성 치료제로서 이러한 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 제약 활성 피리도피리딘 유도체는 EP-A-0260817, WO 98/02162, WO 93/19068, WO 00/45800 및 WO 2007/101213에 개시되어 있다.

[0003] 제약 활성 1,4-디히드로-1,8-나프티리딘은 WO 2007/050576, WO 2004/105698, US 2004/0102472, WO 2004/048374, WO 2004/047836, WO 02/094823 및 WO 99/07704에 개시되어 있다.

[0004] 포스포디에스테라제 (PDE)는 cAMP 또는 cGMP를 AMP 및 GMP로, 또는 하류 신호전달 경로를 활성화시킬 수 없는 비활성 뉴클레오티드 형태로 전환시키는 작용을 한다. PDE의 억제제는 cAMP 또는 cGMP의 축적, 및 후속적인 하류 경로의 활성화를 유도한다. PDE는 11개 족 및 50종 이상의 이소형을 갖는 거대 2차 메신저 족으로 구성된다. 또한, 스플라이스 변이체가 각 이소형에 대해 기재되어 있다. PDE는 cAMP-특이적 (PDE4, 7, 8, 10), cGMP-특이적 (PDE5, 6, 9)일 수 있거나, 또는 이중-특이성을 가질 수 있다 (PDE1, 2, 3, 11).

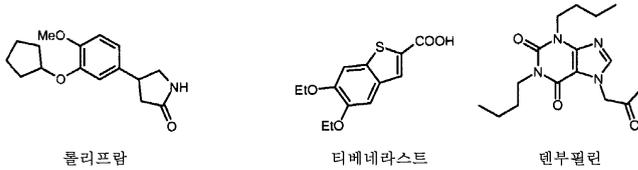
[0005] cAMP는 GPCR-조절된 아데닐레이트 시클라제의 작용을 통해 원형질막의 내엽에서 ATP로부터 생성된다. cAMP가 일단 생성되면, 신호를 종결시키는 유일한 방식은 cAMP를 5'-AMP로 분해하는 포스포디에스테라제의 작용을 통해서이다. cAMP의 증가된 농도는 주로 cAMP-의존성 단백질 키나제 (PKA)의 활성화에 의한 세포 반응으로 해석된다. PKA의 특이적 활성화는 PKA의 세포하 국소화(sub-cellular localization)에 의해 일부 조절되며, 이는 PKA

의 인산화를 바로 근처의 기질로 제한한다. PKA의 활성화에 의해 유발되는 하류 사건은 명확하게 설명되지 않으며, 신호전달 캐스케이드의 개시에는 다수의 성분들이 관여한다. PDE4는 세포 탈감작화, 적응, 신호 혼선, cAMP 구획화 및 피드백 루프를 조절하는데 많은 역할을 하는 것으로 입증되었고, 이는 cAMP 항상성의 주요 조절 인자이다.

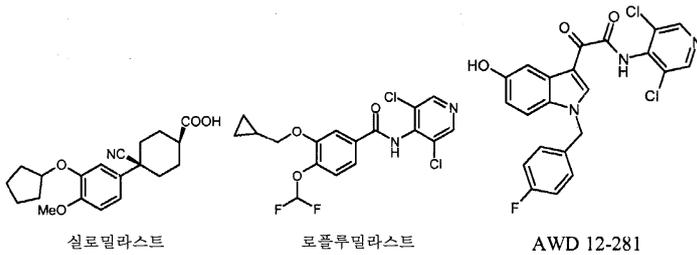
[0006] 상승된 cAMP 수준과 관련된 생리학적 역할은 1) 여러 면역적 세포 활성화의 광범위한 억제, 2) 기도 평활근 이완의 유도, 3) 평활근 유사분열의 억제를 포함하며, 4) 폐신경의 활성화에 대해 유리한 조절 효과를 갖는다.

[0007] PDE4는 면역 및 염증 세포에서 우세한 cAMP 대사 동종효소 중이며, PDE3 족과 함께 기도 평활근에서 cAMP 대사에 대한 주요 기여자인 것으로 밝혀졌다.

[0008] 최근 20년에 걸쳐, 천식, 비염, 기관지염, COPD, 관절염 및 건선을 비롯한 염증성 및 면역성 장애의 치료를 위한 PDE4 선택적 억제제를 개발하는데 상당한 몰두하였다. 염증, 특히 폐 염증의 동물 모델에서 두드러진 효과를 갖는 수많은 화합물 (예를 들어, 롤리프람, 티베네라스트 및 텐부필린)이 보고되었다.



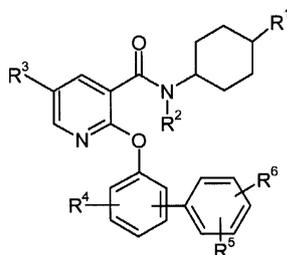
[0009] 불행하게도, 이들 억제제의 임상적 유용성은 구역, 구토 및 위산 분비를 비롯한 PDE4-관련된 부작용으로 한정되었다. 최근, 구토의 동물 모델에서 구토 부작용의 위험을 현저하게 감소시키는 제2 세대 PDE4 억제제 (예를 들어, 실로밀라스트, 로플루밀라스트 및 AWD 12-281)가 기재되었다.



[0011] **발명의 내용**
 본 발명은 인간 PDE4의 억제제이며, 따라서 요법에서 유용한 신규한 페녹시피리디닐아미드 유도체를 개시한다.

[0012] **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0013] <화학식 I>



[0015] 상기 식에서,
 [0016] R¹은 NR⁷C(O)R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ 또는 NR⁹R¹⁰이고;

[0017] R²는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

- [0019] R³은 수소, 할로젠, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이고;
- [0020] R⁴는 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ 알킬티오, S(O)(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), CO₂H 또는 CO₂(C₁₋₄ 알킬)이고;
- [0021] R⁵는 C₁₋₆ 알킬 (NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 치환됨), C₁₋₆ 알콕시 (NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 치환됨), C₃₋₆ 시클로알킬 (NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 치환됨) 또는 헤테로시클릴이되, 단, R⁵가 헤테로시클릴을 포함하는 경우, 상기 헤테로시클릴은 하나 이상의 고리 질소 원자를 포함하고, 상기 헤테로시클릴이 고리 질소를 통해 직접, R⁵의 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬에, 또는 R⁵가 직접 결합된 화학식 I의 페닐 고리에 결합된 경우, 상기 헤테로시클릴은 2개 이상의 고리 헤테로원자를 갖거나, 또는 NR^{46,47} 치환기를 갖고;
- [0022] R⁶은 수소, 할로젠, 시아노, 히드록시, SH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, C(O)H, C₁₋₆ 알킬티오, S(O)(C₁₋₆ 알킬), S(O)₂(C₁₋₆ 알킬), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ 알킬), NR¹³R¹⁴, C₁₋₆ 알킬 (할로젠, OH, CO₂H, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)O(C₁₋₆ 알킬), OS(O)₂(C₁₋₆ 알킬) 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨), C₁₋₆ 알콕시 (할로젠, OH, CO₂H, NR¹⁵R¹⁶ 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨), C₃₋₆ 시클로알킬 (할로젠, OH, CO₂H, NR¹⁵R¹⁶ 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클릴이고;
- [0023] R⁷은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬 (NR^{26,27}로 임의로 치환됨)이고;
- [0024] R⁸은 C₁₋₆ 알킬 {히드록실, C₁₋₆ 알콕시, NR^{21,22}, 헤테로시클릴 {옥소, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, CO₂(C₁₋₆ 알킬), 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C₁₋₄ 알킬), 헤테로시클릴 또는 C(O)(C₁₋₄ 알킬)페닐로 임의로 치환됨}, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₄ 알킬), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ 알킬), 아릴(C₁₋₄ 알콕시), 아릴(C₁₋₄ 알킬티오), S(O)₂(C₁₋₆ 알킬), NHC(O)헤테로아릴 또는 NHC(O)R²³으로 임의로 치환됨}, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬 {히드록실, NR^{24,25} 또는 C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환됨}, 헤테로시클릴 {옥소, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 아릴(C₁₋₄ 알킬), 헤테로아릴(C₁₋₄ 알킬), 헤테로시클릴 또는 C(O)(C₁₋₄ 알킬)페닐로 임의로 치환됨}, 아릴(C₁₋₄ 알킬) {아미노(C₁₋₄ 알킬)로 치환됨}, 아릴 또는 헤테로아릴}이고;
- [0025] R⁹는 수소, C₁₋₆ 알킬 (아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0026] R¹⁰은 수소, C₁₋₆ 알킬 (히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 페닐(C₁₋₆ 알콕시), 헤테로아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, CO₂H, CO₂(C₁₋₆ 알킬), NHC(O)O(C₁₋₆ 알킬) 또는 NHC(O)R²³으로 임의로 치환됨), C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬 (히드록시, C₁₋₆ 알킬, 페닐, 페닐(C₁₋₆ 알킬), 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬)로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (C₁₋₆ 알킬, C(O)NH₂ 또는 페닐(C₁₋₆ 알킬)로 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴}이고;
- [0027] R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 페닐(C₁₋₄ 알킬)이고;
- [0028] R²³은 C₁₋₆ 알킬 또는 페닐}이고;
- [0029] R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R²³, R²¹ 및 R²²의 상기 페닐, 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 할로젠, 시아노, 니트로, CF₃, 히드록시, S(O)_qR²⁶, OC(O)NR²⁷R²⁸, NR^{29,30}R³⁰, NR³¹C(O)R³², NR³³C(O)NR^{34,35}R³⁵, S(O)₂NR^{36,37}R³⁷, NR³⁸S(O)₂R³⁹, C(O)NR^{40,41}R⁴¹, C(O)R⁴², CO₂R⁴³, NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, OC(O)(C₁₋₆ 알킬), C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆알킬, 아미노(C₁₋₄ 알킬), 디(C₁₋₆)알킬아미노(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 히드록실(C₁₋₆ 알

콕시), 헤테로시클릴(C₁₋₆ 알콕시), C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆)알콕시, 아미노(C₁₋₄ 알콕시), C₁₋₄ 알킬아미노(C₁₋₄ 알콕시) (그 자체가 페닐로 임의로 치환됨), 디(C₁₋₄ 알킬)아미노(C₁₋₄ 알콕시), C₁₋₆ 알킬티오, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 시클로알킬 (그 자체가 C₁₋₄ 알킬 또는 옥소로 임의로 치환됨), 메틸렌디옥시, 디플루오로메틸렌디옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴(C₁₋₄ 알킬), 페닐, 페닐(C₁₋₄)알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐(C₁₋₄)알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C₁₋₄)알콕시로 임의로 치환되고, 바로 앞서 있는 임의의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로젠, 히드록시, 니트로, S(O)_r(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), C(O)N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), NHC(O)(C₁₋₄ 알킬), NH(O)₂(C₁₋₄ 알킬), C(O)(C₁₋₄ 알킬), CF₃ 또는 OCF₃으로 임의로 치환되고;

[0030] q 및 r은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0031] 달리 언급하지 않는 한, 헤테로시클릴은 OH, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, NR^{46,47}, (C₁₋₆ 알킬)OH 또는 (C₁₋₆ 알킬)NR^{48,49}, NR⁵⁰CO₂(C₁₋₆ 알킬), CO₂(C₁₋₆ 알킬), C(O)(C₁₋₆ 알킬), C(O)헤테로시클릴, 헤테로아릴, (C₁₋₆ 알킬)C(O)NR^{51,52}, (C₁₋₆ 알킬)C(O)NR^{53,54}, (C₁₋₆ 알킬)C(O)헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환되고;

[0032] R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ 및 R⁴⁵는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 {할로젠, 히드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환됨}, CH₂(C₂₋₆ 알케닐), 페닐 {그 자체가 할로젠, 히드록시, 니트로, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), C(O)N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), NHC(O)(C₁₋₄ 알킬), NH(O)₂(C₁₋₄ 알킬), C(O)(C₁₋₄ 알킬), CF₃ 또는 OCF₃으로 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {그 자체가 할로젠, 히드록시, 니트로, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ 알킬), S(O)₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), C(O)N(C₁₋₄ 알킬)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 알킬), NHC(O)(C₁₋₄ 알킬), NH(O)₂(C₁₋₄ 알킬), C(O)(C₁₋₄ 알킬), CF₃ 또는 OCF₃으로 임의로 치환됨}이고;

[0033] R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ 및 R⁴⁵는 또한 수소일 수 있고;

[0034] R¹², R¹⁴, R¹⁵, R²⁵, R⁴⁷ 및 R⁴⁹는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬 (히드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₃₋₇ 시클로알킬 (히드록시로 임의로 치환됨) 또는 NR^{55,56}으로 임의로 치환됨), C₃₋₇ 시클로알킬 (히드록시(C₁₋₆ 알킬)로 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클릴 (C₁₋₆ 알킬로 임의로 치환됨)이고;

[0035] R¹¹, R¹³, R¹⁶, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R⁴⁶, R⁴⁸, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ 및 R⁵⁶은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0036] 본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성질체 형태 (예컨대, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하이성질체 또는 호변이성질체)로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 이성질체, 및 모든 비율의 이들의 혼합물을 포함한다. 거울상이성질체적으로 순수한 형태가 특히 바람직하다. 고체 결정질 형태로 형성되는 경우, 화학식 I의 화합물은 다른 화학 물질과의 공-결정 형태일 수 있으며, 본 발명은 이러한 모든 공-결정을 포함한다.

[0037] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 비독성 염기, 예컨대 무기 또는 유기 염기로부터 제조된 염을 포함한다. 무기 염기로부터 유래된 염은 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 나트륨 또는 아연 염이다. 유기 염기로부터 유래된 염은 예를 들어 1급, 2급 또는 3급 아민, 예컨대 아르기닌, 베타인, 벤자틴, 카페인, 콜린, 클로로프로카인, 시클로프로카인, N',N'-디벤질에틸렌디아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸-아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸 피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메글루민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 3급 부틸아민, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 또는 탄올아민의 염이다.

- [0038] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 또한 4급 암모늄 염 (예를 들어, 화학식 I의 화합물의 아민기가 C₁₋₁₀ 알킬 할라이드 (예를 들어 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드)와 반응하여 4급 암모늄 염을 형성하는 경우)을 포함한다.
- [0039] 제약상 허용되는 염으로는 또한 제약상 허용되는 유기 산, 예컨대 카르복실산 또는 술폰산의 염, 예를 들면 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술폰네이트 (베실레이트), 벤조에이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술폰네이트 (예컨대 [(1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이시클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄술폰산 염), 캄실레이트, 시트레이트, p-클로로벤젠술폰네이트, 시클로펜테이트, 2,5-디클로로베실레이트, 디글루코네이트, 에디실레이트 (에탄-1,2-디술폰네이트 또는 에탄-1-(술폰산)-2-술폰네이트), 에실레이트, 에탄술폰네이트, 푸마레이트, 포르메이트, 2-푸로에이트, 3-푸로에이트, 글루코네이트, 글루코헵타네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 2-히드록시에탄 술폰네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로에이트, 만델레이트, 메탄술폰네이트, 2-나프탈렌술폰네이트, 나파디실레이트 (나프탈렌-1,5-디술폰네이트 또는 나프탈렌-1-(술폰산)-5-술폰네이트), 니코티네이트, 올레에이트, 오로테이트, 옥살레이트, 판토테네이트, 파모에이트, 파모산, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피볼레이트, 피루베이트, 사카리네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, p-톨루엔술폰네이트, 트랜스신남산, 트리플루오로아세테이트, 크시나포에이트, 크시노폴레이트, 크실레이트 (p-크실렌-2-술폰산), 운데카노에이트, 2-메시틸렌술폰네이트, 2-나프탈렌술폰네이트, D-만델레이트, L-만델레이트, 2,5-디클로로벤젠술폰네이트, 신나메이트 또는 벤조에이트; 또는 무기산의 염, 예컨대 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 술페이트, 바이술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 헤미술페이트, 티오시아네이트, 피술페이트, 포스페이트 또는 술폰네이트 염이 있다. 본 발명의 다른 측면에서, 염의 화학량론은 예를 들어 헤미-염, 또는 모노-, 디- 또는 트리-염이다.
- [0040] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계에서 제조하거나, 또는 화합물 또는 N-옥사이드를 적합한 유기 또는 무기 산과 개별적으로 반응시킨 다음 형성된 염을 단리함으로써 제조할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 한 측면에서, 산 부가염은 예를 들어, 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 술페이트, 아세테이트, 디아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말로네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 시트레이트, 메탄술폰네이트 또는 p-톨루엔술폰네이트, 캄포르술폰네이트 (예컨대, [(1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이시클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄술폰산 염)이다. 다른 산 부가염은 트리플루오로아세테이트 염이다.
- [0042] 대안적으로, 적합한 염은 화학식 I의 화합물에서의 1급, 2급 또는 3급 아민기, 및 예를 들어 C₁₋₆ 알킬 할라이드 (예컨대, 메틸 요오다이드 또는 메틸 브로마이드)의 반응에 의해 형성된 4급 암모늄 염일 수 있다.
- [0043] 본 발명의 화합물은 용매화물 (예컨대, 수화물)로서 존재할 수 있으며, 본 발명은 이러한 모든 용매화물을 포함한다.
- [0044] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다. 할로젠은 예를 들어, 불소 또는 염소이다.
- [0045] 알킬 잔기는 직쇄 또는 분지쇄이고, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 또는 tert-부틸이다. 할로알킬은 예를 들어 C₂F₅, CF₃ 또는 CHF₂이다. 알콕시는 예를 들어 메톡시 또는 에톡시이고, 할로알콕시는 예를 들어 OCF₃ 또는 OCHF₂이다.
- [0046] 알케닐은 예를 들어 비닐 또는 프로프-2-에닐이다. 알키닐은 예를 들어 프로파길이다.
- [0047] 시클로알킬은 포화되거나 또는 불포화되지만 방향족은 아닌 모노- 또는 바이-시클릭 고리계이다. 이는 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 바이시클로[3.1.1]헵텐일이다. C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₄ 알킬)은 예를 들어 시클로펜틸CH₂이다. 시클로알킬옥시는 예를 들어 시클로프로필옥시, 시클로펜틸옥시 또는 시클로헥실옥시이다. 시클로알킬알콕시는 예를 들어, (시클로프로필)메톡시 또는 2-(시클로프로필)에톡시이다.
- [0048] 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 다른 비-방향족 고리에 임의로 융합되고 벤젠 고리에 임의로 융합된 비-방향족 4-원 내지 8-원의 고리이다. 헤테로시클릴은 예를 들어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이소인돌릴, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모모르폴리닐, 호모피페라지닐, 3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥틸, 8-아자바이시클로

[2.2.2]옥틸, 2-옥사-6-아자바이시클로[5.4.0]운데카-7,9,11-트리에닐, 7-옥사-10-아자바이시클로[4.4.0]데카-1,3,5-트리에닐, 6-티아-1,4-디아자바이시클로[3.3.0]옥타-4,7-디에닐, 테트라히드로피라닐, 아자바이시클로[3.2.1]옥틸, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,4-디아제피닐, 퀴누클리디닐, 9-옥사-2,8-디아자스피로[4.4]논-7-에닐, 1,2-디히드로퀴나졸리닐, 2,4,10-트리아자바이시클로[4.4.0]데카-1,3,5,8-테트라에닐 또는 2-옥사-5-아자-바이시클로[4.4.0]데카-7,9,11-트리에닐 또는 아제피닐, 호모피페라지닐, 1,4-옥사제피닐 또는 1-아자바이시클로[2.2.2]옥틸이다.

[0049] 히드록시알킬은 예를 들어 CH_2OH 이고, C_{1-6} 알콕시(C_{1-6})알킬은 예를 들어 CH_3OCH_2 이고, C_{1-6} 알콕시(C_{1-6})알콕시는 예를 들어 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 이다. 디알킬아미노알킬은 예를 들어 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ 또는 $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{NCH}_2$ 이다. 아미노(C_{1-4} 알킬)은 예를 들어 CH_2NH_2 이다. 아미노(C_{1-4} 알콕시)는 예를 들어 OCH_2NH_2 이다. C_{1-4} 알킬아미노(C_{1-4} 알콕시)는 예를 들어 $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{O}$ 이다.

[0050] 아릴은, 예를 들어, 페닐 또는 나프틸이다. 한 측면에서, 아릴은 페닐이다. 아릴(C_{1-4} 알킬)은 예를 들어, 벤질이다. 아릴(C_{1-4} 알콕시)는 예를 들어, 페닐메톡시이다. 아릴(C_{1-4} 알킬티오)는 예를 들어, 페닐 CH_2S 이다.

[0051] 헤테로아릴은 예를 들어, 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는, 하나 이상의 다른 고리 (이는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭일 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있음)에 임의로 융합된 방향족 5-원 또는 6-원의 고리, 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 S-옥사이드 또는 S-디옥사이드이다. 헤테로아릴은 예를 들면 푸릴, 티에닐 (티오펜일로도 공지됨), 피롤릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, [1,2,3]-티아디아졸릴, [1,2,4]-트리아졸릴, [1,2,3]-트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조[b]푸릴 (벤즈푸릴로도 공지됨), 4,5,6,7-테트라히드로벤즈푸릴, 벤조[b]티에닐 (벤즈티에닐 또는 벤즈티오펜일로도 공지됨), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3-벤즈트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 1,3-벤즈티아졸릴, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 티에노[3,2-b]피리딘-6-일, 1,2,3-벤즈옥사디아졸릴, 벤조[1,2,3]티아디아졸릴, 2,1,3-벤조티아디아졸릴, 벤조푸라잔 (2,1,3-벤즈옥사디아졸릴로도 공지됨), 퀴놀살리닐, 피라졸로피리딘 (예를 들면 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐 또는 피라졸로[1,5-a]피리디닐), 이미다조피리딘 (예를 들면 이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 이미다조[1,2-a]-5,6,7,8-테트라히드로피리디닐), 디히드로피리도[2,3-d]피리미딘 (예를 들면 1,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미디닐), 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 (예를 들면 [1,6]나프티리디닐, [1,7]나프티리디닐 또는 [1,8]나프티리디닐), 1,2,3-티아디아졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미디닐, 6,7-디히드로-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미디닐 또는 4,5,6,7-테트라히드로벤즈푸릴; 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 S-옥사이드 또는 S-디옥사이드이다.

[0052] 본 발명의 한 측면에서, 헤테로아릴은, 예를 들면 피롤릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]-트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀살리닐, 피라졸로피리딘 (예를 들면 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐 또는 피라졸로[1,5-a]피리디닐), 이미다조피리딘 (예를 들면 이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 이미다조[1,2-a]-5,6,7,8-테트라히드로피리디닐), 디히드로피리도[2,3-d]피리미딘 (예를 들면 1,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미디닐), 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 (예를 들면 [1,6]나프티리디닐, [1,7]나프티리디닐 또는 [1,8]나프티리디닐), 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐 또는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미디닐, 또는 그의 N-옥사이드이다.

[0053] NHC(O)헤테로아릴은 예를 들면 NHC(O)피리디닐이다. 헤테로아릴(C_{1-4} 알킬)은 예를 들면 피리디닐 CH_2 이다.

[0054] 임의로 치환된은 예를 들면 비치환된 잔기, 또는 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유하는 잔기이다.

[0055] 한 특별한 측면에서, 본 발명은 R^1 이 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0056] 또다른 측면에서, 본 발명은 R^1 이 NR^9R^{10} 인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0057] 여전히 또다른 측면에서, 본 발명은 R^7 이 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0058] 추가 측면에서, 본 발명은 R^9 가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

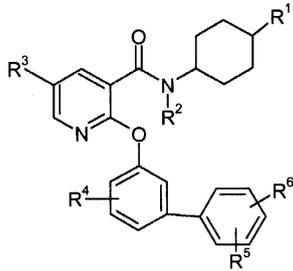
[0059] 더욱 추가 측면에서, 본 발명은 R^8 이 아릴 또는 헤테로아릴 (상기 기재된 바와 같이 임의로 치환됨), 또는

NR^{24, 25}로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0060] 또다른 측면에서, 본 발명은 R¹⁰이 아릴 또는 헤테로아릴 (이 중 하나는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환됨)로 치환된 C₁₋₆ 알킬 (예를 들면 C₁ 알킬)인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0061] 본 발명의 여전히 또다른 측면에서, 아릴은 예를 들면 페닐이다.
- [0062] 본 발명의 추가 측면에서, 헤테로아릴은 예를 들면 피라졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리디닐이다.
- [0063] 더욱 추가 측면에서, 아릴 및 헤테로아릴은 예를 들면 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, NR^{29, 30}, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆)알킬, 아미노(C₁₋₄ 알킬), 디(C₁₋₆)알킬아미노(C₁₋₆)알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 히드록실(C₁₋₆ 알콕시), 헤테로시클릴(C₁₋₆ 알콕시), C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆)알콕시, 아미노(C₁₋₄ 알콕시), C₁₋₄ 알킬아미노(C₁₋₄ 알콕시) (그 자체가 페닐로 임의로 치환됨) 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노(C₁₋₄ 알콕시)로 임의로 치환되고, 여기서 R²⁹ 및 R³⁰은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0064] 또다른 측면에서, 본 발명은 R²가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0065] 여전히 또다른 측면에서, 본 발명은 R³이 할로젠 (예를 들면 플루오로)인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0066] 추가 측면에서, 본 발명은 R⁴가 수소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0067] 더욱 추가 측면에서, 본 발명은 R⁵가 NR^{11, 12} 또는 헤테로시클릴 (그 자체가 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환됨)로 치환된 C₁₋₆ 알킬 (예를 들면 C₁ 알킬)이고, 여기서 R²⁹ 및 R³⁰은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0068] 본 발명의 또다른 측면에서, 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐 또는 호모피페라지닐이다.
- [0069] 더욱 추가 측면에서, 본 발명은 R⁵가 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐 또는 호모피페라지닐로 치환된, 메틸, 에틸 또는 프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0070] 더욱 추가 측면에서, 본 발명은 R⁵가 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐 또는 호모피페라지닐로 치환된 프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0071] 더욱 추가 측면에서, 본 발명은 R⁵가 3-(피페라진-1-일)프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0072] 본 발명의 여전히 또다른 측면에서, 헤테로시클릴은 C₁₋₆ 알킬 또는 NR^{46, 47}로 임의로 치환되고, 여기서 R⁴⁶ 및 R⁴⁷은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.
- [0073] 추가 측면에서, 본 발명은 R⁶이 수소, 히드록실 또는 C₁₋₄ 알콕시 (예컨대 메톡시)인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0074] 추가 측면에서, 본 발명은 R⁶이 수소, 히드록실, 또는 헤테로시클릴로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시 (예컨대 메톡시) 또는 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0075] 추가 측면에서, 본 발명은 R⁶이 히드록시, 또는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모모르폴리닐 또는 호모피페라지닐로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0076] 추가 측면에서, 본 발명은 R⁶이 모르폴리닐 또는 호모모르폴리닐로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I의 화합물

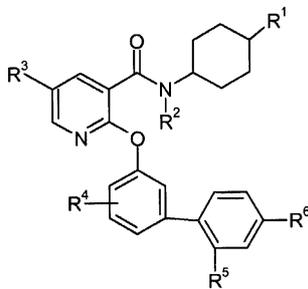
을 제공한다.

[0077] 더욱 추가 측면에서, 본 발명은 R⁵ 및 R⁶ 기를 보유하는 페닐 고리가 R⁴ 기를 보유하는 페닐의 메타 위치에 있는, 즉, 바로 아래 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.



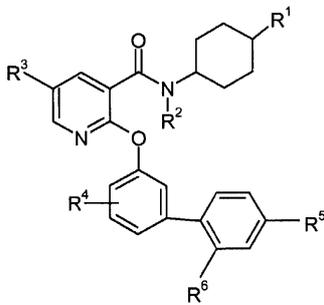
[0078]

[0079] 또다른 측면에서, 본 발명은 R⁶이 상기 정의된 바와 같으며 (예를 들면 히드록실 또는 메톡시, 예컨대 히드록실) 파라 위치에 있고, R⁵가 오르토 위치에 있는, 즉, 바로 아래 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.



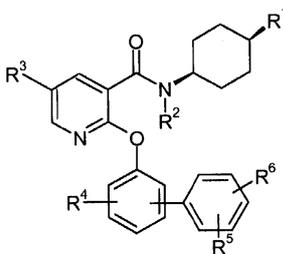
[0080]

[0081] 또다른 측면에서, 본 발명은 R⁶이 상기 정의된 바와 같으며 오르토 위치에 있고, R⁵가 파라 위치에 있는, 즉, 바로 아래 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.



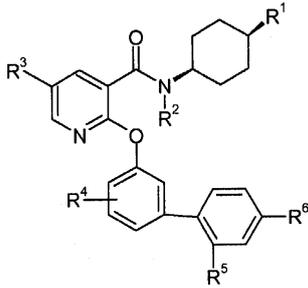
[0082]

[0083] 여전히 또다른 측면에서, 본 발명은 치환기가 화학식 I의 시클로헥실 고리 상에서 시스로 배치된, 즉, 바로 아래 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0084]

[0085] 추가 측면에서, 본 발명은 치환기가 바로 아래 도시된 바와 같이 배치된 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0086]

[0087]

본 발명의 화합물은 실시예에 기재된다. 실시예의 화합물 각각은 본 발명의 추가 측면이다. 다른 측면에서, 본 발명은 실시예의 각각의 개별 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또한, 실시예의 개별 화합물이 화학식 I의 화합물의 염인 경우, 본 발명은 추가로 각각의 화학식 I의 모 화합물, 또는 그의 상이한 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0088]

본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 방법을 적합화함으로써, 또는 실시예에 기재된 제조 방법을 사용하거나 적합화함으로써 하기 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0089]

추가 측면에서, 본 발명은 하기 나타난 임의의 방법 A, B, C, D 또는 E에 의해 화학식 I의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)의 제조 방법을 제공한다.

[0090]

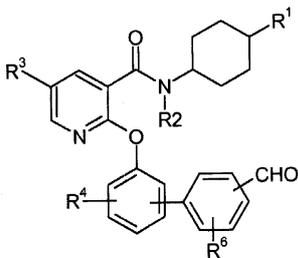
방법 A

[0091]

화학식 I의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, R⁵는 화학식 I에서 정의된 바와 같이 NR¹¹R¹² 또는 헤테로시클릴로 더 치환된 C₁ 알킬임)은 환원성 아미노화 조건하에, 예를 들면 적합한 산 촉매의 존재하에 적합한 용매 중에서 적합한 건조제의 존재 또는 부재하에 적합한 온도에서 적합한 환원제를 이용하여, 하기 화학식 II의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)과 적합한 아민의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0092]

<화학식 II>



[0093]

[0094]

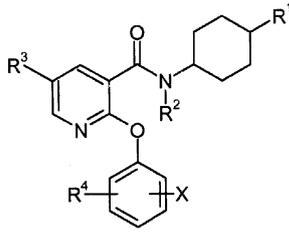
적합한 환원제의 예로는 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드가 있다. 바람직하게는 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드가 사용된다. 적합한 산 촉매의 예로는 카르복실산, 예컨대 아세트산, 에탄산 또는 프로판산이 있다. 바람직하게는 아세트산이 사용된다. 적합한 용매의 예로는 염소화 용매, 예컨대 DCM, 클로로포름, 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,4-디옥산, 글림 또는 디글림이 있다. 바람직하게는 DCM이 사용된다. 적합한 건조제의 예로는 분자체, 황산나트륨 또는 황산마그네슘이 있다. 바람직하게는 황산나트륨이 사용된다. 반응은 주위 온도 내지 환류 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는 주위 온도가 이용된다.

[0095]

화학식 II의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 교차 커플링 화학을 이용하여 하기 화학식 IX의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 브로마이드, 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)과 하기 화학식 X의 화합물 (식 중, R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0096]

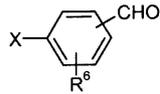
<화학식 IX>



[0097]

[0098]

<화학식 X>



[0099]

[0100]

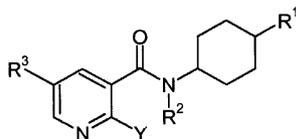
교차 커플링 반응 조건의 예로는 팔라듐 매개 교차 커플링 조건 (한 파트너는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이고, 다른 파트너는 보론산 또는 에스테르 유도체임), 또는 구리 촉매작용을 이용하는 울만형(Ullman) 커플링 조건 (두 파트너 모두 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 유도체임)이 있다. 적합한 팔라듐 매개 촉매, 리간드, 염, 염기 및 용매의 예로는 팔라듐 디-아세테이트 또는 비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 DCM 복합체 또는 팔라듐 테트라키스트리페닐 포스핀; 리간드로서 트리-시클로헥실포스핀, 또는 2,2'비스-디시클로헥실-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 디-t-부틸-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 트리-t-부틸포스핀; 염으로서 인산칼륨 (K₃PO₄) 또는 불화칼륨; 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물 또는 아세토니트릴이 있다.

[0101]

화학식 IX의 화합물 (식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드임)은 적합한 용매 중에서 염기 및 적합한 온도를 이용하여 하기 화학식 XI의 화합물 (식 중, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 적합한 이탈기, 예컨대 할로젠임)로부터 하기 화학식 XII의 화합물 (식 중, R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0102]

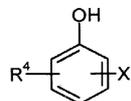
<화학식 XI>



[0103]

[0104]

<화학식 XII>



[0105]

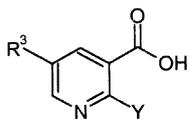
[0106]

적합한 용매의 예로는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리디논, 디메틸술폰사이드, 아세토니트릴, 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올 또는 부탄올이 있다. 적합한 염기의 예로는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이 있다. 온도는 주위 온도 내지 환류 온도이다. 바람직하게는 60 내지 70°C에서 용매로서 DMF, 염기로서 탄산세슘을 사용한다.

[0107]

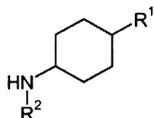
화학식 XI의 화합물 (식 중, R¹ 및 R² 및 R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 적합한 이탈기, 예컨대 할로젠임)은 적합한 용매 중에서 적합한 온도에서 적합한 커플링제를 이용하여 하기 화학식 XIII의 화합물 (식 중, R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 이탈기, 예컨대 할로젠임)로부터 하기 화학식 XIV의 화합물 (식 중, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0108] <화학식 XIII>



[0109]

[0110] <화학식 XIV>

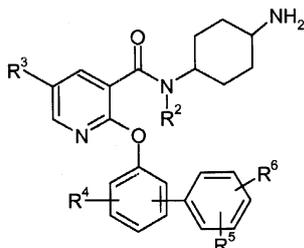


[0111]

[0112] 적합한 커플링제의 예로는 임의로 과량의 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 HATU, PYBOP®, PyBrOP®, DCCI, CDI가 있다. 적합한 용매의 예로는 염소화 용매, 예컨대 DCM, 클로로포름, 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,4-디옥산, 글림 또는 디글림 또는 알킬니트릴, 예컨대 아세토니트릴 또는 부티로니트릴이 있다. 바람직하게는 HATU는 아세토니트릴 중에서 염기로서 과량의 N-에틸디이소프로필아민을 사용하여 주위 온도에서 이용된다.

[0113] **방법 B**

[0114] <화학식 III>



[0115]

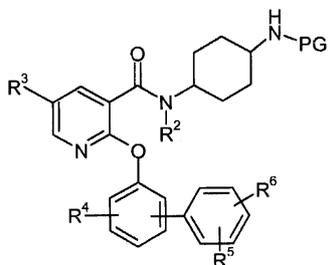
[0116] 화학식 I의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은, 화학식 III의 화합물 (식 중, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)을, 적합한 커플링제를 사용하여 적합한 아실화제, 예컨대 산 클로라이드, 또는 적합한 카복실산과 반응시켜 R¹이 NR⁷C(O)R⁸인 화합물을 획득하거나, 또는 적합한 술포닐 클로라이드와 반응시켜 R¹이 NR⁷S(O)₂R⁸인 화합물을 획득하거나, 또는 적합한 환원성 아미노화 조건하에서 적합한 알데히드와 반응시켜 R¹이 NR⁹R¹⁰인 화합물을 획득함으로써 제조된다.

[0117] 적합한 커플링제의 예로는 임의로 과량의 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 HATU, PYBOP®, PyBrOP®, DCCI, CDI가 있다. 적합한 용매의 예로는 염소화 용매, 예컨대 DCM, 클로로포름, 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,4-디옥산, 글림 또는 디글림 또는 알킬니트릴, 예컨대 아세토니트릴 또는 부티로니트릴이 있다. 바람직하게는 HATU는 아세토니트릴 중에서 염기로서 과량의 N-에틸디이소프로필아민을 사용하여 주위 온도에서 이용된다.

[0118] 적합한 환원성 아미노화 조건의 예로는 적합한 산 촉매의 존재하에 적합한 용매 중에서 적합한 건조제의 존재 또는 부재하에 적합한 온도에서 적합한 환원제를 사용하는 것이 있다. 적합한 환원제의 예로는 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드가 있다. 바람직하게는 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드가 사용된다. 적합한 산 촉매의 예로는 카복실산, 예컨대 아세트산, 에탄산 또는 프로판산이 있다. 바람직하게는 아세트산이 사용된다. 적합한 용매의 예로는 염소화 용매, 예컨대 DCM, 클로로포름, 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,4-디옥산, 글림 또는 디글림 또는 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올 또는 부탄올이 있다. 바람직하게는 DCM이 사용된다. 적합한 건조제의 예로는 분자체, 황산나트륨 또는 황산마그네슘이 있다. 바람직하게는 황산나트륨이 사용된다. 반응은 주위 온도 내지 환류 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는 주위 온도가 이용된다.

[0119] 화학식 III의 화합물 (식 중, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 하기 화학식 XV의 화합물 (식 중, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, PG는 적합한 보호기임)로부터 제조될 수 있다. 적합한 보호기의 예로는 tert-부톡시카르보닐, 트리플루오로아세트아미드 또는 벤질옥시카르보닐이 있다. 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐이 사용된다.

[0120] <화학식 XV>

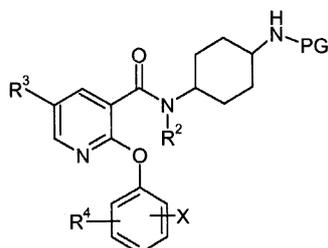


[0121]

[0122] 적합한 탈보호 조건이 이용된다. 예를 들면 tert-부톡시카르보닐 보호기의 경우, 적합한 산성 탈보호 반응 조건, 예컨대 용매, 예컨대 DCM 또는 테트라히드로푸란의 존재 또는 부재하에서 염산 또는 TFA가 사용된다.

[0123] 화학식 XV의 화합물 (식 중, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 하기 화학식 XVII의 화합물 (식 중, R^2 , R^3 , R^4 는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)로부터 교차 커플링 화학을 이용하여 화학식 V의 화합물 (식 중, R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0124] <화학식 XVII>



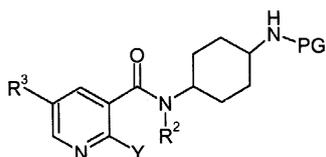
[0125]

[0126] 교차 커플링 반응 조건의 예로는 팔라듐 매개 교차 커플링 조건 (한 파트너는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이고, 다른 파트너는 보론산 또는 에스테르 유도체임), 또는 구리 촉매작용을 이용하는 올만형 커플링 조건 (두 파트너 모두 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 유도체임)이 있다. 적합한 팔라듐 매개 촉매, 리간드, 염, 염기 및 용매의 예로는 팔라듐 디-아세테이트 또는 비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 또는 팔라듐 테트라키스트리페닐 포스핀; 리간드로서 트리-시클로헥실포스핀, 또는 2,2'-비스-디시클로헥실-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 디-t-부틸-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 트리-t-부틸포스핀; 염으로서 인산칼륨 (K_3PO_4) 또는 불화칼륨; 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물 또는 아세토니트릴이 있다.

[0127] 대안적으로, 화학식 XV의 화합물 (식 중, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 하기 화학식 XVI의 화합물 (식 중, R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 이탈기, 예컨대 할로젠임)로부터 적합한 용매 중에서 염기 및 적합한 온도를 이용하여 화학식 VI의 화합물 (식 중, R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예로는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리디논, 디메틸술폭사이드, 아세토니트릴, 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올 또는 부탄올이 있다. 적합한 염기의 예로는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이 있다. 온도는 주위 온도 내지 환류 온도의 범위이다.

[0128]

<화학식 XVI>



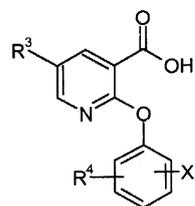
[0129]

[0130]

화학식 XVII의 화합물 (식 중, R², R³, R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드임)은 하기 화학식 XVIII의 화합물 (식 중, R³ 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드임)로부터 적합한 용매 중에서 적합한 온도에서 적합한 커플링제를 이용하여 하기 화학식 XIX의 화합물 (식 중, R²는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, PG는 적합한 보호기임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0131]

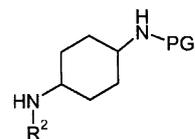
<화학식 XVIII>



[0132]

[0133]

<화학식 XIX>



[0134]

[0135]

적합한 커플링제의 예로는 임의로 과량의 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 HATU, PYBOP®, PyBrOP®, DCCI, CDI가 있다. 적합한 용매의 예로는 염소화 용매, 예컨대 DCM, 클로로포름, 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,4-디옥산, 글림 또는 디글림 또는 알킬니트릴, 예컨대 아세토니트릴 또는 부티로니트릴이 있다. 바람직하게는 HATU는 아세토니트릴 중에서 염기로서 과량의 N-에틸디이소프로필아민을 사용하여 주위 온도에서 이용된다. 적합한 보호기의 예로는 tert-부톡시카르보닐, 트리플루오로아세트아미드 또는 벤질옥시카르보닐이 있다. 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐이 사용된다.

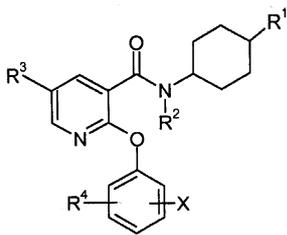
[0136]

화학식 XVIII의 화합물 (식 중, R³ 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)은 화학식 XIII의 화합물 (식 중, R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 이탈기, 예컨대 할로젠임)로부터 적합한 용매 중에서 염기 및 적합한 온도를 이용하여 화학식 XIX의 화합물과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예로는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리디논, 디메틸술폰사이드, 아세토니트릴, 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올 또는 부탄올이 있다. 적합한 염기의 예로는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이 있다. 온도는 주위 온도 내지 환류 온도의 범위이다. 바람직하게는 60 내지 70°C에서 용매로서 DMF, 염기로서 탄산세슘을 사용한다.

[0137]

방법 C

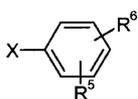
[0138] <화학식 IV>



[0139]

[0140] 화학식 I의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 화학식 IV의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)로부터 적합한 교차 커플링 반응 조건하에 하기 화학식 V의 화합물 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 또는 보론산/에스테르 유도체임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0141] <화학식 V>



[0142]

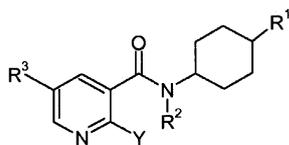
[0143] 교차 커플링 반응 조건의 예로는 팔라듐 매개 교차 커플링 조건 (한 파트너는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이고, 다른 파트너는 보론산 또는 에스테르 유도체임), 또는 구리 촉매작용을 이용하는 올만형 커플링 조건 (두 파트너 모두 클로라이드, 브로마이드, 또는 요오다이드 유도체임)이 있다. 적합한 팔라듐 매개 촉매, 리간드, 염, 염기 및 용매의 예로는 팔라듐 디-아세테이트 또는 비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 또는 팔라듐 테트라키스트리페닐 포스핀; 리간드로서 트리-시클로헥실포스핀, 또는 2,2'-비스-디시클로헥실-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 디-t-부틸-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 트리-t-부틸포스핀; 염으로서 인산칼륨 (K₃PO₄) 또는 불화칼륨; 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물 또는 아세트니트릴이 있다.

[0144] 화학식 IV의 화합물 (식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드임)은 화학식 VI의 화합물 (식 중, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 이탈기, 예컨대 할로젠임)로부터 적합한 용매 중에서 염기 및 적합한 온도를 이용하여 화학식 XII의 화합물 (식 중, R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예로는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리디논, 디메틸술폰사이드, 아세트니트릴, 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올 또는 부탄올이 있다. 적합한 염기의 예로는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이 있다. 온도는 주위 온도 내지 환류 온도의 범위이다.

[0145] **방법 D**

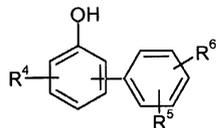
[0146] 화학식 I의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 하기 화학식 VI의 화합물 (식 중, R¹, R², 및 R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, Y는 적합한 이탈기, 예컨대 할로젠임)로부터 적합한 용매 중에서 염기 및 적합한 온도를 이용하여 하기 화학식 VI의 화합물 (식 중, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예로는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리디논, 디메틸술폰사이드, 아세트니트릴, 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올 또는 부탄올이 있다. 적합한 염기의 예로는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이 있다. 온도는 주위 온도 내지 환류 온도의 범위이다.

[0147] <화학식 VI>



[0148]

[0149] <화학식 VI>



[0150]

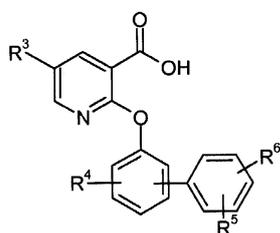
[0151] 화학식 VI의 화합물 (식 중, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 화학식 XII의 화합물 (식 중, R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)로부터 적합한 교차 커플링 반응 조건하에 화학식 X의 화합물 (식 중, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X는 브로마이드, 요오다이드 또는 보론산/에스테르 유도체임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0152] 교차 커플링 반응 조건의 예로는 팔라듐 매개 교차 커플링 조건 (한 파트너는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이고, 다른 파트너는 보론산 또는 에스테르 유도체임), 또는 구리 촉매작용을 이용하는 울만형 커플링 조건 (두 파트너 모두 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 유도체임)이 있다. 적합한 팔라듐 매개 촉매, 리간드, 염, 염기 및 용매의 예로는 팔라듐 디-아세테이트 또는 비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 또는 팔라듐 테트라키스트리페닐 포스핀; 리간드로서 트리-시클로헥실포스핀, 또는 2,2'-비스-디시클로헥실-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 디-t-부틸-포스피노-1,1'-바이페닐 또는 트리-t-부틸포스핀; 염으로서 인산칼륨 (K₃PO₄) 또는 불화칼륨; 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 물 또는 아세트니트릴이 있다.

[0153] **방법 E**

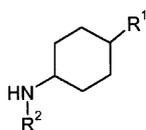
[0154] 화학식 I의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)은 하기 화학식 VII의 화합물 (식 중, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)로부터 적합한 커플링제 및 용매 및 온도를 이용하여 하기 화학식 VIII의 화합물 (식 중, R¹ 및 R²는 화학식 I에서 정의된 바와 같음)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0155] <화학식 VII>



[0156]

[0157] <화학식 VIII>



[0158]

[0159] 적합한 커플링제의 예로는 임의로 과량의 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 HATU, PYBOP®, PyBrOP®, DCCI, CDI가 있다. 적합한 용매의 예로는 염소화 용매, 예컨대 DCM, 클로로포름, 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디에틸에테르,

1,4-디옥산, 글림 또는 디글림 또는 알킬니트릴, 예컨대 아세토니트릴 또는 부티로니트릴이 있다. 바람직하게는 HATU는 아세토니트릴 중에서 염기로서 과량의 N-에틸디이소프로필아민을 사용하여 주위 온도에서 이용된다.

[0160] 상기 임의의 방법 A 내지 E에서, 방향족 할라이드, 예컨대 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드는 비활성 용매, 예컨대 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에서 저온에서 할로겐-리튬 교환을 이용하거나 n-부틸리튬, 또는 sec-부틸리튬 또는 tert-부틸리튬을 이용하고, 트리-알킬-보레이트, 예컨대 트리메틸보레이트로 켄칭 시킴으로써 보론산/에스테르 유도체로 용이하게 전환될 수 있음을 주목해야 한다. 대안적으로, 방향족 할라이드, 예컨대 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드의 보론산/에스테르 유도체로의 전환은 바람직하게는 팔라듐 촉매 및 디옥사보롤란, 예컨대 4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)을 이용하여 수행한다. 예를 들면, 팔라듐 촉매로서 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체, 및 디옥사보롤란으로서 4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)을 용매로서 디메틸술폰사이드 중에서 탄산칼륨의 존재하에 80°C에서 사용한다. 보론산 에스테르 유도체는 표준 산 또는 염기 가수분해 조건을 이용하여 주위 온도 내지 환류 온도에서 유기 용매의 존재 또는 부재하에 수성 조건하에서 보론산 유도체로 전환시킬 수 있다.

[0161] 다양한 중간체, 특히 화학식 V, VIII, X, XII, XIII, XIV 또는 XIX의 화합물 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식에서 정의된 바와 같고, PG는 적합한 보호기이고, X 및 Y는 할로젠임)의 제조는 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 널리 공지되어 있거나, 또는 문헌에 공지된 방법을 이용하거나 문헌에 기재된 방법의 통상적인 적용에 의해 제조될 수 있다.

[0162] 상기 공정에서, 산 기 또는 히드록시 또는 다른 잠재적 반응성 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있거나 필수적일 수 있다. 적합한 보호기, 및 이러한 기를 부가하고 제거하는 방법의 세부사항은 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene 및 Wuts]에서 확인될 수 있다.

[0163] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0164] 여전히 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 제공한다.

[0165] 화학식 I의 화합물은 제약으로서, 특히 PDE4 수용체 활성의 조절제로서의 활성을 가지며, 염증성 질환, 천식 또는 COPD의 치료에서 사용될 수 있다.

[0166] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 질환 상태의 예는 다음과 같다:

[0167] 1. 호흡관: 기도의 폐쇄성 질환, 예를 들어 천식, 예컨대 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 운동-유발된 천식, 약물-유발된 천식 (아스피린 및 NSAID-유도된 천식 포함) 및 먼지-유발된 천식 (간헐성 및 지속성 천식 및 모든 중증도의 천식 포함), 및 기타 원인의 기도 과민반응; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD); 기관지염, 예컨대 감염성 및 호산구성 기관지염; 기종; 기관지확장증; 낭성 섬유증; 유육종; 농부 폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 폐 섬유증, 예컨대 잠재성 섬유성 폐포염, 특발성 간질성 폐렴, 항-신생물 요법의 합병증으로 나타나는 섬유증, 및 만성 감염, 예컨대 결핵 및 아스페르길루스증, 및 기타 진균성 감염; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관의 혈관염성 및 혈전성 장애, 및 폐 고혈압; 진해 활성, 예컨대 기도의 염증성 및 분비성 상태와 관련된 만성 기침, 및 의원성 기침의 치료; 급성 및 만성 비염, 예컨대 약물성 비염 및 혈관운동성 비염; 다년성 및 계절성 알레르기성 비염, 예컨대 신경성 비염 (건조열); 비강 폴립증; 급성 바이러스 감염, 예컨대 통상적인 감기, 및 호흡기 합포체 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 또는 아데노바이러스에 의한 감염; 또는 호산구성 식도염;

[0168] 2. 골 및 관절: 골관절염/골관절증과 관련되거나 또는 이를 포함하는 관절염 (원발성 및 속발성 모두), 예를 들어 선천성 고관절 이형성증; 경추 및 요추 척추염, 및 요통 및 경부통; 골다공증; 류마티스성 관절염 및 스틸(Still) 질환; 혈청반응음성 척추관절증, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 미분화된 척추관절증; 패혈성 관절염 및 기타 감염-관련 관절증, 및 골 장애, 예를 들어 결핵, 예컨대 포츠(Potts) 질환 및 폰셋(Poncet) 증후군; 급성 및 만성 결정-유발된 활막염, 예컨대 요산염 통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환, 및 칼슘 아파타이트 관련 힘줄, 점액낭 및 활액 염증; 베체트(Behcet) 질환; 원발성 및 속발성 쇼그렌(Sjogren) 증후군; 전신성 경화증 및 제한성 경피증; 전신성 홍반성 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 및 미분화된 결합 조직 질환; 염증성 근증, 예컨대 피부근염 및 다발성 근염; 류마티스성 다발성 근육통; 소아 관절염, 예컨대 특발성 염증성 관절염 (관절 분포 및 관련 증후군에 상관없음), 및 류마티스열 및 그의 전신 합병증; 혈관염, 예컨대 거대 세포 동맥염, 타카야스(Takayasu) 동맥염, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 결절성 다발동맥염, 미세 다발동맥염, 및 바이러스 감염, 과민성 반응, 한성글로불린 및 파라프로테인과 관련된 혈관염; 요통; 가족

성 지중해열, 머클-웰즈(Muckle-Wells) 증후군, 및 가족성 아일랜드 열, 키쿠치(Kikuchi) 질환; 약물-유발된 관절통, 건염 및 근증;

- [0169] 3. 손상 [예를 들면 스포츠 손상] 또는 질환으로 인한 근골격 장애의 동통 및 결합 조직 리모델링: 관절염 (예를 들면, 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍 또는 결정성 관절병증), 다른 관절 질환 (예컨대, 추간판 변성 또는 측두하악 관절 변성), 골 리모델링 질환 (예컨대 골다공증, 파제트(Paget) 질환 또는 골괴사), 다발연골염, 피부경화증, 혼합 결합 조직 장애, 척추관절증 또는 치주 질환 (예컨대 치주염);
- [0170] 4. 피부: 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 기타 습진성 피부병, 및 지연형 과민성 반응; 식물성피부염 및 광선피부염; 지루성 피부염, 포진상 피부염, 편평태선, 위축성 경화 태선, 피저성 농피증, 피부 유육종, 원판상 홍반성 루푸스, 천포창, 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 독성 홍반, 피부 호산구증다증, 원형 탈모증, 남성형 탈모, 스위트(Sweet) 증후군, 웨버-크리스찬(Weber-Christian) 증후군, 대형 홍반; 봉와직염 (감염성 및 비-감염성 모두); 지방염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 기타 이형성 병소; 약물-유발된 장애, 예컨대 고정 약진;
- [0171] 5. 눈: 안검염; 결막염, 예컨대 다년성 및 춘계 알레르기성 결막염; 홍채염; 전포도막염 및 후포도막염; 맥락막염; 자가면역; 망막에 영향을 미치는 퇴행성 또는 염증성 장애; 안염, 예컨대 교감성 안염; 유육종; 감염, 예컨대 바이러스, 진균 및 박테리아 감염;
- [0172] 6. 위장관: 설염, 치은염, 치주염; 식도염, 예컨대 역류성 식도염; 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론(Crohn) 질환, 대장염, 예컨대 궤양성 대장염, 직장염, 항문 소양증; 셀리악 질환, 과민성 대장 증후군, 및 장에서 먼 곳에 영향을 미칠 수 있는 음식물-관련 알레르기 (예를 들어, 편두통, 비염 또는 습진);
- [0173] 7. 복부: 간염, 예컨대 자가면역 간염, 알코올성 간염 및 바이러스성 간염; 간의 섬유증 및 경변증; 담낭염; 췌장염 (급성 및 만성 둘다);
- [0174] 8. 비뇨생식기: 신장염, 예를 들어 간질성 신장염 및 사구체신염; 신장 증후군; 방광염, 예를 들어 급성 및 만성 (간질성) 방광염 및 허너(Hunner) 궤양; 급성 및 만성 요도염, 전립선염, 부고환염, 난소염 및 난관염; 음문 질염; 페로니(Peyronie) 질환; 발기 부전 (남성 및 여성);
- [0175] 9. 동종이식 거부반응: 예를 들어, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막 이식 후의 또는 수혈 후의 급성 및 만성 동종이식 거부반응; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환;
- [0176] 10. CNS: 알츠하이머(Alzheimer) 질환 및 기타 치매 장애, 예컨대 CJD 및 nvCJD; 아밀로이드증; 다발성 경화증 및 기타 탈수초성 증후군; 뇌 아테롬성 동맥경화증 및 혈관염; 측두 동맥염; 중증 근무력증; 급성 및 만성 동통 (중추 또는 말초 기원에 상관없이 급성, 간헐성 또는 지속성 동통), 예컨대 내장통, 두통, 편두통, 삼차 신경통, 비전형적 안면통, 관절통 및 골 동통, 압 및 종양 침윤으로 인한 동통, 신경병증 동통 증후군, 예컨대 당뇨병성, 포진후 및 HIV-관련 신경병증; 신경유육종증; 악성, 감염성 또는 자가면역 과정의 중추 및 말초 신경계 합병증;
- [0177] 11. 기타 자가면역 및 알레르기성 장애, 예컨대 하시모토(Hashimoto) 갑상선염, 그레이브스(Graves) 질환, 애디슨(Addison) 질환, 진성 당뇨병, 특발성 혈소판감소 자반병, 호산구성 근막염, 과다-IgE 증후군, 항-인지질 증후군;
- [0178] 12. 염증성 또는 면역학적 요소와 관련된 기타 장애, 예컨대 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 나병, 세자리 (Sezary) 증후군 및 방종양성 증후군;
- [0179] 13. 심혈관: 관상 및 말초 순환에 영향을 미치는 아테롬성 동맥경화증; 심막염; 심근염, 염증성 및 자가면역 심근증, 예컨대 심근성 유육종; 허혈성 재관류 손상; 심내막염, 관막염 및 대동맥염, 예를 들어 감염성 (예컨대 매독성); 혈관염; 정맥염 및 혈전증을 비롯한 근위 정맥 및 말초 정맥의 장애, 예컨대 심부 정맥 혈전증, 및 정맥류의 합병증;
- [0180] 14. 종양: 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 장 및 결장, 위, 피부 및 뇌 종양 등을 비롯한 통상적인 암, 및 골수 (백혈병 포함) 및 림프계 증식 계통에 영향을 미치는 악성 종양, 예컨대 호지킨(Hodgkin) 림프종 및 비-호지킨 림프종의 치료; 전이성 질환 및 종양 재발 및 방종양성 증후군의 예방 및 치료 포함; 또는
- [0181] 15. 위장관: 셀리악 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론 질환, 궤양성 대장염, 미세 대장염, 불확정성 대장염, 과민성 대장 장애, 과민성 대장 증후군, 비-염증성 설사, 및 장에서 먼 곳에 미치는 음식물-관

런 알레르기, 예를 들어 편두통, 비염 또는 습진.

- [0182] 본 발명의 추가 특징에 따라, PDE4 매개 질환 상태의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, PDE4 매개 질환 상태로 고통받거나 또는 그의 위험이 있는 포유동물, 예컨대 인간에서 상기 질환 상태를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0183] 본 발명은 또한 요법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0184] 또다른 측면에서, 본 발명은 요법에서 사용하기 위한 (예를 들어, PDE4 효소 활성의 조절을 위한) 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0185] 본 발명은 추가로 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 다음의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0186] 1. 호흡관: 기도의 폐쇄성 질환, 예를 들어 천식, 예컨대 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 운동-유발된 천식, 약물-유발된 천식 (아스피린 및 NSAID-유도된 천식 포함) 및 먼지-유발된 천식 (간헐성 및 지속성 천식 및 모든 중증도의 천식 포함), 및 기타 원인의 기도 과민반응; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD); 기관지염, 예컨대 감염성 및 호산구성 기관지염; 기증; 기관지확장증; 낭성 섬유증; 유육종; 농부 폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 폐 섬유증, 예컨대 잠재성 섬유성 폐포염, 특발성 간질성 폐렴, 항-신생물 요법의 합병증으로 나타나는 섬유증, 및 만성 감염, 예컨대 결핵 및 아스페르길루스증, 및 기타 진균성 감염; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관의 혈관염성 및 혈전성 장애, 및 폐 고혈압; 진해 활성화, 예컨대 기도의 염증성 및 분비성 상태와 관련된 만성 기침, 및 의원성 기침의 치료; 급성 및 만성 비염, 예컨대 약물성 비염 및 혈관운동성 비염; 다년성 및 계절성 알레르기성 비염, 예컨대 신경성 비염 (건초열); 비강 폴립증; 급성 바이러스 감염, 예컨대 통상적인 감기, 및 호흡기 합포체 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 또는 아데노바이러스에 의한 감염; 또는 호산구성 식도염;
- [0187] 2. 골 및 관절: 골관절염/골관절증과 관련되거나 또는 이를 포함하는 관절염 (원발성 및 속발성 모두), 예를 들어 선천성 고관절 이형성증; 경추 및 요추 척추염, 및 요통 및 경부통; 골다공증; 류마티스성 관절염 및 스틸 질환; 혈청반응음성 척추관절증, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 미분화된 척추관절증; 패혈성 관절염 및 기타 감염-관련 관절증, 및 골 장애, 예를 들어 결핵, 예컨대 포츠 질환 및 폰셋 증후군; 급성 및 만성 결정-유발된 활막염, 예컨대 요산염 통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환, 및 칼슘 아파타이트 관련 힘줄, 점액낭 및 활액 염증; 베체트 질환; 원발성 및 속발성 쇼그렌 증후군; 전신성 경화증 및 제한성 경피증; 전신성 홍반성 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 및 미분화된 결합 조직 질환; 염증성 근증, 예컨대 피부근염 및 다발성 근염; 류마티스성 다발성 근육통; 소아 관절염, 예컨대 특발성 염증성 관절염 (관절 분포 및 관련 증후군에 상관없음), 및 류마티스열 및 그의 전신 합병증; 혈관염, 예컨대 거대 세포 동맥염, 타카야스 동맥염, 치그-스트라우스 증후군, 결절성 다발동맥염, 미세 다발동맥염, 및 바이러스 감염, 과민성 반응, 한성 글로불린 및 파라프로테인과 관련된 혈관염; 요통; 가족성 지중해열, 머클-웰즈 증후군, 및 가족성 아일랜드 열, 키쿠치 질환; 약물-유발된 관절통, 건염 및 근증;
- [0188] 3. 손상 [예를 들면 스포츠 손상] 또는 질환으로 인한 근골격 장애의 동통 및 결합 조직 리모델링: 관절염 (예를 들면, 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍 또는 결정성 관절병증), 다른 관절 질환 (예컨대, 추간관 변성 또는 측두하악 관절 변성), 골 리모델링 질환 (예컨대 골다공증, 파제트 질환 또는 골괴사), 다발연골염, 피부경화증, 혼합 결합 조직 장애, 척추관절증 또는 치주 질환 (예컨대 치주염);
- [0189] 4. 피부: 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 기타 습진성 피부병, 및 지연형 과민성 반응; 식물성피부염 및 광선피부염; 지루성 피부염, 포진상 피부염, 편평태선, 위축성 경화 태선, 피저성 농피증, 피부 유육종, 원관상 홍반성 루푸스, 천포창, 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 독성 홍반, 피부 호산구증다증, 원형 탈모증, 남성형 탈모, 스위트 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 다형 홍반; 봉와직염 (감염성 및 비-감염성 모두); 지방층염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 기타 이형성 병소; 약물-유발된 장애, 예컨대 고정 약진;
- [0190] 5. 눈: 안검염; 결막염, 예컨대 다년성 및 춘계 알레르기성 결막염; 홍채염; 전포도막염 및 후포도막염; 맥락막염; 자가면역; 망막에 영향을 미치는 퇴행성 또는 염증성 장애; 안염, 예컨대 교감성 안염; 유육종; 감염, 예컨대 바이러스, 진균 및 박테리아 감염;
- [0191] 6. 위장관: 설염, 치은염, 치주염; 식도염, 예컨대 역류성 식도염; 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론 질환, 대장염, 예컨대 대양성 대장염, 직장염, 항문 소양증; 셀리악 질환, 과민성 대장 증후군, 및 장에서 먼 곳에 영

향을 미칠 수 있는 음식물-관련 알레르기 (예를 들어, 편두통, 비염 또는 습진);

- [0192] 7. 복부: 간염, 예컨대 자가면역 간염, 알코올성 간염 및 바이러스성 간염; 간의 섬유증 및 경변증; 담낭염; 췌장염 (급성 및 만성 둘다);
 - [0193] 8. 비뇨생식기: 신장염, 예를 들어 간질성 신장염 및 사구체신염; 신장 증후군; 방광염, 예를 들어 급성 및 만성 (간질성) 방광염 및 허니 케양; 급성 및 만성 요도염, 전립선염, 부고환염, 난소염 및 난관염; 음문질염; 페로니 질환; 발기 부전 (남성 및 여성);
 - [0194] 9. 동종이식 거부반응: 예를 들어, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막 이식 후의 또는 수혈 후의 급성 및 만성 동종이식 거부반응; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환;
 - [0195] 10. CNS: 알츠하이머 질환 및 기타 치매 장애, 예컨대 CJD 및 nvCJD; 아밀로이드증; 다발성 경화증 및 기타 탈수초성 증후군; 뇌 아테롬성 동맥경화증 및 혈관염; 측두 동맥염; 중증 근무력증; 급성 및 만성 동통 (중추 또는 말초 기원에 상관없이 급성, 간헐성 또는 지속성 동통), 예컨대 내장통, 두통, 편두통, 삼차 신경통, 비전형적 안면통, 관절통 및 골 통통, 암 및 종양 침윤으로 인한 동통, 신경병증 동통 증후군, 예컨대 당뇨병성, 포진 후 및 HIV-관련 신경병증; 신경유육종증; 악성, 감염성 또는 자가면역 과정의 중추 및 말초 신경계 합병증;
 - [0196] 11. 기타 자가면역 및 알레르기성 장애, 예컨대 하시모토 갑상선염, 그레이브스 질환, 에디슨 질환, 진성 당뇨병, 특발성 혈소판감소 자반병, 호산구성 근막염, 과다-IgE 증후군, 항-인지질 증후군;
 - [0197] 12. 염증성 또는 면역학적 요소와 관련된 기타 장애, 예컨대 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 나병, 세자리 증후군 및 방종양성 증후군;
 - [0198] 13. 심혈관: 관상 및 말초 순환에 영향을 미치는 아테롬성 동맥경화증; 심막염; 심근염, 염증성 및 자가면역 심근증, 예컨대 심근성 유육종; 허혈성 재관류 손상; 심내막염, 판막염 및 대동맥염, 예를 들어 감염성 (예컨대 매독성); 혈관염; 정맥염 및 혈전증을 비롯한 근위 정맥 및 말초 정맥의 장애, 예컨대 심부 정맥 혈전증, 및 정맥류의 합병증;
 - [0199] 14. 종양: 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 장 및 결장, 위, 피부 및 뇌 종양 등을 비롯한 통상적인 암, 및 골수 (백혈병 포함) 및 림프계 증식 계통에 영향을 미치는 악성 종양, 예컨대 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종의 치료; 전이성 질환 및 종양 재발 및 방종양성 증후군의 예방 및 치료 포함; 또는
 - [0200] 15. 위장관: 셀리악 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론 질환, 궤양성 대장염, 미세 대장염, 불확정성 대장염, 과민성 대장 장애, 과민성 대장 증후군, 비-염증성 설사, 및 장에서 먼 곳에 미치는 음식물-관련 알레르기, 예를 들어 편두통, 비염 또는 습진.
- [0201] 추가 측면에서, 본 발명은 천식 {예컨대, 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성 또는 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를 들어, 후기 천식 또는 기도 과민반응)} 또는 COPD의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0202] 다른 추가 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 COPD의 치료에 유용하다.
- [0203] 본 발명은 또한 천식 {예컨대, 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성 또는 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를 들어, 후기 천식 또는 기도 과민반응)} 또는 COPD의 치료에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0204] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 인간과 같은 포유동물의 치료에 사용하기 위해, 상기 성분은 통상적으로 표준 제약 지침에 따라 제약 조성물로서 제제화된다. 따라서, 본 발명의 또다른 한 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (활성 성분), 및 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 함유하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0205] 추가 측면에서, 본 발명은 활성 성분을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는, 상기 조성물의 제조 방법을 제공한다. 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 예를 들어 0.05 내지 99 중량% (중량 백분율), 예컨대 0.05 내지 80 중량%, 예를 들어 0.10 내지 70 중량%, 예컨대 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분 (모든 중량 백분율은 전체 조성물을 기준으로 함)을 포함할 것이다.
- [0206] 본 발명의 제약 조성물은 치료가 필요한 질환 상태에 대해 표준 방식으로, 예를 들어 국소 (예컨대 폐 및/또는 기도로, 또는 피부로), 흡입, 경구, 직장 또는 비경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 이러한 목적상, 본 발명의

화합물은 당업계에 알려진 수단에 의해 제제화될 수 있다. 본 발명의 적합한 제약 조성물은 단위 투여 형태로의 경구 투여에 적합한 것, 예를 들어 활성 성분 0.1 mg 내지 1 g을 함유하는 정제 또는 캡슐제이다.

[0207] 각 환자는 예를 들어, 0.001 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예를 들어 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg의 활성 성분의 투여량을 예를 들어 1일 1 내지 4회 처방받을 수 있다.

[0208] 추가로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제가 상기 열거된 상태 중 하나 이상의 치료를 위해 또다른 치료제(들)과 동시에 또는 순차적으로 투여되거나, 또는 이들과의 조합 제제로서 투여되는 조합 요법에 관한 것이다.

[0209] 특히, 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 건선 및 염증성 장 질환 (이에 한정되지는 않음)의 치료를 위해 본 발명의 화합물을 하기 열거된 작용제와 조합할 수 있다:

[0210] 비-스테로이드성 소염제 (이하, NSAID), 예컨대 비-선택적 시클로-옥시게나제 COX-1/COX-2 억제제 (국소 또는 전신 적용됨) (예를 들어, 피록시감, 디클로페낙, 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루르비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예컨대 메페남산, 인도메타신, 슐린당, 아자프로파존, 피라졸론, 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트, 예컨대 아스피린); 선택적 COX-2 억제제 (예컨대, 멜록시감, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 루마로콕시브, 파레콕시브 및 에토리콕시브); 시클로-옥시게나제 억제 산화질소 공여자 (CINOD); 글루코코르티코스테로이드 (국소, 경구, 근육내, 정맥내 또는 관절내 경로로 투여됨); 메토티렉세이트; 레플루노미드; 히드록시클로로퀸; d-페니실라민; 아우라노핀 또는 기타 비경구 또는 경구 금제제; 진통제; 디아세린; 관절내 요법제, 예컨대 히알루론산 유도체; 및 영양 보충제, 예컨대 글루코사민.

[0211] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 사이토킨, 또는 사이토킨 기능의 효능제 또는 길항제 (SOCS 시스템의 조절제와 같이 사이토킨 신호전달 경로에 작용하는 작용제 포함), 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-인터페론; 인슐린-유사 성장 인자 제I형 (IGF-1); 인터류킨 (IL), 예컨대 IL1 내지 IL17, 및 인터류킨 길항제 또는 억제제, 예컨대 아나킨라; 종양 괴사 인자 알파 (TNF- α 억제제, 예컨대 항-TNF 모노클로날 항체 (예컨대, 인플릭시맵, 아달리무맵 및 CDP-870) 및 TNF 수용체 길항제, 예컨대 이뮤노글로불린 분자 (예컨대, 에타너셉트) 및 저분자량 작용제, 예컨대 펜톡시필린의 조합물에 관한 것이다.

[0212] 추가로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 B-림프구를 표적화하는 모노클로날 항체 (예컨대, CD20 (리툭시맵), MRA-aIL16R) 및 T-림프구를 표적화하는 모노클로날 항체 (CTLA4-Ig, HuMax I1-15)의 조합물에 관한 것이다.

[0213] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 케모카인 수용체 기능의 조절제, 예컨대 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11 (C-C 부류의 경우); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5 (C-X-C 부류의 경우) 및 CX₃CR1 (C-X₃-C 부류의 경우)의 길항제의 조합물에 관한 것이다.

[0214] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 즉 스트로멜리신, 콜라게나제 및 젤라티나제 뿐만이 아니라 아그레카나제; 예를 들어 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10) 및 스트로멜리신-3 (MMP-11) 및 MMP-9 및 MMP-12의 억제제 (독시사이클린과 같은 작용제 포함)의 조합물에 관한 것이다.

[0215] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제, 예컨대 질류톤; ABT-761; 펜류톤; 테폭살린; 애보트 (Abbott)-79175; 애보트-85761; N-(5-치환된)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀히드라존; 메톡시테트라히드로피란, 예컨대 제네카(Zeneca) ZD-2138; 화합물 SB-210661; 피리디널-치환된 2-시아노나프탈렌 화합물, 예컨대 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물, 예컨대 L-746,530; 또는 인돌 또는 퀴놀린 화합물, 예컨대 MK-591, MK-886 및 BAY x 1005의 조합물에 관한 것이다.

[0216] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 페노티아진-3-일, 예컨대 L-651,392; 아미디노 화합물, 예컨대 CGS-25019c; 벤족살아민, 예컨대 온타졸라스트; 벤젠카르복스이미다미드, 예컨대 BIIL 284/260; 및 자피르루카스트, 아브루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A) 및 BAYx7195와 같은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 류코트리엔 (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ 및 LTE₄에 대한 수용체 길항제의 조합물에 관한 것이다.

- [0217] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제, 예를 들어 메틸크산타닌, 예컨대 테오픈린 및 아미노필린; 선택적 PDE 동종효소 억제제, 예컨대 PDE4 억제제 (이소형 PDE4D의 억제제) 또는 PDE5 억제제의 조합물에 관한 것이다.
- [0218] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 히스타민 제1형 수용체 길항제, 예를 들어 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아크리바스틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 클로르페니라민, 프로메타진, 시클리진 또는 미졸라스틴 (경구, 국소 또는 비경구 적용됨)의 조합물에 관한 것이다.
- [0219] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 양성자 펌프 억제제 (예컨대 오메프라졸) 또는 위보호성 히스타민 제2형 수용체 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- [0220] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 히스타민 제4형 수용체의 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- [0221] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 알파-1/알파-2 아드레날린 수용체 효능제 혈관수축 교감신경흥분제, 예컨대 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로파놀아민, 에페드린, 슈도에페드린, 나과졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드, 트라마졸린 히드로클로라이드 또는 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드의 조합물에 관한 것이다.
- [0222] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 항콜린성 작용제, 예컨대 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제, 예컨대 아트로핀, 히오신, 글리코피롤레이트, 이프라트로퓴 브로마이드, 티오토로퓴 브로마이드, 옥시트로퓴 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀의 조합물에 관한 것이다.
- [0223] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 베타-아드레날린 수용체 효능제 (베타 수용체 아형 1-4 포함), 예컨대 이소프레날린, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비탈테롤 메실레이트, 인다카테롤 또는 피르부테롤, 또는 이들의 키랄 거울상이성질체의 조합물에 관한 것이다.
- [0224] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 크로몬, 예컨대 나트륨 크로모글리케이트 또는 네도크로밀 나트륨의 조합물에 관한 것이다.
- [0225] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 글루코코르티코이드, 예컨대 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부테소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트의 조합물에 관한 것이다.
- [0226] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 핵 호르몬 수용체, 예컨대 PPAR을 조절하는 작용제의 조합물에 관한 것이다.
- [0227] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 이뮤노글로불린 (Ig) 또는 Ig 제제, 또는 Ig 기능을 조절하는 길항제 또는 항체, 예컨대 항-IgE (예를 들어, 오말리주맵)의 조합물에 관한 것이다.
- [0228] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 또다른 전신 또는 국소-적용 소염제, 예컨대 탈리도미드 또는 그의 유도체, 레티노이드, 디트라놀 또는 칼시포트리올의 조합물에 관한 것이다.
- [0229] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 아미노살리실레이트 및 술파피리딘, 예컨대 술파살라진, 메살라진, 발살라지드 및 올살라진; 및 면역조절제, 예컨대 티오펜, 및 코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드의 조합물에 관한 것이다.
- [0230] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 항박테리아제, 예컨대 페니실린 유도체, 테트라사이클린, 마크롤리드, 베타-락탐, 플루오로퀴놀론, 메트로니다졸, 흡입용 아미노글리코시드; 항바이러스제, 예컨대 아시클로비르, 팜시클로비르, 발라시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 아만타딘, 리만타딘, 리바비린, 자나마비르 및 오셀타마비르; 프로테아제 억제제, 예컨대 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르; 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 디다노신, 라미부딘, 스타부딘, 잘시타빈 또는 지도부딘; 또는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 네비라핀 또는 에파비렌즈의 조합물에 관한 것이다.
- [0231] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 심혈관 작용제, 예컨대 칼슘 채널 차단제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신-2 수용체 길항제; 지질 저하제, 예컨대 스타틴 또는 피브레이트; 혈액 세포 형태 조절제, 예컨대 펜톡시필린; 혈전용해제 또는 항응고제,

예컨대 혈소판 응집 억제제의 조합물에 관한 것이다.

- [0232] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 CNS 작용제, 예를 들어 항우울제 (예컨대, 세르트랄린), 항-파킨슨병 약물 (예컨대, 데프레닐, L-도파, 로피니롤, 프라미펙솔, MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마르, A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 또는 뉴런성 산화질소 신타제의 억제제), 또는 항-알츠하이머 약물, 예컨대 도네페질, 리바스티그민, 타크린, COX-2 억제제, 프로펜도필린 또는 메트리포네이트의 조합물에 관한 것이다.
- [0233] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 급성 또는 만성 동통 치료용 작용제, 예컨대 증추-작용 또는 말초-작용 진통제 (예를 들어, 아편양제제 또는 그의 유도체), 카르바마제핀, 페니토인, 나트륨 발프로에이트, 아미트리프틸린 또는 다른 항-우울제, 파라세타몰 또는 비-스테로이드성 소염제의 조합물에 관한 것이다.
- [0234] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 비경구 또는 국소-적용되는 (흡입 포함) 국부 마취제, 예컨대 리그노카인 또는 그의 유도체의 조합물에 관한 것이다.
- [0235] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 항-골다공증 작용제, 예컨대 람록시펜과 같은 호르몬 작용제 또는 알렌드로네이트와 같은 비포스포네이트와 조합하여 사용될 수도 있다.
- [0236] 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물과, (i) 트립타제 억제제; (ii) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (iii) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (iv) IMPDH 억제제; (v) VLA-4 길항제를 비롯한 부차 분자 억제제; (vi) 카텝신; (vii) 키나제 억제제, 예컨대 티로신 키나제의 억제제 (예컨대 Btk, Itk, Jak3 또는 MAP의 억제제, 예를 들어 게피티닙 또는 이마티닙 메실레이트), 세린/트레오닌 키나제의 억제제 (예를 들어, MAP 키나제, 예컨대 p38, JNK, 단백질 키나제 A, B 또는 C, 또는 IKK의 억제제), 또는 세포 주기 조절에 관여하는 키나제 (예컨대 사이클린 의존성 키나제)의 억제제; (viii) 글루코스-6 포스페이트 데히드로게나제 억제제; (ix) 키닌-B₁- 또는 B₂-수용체 길항제; (x) 항-통풍제, 예를 들어 콜히친; (xi) 크산틴 옥시다제 억제제, 예를 들어 알로푸리놀; (xii) 요산배설제, 예를 들어 프로베네시드, 숄핀피라존 또는 벤즈브로마론; (xiii) 성장 호르몬 분비촉진제; (xiv) 형질전환 성장 인자 (TGFβ); (xv) 혈소판-유래의 성장 인자 (PDGF); (xvi) 섬유아세포 성장 인자, 예를 들어 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF); (xvii) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); (xviii) 캡사이신 크림; (xix) 타키키닌 NK₁- 또는 NK₃-수용체 길항제, 예컨대 NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 또는 D-4418; (xx) 엘라스타제 억제제, 예컨대 UT-77 또는 ZD-0892; (xxi) TNF-알파 전환 효소 억제제 (TACE); (xxii) 유도된 산화질소 신타제 (iNOS) 억제제; (xxiii) TH2 세포 상에서 발현되는 주화인자 수용체-상동성 분자 (예컨대 CRTH2 길항제); (xxiv) p38의 억제제; (xxv) 톨(Toll)-유사 수용체 (TLR)의 기능을 조절하는 작용제; (xxvi) P2X7과 같은 퓨린성 수용체의 활성을 조절하는 작용제; (xxvii) 전사 인자, 예컨대 NFκB, API 또는 STATS 활성화 억제제; 또는 (xxviii) 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 (GR-수용체) 효능제와의 조합물에 관한 것이다.
- [0237] 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 활성 성분, 및
- [0238] · β2 아드레날린성 수용체 효능제,
- [0239] · 케모카인 수용체 기능의 조절제,
- [0240] · 키나제 기능의 억제제,
- [0241] · 프로테아제 억제제,
- [0242] · 스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제,
- [0243] · 항콜린제, 및
- [0244] · 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제
- [0245] 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 활성 성분
- [0246] 을 조합하여 포함하는 제약 생성물을 제공한다.
- [0247] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물은, 예를 들어 제1 활성 성분 및 추가 활성 성분을 혼합물로 포함하는 제약 조성물일 수 있다. 다르게는, 상기 제약 생성물은, 예를 들어 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 이를 필요

로 하는 환자에게 투여하기에 적합한 개별 제약 제제로 제1 활성 성분 및 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 상기 실시양태의 제약 생성물은 특히 호흡기 질환, 예컨대 천식, COPD 또는 비염을 치료하는 데 사용된다.

[0248] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 β_2 -아드레날린성 수용체 효능제의 예로는 메타프로테롤롤, 이소프로테롤롤, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰 (예를 들어, 술피이트로서), 포르모테롤 (예를 들어, 푸마레이트로서), 살메테롤 (예를 들어, 크시나포에이트로서), 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 (예를 들어, 메실레이트로서), 피르부테롤 또는 인다카테롤을 들 수 있다. 상기 실시양태의 β_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 지속-작용성 β_2 -효능제, 예를 들어 살메테롤 (예를 들어, 크시나포에이트로서), 포르모테롤 (예를 들어, 푸마레이트로서), 밤부테롤 (예를 들어, 히드로클로라이드로서), 카르모테롤 (TA 2005, 2(1H)-퀴놀론, 8-히드록시-5-[1-히드록시-2-[[2-(4-메톡시-페닐)-1-메틸에틸]-아미노]에틸]-모노히드로클로라이드, [R-(R*,R*)]로서 화학적으로 식별되고, 또한 화학초록서비스(Chemical Abstract Service) 등록 번호 137888-11-0으로 식별되고, 미국 특허 제4,579,854호에 개시됨), 인다카테롤 (CAS 번호 312753-06-3; QAB-149), 폼아닐리드 유도체, 예를 들어 WO 2002/76933에 개시된 바와 같은 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(포르밀아미노)-4-히드록시페닐]-2-히드록시에틸)아미노]헥실]옥시)-부틸)-벤젠술폰아미드, 벤젠술폰아미드 유도체, 예를 들어 WO 2002/88167에 개시된 바와 같은 3-(4-[[6-((2R)-2-히드록시-2-[4-히드록시-3-(히드록시-메틸)페닐]에틸)아미노]-헥실]옥시)부틸)벤젠술폰아미드, WO 2003/042164 및 WO 2005/025555에 개시된 바와 같은 아릴 아닐린 수용체 효능제, WO 2004/032921 및 US 2005/222144에 개시된 바와 같은 인돌 유도체, 화합물 GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 및 GSK 678007을 들 수 있다.

[0249] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 케모카인 수용체 기능의 조절제의 예로는 CCR1 수용체 길항제를 들 수 있다.

[0250] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 키나제 기능의 억제제의 예로는 p38 키나제 억제제 및 IKK 억제제를 들 수 있다.

[0251] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 프로테아제 억제제의 예로는 호중구 엘라스타제의 억제제 또는 MMP12의 억제제를 들 수 있다.

[0252] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제의 예로는 부데소니드, 플루티카손 (예를 들어, 프로피오네이트 에스테르로서), 모메타손 (예를 들어, 푸로에이트 에스테르로서), 베클로메타손 (예를 들어, 17-프로피오네이트 또는 17,21-디프로피오네이트 에스테르로서), 시클레소니드, 로테프레드놀 (예를 들어, 에타보네이트로서), 에티프레드놀 (예를 들어, 디클로아세테이트로서), 트리암시놀론 (예를 들어, 아세토니드로서), 플루니솔리드, 조티카손, 플루목소니드, 로플레포니드, 부티소코르트 (예를 들어, 프로피오네이트 에스테르로서), 프레드니솔론, 프레드니손, 티프레단, 스테로이드 에스테르, 예를 들어 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티온산 S-플루오로메틸 에스테르, 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티온산 S-(2-옥소-테트라히드로-푸란-3S-일) 에스테르 및 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -히드록시-16 α -메틸-17 α -[(4-메틸-1,3-티아졸-5-카르보닐)옥시]-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티온산 S-플루오로메틸 에스테르, DE 4129535에 따른 스테로이드 에스테르, WO 2002/00679, WO 2005/041980에 따른 스테로이드, 또는 스테로이드 GSK 870086, GSK 685698 및 GSK 799943을 들 수 있다.

[0253] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 항콜린제의 예로는, 예를 들어 무스카린 수용체 길항제 (예를 들어, M1, M2 또는 M3 길항제, 예컨대 M3 길항제), 예를 들어 이프로트로피움 (예컨대, 브로마이드로서), 티오토트로피움 (예컨대, 브로마이드로서), 옥시트로피움 (예컨대, 브로마이드로서), 툴테로딘, 피렌제핀, 텔렌제핀, 글리코피로늄 브로마이드 (예컨대, R,R-글리코피로늄 브로마이드, 또는 R,S- 및 S,R-글리코피로늄 브로마이드의 혼합물); 메펜솔레이트 (예컨대, 브로마이드로서), 퀴누클리딘 유도체, 예컨대 US 2003/0055080에 개시된 바와 같은 3(R)-(2-히드록시-2,2-디티엔-2-일아세톡시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아-바이시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드, WO 2003/087096 및 WO 2005/115467 및 DE 10050995에 개시된 바와 같은 퀴누클리딘 유도체; 또는 GSK 656398 또는 GSK 961081을 들 수 있다.

[0254] 상기 실시양태에 따른 제약 생성물에서 사용될 수 있는 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제의 조절제의 예로는 WO2006/046916에 기재된 것들을 들 수 있다.

[0255] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 또한 기존의 암 치료용 치료제와 함께 사용될 수 있으며,

예를 들어 적합한 작용제에는 하기가 포함된다.

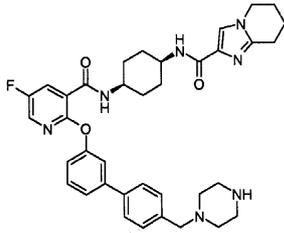
- [0256] (i) 종양 의학에서 사용되는 항증식성/항신생물성 약물 또는 이들의 조합물, 예컨대 알킬화제 (예를 들어, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판 또는 니트로소우레아); 항대사물질 (예를 들어, 항엽산제, 예컨대 5-플루오로우라실 또는 테가푸르와 같은 플루오로피리미딘, 라티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아, 겐시타빈 또는 파클리탁셀); 항종양 항생제 (예를 들어, 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 또는 미트라마이신); 항유사분열제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 또는 비노렐빈, 또는 탁소이드, 예컨대 탁솔 또는 탁소테르); 또는 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에피도도필로톡신, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 암사크린, 토포토텐 또는 캄프토텐신);
- [0257] (ii) 세포증식억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜 또는 요오독시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (예를 들어, 폴베스트란트), 항안드로겐 (예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 또는 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제 (예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 또는 부세렐린), 프로게스토겐 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 또는 엑세메스탄) 또는 5 α -리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테리드;
- [0258] (iii) 암 세포 침윤 억제제 (예를 들어, 마리마스타트와 같은 메탈로프로테이나제 억제제, 또는 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제);
- [0259] (iv) 성장 인자 기능의 억제제, 예를 들어 성장 인자 항체 (예를 들어, 항-erb b2 항체 트라스투주맙 또는 항-erb b1 항체 세툽시맙 [C225]), 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제, 표피 성장 인자 족의 억제제 (예를 들어, EGFR 족 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙, AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에를로티닙, OSI-774) 또는 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 혈소판-유래의 성장 인자 족의 억제제, 또는 간세포 성장 인자 족의 억제제;
- [0260] (v) 항혈관신생제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 영향을 억제하는 것 (예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙, WO 97/22596호, WO 97/30035호, WO 97/32856호 또는 WO 98/13354호에 개시되어 있는 화합물), 또는 또다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능의 억제제 또는 안지오스타틴);
- [0261] (vi) 혈관 손상제, 예컨대 콤프레타스타틴 A4, 또는 WO 99/02166호, WO 00/40529호, WO 00/41669호, WO 01/92224호, WO 02/04434호 또는 WO 02/08213호에 개시되어 있는 화합물;
- [0262] (vii) 안티센스 요법에 사용되는 작용제, 예를 들어 상기 열거된 표적 중 하나에 대한 작용제, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;
- [0263] (viii) 유전자 요법 접근법, 예를 들어 변종 p53 또는 변종 BRCA1 또는 BRCA2와 같은 변종 유전자를 대체하는 접근법, GDEPT (유전자-지정 효소 전구약물 요법) 접근법, 예컨대 시토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 접근법, 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 내성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 내성 유전자 요법에 사용되는 작용제; 또는
- [0264] (ix) 면역치료 접근법, 예를 들어 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체의 및 생체내 접근법, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 사이토킨을 사용한 형질감염, T-세포 무반응을 감소시키는 접근법, 사이토킨-형질감염된 수지상 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토킨-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법, 및 항-이디오타입 항체를 사용하는 접근법에 사용되는 작용제.
- [0265] <실시예>
- [0266] 본 발명은 이제 하기 비제한적인 실시예에 의해 설명될 것이며, 달리 언급하지 않는 한 다음과 같다.
- [0267] (i) 주어진 경우, ¹H NMR 데이터가 인용되며, 내부 표준으로서 테트라메틸실란 (TMS)에 대해 백만분율 (ppm)로 제공된 주요 진단학적 양성자에 대한 델타 값의 형태이며, 달리 언급하지 않는 한 용매로서 과중수소 DMSO-d₆

(CD₃SOCD₃) 또는 CDCL₃를 사용하여 300MHz 또는 400MHz에서 측정하였다.

- [0268] (ii) 질량 스펙트럼 (MS)은 직접 노출 프로브를 이용하여 화학적 이온화 (CI) 방식으로 70 전자 볼트의 전자 에너지하에 작업하였다. 표시된 경우, 이온화는 전자분무 이온화 (ES), 또는 대기압 화학적 이온화 (APCI), 또는 ES 이온화와 APCI의 조합인 다중방식 이온화에 의해 수행하였다. m/z에 대한 값이 주어진 경우, 일반적으로 모 질량을 나타내는 이온들만이 보고되며, 이용된 질량 이온은 양성 또는 음성 질량 이온: [M]⁺, [M+H]⁺ 또는 [M-H]⁻이다.
- [0269] (iii) 실시예 및 방법의 표제 및 부제 화합물은 캠브릿지소프트 코퍼레이션(CambridgeSoft Corporation)으로부터 스트럭트=네임(Struct=Name) 9.0.7을 사용하여 명명하였다.
- [0270] (iv) 달리 명시하지 않는 한, 역상 HPLC는 시메트리(Symmetry™), 또는 엑스테라(Xterra™), 선파이어(Sunfire™), 엑스-브릿지(X-bridge™) 역상 실리카 컬럼을 이용하여 수행하였으며, 이들 모두 워터스 코퍼레이션(Waters Corp.)으로부터 입수가 가능하다.
- [0271] (v) 모든 표제 실시예는 달리 언급하지 않는 한 HPLC 후에 모노- 또는 비스-트리플루오로아세트산 염으로서 분리되었다.
- [0272] (v) 하기 약어가 사용되었다:

DMF	N,N-디메틸포름아미드
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
DCM	디클로로메탄
RT	실온
THF	테트라히드로푸란
TFA	트리플루오로아세트산
BOC	tert-부톡시카르보닐
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
D	일
H	시
Min	분
DMSO	디메틸술폭사이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EDCI	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
HOBt	1-히드록시벤조트리아졸 수화물

- [0273]
- [0274] (vi) 게미니(Gemini) 컬럼은 페노메넥스(Phenomenex, <http://www.phenomenex.com>)로부터 입수가 가능하다.
- [0275] 하기 실시예에서 출발 물질은 상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 공지된 출발 물질로부터 표준 방법에 의해 용이하게 제조된다.
- [0276] 실시예 1
- [0277] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(피페라진-1-일메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[0278]

[0279]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0280]

DMF 용매 (50 mL) 중 2-클로로-5-플루오로니코틴산 (4.5 g, 25.63 mmol), 탄산세슘 (16.70 g, 51.27 mmol) 및 3-요오도페놀 (5.64 g, 25.63 mmol)의 혼합물을 60°C에서 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발에 의해, 갈색 발포체 (7.5 g)를 수득하였다. 이 고체를 DMF (50 mL)에 용해시키고, 상기 용액에 DIPEA (13.43 mL, 76.90 mmol)에 이어 HATU (9.75 g, 25.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 tert-부틸 (1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바메이트 (5.49 g, 25.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 생성물을 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜, 부제 화합물을 얻은 담황색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.1 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, J= 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 6H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[M+H]⁺ = 500 (다중방식+)

[0281]

[0282]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드

[0283]

DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (2 g, 3.60 mmol)의 용액에 TFA (5.55 mL, 72.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 물에 녹이고, 0.88 수성 암모니아를 첨가하여 pH를 10으로 조정하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 1.3 g

[0284]

[M+H]⁺ = 456 (다중방식+)

[0285]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0286]

건조 DMF (10 mL) 중 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.183 g, 1.10 mmol)의 용액에 DIPEA (0.575 mL, 3.29 mmol)에 이어 HATU (0.418 g, 1.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물에 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (0.5 g, 1.10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하고, 물에 붓고, 조 생성물을 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.354 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J= 8.0, 3.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.64 (dt, J= 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J= 8.6 Hz, 3H), 2.85 (q, J= 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.73 (m, 11H).

[M+H]⁺ = 604 (다중방식+)

[0287]

[0288]

단계 (d) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(피페라진-1-일메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0289]

디아세톡시팔라듐 (8 mg, 0.04 mmol) 및 디시클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (30 mg, 0.07 mmol)의 혼합물을 건조 아세토니트릴 용매 (7 mL) 중에서 10 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 연속해서 물 (15 mL) 중 탄산칼륨 (151 mg, 1.09 mmol)의 용액, 이어서 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드 (220 mg, 0.36 mmol) 및

최종적으로 4-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)메틸)페닐보론산 (122 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 70°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 유기층을 EtOAc로 추출하고, 물로 잘 세척하였다. 유기물을 분리하고, 증발에 의해 건조시켰다. 잔류물을 TFA (7 mL)에 녹이고, 1 시간 동안 정치시켰다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-50% 구배를 이용하여 워터스 엑스-테라 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. 수율:130 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.39 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.70 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.06 (t, J= 10.6 Hz, 2H), 3.91 (d, J= 17.5 Hz, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.88 (t, J= 6.1 Hz, 6H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.79 - 1.63 (m, 1H).
[M+H]⁺ =652 (다중방식+)

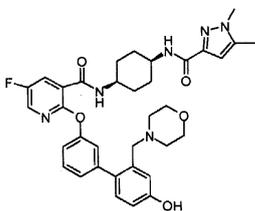
[0290]

실시예 2

[0291]

[0292]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[0293]

[0294]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드

[0295]

건조 DMF (10 mL) 중 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.123 g, 0.88 mmol)의 용액에 DIPEA (0.460 mL, 2.64 mmol)에 이어 HATU (0.334 g, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물에 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (0.400g, 0.88 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하고, 물에 붓고, 조 생성물을 여과에 의해 수집하고, 건조시키고, 정제없이 단계 (c)에서 사용하였다.

[0296]

[M+H]⁺ =577 (다중방식+)

[0297]

단계 (b) 4-히드록시-2-(모르폴리노메틸)페닐보론산

[0298]

모르폴린 (1.19 mL, 13.7 mmol)을 DCM (20 mL) 중 2-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (2.5 g, 12.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 20 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (2.90 g, 13.7 mmol)를 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올로 켄칭시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시키고, 메탄올에 용해시키고, 메탄올로 플러싱하는 SCX (50g) 컬럼 상에 로딩하였다. 메탄올성 암모니아로 용리시키고, 용리액을 농축시켜, 4-브로모-3-(모르폴리노메틸)페놀 (3 g, 11.02 mmol)을 수득하였고, 이를 -78°C로 냉각된 THF (60 mL)에 용해시키고, tert-부틸리튬 (19.45 mL, 33.07 mmol) (1.7M)을 적가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 15 분 동안 0°C로 가온시켰다. 이어서, 반응물을 -78°C로 냉각시키고, 트리이소프로필 보레이트 (7.63 mL, 33.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 수산화암모늄을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 상들을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 2.45 g

[0299]

MS: [M+H]⁺ =238 (다중방식+)

[0300]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0301]

아세토니트릴 (15.00 mL) 중 디시클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (28 mg, 0.07 mmol)의 용액에

팔라듐 (II) 아세테이트 (8 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액에 물 (5 mL) 중 탄산칼륨 (144 mg, 1.04 mmol)의 용액, 이어서 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (200 mg, 0.35 mmol) 및 4-히드록시-2-(모르폴리노메틸)페닐보론산 (82 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.2% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-테라 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 21 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.43 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 7.06 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.72 (d, J= 1.2 Hz, 4H), 3.49 - 3.22 (m, 4H), 2.24 (d, J= 12.9 Hz, 8H), 1.78 - 1.56 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ =643 (다중방식+)

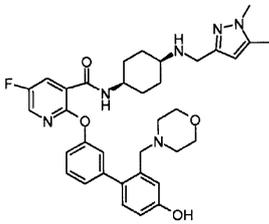
[0302]

실시예 3

[0303]

[0304]

N-((1s,4s)-4-((1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸아미노)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 트리플루오로아세테이트



[0305]

[0306]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0307]

아세토니트릴 (60.0 mL) 중 디시클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (0.177 g, 0.43 mmol)의 용액에 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.049 g, 0.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액에 물 (20 mL) 중 탄산칼륨 (0.896 g, 6.48 mmol)의 용액, 이어서 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.2 g) (실시예 1 단계 a로부터) 및 4-히드록시-2-(모르폴리노메틸)페닐보론산 (0.512 g, 2.16 mmol) (실시예 2 단계 b로부터)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.2% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-테라 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 490 mg

[0308]

MS: [M+H]⁺ =621 (다중방식+)

[0309]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드

[0310]

DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (478 mg, 0.77 mmol)의 용액에 TFA (3 mL, 38.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 에테르성 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시킨 다음, 상기 절차를 2회 더 반복하여, 상기 화합물을 HCl 염으로 전환시켰다. 이와 같이 하여, 베이지색 분말을 수득하였고, 단계 (c)에서 추가 정제없이 사용하였다. 수율: 550 mg

[0311]

MS: [M+H]⁺ = 521 (다중방식 +)

[0312]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-((1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸아미노)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 트리플루오로아세테이트

[0313]

DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 2HCl (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.047 mL, 0.34 mmol), 1,5-디메틸-1H-

피라졸-3-카르보알데히드 (21 mg, 0.17 mmol), 이어서 아세트산 (9.65 μ l, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 50 분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (71.4 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올/물에 첨가한 다음, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN, 엑스브릿지 컬럼)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 에테르로 연화처리하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 여과하고, 밤새 40°C에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 52 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J= 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 629 (다중방식+)

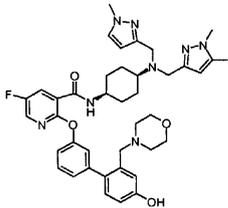
[0314]

[0315]

실시예 4

[0316]

N-((1s,4s)-4-(비스((1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 트리플루오로아세테이트



[0317]

[0318]

DCM (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 2HCl (250 mg, 0.42 mmol)의 용액/현탁액에 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보알데히드 (105 mg, 0.84 mmol), 트리에틸아민 (0.059 mL, 0.42 mmol), 이어서 아세트산 (0.024 mL, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (89 mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 에틸아세테이트에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 메탄올에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리하고, 여과하고, 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 120 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.45 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J= 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J= 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.16 - 3.06 (m, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 8H), 2.15 - 2.06 (m, 5H), 1.64 - 1.55 (m, 2H).

[M+H]⁺ = 737 (다중방식+)(계산치 = 737.3173)

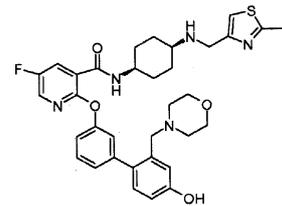
[0319]

[0320]

실시예 5

[0321]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)니코틴아미드



[0322]

[0323]

DCM (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 비스-트리플루오로아세테이트 (150 mg, 0.20 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, 2-메틸-1,3-티아졸-4-카르보알데히드 (25.5 mg, 0.20 mmol) 및 아세트산 (0.011 mL, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = NH₃(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 최소량의 아세트니트릴에 용해시킨 다음, 물을 이용하여 침전시켰다. 이어서, 이 현탁액을 증발시키고, 고체를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 32 mg

[0324]

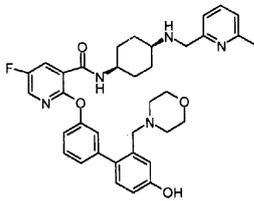
MS: [M+H]⁺=632.2 (계산치=632.2707) (다중방식+)

[0325]

실시예 6

[0326]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-((6-메틸피리딘-2-일)메틸아미노)시클로헥실)니코틴아미드



[0327]

[0328]

DCM (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 비스-트리플루오로아세테이트 (150 mg, 0.20 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, 6-메틸피리딘-2-카르복스알데히드 (24.27 mg, 0.20 mmol) 및 아세트산 (0.011 mL, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = NH₃(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 최소량의 아세트니트릴에 용해시킨 다음, 물을 이용하여 침전시켰다. 이어서, 현탁액을 증발시키고, 고체를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 31 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.46 (dt, J= 33.3, 7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J= 11.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 1.91 - 1.55 (m, 8H)

[0329]

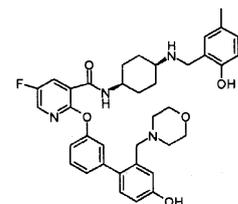
MS: [M+H]⁺=626.2 (계산치=626.3142) (다중방식+)

[0330]

실시예 7

[0331]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(2-히드록시-5-메틸벤질아미노)시클로헥실)니코틴아미드



[0332]

[0333]

DCM (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 비스-트리플루오로아세테이트 (150 mg, 0.20 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, 2-히드록시-5-메틸벤즈알데히드 (27.3 mg, 0.20 mmol) 및 아세트산 (0.011 mL,

0.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = NH₃(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 최소량의 아세트니트릴에 용해시킨 다음, 물을 첨가하여 침전시켰다. 현탁액을 증발시키고, 고체를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.47 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (t, J= 4.2 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.72 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 6H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺=641.2 (계산치=641.3139) (다중방식+)

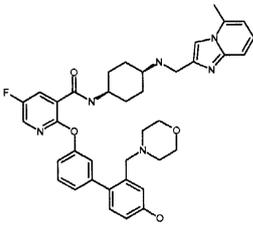
[0334]

[0335]

실시예 8

[0336]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-((5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메틸아미노)시클로헥실)니코틴아미드



[0337]

[0338]

DCM (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 비스-트리플루오로아세트레이트 (150 mg, 0.20 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르보알데히드 (32.1 mg, 0.20 mmol) 및 아세트산 (0.011 mL, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = NH₃(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 최소량의 아세트니트릴에 용해시킨 다음, 물을 이용하여 침전시켰다. 이어서, 이 현탁액을 증발시키고, 고체를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 62 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J= 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 4H), 1.88 - 1.69 (m, 6H), 1.62 - 1.52 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺=665.3 (계산치=665.3251) (다중방식+)

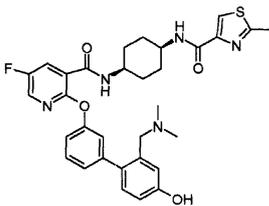
[0339]

[0340]

실시예 9

[0341]

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-(디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0342]

[0343]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴

아미도)시클로헥실카르바메이트

[0344] 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (0.202 g, 0.36 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 (0.294 g, 0.36 mmol)를 건조 디메틸술폭사이드 (12 mL) 중에서 10 분 동안 함께 교반한 다음, 아세트산칼륨 (2.121 g, 21.61 mmol), 디메틸술폭사이드 (24 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (4.00 g, 7.20 mmol)의 용액, 및 비스(피나콜라토)디보론 (2.432 g, 9.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 대략 4 시간 동안 정치시킨 다음, 물 (~20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 물 (3×10 mL)로 세척한 다음, 이소헥산 중 50 → 60% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤파니온(Combi-Flash Companion), 100g 스냅(SNAP))에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 크림색 발포체로서 수득하였다. 수율: 3.51 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 12H).

MS: [M+H]⁺=556 (다중방식+)

[0345]

[0346] 단계 (b) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0347] 팔라듐(II) 아세테이트 (0.092 g, 0.41 mmol) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-Phos) (0.336 g, 0.82 mmol)을 아세트니트릴 (20 mL) 중에서 15 분 동안 교반한 다음, 물 (40 mL) 중 탄산칼륨 (4.24 g, 30.68 mmol)의 용액, 이어서 2-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (2.467 g, 12.27 mmol), 및 아세트니트릴 (27 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (5.68 g, 10.23 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 8 시간 동안 가열한 다음, 밤새 정치시켰다. 아세트니트릴을 증발시키고, EtOAc를 수성 잔류물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 물질을 EtOAc (×8)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 맑은 현탁액이 남았다. 휘발성 물질을 증발시키고, 생성된 검을 아세톤에 부분 용해시켰다. 현탁액을 여과하여, 부제 화합물의 샘플 (3.646 g)을 회백색 분말로서 수득하였다. 여과물을 22 g의 실리카 상에 흡착시키고, 이소헥산 중 20 → 60% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤파니온, 바이오테이지(Biotage) 스냅 100 g 컬럼)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물의 추가 샘플 (0.797 g)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.443 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.59 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 8H), 1.36 (s, 9H).

MS: [M-H]⁻=548 (다중방식+)

[0348]

[0349] 단계 (c) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0350] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.2 g, 2.18 mmol)의 용액에 THF 중 2M 디메틸아민 용액 (5.46 mL, 10.92 mmol) 및 아세트산 (0.125 mL, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.926 g, 4.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq) 용액 (×2)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.2 g

[0351]

MS: [M+H]⁺=579 (다중방식+)

[0352] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루

오로니코틴아미드 비스 히드로클로라이드

[0353] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.2 g, 2.07 mmol)의 용액에 TFA (10 mL, 129.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 발포체를 수득하였다. 이어서, 상기 발포체를 DCM에 용해시키고, 에테르성 HCl (에테르 중 2M HCl 10 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 증발에 의해 건조시키고, 상기 절차를 2회 더 반복하여, 고체를 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리하고, 여과에 의해 단리하고, 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 850 mg

[0354] MS: [M+H]⁺=479 (다중방식+)

[0355] 단계 (e) N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

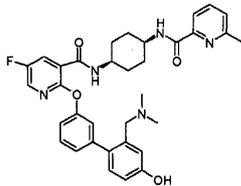
[0356] 아세토니트릴 (5 mL) 중 2-메틸-1,3-티아졸-4-카르복실산 (38.9 mg, 0.27 mmol)의 용액에 DIPEA (0.095 mL, 0.54 mmol) 및 HATU (103 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA (aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였고, 이를 건조시켰다. 수율: 105 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.97 - 1.83 (m, 6H), 1.71 - 1.62 (m, 2H).

[0357] MS: [M+H]⁺=604.2 (계산치=604.2394) (다중방식+)

[0358] 실시예 10

[0359] N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드



[0360]

[0361] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-메틸피롤린산 (37.3 mg, 0.27 mmol)의 용액에 DIPEA (0.095 mL, 0.54 mmol) 및 HATU (103 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA (aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였고, 이를 건조시켰다. 수율: 83 mg

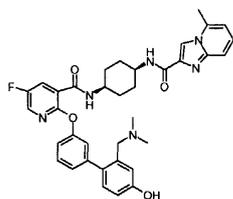
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.95 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J= 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

[0362] MS: [M+H]⁺=598.2 (계산치=598.2829) (다중방식+)

[0363] 실시예 11

[0364] N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥

실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0365]

[0366]

아세트니트릴 (5 mL) 중 5-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (47.9 mg, 0.27 mmol)의 용액에 DIPEA (0.095 mL, 0.54 mmol) 및 HATU (103 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA (aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였고, 이를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켰다. 수율: 32 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.24 - 7.09 (m, 5H), 7.01 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 1.94 - 1.79 (m, 8H)

MS: [M+H]⁺=651.2 (계산치=637.2938) (다중방식+)

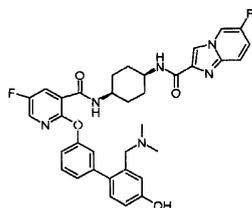
[0367]

[0368]

실시예 12

[0369]

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0370]

[0371]

아세트니트릴 (5 mL) 중 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산, HCl (58.9 mg, 0.27 mmol)의 용액에 DIPEA (0.142 mL, 0.82 mmol) 및 HATU (103 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA (aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였고, 이를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켰다. 수율: 102 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.25 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 10.0, 4.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J= 9.9, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 6.86 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 3H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 6H), 1.81 - 1.70 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=641.2 (계산치=641.2688) (다중방식+)

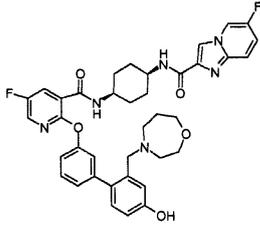
[0372]

[0373]

실시예 13

[0374]

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0375]

[0376]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0377]

호모모르폴린 히드로클로라이드 (0.445 g, 3.23 mmol), 무수 황산나트륨 (3.32 g, 23.35 mmol) 및 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.281 g, 2.33 mmol)를 DCM (15 mL)에 현탁시켰다. 아세트산 (0.14 mL, 2.45 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.988 g, 4.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물, 포화 탄산수소나트륨, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 메탄올에 용해시키고, 사전 세척한 10g SCX 카트리지에 로딩하였다. 중성 물질을 메탄올 (100 mL)을 통해 세척하였다. 생성물을 1N 메탄올성 암모니아 (50 mL)로 용리시키고, 용매를 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.92 g

[0378]

MS: [M+H]⁺=635 (다중방식+)

[0379]

단계 (b) 2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드

[0380]

tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.92 g, 1.45 mmol)를 DCM (3.5 mL)에 용해시키고, 얼음에서 냉각시켰다. 이어서, TFA (3.5 mL, 45.43 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 포화 탄산수소나트륨과 DCM 사이에서 분배시켰다. 유기층을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 부제 화합물 (0.500 g)을 백색 발포체로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 수성 물질을 철저히 재추출하여, 추가 0.232 g을 수득하였다. 수율: 0.732 g

[0381]

MS: [M+H]⁺=535 (다중방식+)

[0382]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

[0383]

HATU (0.089 g, 0.23 mmol) 및 N-에틸디이소프로필아민 (0.121 mL, 0.70 mmol)을 아세트니트릴 (4 mL) 중 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 히드로클로라이드 (0.051 g, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드 (0.125 g, 0.23 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 크림색 고체로서 수득하였다. 수율: 82 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (br s, 1H), 8.83 - 8.81 (m, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 1.95 - 1.66 (m, 10H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐

[0384]

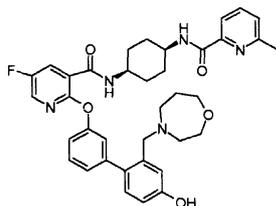
MS: [M+H]⁺=697.2 (계산치=697.295) (다중방식+)

[0385]

실시예 14

[0386]

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드



[0387]

[0388]

HATU (0.089 g, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 6-메틸피롤린산 (0.032 g, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드 (0.125 g, 0.23 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 얻은 황색 발포체로서 수득하였다. 수율: 109 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (br s, 1H), 8.40 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 6.90 (dd, J= 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 4H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 1.94 - 1.68 (m, 10H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=654.2 (계산치=654.3091) (다중방식+)

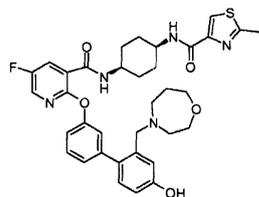
[0389]

실시예 15

[0390]

[0391]

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0392]

[0393]

HATU (0.089 g, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-메틸티아졸-4-카르복실산 (0.033 g, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드 (0.125 g, 0.23 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.134 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (br s, 1H), 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 6.92 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.96 - 1.64 (m, 10H). 나머지 양성자들은 물 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=660.2 (계산치=660.2656) (다중방식+)

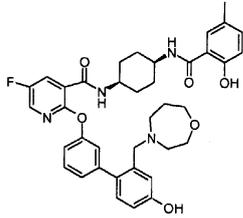
[0394]

[0395]

실시예 16

[0396]

2-(2'-((1,4-옥사제관-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(2-히드록시-5-메틸벤즈아미도)시클로헥실)니코틴아미드



[0397]

[0398]

HATU (0.089 g, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-히드록시-5-메틸벤조산 (0.036 g, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-(2'-((1,4-옥사제관-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로 니코틴아미드 (0.125 g, 0.23 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 산 (18 mg), DIPEA (0.04 mL) 및 HATU (45 mg)를 첨가하고, 반응물을 밤새 다시 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액 으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득 하였다. 수율: 16 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 6H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.02 - 2.78 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.94 - 1.68 (m, 10H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=669.2 (계산치=669.3088) (다중방식+)

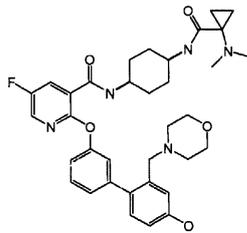
[0399]

실시예 17

[0400]

[0401]

N-((1s,4s)-4-(1-(디메틸아미노)시클로프로판카르복사아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[0402]

[0403]

N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 트리플루오로아세테이트 (250 mg, 0.33 mmol)를 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 스트라토스피어 (Stratosphere) PL-HCO3 MP SPE 카트리지를 (메탄올로 미리 상태조절하고, 추가의 메탄올 2 mL로 용리함)에 통과 시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴 (2 mL)에 녹이고, 교반하면서 실온에서 1-(디메틸아미노)시클로프로판카르복실산 (52 mg, 0.40 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드 (T3P, THF 중 1.57M) (0.277 mL, 0.43 mmol)로 처리하였다. 트리에틸아민 (0.279 mL, 2.00 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 2M 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 아세트니트릴에 녹이고, 여과하고, RPHPLC (ACE 5C8 컬럼, 0.2% aq TFA - 아세트니트릴, 80%-40% 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 아세트니트릴을 증발시키고, 잔류수를 동결 건조에 의해 제거하여, 표제 화합물을 흡습성 검으로서 수득하였다. 수율: 9 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + d6-DMSO) δ 8.30 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 6H), 6.98 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 6H), 2.61 - 2.57 (m, 4H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.33 - 1.16 (m, 4H).

다른 공명은 DMSO 및 물 신호에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=632.3 (계산치=632.3248) (다중방식+)

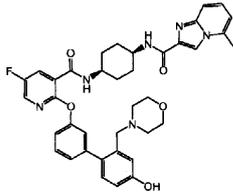
[0404]

실시예 18

[0405]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0406]



[0407]

아세트ونی트릴 (5 mL) 중 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (84 mg, 0.48 mmol)의 용액에 DIPEA (0.166 mL, 0.95 mmol) 및 HATU (181 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (283 mg, 0.48 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA (aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였고, 이를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켰다. 수율: 156 mg

[0408]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (dd, J= 2.9, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J= 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.64 (t, J= 4.2 Hz, 4H), 2.86 - 2.81 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=679.2 (계산치=679.3044) (다중방식+)

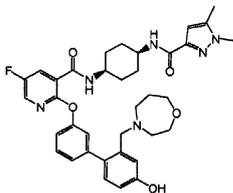
[0409]

실시예 19

[0410]

2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드

[0411]



[0412]

HATU (0.083 g, 0.22 mmol) 및 DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol)를 아세트ونی트릴 (4 mL) 중 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.030 g, 0.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트ونی트릴 (4 mL) 중 2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드 (0.116 g, 0.22 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트ونی트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 크림색 발포체로서 수득하였다. 수율: 120 mg

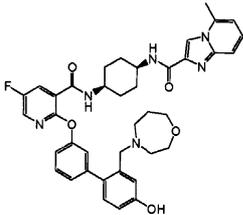
[0413]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 - 1.61 (m, 10H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=657.3 (계산치=657.32) (다중방식+)

실시예 20

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



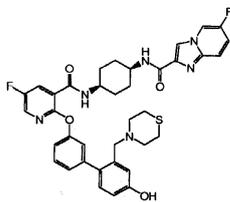
HATU (0.083 g, 0.22 mmol) 및 DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol)를 아세트ونی트릴 (4 mL) 중 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.038 g, 0.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트ونی트릴 (4 mL) 중 2-(2'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드 (0.116 g, 0.22 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트ونی트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 21 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 2H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.24 (dd, J= 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.92 (dd, J= 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.93 - 1.67 (m, 10H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=693.3 (계산치=693.32) (다중방식+)

실시예 21

6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.52 g, 0.95 mmol)의 용액에 티오모르폴린 (0.190 mL, 1.89 mmol) 및 아세트산 (0.054 mL, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.401 g, 1.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq) 용액 (×2)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였

다. 수율: 0.5 g

MS: [M+H]⁺=637.2 (계산치=637.286) (다중방식+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.55 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.66 (m, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0425]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.130 g, 0.21 mmol) 디히드로클로라이드

[0426]

DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실카르바메이트 (450 mg, 0.71 mmol)의 용액에 에테르 중 염화수소의 2.0M 용액 (5 mL, 10.00 mmol)을 첨가하였다. DCM (5 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반한 채 두었다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 470 mg

[0427]

MS: [M+H]⁺=537.3 (다중방식+)

[0428]

단계 (c) 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0429]

HATU (0.081 g, 0.21 mmol) 및 DIPEA (0.184 mL, 1.07 mmol)를 디히드로클로라이드 아세트니트릴 (4 mL) 중 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.046 g, 0.21 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.130 g, 0.21 mmol) 디히드로클로라이드에 이어 아세트니트릴 (6 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 880 수성 암모니아 (~3 mL)에 이어 충분한 메탄올을 첨가하여, 침전된 고체가 용액 (~2 mL)이 되었다. 혼합물을 4 시간 더 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기물을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 옅은 분홍색 고체로서 수득하였다. 수율: 73 mg

[0430]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 3H), 8.05 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 2.87 - 2.61 (m, 4H), 1.80 - 1.66 (m, 8H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=699.2 (계산치=699.2565) (다중방식+)

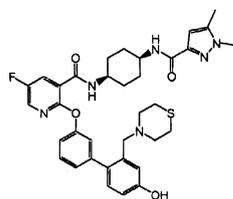
[0431]

실시예 22

[0432]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0433]



[0434]

HATU (0.062 g, 0.16 mmol) 및 DIPEA (0.114 mL, 0.66 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.023 g, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중

[0435]

N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.100 g, 0.16 mmol) 디히드로클로라이드의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 880 수성 암모니아 (~2 mL)에 이어 충분한 메탄올을 첨가하여, 침전된 고체가 용액 (~2 mL)이 되었다. 혼합물을 4 시간 더 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기물을 증발시켜, 조 생

성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 크림색 발포체로서 수득하였다. 수율: 63 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (br s, 1H), 8.33 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.87 - 2.61 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 8H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=659.2 (계산치=659.2816) (다중방식+)

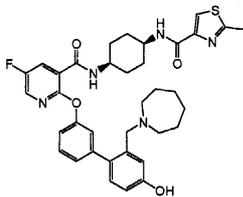
[0436]

실시예 23

[0437]

N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-(아제판-1-일메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0438]



[0439]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0440]

트리에틸아민 (4 mL, 28.78 mmol)을 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (1.655 g, 3.64 mmol) 및 2-메틸티아졸-4-카르복실산 (0.625 g, 4.36 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였고, 이 때 반응 혼합물이 균질해졌다. 이를 40 분 동안 교반하고, 그 동안 침전물이 형성되었고, 이어서 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P, THF 중 1.57M) (3.01 mL, 4.73 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물이 한 번 더 균질해졌고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, EtOAc에 재용해시킨 다음, 포화 탄산수소나트륨, 2M 염산, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 2.16 g

[0441]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.63 (dt, J= 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.96 - 1.77 (m, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=581 (다중방식+)

[0442]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0443]

1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (0.105 g, 0.19 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 (0.152 g, 0.19 mmol)를 건조 디메틸술폰사이드 (5 mL) 중에서 10 분 동안 함께 교반한 다음, 아세트산칼륨 (1.099 g, 11.20 mmol), 디메틸술폰사이드 (10.00 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (2.166 g, 3.73 mmol)의 용액, 및 비스(피나콜라토)디보론 (1.260 g, 4.96 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 17 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 둔 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (×5)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 이소헥산 중 50 → 100% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤페니온, 100g 바이오에이지 스냅 카트리지)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.09 g

[0444]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.9, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 6H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

[0445]

단계 (c) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0446]

팔라듐(II) 아세테이트 (0.017 g, 0.08 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-Phos) (0.062 g, 0.15 mmol)을 아세트ونی트릴 (4 mL) 중에서 15 분 동안 교반한 다음, 물 (8 mL) 중 탄산칼륨 (0.781 g, 5.65 mmol)의 용액에 이어, 2-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (0.454 g, 2.26 mmol), 및 아세트ونی트릴 (8 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (1.093 g, 1.88 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 10 시간 동안 가열한 다음, 2 일 동안 정치시켰다. 아세트ونی트릴을 증발시키고, EtOAc를 수성 잔류물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 물질을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 이를 이소헥산 중 20 → 90% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 컴패니온, 100 g 컬럼)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시키고, DCM과 공비혼합하여, 부제 화합물을 얻은 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.75 g

[0447]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 6H), 1.69 - 1.61 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=575 (다중방식+)

[0448]

단계 (d) N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-(아제판-1-일메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0449]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.130 g, 0.23 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.321 g, 2.26 mmol)을 DCM (5 mL) 중에서 20 분 동안 교반한 다음, 헥사메틸렌이민 (호모피페리딘) (0.031 mL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.072 g, 0.34 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 (2 mL)에 이어 DCM을 첨가하고, 유기물을 포화 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세트ونی트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 122 mg

[0450]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 4H), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 8H), 1.49 - 1.44 (m, 4H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=658.2 (계산치=658.2863) (다중방식+)

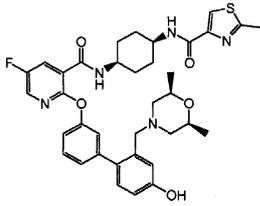
[0451]

실시예 24

[0452]

N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-(((2S, 6R)-2,6-디메틸모르폴리노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0453]



[0454]

[0455]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.130 g, 0.23 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.321 g, 2.26 mmol)을 DCM (5 mL) 중에서 20 분 동안 교반한 다음, 시스-2,6-디메틸모르폴린 (0.034 mL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.072 g, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 메탄올 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기물을 포화 탄산수소나트륨, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 54 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 8H), 1.01 - 0.96 (m, 6H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=674.2 (계산치=674.2812) (다중방식+)

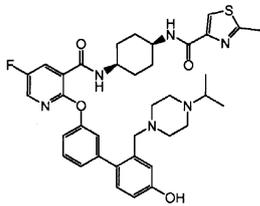
[0456]

[0457]

실시예 25

[0458]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0459]

[0460]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.130 g, 0.23 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.321 g, 2.26 mmol)을 DCM (5 mL) 중에서 20 분 동안 교반한 다음, 1-이소프로필피페라진 (0.035 g, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.072 g, 0.34 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 (~2 mL) 및 DCM을 첨가하고, 유기물을 포화 탄산수소나트륨, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 161 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.76 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.52 - 3.25 (m, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 8H), 1.19 (d, J= 6.7 Hz, 6H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=687.3 (계산치=687.3129) (다중방식+)

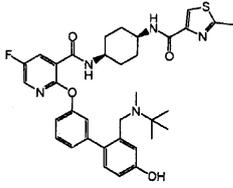
[0461]

[0462]

실시예 26

[0463]

N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-((tert-부틸(메틸)아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0464]

[0465]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.130 g, 0.23 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.321 g, 2.26 mmol)을 DCM (5 mL) 중에서 20 분 동안 교반한 다음, N-메틸-tert-부틸아민 (0.033 mL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.072 g, 0.34 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 N-메틸-tert-부틸아민 (0.033 mL, 0.27 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.321 g, 2.26 mmol)을 첨가하고, 2 시간 후 추가의 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.072 g, 0.34 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 메탄올 (~ 2 mL) 및 DCM을 첨가하고, 유기물을 포화 탄산수소나트륨, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.2% TFA의 75-25% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 53 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J= 7.0, 1H), 8.23 (d, J= 3.0, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 3.0, 8.0, 1H), 7.59 (d, J= 8.2, 1H), 7.52 (t, J= 7.9, 1H), 7.24 (dd, J= 1.7, 8.0, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (dd, J= 2.4, 8.4, 1H), 4.51 (d, J= 12.6, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (d, J= 4.9, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 8H), 1.19 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺=646.2 (계산치=646.2863) (다중방식+)

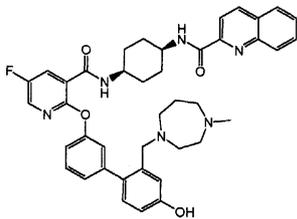
[0466]

[0467]

실시예 27

[0468]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴놀린-2-카르복스아미드



[0469]

[0470]

단계 (a) tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0471]

Tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (750 mg, 1.36 mmol) 및 1-메틸-1,4-디아제판 (0.255 mL, 2.05 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 실온에서 15분 동안 함께 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (868 mg, 4.09 mmol) 및 1 액적의 빙초산을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 물 (10 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고 증발시켜, 부제 화합물을 황갈색 발포체로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 수율: 760 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J= 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 9H), 2.34 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 9H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0472]

[0473]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드

[0474]

DCM 중 10% TFA 용액 (10 mL)을 25°C에서 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실카르바메이트 (750 mg, 1.16 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 추가의 TFA (2 mL)를 첨가하고, 계속해서 밤새 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 DCM에 재용해시키고, 용액을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척한 다음, 건조시켰다. 합한 수용액을 EtOAc로 추출한 다음, 수용액을 증발에 의해 건조시켰다. 고체 잔류물을 따뜻한 아세트니트릴로 철저히 연화처리하고, 이를 여과하고 증발시켰다. 끈적이는 발포체 잔류물을 따뜻한 이소프로판올에 용해시키고, 진한 HCl로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 제거하고, 여과물을 증발에 의해 건조시켰다. 더 진한 HCl을 첨가하고, 생성된 용액을 다시 철저히 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 550 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.85 - 11.03 (m, 2H), 8.48 - 8.23 (m, 5H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.79 - 2.94 (m, 10H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.08 - 1.58 (m, 10H).

다른峰명은 큰 물 신호에 의해 가려짐.

[0475]

[0476]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실)퀴놀린-2-카르복스아미드

[0477]

아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (110 mg, 0.18 mmol)의 현탁액에 실온에서 퀴놀린-2-카르복실산 (33.8 mg, 0.19 mmol) 및 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P, THF 중 1.57M) (0.141 mL, 0.22 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 20 분 후, 트리에틸아민 (0.247 mL, 1.77 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (5 mL)로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (2 mL)을 첨가하였다. 15 분 동안 교반한 후, 균질 용액을 농축시켜 유기 용매를 제거하고, 수성 잔류물을 DCM으로 철저히 추출하였다. 유기 용매를 증발시켜, 발포체를 수득하였고, 이를 아세트니트릴에 재용해시키고, 여과하고, 정제하였다 (RPHPLC ACE 5C8 컬럼, 80-40% 0.2% 수성 TFA-아세트니트릴). 생성물 함유 분획을 합하고, 증발에 의해 건조시켰다. 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 11 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 8H). 다른峰명은 DMSO 및 물 신호에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=703.3 (계산치=703.3408) (다중방식+)

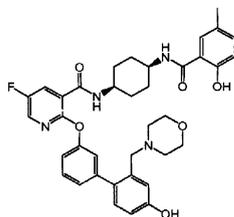
[0478]

[0479]

실시예 28

[0480]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(2-히드록시-5-메틸벤즈아미드)시클로헥실)니코틴아미드



[0481]

[0482]

THF (1 mL) 중 2-히드록시-5-메틸벤조산 (61.5 mg, 0.40 mmol)의 용액에 HOBt (61.9 mg, 0.40 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 디히드로클로라이드 (64.6 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 THF (1 mL) 및 N-메틸-2-피롤리돈 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-((모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 디히드로클로라이드 (200 mg, 0.34 mmol) 및 트리에틸아민 (0.188 mL, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 아세트니트릴로 희석하고, 역상 정제용 HPLC (용리액 =

TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 84 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 3H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.14 - 2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺=655.2 (계산치=655.2932) (다중방식+)

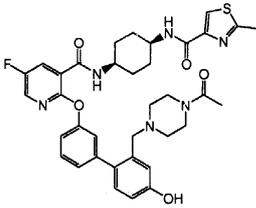
[0483]

실시예 29

[0484]

[0485]

N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0486]

[0487]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.109 g, 0.19 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.269 g, 1.90 mmol)을 DCM (5 mL) 중에서 20 분 동안 교반한 다음, 1-아세틸피페라진 (0.039 g, 0.30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.060 g, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반한 다음, 메탄올 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기물을 포화 탄산수소나트륨, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 111 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J= 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 6H), 6.90 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.58 (m, 8H).

나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=687.2 (계산치=687.2765) (다중방식+)

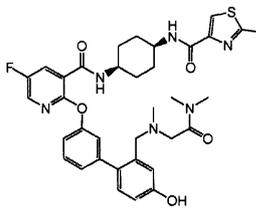
[0488]

실시예 30

[0489]

[0490]

N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-(((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0491]

[0492]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.109 g, 0.19 mmol) 및 무수 황산나트륨 (0.269 g, 1.90 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중에서 20 분 동안 교반한 다음, N,N-디메틸-2-(메틸아미노)아세트아미드 (0.026 g, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.060 g, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반한 다음, 메탄올 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기물을 포화 탄산수소나트륨, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을

용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제 용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율 103 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.2, 1H), 8.25 (d, J= 3.1, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J= 3.1, 7.9, 1H), 7.63 (d, J= 8.1, 1H), 7.49 (t, J= 8.1, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 5H), 6.91 (dd, J= 2.4, 8.4, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=675.2(계산치=675.2765)(다중방식+)

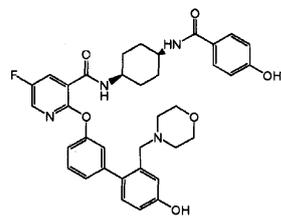
[0493]

실시예 31

[0494]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(4-히드록시벤즈아미도)시클로헥실)니코틴아미드

[0495]



[0496]

N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (150 mg, 0.25 mmol), 4-히드록시벤조산 (41.9 mg, 0.30 mmol), N1-((에틸이미노)메틸렌)-N3,N3-디메틸프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드 (53.3 mg, 0.28 mmol) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물 (46.4 mg, 0.30 mmol)을 아세트니트릴 (2.5 mL) 중에서 합하고, 교반한 다음, 트리에틸아민 (0.176 mL, 1.26 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM과 포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고 증발시켰다. 잔류물을 아세트니트릴에 재용해시키고, 여과하고 정제하였다 (RP-HPLC ACE 5C8 컬럼, 95-25% 0.2% 수성 TFA-아세트니트릴). 생성물 함유 분획을 합하고, (메탄올로 세척함으로써 전달하고), 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. 수율: 64 mg

[0497]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 - 9.86 (m, 2H), 9.82 - 9.65 (m, 1H), 8.34 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 4H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 1.87 - 1.57 (m, 8H). 다른 공명은 DMSO 및 물 신호에 의해 가려짐. NMR은 1몰의 메탄올의 존재를 나타냄

MS: [M+H]⁺=641.2(계산치=641.2775)(다중방식+)

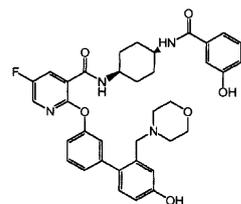
[0498]

실시예 32

[0499]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(3-히드록시벤즈아미도)시클로헥실)니코틴아미드

[0500]



[0501]

N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (150 mg, 0.25 mmol), 3-히드록시벤조산 (41.9 mg, 0.30 mmol), HOBT (46.4 mg, 0.30 mmol) 및 EDCI (53.3 mg, 0.28 mmol)를 아세트니트릴 (2.5 mL) 중에서 합하고, 교반하였다. 트리에틸아민

[0502]

(0.176 mL, 1.26 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 HOBt (46 mg) 및 EDCI (53 mg)를 첨가하고, 계속해서 밤새 교반하였다. 물 (1 mL)을 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, 증발에 의해 건조시켰다. 잔류물을 아세트니트릴에 재용해시키고, 여과하고 정제하였다 (RPHPLC ACE 5C8 컬럼, 95-25% 0.2% 수성 TFA-아세트니트릴). 생성물 함유 분획을 합하고, (메탄올로 세척함으로써 전달하고), 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 유리로서 수득하였다. 수율: 37 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 - 9.80 (m, 1H), 9.67 - 9.57 (m, 1H), 8.33 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 8H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.57 (m, 5H), 2.78 - 2.57 (m, 1H), 1.90 - 1.57 (m, 10H). 다른 공명은 DMSO 및 물 신호에 의해 가려짐. NMR은 1몰의 메탄올의 존재를 나타냄
MS: [M+H]⁺=641.2(계산치=641.2775)(다중방식+)

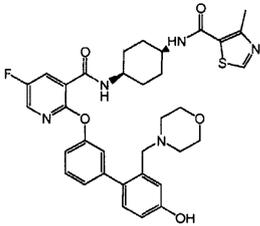
[0503]

[0504]

실시예 33

[0505]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-5-카르복사미드



[0506]

[0507]

N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (150 mg, 0.25 mmol)를 아세트니트릴 (2 mL) 중에서 현탁하고, 4-메틸티아졸-5-카르복실산 (43.4 mg, 0.30 mmol)으로 처리하였다. 잠시 동안 교반한 후, 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P, THF 중 1.57M) (0.241 mL, 0.38 mmol)에 이어 트리에틸아민 (0.281 mL, 2.02 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 추가의 T3P (0.24 mL) 및 트리에틸아민 (0.28 mL)을 첨가하고, 계속해서 밤새 교반하였다. 추가의 4-메틸티아졸-5-카르복실산 (43.4 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고, 주말에 걸쳐 계속 교반하였다. 추가의 4-메틸티아졸-5-카르복실산 (43.4 mg, 0.30 mmol), T3P (0.24 mL) 및 트리에틸아민 (0.28 mL)을 첨가하고, 계속해서 밤새 교반하였다. 추가의 티아졸 산 (215 mg), T3P (1.2 mL) 및 트리에틸아민 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 증발시키고, 유성 잔류물을 아세트니트릴에 녹이고, 여과하고 정제하였다 (RPHPLC ACE 5C8 컬럼, 95-25% 0.2% 수성 TFA-아세트니트릴). 생성물 함유 분획을 합하고, (메탄올로 세척함으로써 전달하고), 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 유리로서 수득하였다. 수율: 26 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.38 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.50 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.04 (m, 5H), 6.93 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 2H), 3.26 - 3.04 (m, 2H), 2.85 - 2.61 (m, 2H), 1.85 - 1.58 (m, 8H). 다른 공명은 DMSO 및 물 신호에 의해 가려짐.

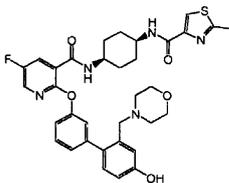
[0508]

[0509]

실시예 34

[0510]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0511]

[0512]

HATU (0.064 g, 0.17 mmol) 및 DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-메틸티아졸-4-카르복

실산 (0.024 g, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.100 g, 0.17 mmol) 및 DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 87 mg.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=646.2 (계산치=646.2499) (다중방식+)

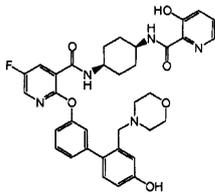
[0513]

실시예 35

[0514]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-3-히드록시피롤린아미드

[0515]



[0516]

EDCI (0.043 g, 0.22 mmol) 및 HOBt (0.037 g, 0.24 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.120 g, 0.20 mmol) 및 3-히드록시피롤린산 (0.034 g, 0.24 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.08 mmol)에 이어 추가의 아세트니트릴 (4 mL)을 천천히 첨가하여, 황색 용액을 수득하였다. 반응물을 실온에서 5 일 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 38 mg

[0517]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.45 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.49 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J= 1.0, 4.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 2.9, 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J= 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J= 1.4, 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 8H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=642.2 (계산치=642.2728) (다중방식+)

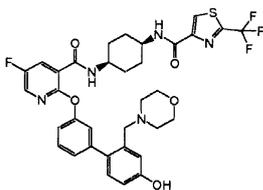
[0518]

실시예 36

[0519]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복스아미드

[0520]



[0521]

EDCI (0.036 g, 0.19 mmol) 및 HOBt (0.031 g, 0.20 mmol)를 아세트니트릴 (8 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클

[0522]

로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.100 g, 0.17 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복실산 (아틀란틱 리서치 케미컬즈 리미티드 (Atlantic Research Chemicals Ltd)) (0.040 g, 0.20 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.141 mL, 1.01 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 옅은 오렌지색 고체로서 수득하였다. 수율: 41 mg

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 4H), 6.90 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 8H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=700.2 (계산치=700.2217) (다중방식+)

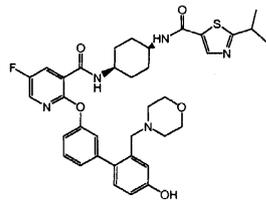
[0523]

실시예 37

[0524]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-이소프로필티아졸-5-카르복사미드

[0525]



[0526]

아세트니트릴 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (100 mg, 0.17 mmol) 및 2-이소프로필티아졸-5-카르복실산 (37.5 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드 (T3P, THF 중 1.57M) (0.215 mL, 0.34 mmol)를 첨가한 다음, 트리에틸아민 (0.234 mL, 1.68 mmol)을 도입하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 2-이소프로필티아졸-5-카르복실산 (37 mg), T3P (0.215 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL)을 첨가하고, 계속해서 밤새 교반하였다. 두번째 2-이소프로필티아졸-5-카르복실산 (37 mg), T3P (0.215 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL)을 추가로 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 증발시키고, 잔류물을 DCM에 녹이고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류하는 검 물질을 아세트니트릴에 용해시키고, 여과하고, RPHPLC (ACE 5C8 컬럼, 95-25% 0.2% 수성 TFA-아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 (메탄올로 함께 세척함), 증발시켜, 표제 화합물을 검으로서 수득하였다. 수율: 26 mg

[0527]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 2H), 8.23 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.03 (m, 5H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 4H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.87 - 1.58 (m, 8H), 1.32 (d, J= 6.9 Hz, 6H). 다른 피크는 DMSO 및 물 신호에 의해 가려짐. NMR은 물질이 1몰의 메탄올을 함유함을 나타냄.

MS: [M+H]⁺=674.2 (계산치=674.2812) (다중방식+)

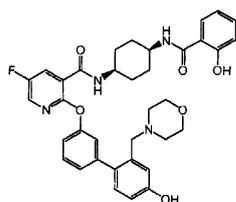
[0528]

실시예 38

[0529]

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(2-히드록시벤즈아미도)시클로헥실)니코틴아미드

[0530]



[0531]

[0532]

THF (1 mL) 중 2-히드록시벤조산 (27.9 mg, 0.20 mmol)의 용액에 HOBt (37.2 mg, 0.24 mmol) 및 EDCI (38.8 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 THF (1 mL) 및 N-메틸-2-피롤리돈 (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (120 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (0.113 mL, 0.81 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 mL의 물로 희석하고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였고, 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 58 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.43 (dd, J= 19.5, 6.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 4H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.33 (m, 6H), 1.83 - 1.65 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=641.2(계산치=641.2775)(다중방식+)

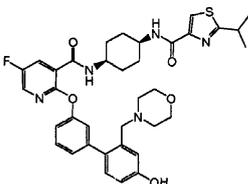
[0533]

실시예 39

[0534]

[0535]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-이소프로필티아졸-4-카르복사미드



[0536]

[0537]

HATU (0.064 g, 0.17 mmol) 및 DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 2-이소프로필티아졸-4-카르복실산 (켄브릿지 코퍼레이션(ChemBridge Corporation)) (0.029 g, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.100 g, 0.17 mmol) 및 DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 59 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 - 9.61 (m, 2H), 8.38 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 8.04 (dd, J= 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 8H), 1.34 (d, J= 6.8 Hz, 6H).

나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=674.2(계산치=674.2812)(다중방식+)

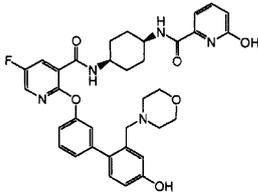
[0538]

실시예 40

[0539]

[0540]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-6-히드록시피롤리나미드



[0541]

[0542]

EDCI (0.039 g, 0.20 mmol) 및 HOBt (0.034 g, 0.22 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.110 g, 0.19 mmol) 및 6-히드록시피롤리딘산 (0.031 g, 0.22 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.129 mL, 0.93 mmol)에 이어 추가의 아세트니트릴 (4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반한 다음, 추가의 EDCI (40 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, HATU (0.070 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 880 암모니아를 첨가하고, 혼합물을 추가로 밤 동안 교반한 다음, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 13 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 5H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (dd, J= 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.51 (m, 5H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 8H).

나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=642.2 (계산치=642.2728)(다중방식+)

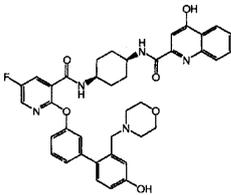
[0543]

[0544]

실시예 41

[0545]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-히드록시퀴놀린-2-카르복사미드



[0546]

[0547]

N-메틸-2-피롤리딘 (2 mL) 중 4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 수화물 (38.2 mg, 0.20 mmol)의 용액에 HOBt (37.2 mg, 0.24 mmol) 및 EDCI (38.8 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 N-메틸-2-피롤리딘 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드, 디히드로클로라이드 (120 mg, 0.20 mmol) 및 트리에틸아민 (0.113 mL, 0.81 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 분취량의 0.5 당량의 산, EDCI 및 HOBt를 취한 다음, 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 대략 1 mL의 물로 희석하고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였고, 에테르로 연화처리한 후, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 23 mg.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J= 7.0Hz, 1H), 8.23 (dd, J= 8.2Hz, 0.9Hz, 1H), 8.15 (d, J= 3.1Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.82 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.57 (t, J= 7.9Hz, 1H), 7.46 (t, J= 7.6Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 8.1Hz, 2.2Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.04 (d, J= 2.5Hz, 1H), 6.92 (dd, J= 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.57 (m, 4H), 3.22 - 2.78 (m, 4H), 1.99 - 1.76 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=692.2 (계산치=692.2884)(다중방식+)

[0548]

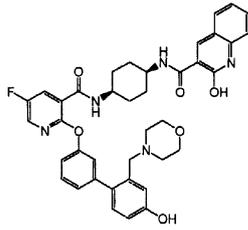
[0549]

실시예 42

[0550]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-

2-히드록시퀴놀린-3-카르복사아미드



[0551]

[0552]

EDCI (0.039 g, 0.20 mmol) 및 HOBt (0.034 g, 0.22 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.110 g, 0.19 mmol) 및 2-히드록시퀴놀린-3-카르복실산 (메이브릿지 케미컬 캄파니(Maybridge Chemical Company)) (0.042 g, 0.22 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.129 mL, 0.93 mmol)에 이어 추가의 아세트니트릴 (4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 일 동안 교반한 다음, 추가의 EDCI (40 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, HATU (0.070 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 880 암모니아를 첨가하고, 혼합물을 추가로 밤 동안 교반한 다음, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 59 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 9.99 - 9.86 (m, 2H), 9.69 - 9.56 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J= 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.01 (m, 5H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 1.80 (s, 8H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=692.2 (계산치=692.2884) (다중방식+)

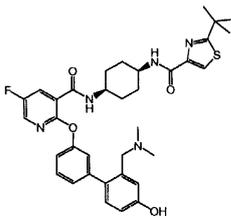
[0553]

실시예 43

[0554]

[0555]

2-tert-부틸-N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)티아졸-4-카르복사아미드



[0556]

[0557]

단계 (a) 2,2-디메틸프로판티오아미드

[0558]

인 (V) 황화물 (1.330 mL, 12.51 mmol)을 메틸 t-부틸 에테르 (100 mL) 중 피발아미드 (5 g, 49.43 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하고, 반응물을 주말에 걸쳐 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 황색 검 고체로서 수득하였다. 수율: 9.27 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 1.32 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺=118 (다중방식+)

[0559]

[0560]

단계 (b) 에틸 2-tert-부틸티아졸-4-카르복실레이트

[0561]

에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (6.20 mL, 49.40 mmol)를 매우 주의해서 에탄올 (60 mL) 중 2,2-디메틸프로판티오아미드 (5.79 g, 49.40 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, 용액을 환류하에 16 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 진공하에 증발시켰다. EtOAc:이소-헥산, 1:10으로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피 (바이오테이지, 100g)에 의해

정제하여, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 6.56 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (t, J = 6.3 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=214 (다중방식+)

[0562]

단계 (c) 2-tert-부틸티아졸-4-카르복실산

[0563]

수산화리튬 (2.8 g, 120.25 mmol)을 THF (100 mL) 및 물 (40 mL) 중 에틸 2-tert-부틸티아졸-4-카르복실레이트 (6.56 g, 30.76 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 16 시간 후, HCl (62.5 mL, 125 mmol)을 첨가하고, 용액을 대략 40 mL로 농축시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에서 분배시켰다. 수성층을 EtOAc (×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 회백색/황색 고체로서 수득하였다. 수율: 5.41 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 1.46 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺=186 (다중방식+)

[0565]

단계 (d) 2-tert-부틸-N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)티아졸-4-카르복스아미드

[0566]

아세트ونی트릴 (5 mL) 중 2-tert-부틸티아졸-4-카르복실산 (0.074 g, 0.40 mmol)의 용액에 DIPEA (0.138 mL, 0.79 mmol) 및 HATU (0.151 g, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.19 g, 0.40 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA (0.139 mL, 0.79 mmol)와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 암모니아 (1 mL)를 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL)을 첨가한 후, 조 반응물을 용리액으로서 아세트ونی트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 보풀성 고체로서 수득하였다. 수율 174 mg

[0567]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.23 - 7.03 (m, 6H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.50 (s, 6H), 1.71 (s, 8H), 1.39 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺=646(계산치=646) (다중방식+)

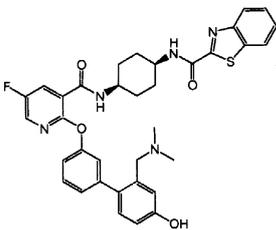
[0568]

실시예 44

[0569]

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)벤조[d]티아졸-2-카르복스아미드

[0570]



[0571]

아세트ونی트릴 (5 mL) 중 벤조[d]티아졸-2-카르복실산 (0.071 g, 0.40 mmol)의 용액에 DIPEA (0.138 mL, 0.79 mmol) 및 HATU (0.151 g, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, MeCN (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.19 g, 0.40 mmol)의 용액을 2 당량의 DIPEA (0.139 mL, 0.79 mmol)와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 추가 1 당량의 HATU (0.151 g, 0.40 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 더 교반하였다. 물 (1 mL)을 첨가한 다음, 조 반응물을 용리액으로서 아세트ونی트릴 중 수성 0.1% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 황색 보풀성 고체로서 수득하였다. 수율: 33 mg

[0572]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 8.51 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 3H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.61 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.44 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J= 8.8 Hz, 3H), 7.05 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.89 - 1.78 (m, 4H), 1.74 - 1.65 (m, 4H).

MS: [M+H]⁺=640.1 (계산치=640.2394) (다중방식+)

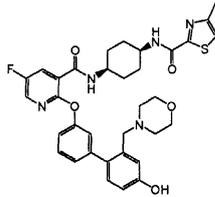
[0573]

실시예 45

[0574]

[0575]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드



[0576]

[0577]

에탄올 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (200 mg, 0.34 mmol), 에틸 4-메틸티아졸-2-카르복실레이트 (57.7 mg, 0.34 mmol) 및 트리에틸아민 (0.094 mL, 0.67 mmol)의 용액을 밀봉된 시험관에서 극초단파하에 24 시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = MeCN/NH₃(aq))에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시켜, 백색 고체를 수득하였고, 이를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시키고, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 23 mg

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=646.2 (계산치=646.2499) (다중방식+)

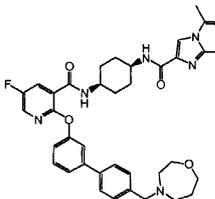
[0578]

실시예 46

[0579]

[0580]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[0581]

[0582]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0583]

아세트니트릴 (100 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (1.8 g, 3.66 mmol)의 현탁액에 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.645 g, 3.66 mmol) 및 트리에틸아민 (5.10 mL, 36.61 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민을 첨가한 후, 반응 혼합물이 균질 용액이 되었다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (2.448 mL, 3.84 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 EtOAc (750 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.8 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99 - 1.80 (m, 6H), 1.73 - 1.67 (m, 2H).

[0584]

[0585]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[0586]

팔라듐 아세테이트 (0.033 g, 0.15 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (0.120 g, 0.29 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (22.92 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (22.92 mL)에 용해된 탄산칼륨 (1.217 g, 8.80 mmol), 이어서 4-포르밀페닐보론산 (0.660 g, 4.40 mmol) 및 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (1.8 g, 2.93 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 발포체를 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.5 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.39 (ddd, *J* = 8.0, 3.3, 0.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 6.68 (dd, *J* = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 6H), 1.75 - 1.67 (m, 2H).

[0587]

[0588]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((1,4-옥사제관-4-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[0589]

DCM (3 mL) 중 호모모르폴린 히드록로라이드 (52.3 mg, 0.38 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.035 mL, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 40 분 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (81 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 93 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.36 - 3.19 (m, 14H), 2.75 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 8H).

[0590]

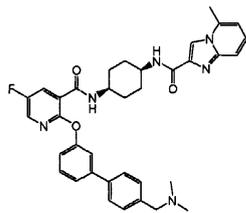
MS: [M+H]⁺=677.2 (계산치=677.3251) (다중방식+)

[0591]

실시예 47

[0592]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((디메틸아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0593]

[0594]

DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에 MTBE 중 디메틸아민의 2M 용액 (0.190 mL, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드

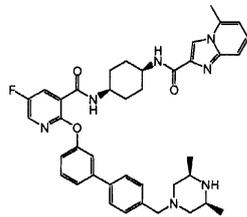
(81 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이어서, 이 발포체를 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. 수율: 89 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=621.1 (계산치=621.2989) (다중방식+)

실시예 48

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



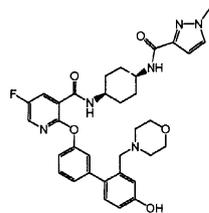
DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (43.4 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (81 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 40°C에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 131 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.41 (d, J= 10.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J= 12.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 1.95 - 1.84 (m, 8H), 1.34 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=690.2 (계산치=690.3568) (다중방식+)

실시예 49

5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s, 4s)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)니코틴아미드



HATU (0.141 g, 0.37 mmol)를 DMF (5 mL) 중 1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.042 g, 0.34 mmol), N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 2HCl (0.2 g, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.235 mL, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안

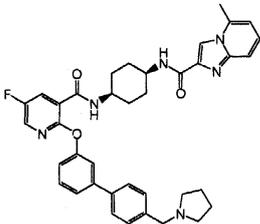
교반하였다. 반응물을 7M NH₃/MeOH (1 mL)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하고, 진공하에 증발시키고, 남아있는 DMF 용액을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 169 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.44 - 3.46 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.28 - 2.48 (m, 4H), 1.87 - 1.56 (m, 8H).

MS: APCI (+ve): 629 (M+1)

실시예 50

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(피롤리딘-1-일메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



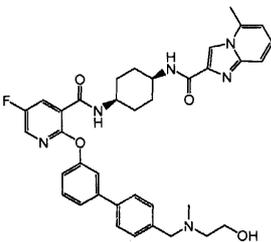
DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에 피롤리딘 (0.032 mL, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (81 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 표제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 97 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.08 (s, 1H), 8.33 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J= 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 3.95 (m, 4H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=647.1 (계산치=647.3146)(다중방식+)

실시예 51

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에 2-(메틸아미노)에탄올 (0.030 mL, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (81 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 표제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 36 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.43 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 6H), 3.97 (t, J= 4.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=651.1 (계산치=651.3095) (다중방식+)

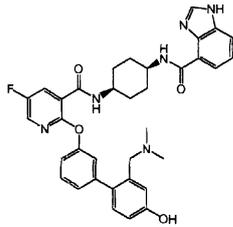
[0615]

실시예 52

[0616]

N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사미드

[0617]



[0618]

DIPEA (0.081 mL, 0.46 mmol) 및 HATU (0.176 g, 0.46 mmol)를 아세트니트릴 (1 mL) 중 1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 (아폴로 사이언티픽 리미티드(Apollo Scientific Limited)) (0.075 g, 0.46 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 아세트니트릴 (1 mL) 중 DIPEA (0.081 mL, 0.46 mmol) 및 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(2'-((디메틸아미노)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 디히드로클로라이드 (0.085 g, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 6 시간 후, 추가의 산 (30 mg)을 아세트니트릴 (1.000 mL) 중 HATU (60 mg) 및 DIPEA (0.05 mL)로 활성화시키고, 반응 혼합물에 첨가하였다. 이를 밤새 교반한 다음, 880 암모니아 (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메닉스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 61 mg

[0619]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 - 9.67 (m, 2H), 9.45 - 9.31 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 2H), 8.25 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J= 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 3H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 8H). 나머지 양성자들은 용매 피크에 의해 가려짐.

MS: [M+H]⁺=623.2(계산치=623.2782) (다중방식+)

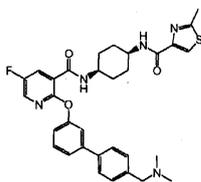
[0620]

실시예 53

[0621]

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-((디메틸아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0622]



[0623]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0624]

팔라듐 아세테이트 (0.050 g, 0.22 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (0.184 g, 0.45 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (35.0 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (35.0 mL)에 용해된 탄산칼륨 (1.857 g, 13.44 mmol), 이어서 4-포르밀페닐보론산 (1.007 g, 6.72 mmol) 및 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (2.6

[0625]

g, 4.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 갈색 발포체를 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 80% EtOAc:헥산 → 순수 EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율 2.13 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 6H), 1.73 - 1.59 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 559 (다중방식+)

[0626]

[0627]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-((디메틸아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

[0628]

DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (150 mg, 0.27 mmol)의 용액에 MTBE 중 디메틸아민의 2M 용액 (0.201 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 무색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 109 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.98 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.57 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 588.3 (계산치 = 588.2444) (다중방식+)

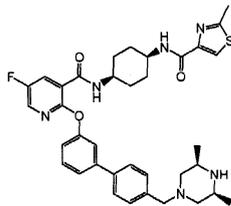
[0629]

[0630]

실시예 54

[0631]

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0632]

[0633]

DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (150 mg, 0.27 mmol)의 용액에 (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (46.0 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 88 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 3.01 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.00 - 1.74 (m, 6H), 1.73 - 1.56 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 657.3 (계산치 = 657.3023) (다중방식+)

[0634]

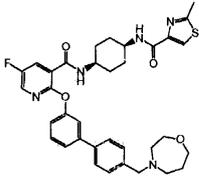
[0635]

실시예 55

[0636]

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메

틸티아졸-4-카르복사미드



[0637]

[0638]

DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (150 mg, 0.27 mmol)의 용액에 1,4-옥사제판 히드로클로라이드 (55.4 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 백색 발포체를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 75 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.2, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 6H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 4.41 (d, J= 4.1 Hz, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.58 (m, 8H).

[0639]

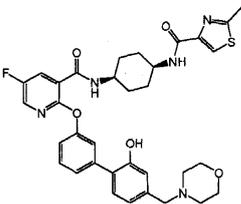
MS: [M+H]⁺=644.3 (계산치=644.2707) (다중방식+)

[0640]

실시예 56

[0641]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-히드록시-4'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0642]

[0643]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0644]

물 (4.5 mL) 중 탄산칼륨 (0.643 g, 4.65 mmol)의 용액, 3-히드록시-4-요오도벤즈알데히드 (0.385 g, 1.55 mmol) 및 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (0.9 g, 1.55 mmol)를 아세트니트릴 (6.0 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (0.035 g, 0.16 mmol) 및 디시클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (0.127 g, 0.31 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 첨가하고, 70°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 50 % EtOAc/이소헥산을 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 139 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.58 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.81 - 1.62 (m, 8H).

[0645]

MS: APCI (+ve) 575 (M+1)

[0646]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-히드록시-4'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[0647]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸

-4-카르복스아미드 (65 mg, 0.11 mmol), 모르폴린 (0.020 mL, 0.23 mmol) 및 아세트산 (0.013 mL, 0.23 mmol)을 DCM (5 mL)에 용해시키고, 10 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (47.9 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 교반하였다. 반응물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 MeCN/aqTFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 27 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.05 - 3.82 (m, 4H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.35 - 3.04 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 8H).

MS: APCI (+ve):646 (M+1).

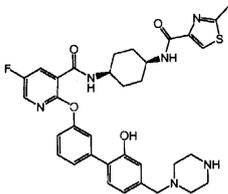
[0648]

실시예 57

[0649]

[0650]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-히드록시-4'-(피페라진-1-일메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0651]

[0652]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (65 mg, 0.11 mmol), 피페라진 (48.7 mg, 0.57 mmol) 및 아세트산 (0.032 mL, 0.57 mmol)을 DCM (5 mL)에 용해시키고, 10 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (47.9 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 교반하였다. 반응물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 MeCN/aqTFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.85 - 2.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.79 - 1.61 (m, 8H).

MS: APCI (+ve) 645 (M+1)

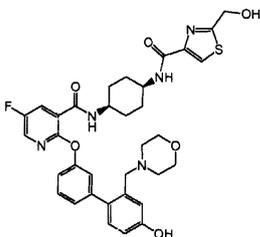
[0653]

실시예 58

[0654]

[0655]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복스아미드



[0656]

[0657]

단계 (a) 에틸 2-(피발로일옥시메틸)티아졸-4-카르복실레이트

[0658]

2-아미노-2-티옥소에틸 피발레이트 (3.0 g, 17.12 mmol) 및 3-브로모-2-옥소프로판산 (3.14 g, 18.83 mmol)을 EtOH (20 mL)에 용해시키고, 4Å 분자체를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 20 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류 반 고체를 50 % EtOAc/DCM으로 처리하고, 생성된 맑은 갈색 고체를 여과하였다. 여과물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 20 %

EtOAc/이소헥산을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 2.47 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

MS: APCI (+ve) 272 (M+1).

[0659]

단계 (b) 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산

[0660]

물 (20.0 mL) 중 NaOH (1.769 g, 44.23 mmol)의 용액을 THF (20 mL) 및 MeOH (10.0 mL)의 혼합물 중 에틸 2-(피발로일옥시메틸)티아졸-4-카르복실레이트 (2.4 g, 8.85 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 반응물을 72 시간 동안 교반하였다. 2M HCl (10 mL)로 산성화시키고, 진공하에 증발시켜, 조 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산을 백색 고체로서 수득하였다. 용리액으로서 MeCN/aqTFA를 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.4 g

[0661]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 4.73 (s, 2H).

[0662]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[0663]

DCC (0.063 g, 0.30 mmol)를 DMF (3 mL) 중 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산 (0.044 g, 0.28 mmol) 및 HOBt (0.048 g, 0.30 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.15 g, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시키고, 남아있는 DMF 용액을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 82 mg

[0664]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 - 9.91 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.38 - 3.47 (m, 9H), 3.23 - 3.02 (m, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 8H).

MS: APCI (+ve) 662 (M-1).

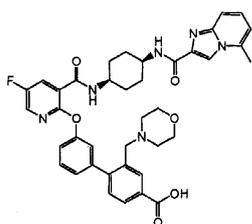
[0665]

실시예 59

[0666]

3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-4-카르복실산

[0667]



[0668]

단계 (a) 메틸 3-(모르폴리노메틸)-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)벤조에이트

[0669]

DMF (25 mL) 중 메틸 4-히드록시-3-(모르폴리노메틸)벤조에이트, 히드로클로라이드 (4 g, 13.90 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (6.78 mL, 48.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물의 색상이 베이지색으로 변하였고, 현탁액이 형태는 변하였으나 투명하지 않았고, 균질 용액이 되었다. 이어서, 5°C로 냉각된 이 현탁액에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술포아미드 (10.93 g, 30.58 mmol)를 첨가하였다. 얼음조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (400 mL)에 붓고, 포화 NaHCO₃ (aq)를 이용하여 염기성화시켰다. 유기물을 에테르 (×3)로 추출하고, 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 백색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 헥산 중 20% EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3.9 g

[0670]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.46 (t, J = 4.6 Hz, 4H).

[0671]

단계 (b) 메틸 3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-4-카르복실레이트

[0672]

극초단파 시험관에 아세트니트릴 (2 mL)에 이어 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1 g, 1.80 mmol), 메틸 3-(모르폴리노메틸)-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)벤조에이트 (0.690 g, 1.80 mmol), 탄산칼륨 (0.746 g, 5.40 mmol), 물 (2 mL), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (0.074 g, 0.18 mmol) 및 최종적으로 팔라듐 아세테이트 (0.020 g, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 80℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 1:1 헥산:EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 오일로서 수득하였다. 수율: 650 mg

[0673]

MS: [M+H]⁺ = 663 (다중방식+)

[0674]

단계 (c) 메틸 3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-4-카르복실레이트, 디히드로클로라이드

[0675]

DCM (5 mL) 중 메틸 3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-4-카르복실레이트 (.6 g, 0.91 mmol)의 용액에 디옥산 중 염화수소의 4.0M 용액 (3.39 mL, 13.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하였다. 에테르를 진공하에 제거하여, 부제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.52 g

[0676]

MS: [M+H]⁺ = 563 (다중방식+)

[0677]

단계 (d) 3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-4-카르복실산

[0678]

아세트니트릴 (4 mL) 중 메틸 3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-4-카르복실레이트, 히드로클로라이드 (150 mg, 0.25 mmol) 및 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (44.1 mg, 0.25 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (0.349 mL, 2.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 균질해질 때까지 교반하였다. 이어서, 이 용액에 THF 중 1-프로판포스포산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.167 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 수산화리튬 (0.024 mL, 2.50 mmol), 물 (1 mL) 및 메탄올 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파 시험관에 넣고, 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 밤새 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 105 mg

[0679]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.8, 2.1, 0.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 707.2 (계산치 = 707.2993) (다중방식+)

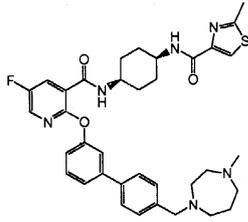
[0680]

실시예 60

[0681]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제핀-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0682]



[0683]

[0684]

DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (150 mg, 0.27 mmol)의 용액에 1-메틸-1,4-디아제판 (0.050 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 무색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 20 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 6H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 3.83 - 3.20 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (br s, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.57 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=657.3 (계산치=657.3023) (다중방식+)

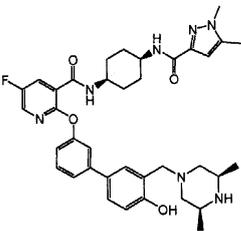
[0685]

[0686]

실시예 61

[0687]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



[0688]

[0689]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 히드로클로라이드

[0690]

DCM (35 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (5.29 g, 9.52 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 (23.81 mL, 95.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.56 g

[0691]

MS: [M+H]⁺ = 456 (다중방식+)

[0692]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드

[0693]

아세트니트릴 (100 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (1.5 g, 3.05 mmol)의 현탁액에 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (1.069 g, 7.63 mmol) 및 트리에틸아민 (4.25 mL, 30.50 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (T3P) (5.83 mL, 9.15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (150 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 순수 EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.04 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 6H), 1.67 - 1.58 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺ = 578 (다중방식+)

[0694]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드

[0695]

1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (0.050 g, 0.09 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 (0.074 g, 0.09 mmol)를 건조 디메틸술폭사이드 (5 mL) 중에서 질소하에 10 분 동안 교반하였다. 아세트산칼륨 (0.530 g, 5.40 mmol), N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (1.04 g, 1.80 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (0.608 g, 2.40 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하였다. 현탁액을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 침전물을 여과하였다. 침전물을 DCM에 용해시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 제거하여, 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 오렌지색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.81 g

[0696]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 6H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

MS: [M+H]⁺ = 578 (다중방식+)

[0697]

단계 (d) 4-브로모-2-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페놀

[0698]

DCM (50 mL) 중 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (1 g, 4.97 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (0.852 g, 7.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (1.582 g, 7.46 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 백색 발포체를 수득하였다. 이를 바이오테이지 (용리액 = 메탄올 중 2.5% 7M 암모니아 / DCM)에 의해 정제하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.32 g

[0699]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 1.74 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 300 (다중방식+)

[0700]

단계 (e) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[0701]

극초단파 시험관에 아세트니트릴 (2 mL)에 이어, N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (100 mg, 0.17 mmol), 4-브로모-2-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)페놀 (51.8 mg, 0.17 mmol), 탄산칼륨 (71.8 mg, 0.52 mmol), 물 (2 mL), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (7 mg, 0.02 mmol) 및 최종적으로 팔라듐 아세테이트 (2 mg, 8.66 μmol)를 충전하였다. 혼합물을 극초단파하에 80°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 7.5 mg

[0702]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J= 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 5H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.12 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 6H), 1.92 - 1.77 (m, 6H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.29 (d, J= 6.6 Hz, 8H).

MS: [M+H]⁺=670.3 (계산치=670.3517) (다중방식+)

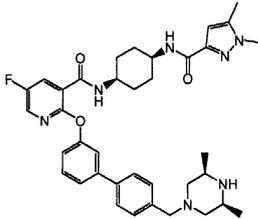
[0703]

실시예 62

[0704]

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[0705]



[0706]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0707]

팔라듐 아세테이트 (4.86 mg, 0.02 mmol), 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (17.78 mg, 0.04 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (3.38 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (3.38 mL)에 용해된 탄산칼륨 (180 mg, 1.30 mmol), 이어서 4-포르밀페닐보론산 (97 mg, 0.65 mmol) 및 N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (250 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 순수 EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 187 mg

[0708]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.39 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.67 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.76 (m, 6H), 1.70 - 1.56 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 556 (다중방식+)

[0709]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[0710]

DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (150 mg, 0.27 mmol)의 용액에 (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (46.2 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (86 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 107 mg

[0711]

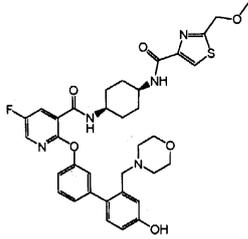
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.31 (d, J= 10.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J= 12.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.33 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=654.4 (계산치=654.3568) (다중방식+)

[0712]

[0713] 실시예 63

[0714] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(메톡시메틸)티아졸-4-카르복사미드



[0715]

[0716] 단계 (a) 2-(메톡시메틸)티아졸-4-카르복실산

[0717] 수소화나트륨 (0.151 g, 3.77 mmol)을 DMF (2 mL) 중 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산 (0.2 g, 1.26 mmol)의 용액에 첨가하고, 20 분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (0.236 mL, 3.77 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2 시간 더 교반하였다. 물 (2 mL)에 이어 NaOH (0.251 g, 6.28 mmol)를 첨가하고, 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 5 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 2M HCl에 의해 산성화시키고, 용리액으로서 MeCN/aqTFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 31 mg

[0718] MS: APCI (+ve) 174 (M+1)

[0719] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(메톡시메틸)티아졸-4-카르복사미드

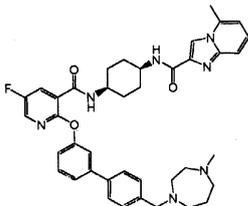
[0720] DCC (0.042 g, 0.20 mmol)를 DMF (2 mL) 중 2-(메톡시메틸)티아졸-4-카르복실산 (0.029 g, 0.17 mmol) 및 HOBt (0.032 g, 0.20 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.1 g, 0.17 mmol) 및 DIPEA (0.059 mL, 0.34 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시키고, 남아있는 DMF 용액을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 17 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 - 6.85 (m, 6H), 4.70 (s, 2H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.03 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 2.81 - 2.48 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 8H).

[0721] MS: APCI (+ve) 676 (M+1)

[0722] 실시예 64

[0723] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[0724]

[0725] DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에 1-메틸-1,4-디아제판 (0.047 mL, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (81 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이 발포체를 역상 정제용 HPLC

(용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화 처리하여, 고체를 수득하였다. 이어서, 상기 화합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = NH₃(aq)/MeCN)에 의해 정제 하였다. 적절한 분획을 합하고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 31 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.67 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 6H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98 - 1.64 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=690.3 (계산치=690.3568) (다중방식+)

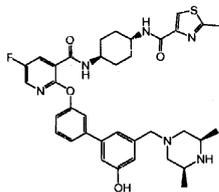
[0726]

실시예 65

[0727]

[0728]

N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0729]

[0730]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0731]

팔라듐 아세테이트 (3.87 mg, 0.02 mmol) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (14.14 mg, 0.03 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (4 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (4 mL)에 용해된 탄산칼륨 (143 mg, 1.03 mmol), 이어서 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (200 mg, 0.34 mmol) 및 3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (69.3 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 102 mg

[0732]

MS: [M+H]⁺ = 575 (다중방식+)

[0733]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0734]

DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (104 mg, 0.18 mmol)의 용액에 (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (31.0 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (57.5 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 29 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (t, J= 11.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J= 6.7 Hz, 6H)

MS: [M+H]⁺=673.3 (계산치=673.2972) (다중방식+)

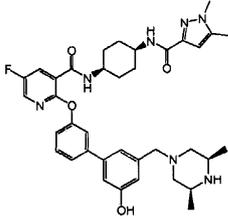
[0735]

실시예 66

[0736]

[0737]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



[0738]

[0739]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0740]

팔라듐 아세테이트 (3.89 mg, 0.02 mmol) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (14.22 mg, 0.03 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (4 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (4 mL)에 용해된 탄산칼륨 (144 mg, 1.04 mmol), 이어서 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (200 mg, 0.35 mmol) 및 3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (69.6 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 갈색 발포체를 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 144 mg

[0741]

MS: [M+H]⁺ = 572 (다중방식+)

[0742]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[0743]

DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-5'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (159 mg, 0.28 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (47.6 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (88 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 65 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.16 (dt, J= 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.16 (dd, J= 12.9, 2.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.27 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

[0744]

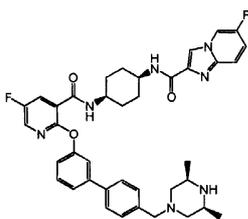
MS: [M+H]⁺=670.4 (계산치=670.3517) (다중방식+)

[0745]

실시예 67

[0746]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[0747]

[0748]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이

트

- [0749] Pd-118 (0.117 g, 0.18 mmol)을 아세트니트릴 (15 mL) 중에서 15 분 동안 교반한 다음, 탄산칼륨 (0.747 g, 5.40 mmol), 4-포르밀페닐보론산 (0.270 g, 1.80 mmol) 및 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1 g, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 8 시간 동안 가열한 다음, 밤새 정치시켰다. 아세트니트릴을 증발시키고, EtOAc를 수성 잔류물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 물질을 EtOAc (×3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 증발시키고, 생성된 오일을 DCM에 용해시켰다. 조 생성물을 이소헥산 중 50% EtOAc로 용리시키는 바이오테이지 (실리카, 50g) 상에서 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.78 g
- [0750] MS: [M-H]⁺=532 (다중방식+)
- [0751] 단계 (b) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트
- [0752] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.78 g, 1.46 mmol)의 용액에 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.250 g, 2.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.465 g, 2.19 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응이 완료되었다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 옅은 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.88 g
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.79 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 11H), 1.41 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
- [0753] MS: [M+H]⁺=632 (다중방식+)
- [0754] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드
- [0755] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.88 g, 1.39 mmol)의 용액에 4M HCl (디옥산 중) (3.48 mL, 13.93 mmol)을 첨가하였다. 1 분 후, 고체가 침전되기 시작하였다. 메탄올 (3 mL)을 첨가하여 용액을 균질하게 만들었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시킨 다음, 에테르로 연화처리하였다. 옅은색 고체를 여과하여, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.71 g
- [0756] MS: [M-H]⁺=532 (다중방식+)
- [0757] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드
- [0758] 아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.1 g, 0.19 mmol)의 현탁액에 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.041 g, 0.19 mmol) 및 트리에틸아민 (0.262 mL, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민을 첨가한 후, 반응 혼합물이 균질 용액이 되었다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (T3P) (0.126 mL, 0.20 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 오일을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 69 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 - 8.80 (m, 1H), 8.37 - 8.35 (m, 2H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 3.1, 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 9H), 1.18 (d, J= 6.7 Hz, 6H).
MS: [M+H]⁺=694.3 (계산치=694.3317) (다중방식+)

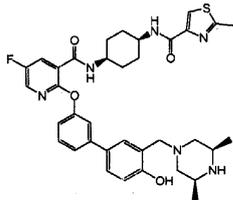
[0759]

실시예 68

[0760]

[0761]

N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0762]

[0763]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0764]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (100 mg, 0.17 mmol), 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (34.6 mg, 0.17 mmol) 및 탄산나트륨 (148 mg, 0.52 mmol)을 질소하에 THF (2.000 mL) 및 탈기된 물 (1 mL)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4 mg, 3.45 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 95 mg

[0765]

MS: [M+H]⁺=575 (다중방식+)

[0766]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0767]

DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (88.2 mg, 0.15 mmol)의 용액에 (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (26.3 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (48.8 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 27.4 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.88 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.30 (d, J= 6.7 Hz, 6H)

[0768]

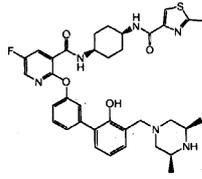
MS: [M+H]⁺=673.3 (계산치=673.2972) (다중방식+)

[0769]

실시예 69

[0770]

N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3R, 5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0771]

[0772]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0773]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (100 mg, 0.17 mmol), 3-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (34.6 mg, 0.17 mmol) 및 탄산나트륨 (148 mg, 0.52 mmol)을 질소하에 THF (2 ml) 및 탈기된 물 (1 ml)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4 mg, 3.45 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc ($\times 2$)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.74 g

[0774]

MS: [M+H]⁺ = 575 (다중방식+)

[0775]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0776]

디클로로메탄 (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (86.2 mg, 0.15 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (25.7 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (47.7 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 14.7 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.27 (dd, J= 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dt, J= 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J= 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J= 9.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (t, J= 12.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.23 (d, J= 6.7 Hz, 6H)

[0777]

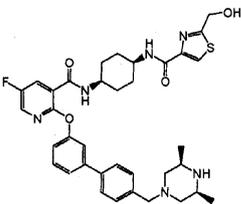
MS: [M+H]⁺=673.2 (계산치=673.2972)(다중방식+)

[0778]

실시예 70

[0779]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복사미드



[0780]

[0781]

DCC (0.035 g, 0.17 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산 (0.027 g, 0.17 mmol) 및 HOBt (0.026 g, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (1 mL) 중 조 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.08 g, 0.14 mmol) 및 DIPEA (0.098 mL, 0.56 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시킨 다음, 물/메탄올/DMSO를 잔류물에 첨가하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하

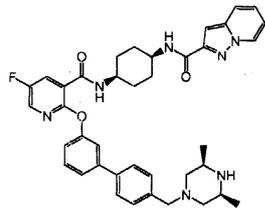
였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 28 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 6H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 8H), 1.17 (d, J= 8.9 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=673.2 (계산치=673.2) (다중방식+)

실시예 71

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3, 5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)피라졸로[1, 5-a]피리딘-2-카르복스아미드



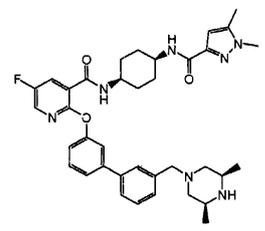
HATU (0.069 g, 0.18 mmol)를 25°C에서 질소하에 아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S, 5R)-3, 5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.08 g, 0.15 mmol), 피라졸로[1, 5-a]피리딘-2-카르복실산 (0.024 g, 0.15 mmol) 및 DIPEA (0.079 mL, 0.45 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 포화 염수 및 물로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 70 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 3.1, 7.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 4H), 7.53 - 7.50 (m, 3H), 7.36 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J= 6.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 4H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 9H), 1.17 (d, J= 10.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=676.3 (계산치=676.3411) (다중방식+)

실시예 72

N-((1s, 4s)-4-(1, 5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드)시클로헥실)-2-(3'-(((3S, 5R)-3, 5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(1, 5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

팔라듐 아세테이트 (3.89 mg, 0.02 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2', 6'-디메톡시바이페닐 (14.22 mg, 0.03 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (3.38 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (3.38 mL)에 용해된 탄산칼륨 (144 mg, 1.04 mmol), 이어서 3-포르밀페닐보론산 (51.9 mg, 0.35 mmol) 및 N-((1s, 4s)-4-(1, 5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드

미드 (200 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 순수 EtOAc)를 이용하여 정제하여, 밝은 갈색 발포체를 수득하였다. 수율: 123 mg

[0793] MS: [M+H]⁺=556 (다중방식+).

[0794] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(3'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

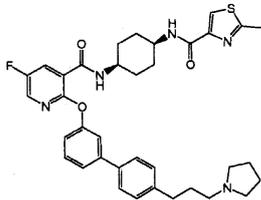
[0795] DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (121 mg, 0.22 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (37.3 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (69.2 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 21 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.09 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, J= 12.9, 2.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.27 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

[0796] MS: [M+H]⁺=654.3(계산치=654.3568) (다중방식+)

[0797] 실시예 73

[0798] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[0799]

[0800] 단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[0801] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (1.2 g, 2.07 mmol), 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.372 g, 2.07 mmol), 탄산칼륨 (0.857 g, 6.20 mmol) 및 Pd-118 (0.135 g, 0.21 mmol)을 DMF (15 mL) 중에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 70°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 유기물을 EtOAc (×2)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 오일을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = EtOAc)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.65 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 2.74 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 8H), 1.69 - 1.61 (m, 2H).

[0802] 단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복스아미도)시클로헥실)카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[0804] DCM (7 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.65 g, 1.10 mmol) 및 피리딘 (0.107 mL, 1.32 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드

(0.112 mL, 1.44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 피리딘 (0.107 mL, 1.32 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.111 mL, 1.44 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이를 3 시간 더 실온에서 교반하였다. 반응물을 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 EtOAc와 2M HCl(aq) 사이에서 분배시켰다. 이어서, EtOAc 층을 또다른 분취량의 2M HCl(aq), 2× 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 이를 에테르로 밤새 연화처리하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.6 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (dt, J= 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 6H), 1.69 - 1.63 (m, 2H).

[0805]

단계 (c) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0806]

극초단파 시험관에 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol), 피롤리딘 (0.045 mL, 0.54 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 5 분 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 역상 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 86 mg

[0807]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.09 (s, 1H), 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.36 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 7.16 (dtd, J= 7.5, 1.8, 0.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 6H), 1.67 - 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=642.2(계산치=642.2914)(다중방식+)

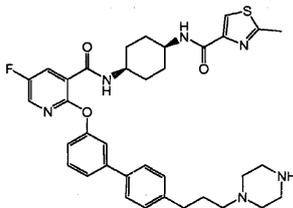
[0808]

실시예 74

[0809]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0810]



[0811]

극초단파 시험관에 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol), tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (101 mg, 0.54 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 혼합물을 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (2 mL) 및 TFA (2 mL)에 현탁시켰다. 20 분 후, 반응물을 증발에 의해 건조시켰다. 잔류물을 아세트니트릴에 용해시키고, 역상 정제용 크로마토그래피 (용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 85 mg

[0812]

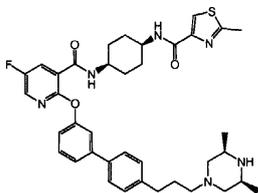
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.70 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 6H), 1.68 - 1.58 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=657.2(계산치=657.3023)(다중방식+)

[0813]

[0814] 실시예 75

[0815] N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(3-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사아미드



[0816]

[0817] 극초단파 시험관에 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (110 mg, 0.16 mmol), (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (56.5 mg, 0.49 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 혼합물을 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 역상 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 40℃에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 99 mg

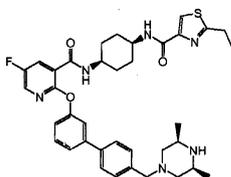
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 4.24 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.46 (d, J= 10.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J= 12.0 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 6H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.36 (d, J= 5.1 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=685.3 (계산치=685.3336) (다중방식+)

[0818]

[0819] 실시예 76

[0820] N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(3-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-에틸티아졸-4-카르복사아미드



[0821]

[0822] 단계 (a) 에틸 2-에틸티아졸-4-카르복실레이트

[0823] 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (4.10 mL, 32.67 mmol)를 얼음 조에서 냉각된 에탄올 (40 mL) 중 프로판티오아미드 (3 g, 33.65 mmol)의 교반된 용액에 10 분에 걸쳐 적가하였다. 16 시간 후 반응 혼합물을 진공하에 증발시켰다. EtOAc:이소-헥산, 1:3으로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 2.78 g

[0824]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 6H), 3.11 (q, J= 7.6 Hz, 4H).

[0825]

단계 (b) 2-에틸티아졸-4-카르복실산

[0826] 물 (13.75 mL) 중 수산화리튬 (1.405 g, 58.68 mmol)을 10 분 동안 초음파 처리한 후, THF (55 mL) 중 에틸 2-에틸티아졸-4-카르복실레이트 (2.78 g, 15.01 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기 추출물을 폐기하였다. 수성층을 2M HCl에 의해 산성화시키고, EtOAc (×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였고, 이를 정제하여 고화시켜, 왁스성 고체를 수득하였다. 수율: 1.02 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 1H), 3.11 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 1.43

[0827]

(t, J= 7.6 Hz, 3H).

[0828] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-에틸티아졸-4-카르복스아미드

[0829] HATU (0.060 g, 0.16 mmol)를 25°C에서 질소하에 아세토니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.08 g, 0.15 mmol), 2-에틸티아졸-4-카르복실산 (0.021 g, 0.13 mmol) 및 DIPEA (0.069 mL, 0.40 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 포화 염수 및 물로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 보풀성 고체로서 수득하였다. 수율: 59 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 7.8, 3.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.44 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.98 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 8H), 1.29 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

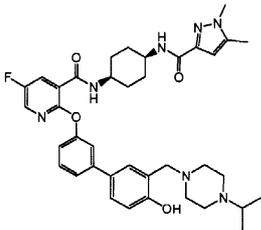
MS: [M+H]⁺=671.2 (계산치=671.3179) (다중방식+)

[0830]

실시예 77

[0831]

[0832] N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-3'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[0833]

[0834] 단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0835] N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (450 mg, 0.78 mmol), 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (157 mg, 0.78 mmol) 및 탄산나트륨 (669 mg, 2.34 mmol)을 질소하에 THF (6.00 mL) 및 탈기된 물 (3 mL)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 275 mg

[0836] MS: [M+H]⁺ = 572 (다중방식+)

[0837] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-히드록시-3'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

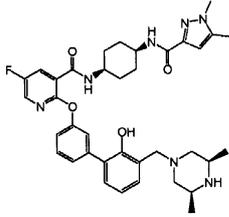
[0838] DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (140 mg, 0.24 mmol)의 용액에 1-이소프로필피페라진 (0.053 mL, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (78 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 110 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 5H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.91 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 - 3.32 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 6H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.33 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=684.3 (계산치=684.3673) (다중방식+)

실시예 78

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)-2-(3'-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (150 mg, 0.26 mmol), 3-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (52.2 mg, 0.26 mmol) 및 탄산나트륨 (223 mg, 0.78 mmol)을 질소하에 THF (2.000 mL) 및 탈기된 물 (1 mL)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (6 mg, 5.20 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 108.4 mg

MS: [M+H]⁺ = 572 (다중방식+)

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)-2-(3'-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

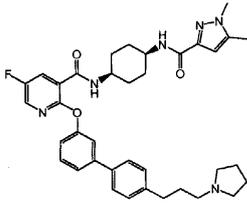
DCM (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-2'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (150 mg, 0.26 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (45 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (83 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 95.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J= 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.92 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.48 - 6.35 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 2.52 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 6H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.27 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=670.3 (계산치=670.3517) (다중방식+)

실시예 79

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[0851]

[0852]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0853]

팔라듐 아세테이트 (0.019 g, 0.09 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (0.071 g, 0.17 mmol)을 질소하에 아세트니트릴 (10 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 물 (10.00 mL)에 용해된 탄산칼륨 (0.718 g, 5.20 mmol), 이어서 4-(3-히드록시프로필)페닐보르산 (0.312 g, 1.73 mmol) 및 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (1 g, 1.73 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 황색 발포체를 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 3 % 메탄올 / DCM)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.61 g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.95 - 1.75 (m, 6H), 1.67 - 1.54 (m, 4H).

MS: [M+H]⁺ = 586 (다중방식+)

[0854]

[0855]

단계 (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[0856]

DCM (7 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.61 g, 1.04 mmol) 및 피리딘 (0.295 mL, 3.65 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.284 mL, 3.65 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 EtOAc와 2M HCl(aq) 사이에서 분배시켰다. 이어서, EtOAc 층을 또다른 분취량의 2M HCl(aq), 2× 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 황색 오일을 수득하였다. 이를 에테르로 밤새 연화처리하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 665 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 6H), 1.73 - 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 664 (다중방식+)

[0857]

[0858]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0859]

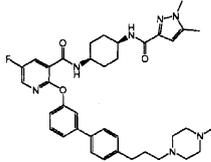
극초단파 시험관에 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (150 mg, 0.23 mmol), 피롤리딘 (0.057 mL, 0.68 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 5 분 동안 80°C로 가열하고, 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 99.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.51 - 6.36 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 6H) 1.90 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=639.3 (계산치=639.3459) (다중방식+)

실시예 80

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



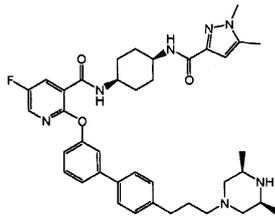
극초단파 시험관에 3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (150 mg, 0.23 mmol), 1-메틸피페라진 (0.075 mL, 0.68 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 20 분 동안 80°C로 가열하고, 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 76 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 8.2, 2H), 7.46 (d, J= 4.9, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 8H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=668.3 (계산치=668.3724) (다중방식+)

실시예 81

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



극초단파 시험관에 3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (145 mg, 0.22 mmol), (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (74.8 mg, 0.66 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 30 분 동안 80°C로 가열하고, 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 86 mg

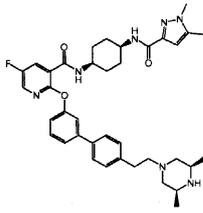
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.51 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 3.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 6H), 3.04 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J= 12.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J= 6.2 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=682.3 (계산치=682.3881) (다중방식+)

실시예 82

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(2-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-

1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



[0873]

[0874]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[0875]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (450 mg, 0.78 mmol), 2-(4-브로모페닐)에탄올 (0.109 mL, 0.78 mmol) 및 탄산나트륨 (669 mg, 2.34 mmol)을 질소하에 THF (6.00 mL) 및 탈기된 물 (3 mL)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 3 % 메탄올 / DCM)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 310 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.95 - 1.75 (m, 6H), 1.67 - 1.59 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 572 (다중방식+)

[0876]

[0877]

단계 (b) 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트

[0878]

DCM (7 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.315 g, 0.55 mmol) 및 피리딘 (0.134 mL, 1.65 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.129 mL, 1.65 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 EtOAc와 2M HCl(aq) 사이에서 분배시켰다. 이어서, EtOAc 층을 또다른 분취량의 2M HCl(aq), 2× 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 310 mg

[0879]

MS: [M+H]⁺ = 650 (다중방식+)

[0880]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[0881]

극초단파 시험관에 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (150 mg, 0.23 mmol), (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (79 mg, 0.69 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 30 분 동안 80°C로 가열하고, 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 72 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34 - 3.19 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.88 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 668.3 (계산치 = 668.3724) (다중방식+)

[0882]

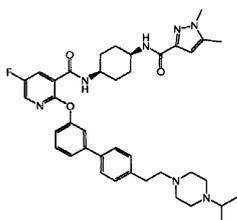
[0883]

실시예 83

[0884]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-(4-이소프로필피페라

진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[0885]

[0886]

극초단파 시험관에 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (150 mg, 0.23 mmol), 1-이소프로필피페라진 (0.099 mL, 0.69 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 30 분 동안 80°C로 가열하고, 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 110 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 4.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 - 3.31 (m, 9H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=682.3 (계산치=682.3881) (다중방식+)

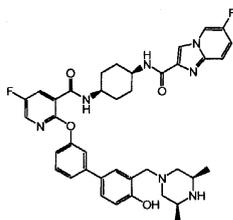
[0887]

실시예 84

[0888]

[0889]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[0890]

[0891]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0892]

Tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1 g, 1.80 mmol), 5-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (0.362 g, 1.80 mmol) 및 탄산나트륨 (0.572 g, 5.40 mmol)을 질소하에 THF (6 mL) 및 탈기된 물 (3 mL)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.042 g, 0.04 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 28 시간 동안 가열한 다음, 주말에 걸쳐 냉각시켰다. 추가의 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.3 g), 탄산나트륨 (0.1 g) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.01 g)을 첨가하고, 80°C에서 3 시간 더 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 100% DCM으로 용리시켜 불순물을 제거한 다음, 생성물을 에테르 중 20% DCM으로 용리시키는 바이오테이지 (실리카, 50g)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축시켜, 부제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.0 g

[0893]

MS: [M-H]⁻=548 (다중방식+)

[0894]

단계 (b) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[0895]

Tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.2 g, 2.18 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (1.247 g, 10.92 mmol)을 DCM (10 mL) 중에서 실온에서 교반하였다. 아세트산 (0.625 mL, 10.92 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 이어서,

나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.314 g, 10.92 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 밤새 교반한채 두었다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq) 용액 (×2)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 얻은 발포체를 수득하였다. 100% 메탄올로 용리시키는 SCX 카트리지 상에서 정제하여 불순물을 제거한 다음, 메탄올 중 20% 암모니아로 플러싱하여 생성물을 용리시켰다. 생성물 함유 분획을 합하고, 진공하에 농축시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.38 g

[0896] MS: [M+H]⁺=648 (다중방식+)

[0897] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드

[0898] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.35 g, 0.54 mmol)에 HCl (디옥산 중 4 M) (1.351 mL, 5.40 mmol)을 첨가하였다. 1 분 후, 흐린 침전물이 형성되기 시작하여, 메탄올 (0.5 mL)을 첨가하여 용액을 균질하게 만들었다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.35 g

[0899] MS: [M+H]⁺=548 (다중방식+)

[0900] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

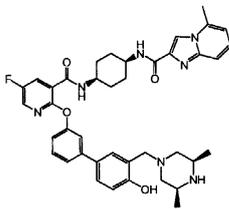
[0901] 아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.08 g, 0.15 mmol)의 현탁액에 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.047 g, 0.22 mmol) 및 DIPEA (0.077 mL, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HATU (0.167 g, 0.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 (0.5mL) 및 진한 HCl (1 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-50% 구배를 이용하여 페노메넥스 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 밤새 동결 건조시켜, 표제 화합물을 보풀성 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 25 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.81 - 8.79 (m, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 2H), 8.26 (d, J= 4.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.43 (m, 5H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.13 - 3.88 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 7H), 1.81 - 1.66 (m, 8H), 1.16 (d, J= 18.2 Hz, 6H).

[0902] MS: [M+H]⁺=717.3 (계산치=710.3266) (다중방식+)

[0903] 실시예 85

[0904] N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0905]

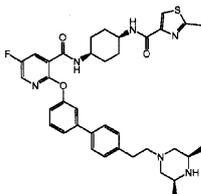
[0906] 아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.08 g, 0.13 mmol)의 현탁액에 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.034 g, 0.19 mmol) 및 DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HATU (0.147 g, 0.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 880 암모니아 (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 5 일 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 보풀성 고체로서 수득하였다. 수율: 40 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.50 - 2.49 (m, 6H), 1.81 - 1.71 (m, 8H), 1.20 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=706.3 (계산치=706.3517) (다중방식+)

실시예 86

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(2-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

THF (10 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (1.2 g, 2.07 mmol), 4-(2-히드록시에틸)페닐보론산 (0.446 g, 2.69 mmol) 및 탄산나트륨 (0.260 mL, 6.20 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.048 g, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 추가의 4-(2-히드록시에틸)페닐보론산 (0.446 g, 2.69 mmol)을 첨가하고, 반응물을 24 시간 더 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분배시켰다. 수성층을 다시 EtOAc로 추출하고, 추출물을 합하였다. 혼합물을 정상 크로마토그래피 (용리액 = EtOAc)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 에테르로 밤새 연화처리하여, 미세한 고체를 수득하였고, 이를 여과에 의해 단리하여, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.9 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dt, J= 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 2.90 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=575 (다중방식+)

단계 (b) 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실)카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트

DCM (10 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (0.8 g, 1.39 mmol) 및 피리딘 (0.225 mL, 2.78 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.226 mL, 2.92 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 2 당량의 메탄술포닐 클로라이드 (0.226 mL, 2.92 mmol) 및 피리딘 (0.225 mL, 2.78 mmol)을 첨가하고, 반응물을 24 시간 더 교반한채 두었다. 그 후, 반응이 완료될 때까지 진행되었다. 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 2×2M HCl(aq), NaHCO₃(aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 고체로서 수득하였다. 수율: 0.81 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.3, 3.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.44 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.09 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 6H), 1.71 - 1.62 (m, 2H).

단계 (c) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(2-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0918]

아세트니트릴 (1 mL) 중 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol)의 현탁액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (63.0 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였고, 이를 여과에 의해 분리하고, 밤새 진공하에 40°C에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 102 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.13 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.09 (q, J= 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J= 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 2.95 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.39 (dd, J= 6.7, 1.8 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=671.3 (계산치=671.3179) (다중방식+)

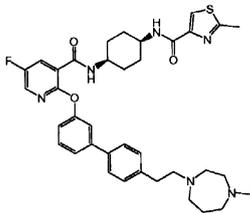
[0919]

실시예 87

[0920]

[0921]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[0922]

[0923]

극초단파 시험관에 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (100 mg, 0.15 mmol), 1-메틸-1,4-디아제판 (0.057 mL, 0.46 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 80°C로 가열하고, 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 18 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 4H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=671.3 (계산치=671.3179) (다중방식+)

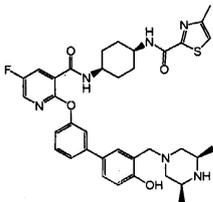
[0924]

[0925]

실시예 88

[0926]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드



[0927]

[0928]

질소 분위기하에 및 실온에서, 건조 DCE (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.07 g, 0.13 mmol)의 용액에 트리메틸알루미늄 (0.192 mL, 0.38 mmol) (헵탄 중 2M)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후 (주의! 메탄 가스가 생성됨), 에틸 4-메틸티아졸-2-카르복실레이트 (0.022 g, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 극초단파 (씨이엠 디스커버(CEM Discover))에서 80°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응

물을 수성 HCl (1M, 10 mL)의 첨가에 의해 주의해서 퀀칭시킨 후, DCM (20 mL)으로 희석하였다. 이어서, 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 농축시켜, 조 아미드를 수득하였다. 조 아미드를 메탄올에 재용해시키고, 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 10 mg

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.50 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 1.83 - 1.79 (m, 4H), 1.69 - 1.66 (m, 4H), 1.18 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=673.2 (계산치=673.2972) (다중방식+)

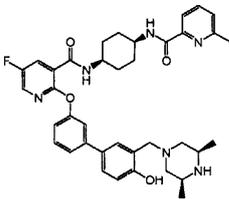
[0929]

실시예 89

[0930]

[0931]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드



[0932]

[0933]

아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 (147 mg, 0.25 mmol)의 현탁액에 6-메틸피롤린산 (34.5 mg, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 (0.351 mL, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민을 첨가한 후, 반응 혼합물이 균질 용액이 되었다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.168 mL, 0.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 43 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J= 12.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 6H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.33 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=667 (계산치=667.3408) (다중방식+)

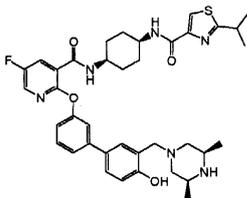
[0934]

[0935]

실시예 90

[0936]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-이소프로필티아졸-4-카르복사미드



[0937]

[0938]

아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 (150 mg, 0.26 mmol)의 현탁액에 2-이소프로필티아졸-4-카르복실산 (44.0 mg, 0.26 mmol) 및 트리에틸아민 (0.358 mL, 2.57 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민을 첨가한 후, 반응 혼합물이 균질 용액이 되었다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.172 mL, 0.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시

키고, 잔류물을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 15 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.89 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.37 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J= 12.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 6H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=701.2 (계산치=701.3285) (다중방식+)

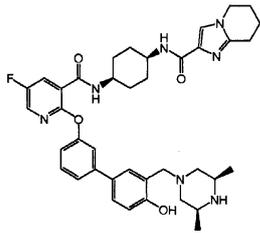
[0939]

실시예 91

[0940]

[0941]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0942]

[0943]

아세트ونی트릴 (5 mL) 중 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (28.4 mg, 0.17 mmol)의 용액에 DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) 및 HATU (65.1 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 아세트ونی트릴 (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액을 DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol)와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 31 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.92 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 5H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.44 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J= 12.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.64 (m, 12H), 1.32 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=696.4 (계산치=696.3673) (다중방식+)

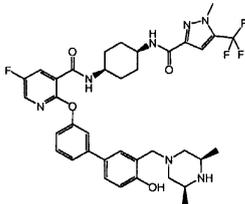
[0944]

[0945]

실시예 92

[0946]

2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)니코틴아미드



[0947]

[0948]

아세트ونی트릴 (5 mL) 중 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 (33.2 mg, 0.17 mmol)의 용액에 DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) 및 HATU (65.1 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 아세트ونی트릴 (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액을 DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol)와 함께 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 55 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (d, J= 13.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J= 12.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=724.3 (계산치=724.3234) (다중방식+)

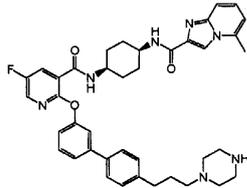
[0949]

실시예 93

[0950]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0951]



[0952]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0953]

팔라듐(II) 아세테이트 (5.49 mg, 0.02 mmol) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-Phos) (0.020 g, 0.05 mmol)을 아세트니트릴 (1.5 mL) 중에서 15 분 동안 교반한 다음, 물 (3.00 mL) 중 탄산칼륨 (0.203 g, 1.47 mmol)의 용액, 이어서 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.106 g, 0.59 mmol), 및 아세트니트릴 (2.000 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드 (0.300 g, 0.49 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 18 시간 동안 가열한 다음, 실온에서 3 일 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 이를 이소헥산 중 0 → 10% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤파니온, 바이오테이지 스냅 100 g 컬럼)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 얻은 황색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.219 g

[0954]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 6.67 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 3.68 (dd, J= 11.7, 6.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 8H), 1.76 - 1.67 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=622.2 (계산치=622.2829) (다중방식+)

[0955]

단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[0956]

메탄술포닐 클로라이드 (0.048 mL, 0.62 mmol) 및 피리딘 (0.050 mL, 0.62 mmol)을 DCM (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드 (0.192 g, 0.31 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 부제 화합물을 얻은 황색 오일로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. 수율: 0.25 g

[0957]

[M+H]⁺=700 (다중방식+)

[0958]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[0959]

아세트니트릴 (1.2 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.108 g, 0.15 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.086 g, 0.46 mmol)의 혼합물을 극초단파에서 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 추가의 아민 (60 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 조건하에 2 시간 더 두었다. 휘발성 물질을 증발시키

[0960]

고, 잔류물을 DCM (0.5 mL)에 용해시켰다. TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 101 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 - 8.36 (m, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.50 - 2.89 (m, 10H), 2.74 - 2.64 (m, 5H), 2.06 - 1.72 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=690.3 (계산치=690.3568) (다중방식+)

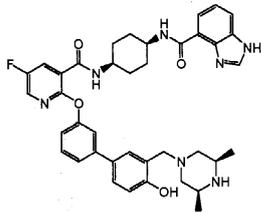
[0961]

실시예 94

[0962]

[0963]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사미드



[0964]

[0965]

건조 DMF (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (100 mg, 0.17 mmol)의 용액에 질소하에 실온에서 DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 용액을 균질해질 때까지 교반하였다. 이 용액에 건조 DMF (5 mL) 중 1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 (27.8 mg, 0.17 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (27.8 mg, 0.17 mmol)의 용액을 질소하에 적가하고, 40°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 클로로포름 (15 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 36.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.87 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.41 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.74 (m, 8H), 1.30 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=692.3 (계산치=692.336) (다중방식+)

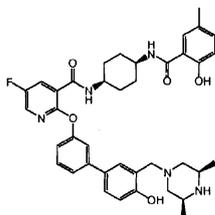
[0966]

[0967]

실시예 95

[0968]

2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(2-히드록시-5-메틸벤즈아미도)시클로헥실)니코틴아미드



[0969]

[0970]

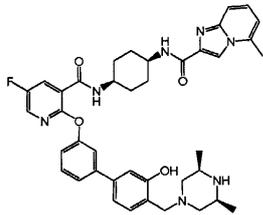
THF (1 mL) 중 2-히드록시-5-메틸벤조산 (29.4 mg, 0.19 mmol)의 용액에 HOBt (29.6 mg, 0.19 mmol) 및 EDCI (30.9 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 THF (1 mL) 및 N-메틸-2-피롤리돈 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (100 mg, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (0.090 mL, 0.64 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 분취량의 0.5

당량의 페놀, EDCI 및 HOBt를 취한 다음, 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 33.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, J= 11.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.30 (d, J= 6.4 Hz, 6H).
MS: [M+H]⁺=682.3 (계산치=682.3404) (다중방식+)

실시예 96

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



단계 (a) tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

THF (11.900 mL) 중 tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (700 mg, 1.26 mmol)의 용액에 4-브로모-2-히드록시벤즈알데히드 (500 mg, 2.49 mmol), 탄산나트륨 (0.158 mL, 3.78 mmol) 및 물 (5.95 mL)을 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (29 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 조 물질을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.5 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (t, J= 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
MS: [M-H]⁻ = 548 (다중방식+)

단계 (b) tert-부틸 (1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (500 mg, 0.91 mmol)의 용액에 시스-2,6-디메틸피페라진 (156 mg, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (289 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. EtOAc 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 고체를 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 메탄올 중 5% 7N NH₃/DCM)에 의해 정제하여, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 430 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 8H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 648 (다중방식+)

[0980]

[0981]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드

[0982]

DCM (6 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실카르바메이트 (0.4 g, 0.62 mmol)의 용액에 디옥산 중 염화수소의 4.0M 용액 (1.544 mL, 6.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였고, 이를 여과에 의해 단리하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 478 mg

[0983]

MS: [M+H]⁺ = 548 (다중방식+)

[0984]

단계 (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[0985]

아세트니트릴 (3 mL) 중 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (40.2 mg, 0.23 mmol)의 용액에 DIPEA (0.040 mL, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 HATU (87 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 이를 아세트니트릴 (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (150 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 1 mL의 물 및 1 mL의 아세트산을 혼합물에 첨가한 다음, 이를 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였고, 이를 여과에 의해 단리하고, 밤새 진공하에 40°C에서 건조시켰다. 수율: 103 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 4H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 8H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 706.3 (계산치=706.3517) (다중방식+)

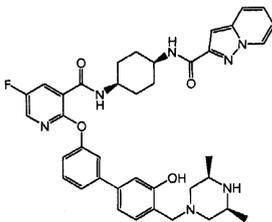
[0986]

[0987]

실시예 97

[0988]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[0989]

[0990]

아세트니트릴 (3 mL) 중 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (30.8 mg, 0.19 mmol)의 용액에 DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 HATU (72.3 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 이를 아세트니트릴 (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 히드로클로라이드 (125 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새

교반하였다. 이어서, 1 mL의 물 및 1 mL의 아세트산을 혼합물에 첨가한 후, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였고, 이를 여과에 의해 단리하고, 밤새 진공하에 40°C에서 건조시켰다. 수율: 96 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.64 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 8H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=692.2 (계산치=692.336) (다중방식+)

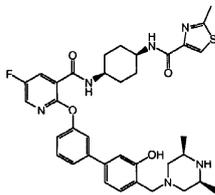
[0991]

실시예 98

[0992]

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[0993]



[0994]

아세트니트릴 (3.00 mL) 중 2-메틸티아졸-4-카르복실산 (27.2 mg, 0.19 mmol)의 용액에 DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 HATU (72.3 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 이를 아세트니트릴 (3 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드, 히드로클로라이드 (125 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 중 7N NH₃ 1 mL를 반응물에 첨가한 다음, 2 시간 동안 교반한채 두었다. 이어서, 1 mL의 물 및 1 mL의 아세트산을 혼합물에 첨가한 다음, 이를 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였고, 이를 여과에 의해 단리하고, 밤새 진공하에 40°C에서 건조시켰다. 수율: 84 mg

[0995]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.43 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 5H), 1.88 - 1.67 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=673.2 (계산치=673.2972) (다중방식+)

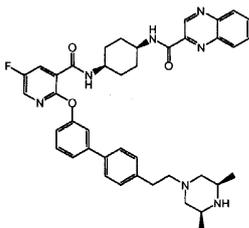
[0996]

실시예 99

[0997]

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드

[0998]



[0999]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드

[1000]

아세트니트릴 (100 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (2.56

[1001]

g, 5.21 mmol)의 현탁액에 퀴녹살린-2-카르복실산 (0.907 g, 5.21 mmol) 및 트리에틸아민 (7.26 mL, 52.06 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민을 첨가한 후, 반응 혼합물이 균질 용액이 되었다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (3.48 mL, 5.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (150 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 밝은 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 3.08 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 612 (다중방식+)

[1002]

[1003]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드

[1004]

1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (0.046 g, 0.08 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 DCM 복합체 (0.067 g, 0.08 mmol)를 건조 디메틸술폰사이드 (10 mL) 중에서 질소하에 10 분 동안 교반하였다. 아세트산칼륨 (0.482 g, 4.91 mmol), N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드 (1 g, 1.64 mmol) 및 4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (0.552 g, 2.18 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하였다. 현탁액을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 침전물을 여과하였다. 침전물을 DCM에 용해시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 제거하여, 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.492 g

[1005]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드

[1006]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드 (485 mg, 0.79 mmol), 2-(4-브로모페닐)에탄올 (0.111 mL, 0.79 mmol) 및 탄산나트륨 (681 mg, 2.38 mmol)을 질소하에 THF (6 mL) 및 탈기된 물 (3 mL)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 3 % 메탄올 / DCM)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 223 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 606 (다중방식+)

[1007]

[1008]

단계 (d) 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(퀴녹살린-2-카르복사미도)시클로헥실)카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술폰네이트

[1009]

DCM (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복사미드 (0.265 g, 0.44 mmol) 및 피리딘 (0.124 mL, 1.53 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.119 mL, 1.53 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 EtOAc와 2M HCl(aq) 사이에서 분배시켰다. 이어서, EtOAc 층을 또다른 분취량의 2M HCl(aq), 2 × 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 황색 오일을 수득하였다. 이를 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 248 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 3H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 5H), 7.21 - 7.17 (m, 3H), 4.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.01 - 1.73 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=684 (다중방식+)

[1010]

단계 (e) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(2-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)퀴녹살린-2-카르복스아미드

[1011]

극초단파 시험관에 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(퀴녹살린-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (100 mg, 0.15 mmol), (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (50.1 mg, 0.44 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 52 mg

[1012]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 5H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.02 - 1.71 (m, 8H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=702.5 (계산치=702.3568) (다중방식+)

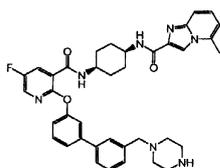
[1013]

실시예 100

[1014]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(피페라진-1-일메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1015]



[1016]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1017]

팔라듐(II) 아세테이트 (7.32 mg, 0.03 mmol)를 아세트니트릴 (6 mL) 중 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-Phos) (0.027 g, 0.07 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 1 시간 동안 교반하였다. 물 (3.00 mL) 중 탄산칼륨 (0.270 g, 1.96 mmol)의 용액, 이어서 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.400 g, 0.65 mmol) 및 3-포르밀페닐보론산 (0.147 g, 0.98 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 가열한 다음, 농축시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, 여과하여 팔라듐 잔류물을 제거하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 EtOAc 중 0 → 5% 메탄올의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤파이온, 50g 바이오테이지 스텝)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 크림색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.341 g

[1018]

MS: [M+H]⁺ = 592 (다중방식+)

[1019]

단계 (b) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1020]

Tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.071 g, 0.38 mmol)를 DCM (2 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.113 g, 0.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 40 분 후, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.061 g, 0.29 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 메탄올 (1 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc와 물 사이에서 분배시켰다. 유기층을 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. DCM (1 mL)을 첨가한 후, TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용

[1021]

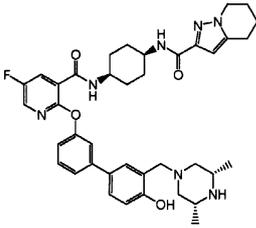
HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 120 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 - 8.44 (m, 2H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 4H), 2.73 - 2.72 (m, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=662.5 (계산치=662.3255) (다중방식+)

실시예 101

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드



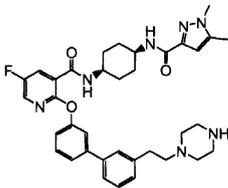
EDCI (0.046 g, 0.24 mmol)를 DMF (2 mL) 중 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (0.040 g, 0.24 mmol) 및 HOBt (0.037 g, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드 (0.12 g, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.44 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 더 교반하였다. 7M NH₃/MeOH (1 mL)를 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 2M HCl에 의해 산성화시키고, 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 143 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 5H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):696 (M+1)

실시예 102

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

THF (4 mL) 및 물 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (0.5 g, 0.87 mmol), 3-(2-히드록시에틸)페닐보론산 (0.144 g, 0.87 mmol) 및 탄산나트륨 (0.109 mL, 2.60 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.020 g, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 컬럼 크로마

토그래피 (용리액 = 5% MeOH/DCM)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 320 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 6H), 1.72 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 572 (다중방식+)

[1033]

단계 (b) 2-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)에틸 메탄술포네이트

[1034]

DCM (5 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.32 g, 0.56 mmol)의 용액에 피리딘 (0.091 mL, 1.12 mmol)에 이어 메탄술포닐 클로라이드 (0.091 mL, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 2M HCl(aq), 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 312 mg

[1035]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 6H), 1.67 - 1.58 (m, 2H).

MS: [M-H]⁻ = 647.6 (다중방식+)

[1036]

단계 (c) N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1037]

극초단파 바이알에 2-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)에틸 메탄술포네이트 (100 mg, 0.15 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (86 mg, 0.46 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 혼합물을 80°C에서 45 분 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고, DCM (2 mL)에 용해시킨 다음, TFA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 최소량의 DCM에 용해시킨 다음, 이소헥산을 이용하여 침전시켰다. 용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물을 수득하였고, 이를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켰다. 수율: 73 mg

[1038]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 640 (계산치=640) (다중방식+)

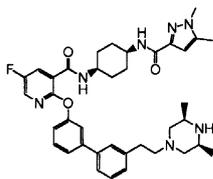
[1039]

실시예 103

[1040]

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(3'-(2-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1041]



[1042]

극초단파 바이알에 2-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로

[1043]

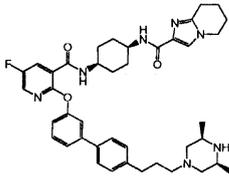
루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)에틸 메탄술포네이트 (100 mg, 0.15 mmol), (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (52.7 mg, 0.46 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 혼합물을 20 분 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA/MeCN)를 이용하여 정제하고, 적절한 분획을 합하고, 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였고, 이를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켰다. 수율: 78 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 4H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 4H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.64 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 6H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=668.3 (계산치=668.3724) (다중방식+)

실시예 104

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

THF (16 mL) 및 물 (8 mL) 중 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (345 mg, 1.91 mmol), N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (825 mg, 1.37 mmol) 및 탄산나트륨 (435 mg, 4.10 mmol)의 교반된 혼합물을 5 분 동안 탈기시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (32 mg, 0.03 mmol)으로 처리하고, 환류하에 밤새 가열하였다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc (2×)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 이소헥산 중 아세톤의 구배를 이용하여 25g 실리카 카트리지 상에서 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 351 mg

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.02 - 1.78 (m, 12H), 1.70 - 1.61 (m, 2H).

단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

DCM (20 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (351 mg, 0.57 mmol), 피리딘 (0.139 mL, 1.72 mmol) 및 DMAP (7.01 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액을 메탄술포닐 클로라이드 (0.134 mL, 1.72 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 추가의 DMAP (7.01 mg, 0.06 mmol), 이어서 피리딘 (0.139 mL, 1.72 mmol), 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.134 mL, 1.72 mmol)로 처리하고, 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추가의 DMAP (7.01 mg, 0.06 mmol), 이어서 피리딘 (0.139 mL, 1.72 mmol), 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.134 mL, 1.72 mmol)로 처리하고, 교반하고, 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 0.1M 수성 황산수소칼륨 용액, 이어서 1M 수성 중탄산나트륨 용액, 이어서 염수로 연속해서 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 에테르하에 3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 에테르로 세척하고, 건조시켜, 부제 화합물을 황색 분말로서 수득하였다. 수율: 283 mg

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 6H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.16 - 1.80 (m, 14H).

[1053]

[1054]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1055]

아세트니트릴 (3 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실)카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (282 mg, 0.38 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (217 mg, 1.90 mmol)의 교반된 용액을 80℃에서 극초단파에서 20 분 동안 가열하였다. 용액을 저 용적으로 농축시키고, 용리액으로서 0.1% 수성 TFA 중 메탄올의 30 mL/분 구배를 이용하여 게미니-NX(Gemini-NX) C18 5 μ m 110A 30 \times 100mm 약시아(Axia) 컬럼 상에서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 240 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 1.95 - 1.70 (m, 14H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1056]

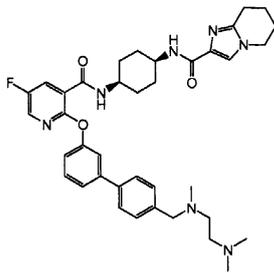
MS: [M+H]⁺=708.5 (계산치=708.4037) (다중방식+)

[1057]

실시예 105

[1058]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1059]

[1060]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1061]

팔라듐(II) 아세테이트 (3.72 mg, 0.02 mmol)를 아세트니트릴 (2.210 mL) 중 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-Phos) (0.014 g, 0.03 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 1 시간 동안 교반하였다. 물 (1.105 mL) 중 탄산칼륨 (0.137 g, 0.99 mmol)의 용액, 이어서 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.2 g, 0.33 mmol) 및 4-포르밀페닐보론산 (0.075 g, 0.50 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 용액을 농축시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 생성된 고체를 EtOAc 중 7% 메탄올로 용리시키는 실리카 (바이오테이지, 50g) 상에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축시켜, 부제 화합물을 옅은 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.11 g

[1062]

MS: [M-H]⁻=580 (다중방식+)

[1063]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1064]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.11 g, 0.19 mmol) 및 N1,N1,N2-트리메틸에탄-1,2-디아민 (0.024 mL,

0.19 mmol)을 메탄올 (2 mL) 중에서 실온에서 교반하였다. 아세트산 (0.016 mL, 0.28 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.200 g, 0.95 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 3 시간 동안 교반한채 두었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (aq) 용액 (×2)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 고체 (0.12 g)를 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세토니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 36 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 6H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 2.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 5H), 1.79 - 1.67 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=668.5 (계산치=668.3724) (다중방식+)

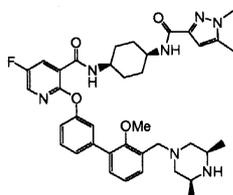
[1065]

실시예 106

[1066]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(3'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-메톡시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1067]



[1068]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-2'-메톡시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1069]

물 (5 mL) 중 탄산칼륨 (0.215 g, 1.56 mmol)의 용액, N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (0.3 g, 0.52 mmol) 및 3-포르밀-2-메톡시페닐보론산 (0.112 g, 0.62 mmol)을 아세토니트릴 (7 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (0.012 g, 0.05 mmol) 및 S-Phos (0.042 g, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 첨가하고, 70°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 40 % EtOAc/이소헥산을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 290 mg

[1070]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 8H).

MS: APCI (+ve):586 (M+1).

[1071]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(3'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-메톡시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1072]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-포르밀-2'-메톡시바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.28 g, 0.48 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.109 g, 0.96 mmol)을 DCM (50 mL) 중에서 30 분 동안 교반하였다. 아세트산 (0.055 mL, 0.96 mmol) 및 MeOH (10 mL), 이어서 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.203 g, 0.96 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 더 교반하였다. 반응물을 2M HCl (30 mL)로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 5% MeOH/DCM을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 234 mg

[1073]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.81 - 9.54 (m, 1H), 9.03 - 8.77 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 - 3.30 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 8H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):684 (M+1).

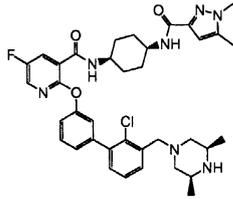
[1074]

실시예 107

[1075]

2-(2'-클로로-3'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드

[1076]



[1077]

단계 (a) 2-(2'-클로로-3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드

[1078]

물 (5 mL) 중 탄산칼륨 (0.215 g, 1.56 mmol)의 용액, 3-브로모-2-클로로벤즈알데히드 (0.137 g, 0.62 mmol) 및 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (0.3 g, 0.52 mmol)를 아세트니트릴 (7 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (0.012 g, 0.05 mmol) 및 S-Phos (0.043 g, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 첨가하고, 70°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 40 % EtOAc/이소헥산을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 170 mg

[1079]

단계 (b) 2-(2'-클로로-3'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드

[1080]

2-(2'-클로로-3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)-N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드 (0.17 g, 0.29 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.066 g, 0.58 mmol)을 DCM (50 mL) 중에서 30 분 동안 교반하였다. 아세트산 (0.033 mL, 0.58 mmol) 및 MeOH (10 mL), 이어서 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.122 g, 0.58 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 더 교반하였다. 반응물을 2M HCl (30 mL)로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 5% MeOH/DCM을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 145 mg

[1081]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 - 8.93 (m, 1H), 8.34 - 8.18 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.58 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 8H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):688 (M+1).

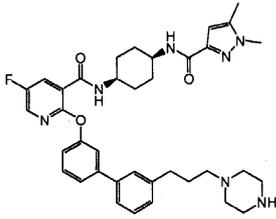
[1082]

실시예 108

[1083]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1084]



[1085]

[1086]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.033 g, 0.03 mmol)을 물 (5.00 mL) 및 THF (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.8 g, 1.44 mmol), 3-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.285 g, 1.58 mmol) 및 탄산나트륨 (0.458 g, 4.32 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 17 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 1:1 이소헥산/EtOAc으로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (바이오테이지, 100g)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.55 g

[1087]

MS: [M+H]⁺=564 (다중방식+)

[1088]

단계 (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트

[1089]

DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.5 g, 0.89 mmol) 및 피리딘 (0.143 mL, 1.77 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.145 mL, 1.86 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM (×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 부제 화합물을 희백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.56 g

[1090]

MS: [M-H]⁻=640 (다중방식+)

[1091]

단계 (c) 벤질 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트

[1092]

아세트니트릴 (2.5 mL) 중 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트 (0.278 g, 0.43 mmol)의 용액에 벤질 피페라진-1-카르복실레이트 (0.167 mL, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 45 분 동안 80°C로 가열하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기물을 분리하고 (×3), 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 재용해시킨 다음, 100% EtOAc로 용리시키는 실리카 (바이오테이지, 25g) 상에서 정제하였다. 유기물을 합하고 농축시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.26g

[1093]

MS: [M+H]⁺=766 (다중방식+)

[1094]

단계 (d) 벤질 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 히드로클로라이드

[1095]

DCM (2 mL) 중 벤질 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.26 g, 0.34 mmol)에 HCl (디옥산 중 4 M) (1.5 mL, 6.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 모노 HCl 염으로 수득하였다. 수율: 0.17 g

[1096]

MS: [M+H]⁺= 666 (다중방식+)

[1097]

단계 (e) 벤질 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트

[1098] 아세트니트릴 (2 mL) 중 벤질 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.17 g, 0.26 mmol) 및 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.036 g, 0.26 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.356 mL, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 초기 현탁액을 10 분 동안 방치하였더니 용액이 되었다. 이어서, THF 중 1.57M T3P (0.171 mL, 0.27 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 부제 화합물을 백색 보풀성 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.18 g

[1099] MS: [M+H]⁺=788 (다중방식+)

[1100] 단계 (f) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1101] HCl (수성 5M) (10.74 mL, 53.69 mmol) 중 벤질 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.19 mmol)를 80°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 조 농축 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 161 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 5H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 6H), 2.53 - 2.46 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 10H).

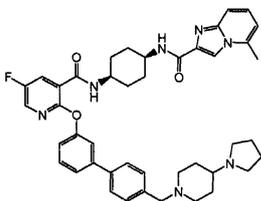
MS: [M+H]⁺=654 (계산치=654) (다중방식+)

[1102]

실시예 109

[1103]

[1104] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1105]

[1106] 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (0.044 g, 0.29 mmol)을 DCM (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.085 g, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 40 분 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.046 g, 0.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 메탄올 (1 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc와 물 사이에서 분배시켰다. 유기층을 포화 염수로 세척하고, 농축시킨 다음, 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메क्स 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 107 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 - 8.43 (m, 2H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 4H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 4H), 2.73 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 1.74 (m, 14H). 나머지 양성자들은 용매에 의해 가려짐.

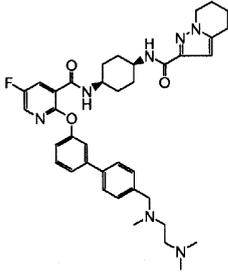
MS: [M+H]⁺=730 (계산치=730) (다중방식+)

[1107]

실시예 110

[1108]

[1109] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 히드로클로라이드



[1110]

단계 (a) 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산

[1111]

메탄올 (100 mL) 중 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (1 g, 6.17 mmol)의 용액을 3½ bar에서 탄소 상 5% 로듐 (100 mg) 상에서 밤새 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 패드를 메탄올로 세척하였다. 여과물을 증발시켜, 부제 화합물을 크림색 분말로서 수득하였다. 수율: 0.953 g

[1112]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.41 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H).

[1113]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드

[1114]

DMF (20 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (2 g, 4.07 mmol), 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (0.676 g, 4.07 mmol) 및 DIPEA (3.55 mL, 20.34 mmol)의 교반된 용액을 HATU (1.624 g, 4.27 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 대부분의 DMF를 제거하고, 잔류물을 DCM에 녹이고, 물 (3×)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중 메탄올의 구배로 용리시키는 50g 실리카 카트리지를 상에서 정제하여, 황색 유리를 수득하였다. 수 밀리그램의 황색 유리를 1 액적의 아세트니트릴로 연화처리하여, 고체를 수득하였다. 벌크 물질을 소량의 따뜻한 아세트니트릴에 용해시키고, 고체로 시딩하였다. 이어서, 용액을 회전식 증발기 상에서 50 mbar에서 가열하지 않고 증발시켜, 부제 화합물을 크림색 분말로서 수득하였다. 수율 2.27 g

[1115]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 10H).

[1116]

또한, 2.689에서 단일선, 가능하게는 HATU로부터의 테트라메틸 우레아.

[1117]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드

[1118]

아세트니트릴 (2.5 mL) 중 디아세톡시팔라듐 (15 mg, 0.07 mmol) 및 디시클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (54 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액을 물 (2 mL) 중 탄산칼륨 (275 mg, 1.99 mmol)의 용액, 이어서 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드 (400 mg, 0.66 mmol), 이어서 4-포르밀페닐보론산 (139 mg, 0.93 mmol)으로 순차적으로 처리하고, 70°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 EtOAc를 사용하여 50g 실리카 카트리지를 상에서 정제하여, 부제 화합물을 갈색 유리로서 수득하였다. 수율: 349 mg

¹³C NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 15.5, 8.3 Hz, 4H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.00 (mult, EtOAc에 의해 가려짐), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 10H) +0.65 몰% EtOAc.

[1119]

단계 (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드 히드로클로라이드

[1120]

DCM (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-

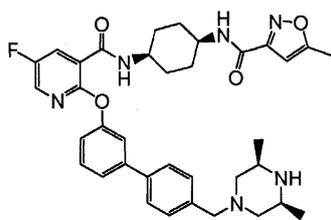
[1121]

테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.17 mmol) 및 N1,N1,N2-트리메틸에탄-1,2-디아민 (17.57 mg, 0.17 mmol)의 교반된 용액을 아세트산 (9.84 μ l, 0.17 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (54.7 mg, 0.26 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 중탄산나트륨 용액에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 DCM 중 0.7M 메탄올성 암모니아 용액의 구배를 이용하여 25g 실리카 카트리지 상에서 정제하여, 유리질 오일을 수득하였다. 유리를 소량의 DCM에 녹이고, 디옥산 중 몇 방울의 4M 염화수소로 처리하고, 증발시켰다. 잔류물을 연화처리하여, 표제 화합물을 크림색 분말로서 수득하였다. 수율: 81 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 14.9, 8.5 Hz, 4H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 10H). 또한, 0.5 몰%의 디옥산의 존재를 나타냄
MS: [M+H]⁺=668 (계산치=668) (다중방식+)

실시예 111

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이속사졸-3-카르복스아미드

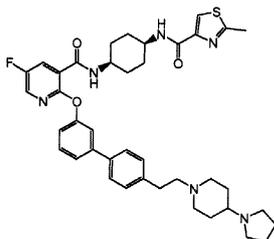


HATU (0.104 g, 0.27 mmol)를 DMF (5 mL) 중 5-메틸이속사졸-3-카르복실산 (0.035 g, 0.27 mmol), N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.15 g, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.173 mL, 0.99 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 47 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.92 - 1.66 (m, 8H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
MS: APCI (+ve); 641 (M+1).

실시예 112

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



단계 (a) tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((2-(히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)카르바메이트

- [1132] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.062 g, 0.05 mmol)을 물 (10.00 ml) 및 THF (20 ml) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.500 g, 2.70 mmol), 2-(4-브로모페닐)에탄올 (0.416 ml, 2.97 mmol) 및 탄산나트륨 (0.859 g, 8.10 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 17 시간 동안 가열한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 이소헥산 중 20 → 100% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤파니온, 100g 바이오테이지 스텝)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 무색 검으로서 수득하였다. 수율: 1.036 g
- [1133] MS: [M-H]⁻=548 (다중방식+)
- [1134] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 히드로클로라이드
- [1135] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.1 g, 2.00 mmol)에 HCl (디옥산 중 4 M) (10 mL, 40.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 희백색 고체로서 모노 HCl 염으로 수득하였다. 수율: 0.8 g
- [1136] MS: [M+H]⁺=450 (다중방식+)
- [1137] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드
- [1138] 아세트니트릴 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.3 g, 0.67 mmol) 및 2-메틸티아졸-4-카르복실산 (0.105 g, 0.73 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.930 mL, 6.67 mmol)을 첨가하였다. 초기 현탁액을 10 분 동안 방치하였더니 용액이 되었다. 이어서, 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물, THF 중 1.57M (T3P) (0.446 mL, 0.70 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 부제 화합물을 백색 보풀성 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.33 g
- [1139] MS: [M+H]⁺=575 (다중방식+)
- [1140] 단계 (d) 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트
- [1141] DCM (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드 (0.33 g, 0.57 mmol) 및 피리딘 (0.093 mL, 1.15 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.094 mL, 1.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM (×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 농축시켜, 부제 화합물을 희백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.38 g
- [1142] MS: [M+H]⁺=653 (다중방식+)
- [1143] 단계 (e) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드
- [1144] 아세트니트릴 (2 mL) 중 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (0.19 g, 0.29 mmol)의 용액에 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (0.112 g, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 추가의 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (0.112 g, 0.73 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가 시간 동안 80°C에서 교반하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 86 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.29 - 10.21 (m, 1H), 10.03 - 9.96 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 9H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 1.83 (m, 5H), 1.78 - 1.65 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=711 (계산치=711) (다중방식+)

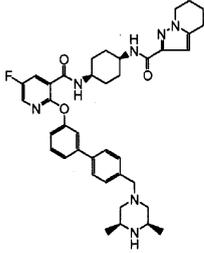
[1145]

[1146]

실시예 113

[1147]

N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1148]

[1149]

DCM (10 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.17 mmol) 및 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (29.4 mg, 0.26 mmol)의 교반된 용액을 아세트산 (9.84 μL, 0.17 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (54.7 mg, 0.26 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 추가의 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (15 mg) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (22 mg)로 처리하고, 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 중탄산나트륨 용액에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 0.1% 수성 TFA 중 메탄올의 30 mL/분 구배를 이용하여 게미니-NX C18 5μm 110A 30×100mm 약시아 컬럼 상에서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 94 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.52 (m, DMSO에 의해 가려진 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 10H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=680 (계산치=680) (다중방식+)

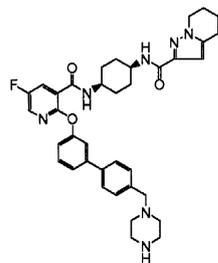
[1150]

[1151]

실시예 114

[1152]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(피페라진-1-일메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1153]

[1154]

DCM (10 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (100 mg, 0.17 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (48.0 mg, 0.26 mmol)의 교반된 용액을 아세트산 (9.84 μL, 0.17 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보

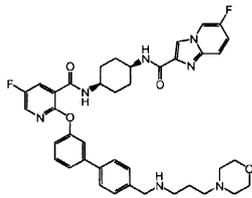
로하이드라이드 (54.7 mg, 0.26 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 추가의 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (24 mg, 0.26 mmol) 및 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (22 mg)로 처리하고, 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 중탄산나트륨 용액에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 DCM (20 mL)에 녹이고, TFA (10 mL, 129.80 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 0.1% 수성 TFA 중 메탄올의 30 mL/분 구배를 이용하여 게미니-NX C18 5 μ m 110A 30×100mm 약시아 컬럼 상에서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 88 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺ = 652.2 (계산치=652.3411) (다중방식+)

실시예 115

6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((3-모르폴리노프로필아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



단계 (a) 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

아세트니트릴 (9.45 ml) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (0.013 g, 0.06 mmol) 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (0.047 g, 0.11 mmol)의 용액을 실온에서 질소하에 15 분 동안 교반하였다. 물 (4.72 ml) 중 탄산칼륨 (0.470 g, 3.40 mmol), 이어서 4-포르밀페닐보론산 (0.255 g, 1.70 mmol) 및 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.7 g, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 3 → 7% 메탄올의 구배로 용리시키는 이스코 콤페니온(Isco Companion), 100 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.500 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 596.2 (다중방식+)

단계 (b) 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((3-모르폴리노프로필아미노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

DCM (5 mL) 중 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.200 g, 0.34 mmol)의 교반된 용액에 아세트산 (0.038 mL, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.142 g, 0.67 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-15% 구배를 이용하여 페노메닉스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건

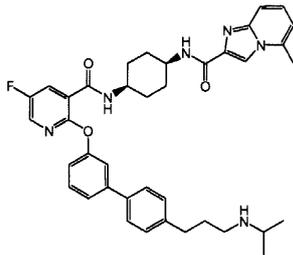
조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 35 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 - 8.58 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 724.2 (다중방식+)

실시예 116

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(이소프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



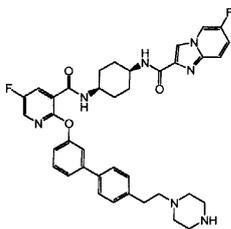
극초단파 시험관에 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미도)시클로헥실카바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.2 g, 0.29 mmol), 프로판-2-아민 (0.122 mL, 1.43 mmol) 및 아세트니트릴 (1.5 mL)을 충전하였다. 반응물을 극초단파하에 80℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 96 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 5H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 5H), 2.99 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.03 - 1.74 (m, 10H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 663 (계산치=663) (다중방식+)

실시예 117

6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



단계 (a) 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

THF (3.81 mL) 중 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드 (0.304 g, 0.49 mmol)의 교반된 용액에 물 (1.903 mL) 중 4-(2-히드록시에틸)페닐보론산 (0.09 g, 0.54 mmol) 및 탄산나트륨 (0.157 g, 1.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 15 분 동안 교반하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.011 g, 9.86 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 DCM 중 3 → 7% 메탄올의 구배로 용리시키는 이스코 콤파니온, 50 g 실리카 겔럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의

해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 발포물로서 수득하였다. 수율: 0.295 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (dd, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 612.2 (다중방식+)

[1175]

단계 (b) 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트

[1176]

DCM (6.74 mL) 중 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.295 g, 0.48 mmol)의 교반된 용액에 피리딘 (0.078 mL, 0.96 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.075 mL, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 2M 염산으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 검을 디에틸 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였고, 이를 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜, 부제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.200 g

[1177]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.04 - 1.50 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 690.2 (다중방식+)

[1178]

단계 (c) 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1179]

극초단파 바이알에 아세트니트릴 (2 mL) 중 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (0.200 g, 0.29 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.270 g, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단파에 의해 4 시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, DCM (2 mL)에 재용해시키고, TFA (0.894 mL, 11.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 80-0% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 100 mg

[1180]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 4H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 8H).

MS: (M+H)⁺ = 680.2

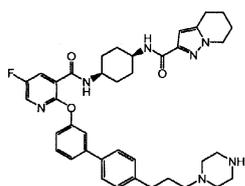
[1181]

실시예 118

[1182]

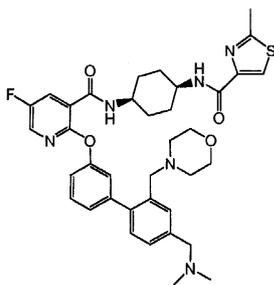
N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드روف피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1183]



[1184]

- [1185] 단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드
- [1186] 아세토니트릴 (2.5 mL) 중 디아세톡시팔라듐 (7 mg, 0.03 mmol) 및 디시클로헥실(2',6'-디메톡시바이페닐-2-일)포스핀 (27 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액을 물 (2 mL) 중 탄산칼륨 (137 mg, 0.99 mmol)의 용액, 이어서 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (200 mg, 0.33 mmol), 이어서 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (84 mg, 0.46 mmol)으로 순차적으로 처리하고, 70°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산 중 50 → 100% 아세톤의 구배로 용리시키는 25g 바이오테이지 스냅 카트리지 상에서 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 170 mg
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 4H), 7.14 (dt, J = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 10H), 1.66 - 1.60 (m, 2H).
- [1187]
- [1188] 단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트
- [1189] DCM (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (170 mg, 0.28 mmol) 및 피리딘 (0.067 mL, 0.83 mmol)의 교반된 용액을 메탄술포닐 클로라이드 (0.065 mL, 0.83 mmol)로 처리하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 용액을 DCM으로 희석하고, 2M HCl 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 5H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 4H), 1.95 - 1.70 (m, 10H).
- MS: [M+H]⁺ = 690.2 (다중방식+)
- [1190]
- [1191] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드
- [1192] 극초단파 바이알에 아세토니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.09 g, 0.13 mmol) 및 피페라진 (0.225 g, 2.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단파에 의해 30 분 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 95-15% 구배를 이용하여 페노메넥스 케미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.043 g
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 2.92 - 2.64 (m, 9H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.63 (m, 10H).
- MS: [M+H]⁺ = 680.3 (다중방식+)
- [1193]
- [1194] 실시예 119
- [1195] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(디메틸아미노)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[1196]

[1197]

단계 (a) 4-히드록시-N-메톡시-N-메틸-3-(모르폴리노메틸)벤즈아미드

[1198]

온도를 10°C 미만으로 유지하면서 EDCI (4.44 g, 23.18 mmol)를 DMF (25 mL) 중 4-히드록시-3-(모르폴리노메틸)벤조산 (5 g, 21.07 mmol), N,N-디메틸히드록실아민 (2.67 g, 27.40 mmol), DIPEA (4.05 mL, 23.18 mmol) 및 HOBt (3.55 g, 23.18 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 48 시간 동안 교반하고, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (200 mL), 물 (2×100 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 EtOAc를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 3.20 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.67 - 2.50 (m, 4H).

[1199]

MS: APCI (+ve):281 (M+1)

[1200]

단계 (b) 4-히드록시-3-(모르폴리노메틸)벤즈알데히드

[1201]

온도를 20°C 미만으로 유지하면서 N₂ 분위기하에 비스(시클로펜타디에닐)지르코늄 클로라이드 수소화물 (4.29 g, 16.27 mmol)을 THF (50 mL) 중 4-히드록시-N-메톡시-N-메틸-3-(모르폴리노메틸)벤즈아미드 (3.8 g, 13.56 mmol)의 용액에 10 분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 2 시간 동안 교반하고, 포화 칼륨 나트륨 타르trate로 켄칭시키고, EtOAc (3×100 mL)로 추출하고, 추가의 포화 칼륨 나트륨 타르trate 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 용리액으로서 EtOAc를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 2.1 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.71 - 2.49 (m, 4H).

[1202]

MS: APCI (+ve):222 (M+1)

[1203]

단계 (c) 4-포르밀-2-(모르폴리노메틸)페닐 트리플루오로메탄술포네이트

[1204]

N-페닐트리플루오로메탄술포네이트 (5.09 g, 14.24 mmol)를 DCM (20 mL) 중 4-히드록시-3-(모르폴리노메틸)벤즈알데히드 (2.1 g, 9.49 mmol) 및 트리에틸아민 (3.97 mL, 28.47 mmol)의 용액에 첨가하고, 0°C로 냉각시켰다. 혼합물을 실온이 되게 하고, 16 시간 더 교반하였다. 용액을 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 30% EtOAc/이소헥산을 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 3.17 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 7H), 3.71 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.48 (m, 4H).

[1205]

MS: APCI (+ve):354 (M+1)

[1206]

단계 (d) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1207]

물 (30 mL) 중 탄산칼륨 (2.426 g, 17.55 mmol)의 용액, 4-포르밀-2-(모르폴리노메틸)페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (2.481 g, 7.02 mmol) 및 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (3.25 g, 5.85 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (0.131 g, 0.59 mmol) 및 S-Phos (0.480 g, 1.17 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 첨가

하고, 70℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 30 % EtOAc/이소헥산을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 2.3 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.88 - 1.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).

MS: APCI (+ve):633 (M+1)

[1208]

단계 (e) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-((디메틸아미노)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1209]

DCM (300 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.2 g, 1.90 mmol)의 용액에 MTBE 중 2.07M 디메틸아민 (1.832 mL, 3.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 아세트산 (0.217 mL, 3.79 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.804 g, 3.79 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 2M 수성 HCl (300 mL)로 쉐킷시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 산 세척물은 부분적으로 BOC 기를 제거하였고, 따라서 대부분의 생성물이 수성이며, 이를 후속적으로 2M 수성 NaOH에 의해 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (8 mL, 32.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 고체가 수득될 때까지 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.952 g

[1210]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.05 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.01 - 3.68 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.93 - 1.56 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=562 (calc=562) (다중방식+)

[1211]

단계 (f) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((디메틸아미노)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[1212]

HATU (116 mg, 0.30 mmol)를 25℃에서 질소하에 DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-((디메틸아미노)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (170 mg, 0.25 mmol), 2-메틸티아졸-4-카르복실산 (39.9 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (0.221 mL, 1.27 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올 (2 mL)로 희석하고, HCl로 산성화시켰다. 이어서, 조 반응물을 역상 HPLC 95/05 MeOH/TFA 상에서 정제하였다. 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 90 mg

[1213]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.33 (s, 6H), 3.99 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.68 (s, 3H), 1.69 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=687 (계산치=687) (다중방식+)

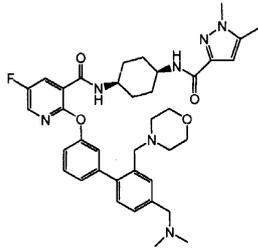
[1214]

실시예 120

[1215]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-((디메틸아미노)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1216]



[1217]

[1218]

HATU (116 mg, 0.30 mmol)를 25°C에서 질소하에 DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-((디메틸아미노)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (170 mg, 0.25 mmol), 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (39.1 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (0.221 mL, 1.27 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올 (2 mL)로 희석하고, HCl로 산성화시켰다. 이어서, 조 반응물을 역상 HPLC 95/05 MeOH/TFA 상에서 정제하였다. 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 132 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.33 (s, 6H), 3.96 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=684 (계산치=684) (다중방식+)

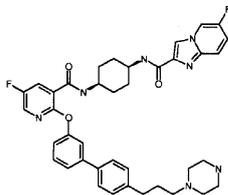
[1219]

[1220]

실시예 121

[1221]

6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[1222]

[1223]

단계 (a) 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올

[1224]

온도를 0°C 미만으로 유지하면서 THF (50.9 mL) 중 3-(4-브로모페닐)프로판산 (7 g, 30.56 mmol)의 교반된 용액에 -10°C에서 보란 테트라히드로푸란 복합체 (THF 중 1M) (153 mL, 152.79 mmol)를 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온이 되도록 한 다음, 5°C로 냉각시키고, MeOH (50 mL)로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 에테르 (120 mL)와 2M NaOH (60 mL) 사이에서 분배시켰다. 이어서, 유기층을 물 (60 mL) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 6.17 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H).

[1225]

[1226]

단계 (b) 3-(4-브로모페닐)프로필 메탄술포네이트

[1227]

디클로로메탄 (40 mL) 중 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올 (6.17 g, 28.69 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (4.80 mL, 34.42 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (2.68 mL, 34.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, EtOAc (50 mL)와 물 (25 mL) 사이에서 분배시키고, 수성 부분을 EtOAc (2×25 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 2M 염산 (2×25 mL) 및 포화 염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 8.60 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H).

[1228]

단계 (c) tert-부틸 4-(3-(4-브로모페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트

[1229]

아세트니트릴 (33.2 ml) 중 3-(4-브로모페닐)프로필 메탄술포네이트 (4.2 g, 14.33 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (3.47 g, 18.62 mmol) 및 트리에틸아민 (2.60 ml, 18.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 75°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, EtOAc (40 mL)에 재용해시키고, 2:8 포화 염수:물 (45 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2×25 mL)로 추출하고, 유기물 합하고, 2:8 포화 염수:물 (2 x 45 mL) 및 포화 염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 30 → 50% EtOAc의 구배로 용리시키는 이스코 콤파니온, 50 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 2.4 g

[1230]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 6H), 1.78 (오중선, J = 7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺ = 383.0 (다중방식+)

[1231]

단계 (d) tert-부틸 4-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트

[1232]

아세트니트릴 (12 ml) 중 tert-부틸 4-(3-(4-브로모페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (2.4 g, 6.26 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (2.62 ml, 18.78 mmol) 및 Pd-118 (0.122 g, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 10 분 동안 교반하였다. 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.363 ml, 9.39 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, EtOAc에 재용해시키고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 이소헥산 중 40 → 100% EtOAc의 구배로 용리시키는 이스코 콤파니온, 100 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.9 g

[1233]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 6H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 12H).

MS: [M+H]⁺ = 431.2 (다중방식+)

[1234]

단계 (e) tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트

[1235]

THF (22.85 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (1.587 g, 3.49 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 3.49 mmol)의 용액에 탄산나트륨 (0.584 mL, 13.94 mmol), 물 (11.42 mL) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.201 g, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 36 시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물에 붓고, 유기물을 EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 증발시켜, 오일을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 메탄올 중 4% 7N NH₃/DCM)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 오일로서 수득하였다. 수율: 1.5 g

[1236]

MS: [M+H]⁺=632.43 (다중방식+)

[1237]

단계 (f) 6-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드

[1238]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산, 히드로클로라이드 (51.4 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.331 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.159 mL, 0.25 mmol)을 첨

[1239]

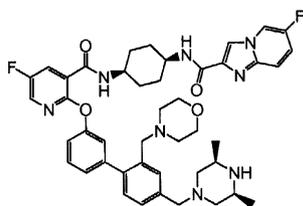
가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (aq)에 붓고, 유기물을 EtOAc (× 2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 DCM (2 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 용리액 = TFA(aq)/MeOH를 사용하는 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리한 후, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 64 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 5H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)

실시예 122

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

Tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.0 g, 1.58 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.361 g, 3.16 mmol)을 DCM (30 mL) 중에서 15 분 동안 교반하였다. 아세트산 (0.181 mL, 3.16 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.670 g, 3.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 더 교반하였다. 반응물을 2M HCl (30 mL)로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 5% MeOH/DCM을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.05 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.55 (m, 8H), 3.41 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.88 - 1.43 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):731 (M+1)

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드

HCl/다옥산 (10 mL, 329.12 mmol)을 DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.0 g, 1.37 mmol)의 용액에 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.1 g

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.04 (m, 5H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.46 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.04 (m, 12H), 2.85 - 2.66 (m, 4H), 1.93 - 1.56 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):631 (M+1)

[1249]

[1250] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[1251]

HATU (0.113 g, 0.30 mmol)를 DMF (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 HCl (0.2 g, 0.27 mmol), 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.064 g, 0.30 mmol) 및 DIPEA (0.236 mL, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 203 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.75 (m, 2H), 2.66 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

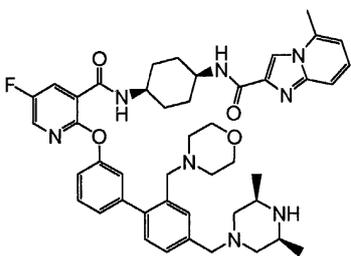
MS: APCI (+ve):793 (M+1).

[1252]

[1253] 실시예 123

[1254]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1255]

[1256] HATU (0.113 g, 0.30 mmol)를 DMF (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 HCl (0.2 g, 0.27 mmol), 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.052 g, 0.30 mmol) 및 DIPEA (0.236 mL, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 253 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.87 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 8H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

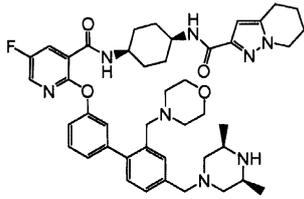
MS: APCI (+ve):789 (M+1).

[1257]

[1258] 실시예 124

[1259]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1260]

[1261]

HATU (0.113 g, 0.30 mmol)를 DMF (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.2 g, 0.27 mmol), 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (0.049 g, 0.30 mmol) 및 DIPEA (0.236 mL, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 aqTFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 144 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 6H), 3.71 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 4H), 2.97 - 2.75 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 12H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):779 (M+1)

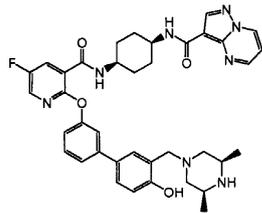
[1262]

[1263]

실시예 125

[1264]

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복사미드



[1265]

[1266]

피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (0.031 g, 0.19 mmol)을 아세트니트릴 (5 mL)에 용해시킨 다음, DIPEA (0.067 mL, 0.38 mmol) 및 HATU (0.073 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 이어서 20 분 동안 교반하였다. 이를 아세트니트릴 (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-4'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드록로라이드 (트리-인 것으로 추정) (0.120 g, 0.18 mmol)의 교반된 용액 및 DIPEA (0.064 mL, 0.37 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 880 수성 암모니아 (2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 선파이어 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 100 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.77 (m, 4H), 3.45 - 3.30 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 8H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H). 나머지 양성자들은 용매에 의해 가려짐

MS: [M+H]⁺=693 (계산치=693) (다중방식+)

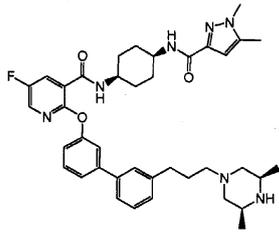
[1267]

[1268]

실시예 126

[1269]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)시클로헥실)-2-(3'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



[1270]

[1271]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1272]

THF (4.04 ml) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (0.350 g, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 물 (2.021 ml) 중 3-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.120 g, 0.67 mmol) 및 탄산나트륨 (0.193 g, 1.82 mmol)을 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.035 g, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 1 → 5% 메탄올의 구배를 이용하여 이스코 콤파니온, 50 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.293 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 8H), 1.68 - 1.58 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 586.2 (다중방식+)

[1273]

[1274]

단계 (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트

[1275]

디클로로메탄 (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.293 g, 0.50 mmol)의 교반된 용액에 피리딘 (0.162 ml, 2.00 mmol)에 이어 메탄술포닐 클로라이드 (0.156 ml, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 2M 염산, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (오중선, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 6H), 1.70 - 1.60 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺ = 663.9 (다중방식+)

[1276]

[1277]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1278]

극초단파 바이알에 아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트 (0.150 g, 0.23 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.103 g, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단파에 의해 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 95-15% 구배를 이용하여 페노메क्स 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 21 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.37 (d, J = 3.9 Hz, 6H).

MS: m/z (APCI+), (M+H)⁺ = 682.4

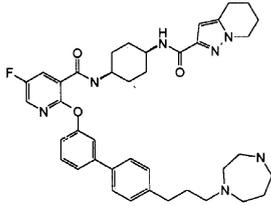
[1279]

실시예 127

[1280]

[1281]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-디아제판-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1282]

[1283]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1284]

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.011 g, 9.94 μmol)을 물 (2.500 mL) 및 THF (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.3 g, 0.50 mmol), 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.098 g, 0.55 mmol) 및 탄산나트륨 (0.158 g, 1.49 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 100% EtOAc → EtOAc 중 5% 메탄올로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (바이오테이지, 100g)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.25 g

[1285]

MS: m/z (APCI+), (M+H)⁺ = 612

[1286]

단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1287]

DCM (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.3 g, 0.49 mmol) 및 피리딘 (0.079 mL, 0.98 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.080 mL, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM (×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 다시 DCM에 용해시키고, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다 (4회 반복). 농축시킨 후, 표제 화합물이 회백색 발포체가 되었다. 수율: 0.25 g

[1288]

MS: [M+H]⁺=690 (다중방식+)

[1289]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-디아제판-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1290]

아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.125 g, 0.18 mmol)의 용액에 1,4-디아제판 (0.363 g, 3.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 43 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 8H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)

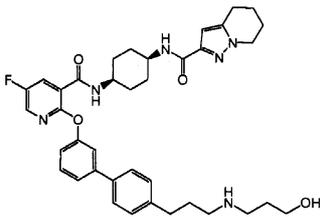
[1291]

실시예 128

[1292]

[1293]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1294]

[1295]

아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.125 g, 0.18 mmol)의 용액에 3-아미노프로판-1-올 (0.069 mL, 0.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 20 분 동안 80 °C로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 59 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 10H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=669 (계산치=669) (다중방식+)

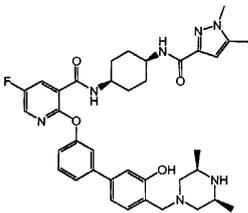
[1296]

[1297]

실시예 129

[1298]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드



[1299]

[1300]

아세트니트릴 (3.00 mL) 중 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (32.0 mg, 0.23 mmol)의 용액에 DIPEA (0.080 mL, 0.46 mmol) 및 HATU (87 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 이 용액을 아세트니트릴 (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-3'-히드록시바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 트리히드로클로라이드 (150 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.080 mL, 0.46 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한채 두었다. 이어서, 이 용액에 2 mL의 0.88 NH₃(aq)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시킨 다음, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 0.2 mL TFA를 이용하여 산성화시킨 후, 역상 정제용 HPLC (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리한 후, 고

체를 수득하였다. 고체를 밤새 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 88 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=670 (계산치=670) (다중방식+)

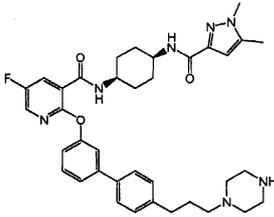
[1301]

실시예 130

[1302]

[1303]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1304]

[1305]

극초단파 시험관에 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (90 mg, 0.14 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (76 mg, 0.41 mmol) 및 아세트니트릴 (1.667 mL)을 충전하였다. 반응물을 3 시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시킨 후, DCM (5 mL)에 용해시켰다. 여기에 TFA (5 mL, 65.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 57 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.22 - 3.11 (m, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=654 (계산치=654) (다중방식+)

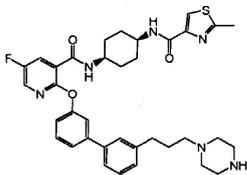
[1306]

[1307]

실시예 131

[1308]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[1309]

[1310]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(3-(히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[1311]

THF (3.45 ml) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.112 g, 0.62 mmol) 및 탄산나트륨 (0.164 g, 1.55 mmol)을 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.030 g, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 일 동안 70℃로 가열하였다. 반응물을 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 1 → 5% 메탄올의 구배를 이용하여 이스코 콤파니온, 50 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화

합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.235 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 - 1.77 (m, 8H), 1.72 - 1.58 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 589.2 (다중방식+)

[1312]

단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트

[1313]

디클로로메탄 (1.742 ml) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드 (0.235 g, 0.40 mmol)의 교반된 용액에 피리딘 (0.129 ml, 1.60 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.124 ml, 1.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 2M 염산으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. 수율: 0.260 g

[1314]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.10 (오중선, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 667.2 (다중방식+)

[1315]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[1316]

극초단파 바이알에 아세트니트릴 (2 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트 (0.260 g, 0.39 mmol) 및 피페라진 (0.672 g, 7.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-15% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.081 g

[1317]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.63 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 657.2 (다중방식+)

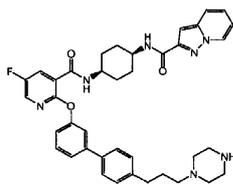
[1318]

실시예 132

[1319]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1320]



[1321]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (38.5 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.331 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.159 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간

[1322]

동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (aq)에 붓고, 유기물을 EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 용리액 = TFA(aq)/MeOH를 사용하여 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리한 후, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 58 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 4H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.68 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=676 (계산치=676) (다중방식+)

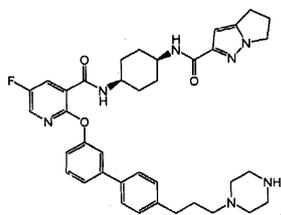
[1323]

실시예 133

[1324]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복사미드

[1325]



[1326]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에 5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복실산 (36.1 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.331 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.159 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (aq)에 붓고, 유기물을 EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 DCM (2 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 용리액 = TFA(aq)/MeOH를 사용하여 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리한 후, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 48 mg

[1327]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 6H), 1.73 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=666 (계산치=666) (다중방식+)

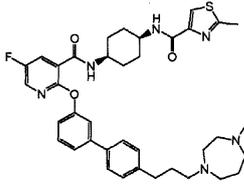
[1328]

실시예 134

[1329]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드

[1330]



[1331]

[1332]

아세트ونی트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.125 g, 0.19 mmol)의 용액에 1-메틸-1,4-디아제판 (0.117 mL, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 49 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 6H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H).

[1333]

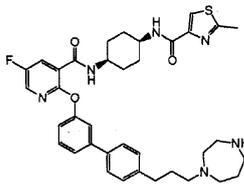
MS: [M+H]⁺=685 (계산치=685) (다중방식+)

[1334]

실시예 135

[1335]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-디아제판-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[1336]

[1337]

아세트ونی트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.125 g, 0.19 mmol)의 용액에 1,4-디아제판 (0.376 g, 3.75 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 DCM 및 이소헥산으로 연화처리한 다음, 진공하에 45℃에서 밤새 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 48 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 0.88 - 0.83 (m, 2H).

[1338]

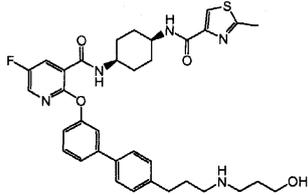
MS: [M+H]⁺=671 (계산치=671) (다중방식+)

[1339]

실시예 136

[1340]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복사미드



[1341]

[1342]

아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.12 g, 0.18 mmol)의 용액에 3-아미노프로판-1-올 (0.068 mL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메덱스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 71 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 8H), 1.76 - 1.65 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=646 (계산치=646) (다중방식+)

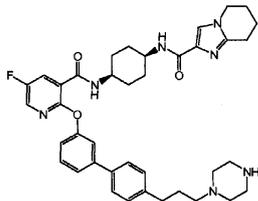
[1343]

[1344]

실시예 137

[1345]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[1346]

[1347]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (39.5 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.331 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.159 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (aq)에 붓고, 유기물을 EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 DCM (2 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 용리액 = TFA(aq)/MeOH를 사용하여 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리한 후, 고체를 수득하였다. 고체를 밤새 진공하에 40℃에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 42 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.21 - 3.16 (m, 4H), 2.97 - 2.89 (m, 4H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=680 (계산치=680) (다중방식+)

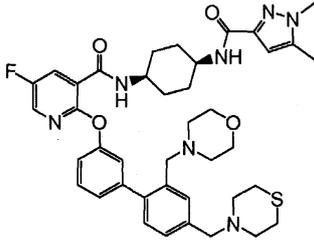
[1348]

[1349]

실시예 138

[1350]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1351]

[1352]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1353]

물 (3 mL) 중 탄산칼륨 (0.144 g, 1.04 mmol)의 용액, 4-포르밀-2-(모르폴리노메틸)페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (0.147 g, 0.42 mmol) 및 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미드 (0.2 g, 0.35 mmol)를 아세트니트릴 (5 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (7.78 mg, 0.03 mmol) 및 S-Phos (0.028 g, 0.07 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 첨가하고, 70°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 5% MeOH/DCM을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 갈색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.13 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.96 - 1.53 (m, 8H).

MS: APCI (+ve):655 (M+1).

[1354]

[1355]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1356]

티오모르폴린 (0.041 g, 0.40 mmol)을 DCM (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.13 g, 0.20 mmol)의 용액에 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. AcOH (0.011 mL, 0.20 mmol), 이어서 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.084 g, 0.40 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NaHCO₃로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.102 g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.20 - 2.78 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 8H).

MS: APCI (+ve):742 (M+1).

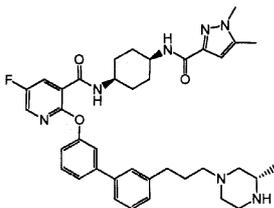
[1357]

[1358]

실시예 139

[1359]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(3'-(3-(S)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1360]

[1361]

극초단파 바이알에 아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클

로핵실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트 (0.120 g, 0.18 mmol), (S)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.145 g, 0.72 mmol) 및 트리에틸아민 (0.076 mL, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 극조단과에 의해 3 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, DCM에 재용해시켰다. 4M HCl/디옥산 (0.904 mL, 3.62 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 95-15% 구배를 이용하여 페노메닉스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 56 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (t, J = 13.3 Hz, 4H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.89 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (오중선, J = 8.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺ = 668 (다중방식+)

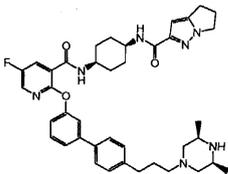
[1362]

실시예 140

[1363]

[1364]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로핵실)-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복스아미드



[1365]

[1366]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로핵실카르바메이트

[1367]

tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-오도페녹시)니코틴아미도)시클로핵실카르바메이트 (3 g, 5.40 mmol), 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (1.021 g, 5.67 mmol) 및 탄산나트륨 (4.64 g, 16.21 mmol)을 질소하에 THF (36.0 ml) 및 탈기된 물 (18.01 ml)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.125 g, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 갈색 발포체를 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 순수 EtOAc)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 2.6 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 6H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺ = 564 (다중방식+)

[1368]

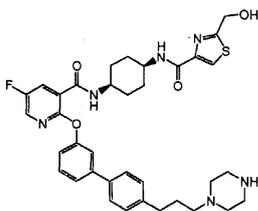
[1369]

단계 (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로핵실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1370]

DCM (12 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로핵실카르바메이트 (1.5 g, 2.66 mmol) 및 피리딘 (0.646 mL, 7.98 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.622 mL, 7.98 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 DCM과 2M HCl(aq) 사이에서 분배시켰다. 이어서, DCM 층을 또다른 분취량의 2M HCl(aq), 2 x 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.54 g

- [1371] MS: [M+H]⁺=642 (계산치=642) (다중방식+)
- [1372] 단계 (c) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트
- [1373] 아세토니트릴 (10 ml) 중 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로 피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (1.5 g, 2.34 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (0.294 g, 2.57 mmol) 및 트리에틸아민 (0.358 ml, 2.57 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 증발에 의해 건조시켜, 갈색 발포체를 수득하였다. 발포체를 포화 NaHCO₃과 EtOAc 사이에서 분배시켰다. 수성층을 다시 EtOAc로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 회백색 발포체를 수득하였다. 생성물을 바이오테이지 (용리액 = 메탄올 중 2. % 7M 암모니아 / DCM)에 의해 정제하여, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.124 g
- [1374] MS: [M+H]⁺= 660 (다중방식+)
- [1375] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드
- [1376] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.124 g, 1.70 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 (4.26 mL, 17.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드 염으로 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.2 g
- [1377] MS: [M+H]⁺= 560 (다중방식+)
- [1378] 단계 (e) ((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복스아미드
- [1379] 아세토니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (150 mg, 0.24 mmol)의 현탁액에 5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복실산 (36.1 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.330 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.159 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 95 mg
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 6H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
- [1380] MS: [M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)
- [1381] 실시예 141
- [1382] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복스아미드



- [1383]
- [1384] DMF (4 mL) 중 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산 (45.7 mg, 0.29 mmol)의 현탁액에 tert-부틸 4-(3-(3'-

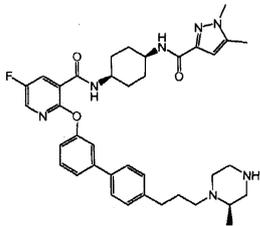
(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (145 mg, 0.23 mmol), HOBt (46.5 mg, 0.34 mmol) 및 EDCI (53.4 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 오일을 DCM (5 mL)에 용해시켰다. 여기에 TFA (5 mL, 64.90 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 51 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.13 - 3.07 (m, 4H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=673 (계산치=673) (다중방식+)

실시예 142

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-((R)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



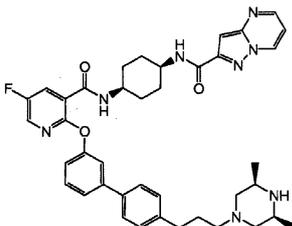
극초단파 시험관에 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (95 mg, 0.14 mmol), (R)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (102 mg, 0.43 mmol) 및 아세트ونی트릴 (1.667 mL)을 충전하였다. 반응물을 3 시간 동안 80℃로 가열하였다. 트리에틸아민 (0.060 mL, 0.43 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시킨 후, DCM (5 mL)에 용해시켰다. 여기에 TFA (5 mL, 65.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 60 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 - 3.33 (m, 4H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.51 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=668 (계산치=668) (다중방식+)

실시예 143

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드



아세트ونی트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로

필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (150 mg, 0.24 mmol)의 현탁액에 피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (48.3 mg, 0.30 mmol) 및 트리에틸아민 (0.330 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.189 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (150 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 88 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 4H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.52 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 10H) 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=705 (계산치=705) (다중방식+)

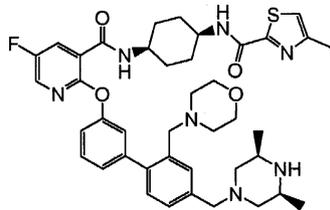
[1395]

[1396]

실시예 144

[1397]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드



[1398]

[1399]

EDCI (0.021 g, 0.11 mmol)를 THF (2 mL) 중 4-메틸티아졸-2-카르복실산 (0.016 g, 0.11 mmol) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물 (0.017 g, 0.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.075 g, 0.10 mmol) 및 트리에틸아민 (0.042 mL, 0.30 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 2M HCl/MeCN (1 mL)으로 희석하고, 용리액으로서 aqTFA/MeOH를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 70 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.29 - 2.74 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 8H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):756 (M+1)

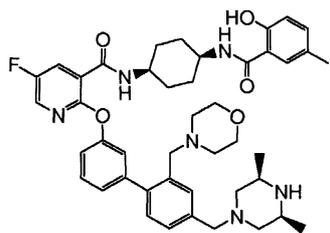
[1400]

[1401]

실시예 145

[1402]

2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(2-히드록시-5-메틸벤즈아미도)시클로헥실)니코틴아미드



[1403]

[1404]

EDCI (0.214 g, 1.11 mmol)를 THF (2 mL) 중 2-히드록시-5-메틸벤조산 (0.017 g, 0.11 mmol) 및 1H-벤조

[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물 (0.171 g, 1.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.75 g, 1.01 mmol) 및 트리에틸아민 (0.424 mL, 3.04 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeCN (1 mL)으로 희석하고, 2M HCl (1 mL)에 의해 산성화시키고, 용리액으로서 aqTFA/MeOH를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 50 mg

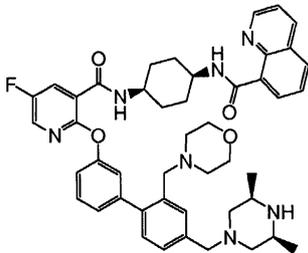
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 2.67 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 8H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):765 (M+1)

[1405]

[1406] 실시예 146

[1407] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)퀴놀린-8-카르복스아미드



[1408]

[1409] EDCI (0.214 g, 1.11 mmol)를 THF (2 mL) 중 퀴놀린-8-카르복실산 (0.019 g, 0.11 mmol) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물 (0.171 g, 1.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.75 g, 1.01 mmol) 및 트리에틸아민 (0.424 mL, 3.04 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeCN (1 mL)으로 희석하고, 2M HCl (1 mL)에 의해 산성화시키고, 용리액으로서 aqTFA/MeOH를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 67 mg

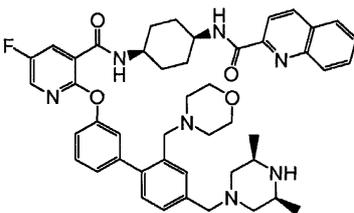
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.83 - 3.59 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.26 - 2.65 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 8H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):786 (M+1)

[1410]

[1411] 실시예 147

[1412] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)퀴놀린-2-카르복스아미드



[1413]

[1414] EDCI (0.214 g, 1.11 mmol)를 THF (2 mL) 중 퀴놀린-2-카르복실산 (0.019 g, 0.11 mmol) 및 1H-벤조[d][1,2,

3]트리아졸-1-올 수화물 (0.171 g, 1.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.75 g, 1.01 mmol) 및 트리에틸아민 (0.424 mL, 3.04 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeCN (1 mL)으로 희석하고, 2M HCl (1 mL)에 의해 산성화시키고, 용리액으로서 aqTFA/MeOH를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 64 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.84 - 3.59 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.28 - 2.66 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.25 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 8H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

MS: APCI (+ve):786 (M+1)

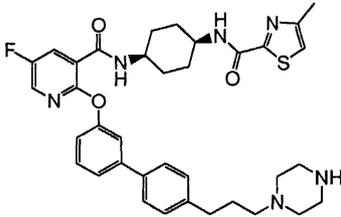
[1415]

[1416]

실시예 148

[1417]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드



[1418]

[1419]

HATU (0.093 g, 0.24 mmol)를 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.14 g, 0.22 mmol), 4-메틸티아졸-2-카르복실산 (0.035 g, 0.24 mmol) 및 DIPEA (0.194 mL, 1.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL)에 용해시키고, 4M HCl/디옥산 (5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 aq TFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 이를 DCM (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에서 트리에틸아민 (0.031 mL, 0.22 mmol) 및 PS-벤즈알데히드 (0.07 g, 0.22 mmol)와 함께 48 시간 동안 교반하였다. 여과하고, 용리액으로서 MeOH/aqTFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 40 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 - 1.70 (m, 10H).

MS: APCI (+ve):657 (M+1)

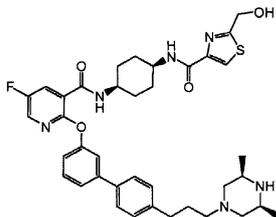
[1420]

[1421]

실시예 149

[1422]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복사미드



[1423]

[1424] DMF (4 mL) 중 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산 (44.0 mg, 0.28 mmol)의 현탁액에 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (140 mg, 0.22 mmol), 트리에틸아민 (0.123 mL, 0.89 mmol), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 (44.9 mg, 0.33 mmol) 및 EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 48 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

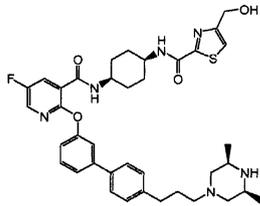
MS: [M+H]⁺=701 (계산치=701) (다중방적+)

[1425]

실시예 150

[1426]

[1427] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4-(히드록시메틸)티아졸-2-카르복스아미드



[1428]

단계(a) 에틸 4-(아세톡시메틸)티아졸-2-카르복실레이트

[1429]

[1430] 에틸 2-아미노-2-티옥소아세테이트 (0.5 g, 3.75 mmol) 및 3-클로로-2-옥소프로필 아세테이트 (0.565 g, 3.75 mmol)를 톨루엔 (10 mL)에 용해시키고, 극조단파에서 100°C에서 1 시간 동안 가열한 다음, 3 시간 더 120°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 진공하에 증발시키고, 용리액으로서 20% EtOAc/이소헥산을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.7 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1431]

단계 (b) 4-(히드록시메틸)티아졸-2-카르복실산

[1432]

[1433] 2M NaOH (4.58 mL, 9.16 mmol)를 MeOH (3 mL) 중 에틸 4-(아세톡시메틸)티아졸-2-카르복실레이트 (0.7 g, 3.05 mmol)의 용액에 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 2M HCl에 의해 산성화시키고, 용리액으로서 aqTFA/MeOH를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.510 g

[1434]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

[1435] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4-(히드록시메틸)티아졸-2-카르복스아미드

[1436] DMF (4 mL) 중 4-(히드록시메틸)티아졸-2-카르복실산 (44.0 mg, 0.28 mmol)의 현탁액에 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (140 mg, 0.22 mmol), 트리에틸아민 (0.123 mL, 0.89 mmol), HOBt (44.9 mg, 0.33 mmol) 및 EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM (×2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 78 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 10H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 701 (다중방식+)

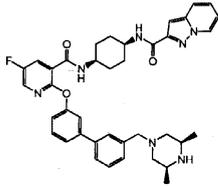
[1437]

실시예 151

[1438]

[1439]

N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드



[1440]

[1441]

단계 (a) tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1442]

tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.5 g, 2.70 mmol), 3-포르밀페닐보론산 (0.425 g, 2.84 mmol) 및 탄산나트륨 (2.319 g, 8.10 mmol)을 질소하에 THF (18.01 ml) 및 탈기된 물 (9.00 ml)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (62 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 발포체를 수득하였다. 조 물질을 바이오테이지 (용리액 = 40% EtOAc:이소-헥산)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 회백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 1.2 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 1H), 1.88 - 1.65 (m, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

MS: [M+H]⁺ = 534 (다중방식+)

[1443]

[1444]

단계 (b) tert-부틸 (1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1445]

디클로로메탄 (10 ml) 중 tert-부틸 (1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(3'-포르밀바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (250 mg, 0.47 mmol)의 용액에 (2R, 6S)-2,6-디메틸피페라진 (80 mg, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (149 mg, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 유리를 수득하였다. 이를 바이오테이지 (용리액 = 메탄올 중 2.5 % 7M 암모니아 / DCM)에 의해 정제하고, 증발시킨 후, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 220 mg

[1446]

MS: [M+H]⁺ = 632 (다중방식+)

[1447]

단계 (c) N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미드

[1448]

DCM (4 ml) 중 tert-부틸 (1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (220 mg, 0.35 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 (0.871 ml, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 210 mg

[1449]

MS: [M+H]⁺= 532 (다중방식+)

[1450]

단계 (d) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드

[1451]

아세트니트릴 (4.2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (210 mg, 0.35 mmol)의 현탁액에 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (70.4 mg, 0.43 mmol) 및 트리에틸아민 (484 μ l, 3.47 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (277 μ l, 0.43 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 197 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 4H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.20 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[1452]

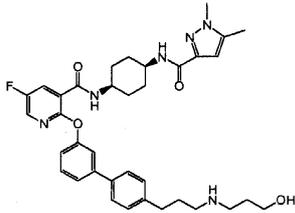
MS: [M+H]⁺=676 (계산치=676) (다중방식+)

[1453]

실시예 152

[1454]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1455]

[1456]

아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.12 g, 0.18 mmol)에 3-아미노프로판-1-올 (0.069 mL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 케미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 50 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.95 - 1.59 (m, 10H).

[1457]

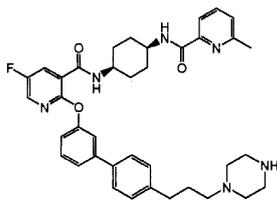
MS: [M+H]⁺=643 (계산치=643) (다중방식+)

[1458]

실시예 153

[1459]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드



[1460]

[1461]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.080 g, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 6-메틸피콜린산 (0.035 g, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 (0.176 mL, 1.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (T3P) (0.169 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, DCM에 재용해시키고, 포화 탄산수소나트륨으로 세척하였다. 유기층을 4M HCl/디옥산 (0.633 mL, 2.53 mmol)으로 처리하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 75-0% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 17 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 8H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (오중선, J = 8.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 2H).

MS: m/z (APCI+), (M+H)⁺ = 651.2

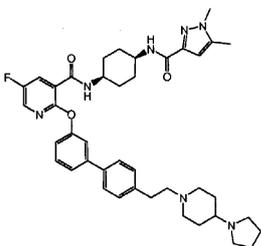
[1462]

실시예 154

[1463]

[1464]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1465]

[1466]

극초단파 시험관에 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol), 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (85 mg, 0.55 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 극초단파하에 80°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 65 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.23 - 2.04 (m, 8H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.63 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=708 (계산치=708) (다중방식+)

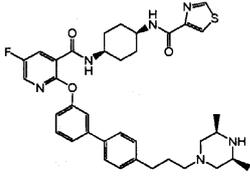
[1467]

실시예 155

[1468]

[1469]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)티아졸-4-카르복사미드



[1470]

[1471]

아세토니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (150 mg, 0.24 mmol)의 현탁액에 티아졸-4-카르복실산 (38.3 mg, 0.30 mmol) 및 트리에틸아민 (0.330 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.189 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ (aq), 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 68 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.92 - 1.66 (m, 9H), 1.60 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1472]

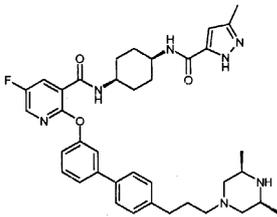
MS: [M+H]⁺=671 (계산치=671)(다중방식+)

[1473]

실시예 156

[1474]

2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미도)시클로헥실)니코틴아미드



[1475]

[1476]

DMF (4 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (34.9 mg, 0.28 mmol)의 현탁액에 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (140 mg, 0.22 mmol), 트리에틸아민 (0.123 mL, 0.89 mmol), HOBT (44.9 mg, 0.33 mmol) 및 EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.110 g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.64 (m, 6H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1477]

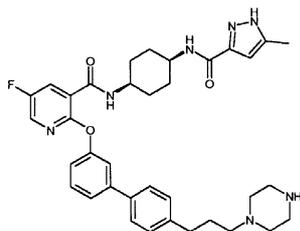
MS: [M+H]⁺=668 (계산치=668)(다중방식+)

[1478]

실시예 157

[1479]

5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1480]

[1481]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카복실레이트 (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에 5-메틸-1H-피라졸-3-카복실산 (29.9 mg, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.331 ml, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.159 ml, 0.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)에 붓고, 유기물을 EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 잔류물을 수득하였다. 이를 디클로로메탄 (2 ml)에 용해시키고, 여기에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 용리액 = TFA(aq)/MeOH, 이어서 용리액 = NH₃(aq)/MeOH를 이용하여 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 2회 정제하였다. 정제한 후 방치한 잔류물에 물 및 몇 방울의 TFA를 첨가하였다. 이어서, 이를 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 19 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 6H), 1.74 - 1.66 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=640 (계산치=640) (다중방식+)

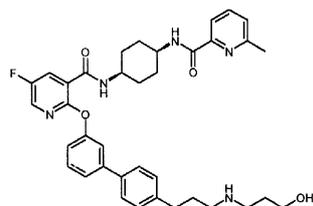
[1482]

실시예 158

[1483]

[1484]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드



[1485]

[1486]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1487]

디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.9 g, 1.60 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl (4 mL, 16.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 에테르로 연화처리하고, 여과하여, 부제 화합물을 히드로클로라이드 염으로 회백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.690 g

[1488]

MS: [M+H]⁺=464 (계산치=464) (다중방식+)

[1489]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드

[1490]

아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.1 g, 0.22 mmol) 및 6-메틸피롤린산 (0.030 g, 0.22 mmol)의 용액에 질소하에 DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 HATU (0.164 g, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였

다. 유기물을 추출하고 (×3), 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 황색 검을 수득하였다. 조 생성물을 100% EtOAc로 용리시키는 실리카 (이솔루트, 10g) 상에서 정제하였다. 순수한 분획을 합하여, 부제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.120 g

[1491] MS: [M+H]⁺=583 (계산치=583) (다중방식+)

[1492] 단계 (c) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(6-메틸피롤린아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1493] DCM (1 ml) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드 (0.12 g, 0.21 mmol) 및 피리딘 (0.033 ml, 0.41 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.034 ml, 0.43 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM (×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 다시 DCM에 용해시키고, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다 (4회 반복). 농축시킨 후, 부제 화합물이 회백색 발포체가 되었다. 수율: 0.110 g

[1494] MS: [M-H]⁻=659 (계산치=659) (다중방식+)

[1495] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-6-메틸피롤린아미드

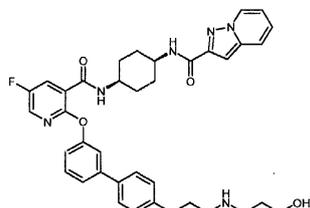
[1496] 아세토니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(6-메틸피롤린아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.1 g, 0.15 mmol)의 용액에 3-아미노프로판-1-올 (0.058 mL, 0.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 35 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 4H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.98 - 1.63 (m, 12H).

[1497] MS: [M+H]⁺=640 (계산치=640) (다중방식+)

[1498] 실시예 159

[1499] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드



[1500]

[1501] 단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드

[1502] 아세토니트릴 (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미드 (0.500 g, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (0.196 g, 1.21 mmol) 및 트리에틸아민 (1.5 ml, 10.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 15 분 동안 교반하였다. 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P, THF 중 1.5 M) (0.805 ml, 1.21 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 포화 탄산수소나트륨

및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 이소헥산 중 70 → 100% EtOAc의 구배로 용리시키는 이스코 콤파니온, 50 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.322 g

[1503] MS: [M+H]⁺=600 (계산치=600) (다중방식+)

[1504] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

[1505] THF (1.780 ml) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.320 g, 0.53 mmol)의 교반된 용액에 물 (0.890 ml) 중 4-(3-히드록시프로필)페닐보론산 (0.144 g, 0.80 mmol) 및 탄산나트륨 (0.170 g, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (31 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 일 동안 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 0 → 5% 메탄올의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.259 g

[1506] MS: [M+H]⁺=608 (계산치=608) (다중방식+)

[1507] 단계 (c) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1508] 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.259 g, 0.43 mmol)의 교반된 용액에 피리딘 (0.103 mL, 1.28 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.100 mL, 1.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 2M 염산으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.307 g

[1509] MS: [M+H]⁺=686 (계산치=686) (다중방식+)

[1510] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

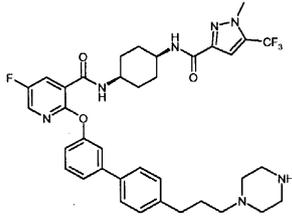
[1511] 극초단파 바이알에 아세토니트릴 (3 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.307 g, 0.45 mmol) 및 3-아미노프로판-1-올 (0.034 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단파에 의해 1 시간 동안 80°C로 가열한 다음, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% 암모니아의 75-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 케미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 32 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 6H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 4H), 1.97 - 1.66 (m, 12H).

[1512] MS: [M+H]⁺=665 (계산치=665) (다중방식+)

[1513] 실시예 160

[1514] 5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1515]

[1516]

아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.08 g, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.049 g, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 (0.176 mL, 1.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P, THF 중 1.5 M) (0.169 mL, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 포화 탄산수소나트륨으로 세척하였다. 유기층을 4M HCl/디옥산 (0.633 mL, 2.53 mmol)으로 처리하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2 % TFA의 75-0% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.1, 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.12 - 3.04 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.62 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=708 (계산치=708) (다중방식+)

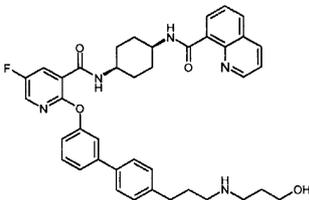
[1517]

실시예 161

[1518]

[1519]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필)아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴놀린-8-카르복사미드



[1520]

[1521]

단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴놀린-8-카르복사미드

[1522]

아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.14 g, 0.30 mmol) 및 퀴놀린-8-카르복실산 (0.058 g, 0.33 mmol)의 용액에 질소하에 트리에틸아민 (0.421 mL, 3.02 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P) (THF 중 1.57M) (0.212 mL, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기물을 추출하고 (×3), 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.150 g

[1523]

MS: [M+H]⁺=619 (계산치=619) (다중방식+)

[1524]

단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(퀴놀린-8-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1525]

DCM (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴놀린-8-카르복사미드 (0.15 g, 0.24 mmol) 및 피리딘 (0.038 mL, 0.47 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.039 mL, 0.50 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM

(×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 다시 DCM에 용해시키고, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다 (4회 반복). 농축시킨 후, 부제 화합물이 백색 발포체가 되었다. 수율: 0.170 g

[1526] MS: [M+H]⁺=697 (계산치=697) (다중방식+)

[1527] 단계 (c)
N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴놀린-8-카르복스아미드

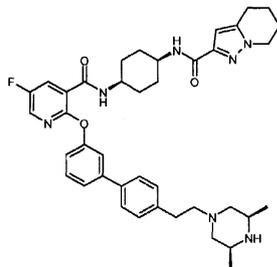
[1528] 아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(퀴놀린-8-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트에 3-아미노프로판-1-올을 첨가하였다. 혼합물을 극초단과하에 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 재정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 65 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 - 8.59 (m, 2H), 8.53 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 5H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 12H).

[1529] MS: [M+H]⁺=676 (계산치=676) (다중방식+)

[1530] 실시예 162

[1531] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1532]

[1533] 단계 (a) 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트

[1534] 메탄술포닐 클로라이드 (0.338 mL, 4.37 mmol) 및 피리딘 (0.353 mL, 4.37 mmol)을 디클로로메탄 (15 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.200 g, 2.18 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 (×2), 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 에테르로 연화처리하여, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 1.09 g

[1535] MS: [M-Boc]⁺=528 (계산치=528) (다중방식+)

[1536] 단계 (b) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1537] 아세트니트릴 (2 ml) 중 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (0.4 g, 0.64 mmol)의 용액/현탁액에 시스-2,6-디메틸피페라

진 (0.291 g, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 극초단파 시험관에서 100°C에서 2 분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq) 및 염수로 세척하고, 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = MeOH 중 2% 7N NH₃/DCM)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 황색 발포 물로서 수득하였다. 수율: 0.25 g

[1538] MS: [M+H]⁺=646 (계산치=646) (다중방식+)

[1539] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1540] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (250 mg, 0.39 mmol)의 용액에 디옥산 중 염화수소의 4.0M 용액 (3 mL, 12.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드 염으로 크림색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.295 g

[1541] MS: [M+H]⁺=546 (계산치=546) (다중방식+)

[1542] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드

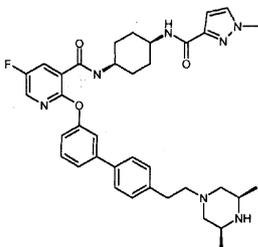
[1543] 아세트니트릴 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 트리히드로클로라이드 (140 mg, 0.21 mmol) 및 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복실산 (35.5 mg, 0.21 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.298 ml, 2.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 용액이 될 때까지 교반하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P)의 1.57M 용액 (0.667 ml, 1.05 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 추가 당량의 산 및 T3P를 첨가하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 포화 NaHCO₃(aq) 사이에서 분배시켰다. EtOAc를 증발시키고, 잔류물을 역상 정제용 크로마토그래피 (용리액 = TFA(aq)/MeCN)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 물에 용해시키고, 동결시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 38 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0Hz, 3.1Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.77 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.36 (t, J = 12.1Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 8H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.5Hz, 6H).

[1544] MS: [M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)

[1545] 실시예 163

[1546] 2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)니코틴아미드



[1547]

[1548] 아세트니트릴 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드, 트리히드로클로라이드 (140 mg, 0.21 mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (27.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.298 ml, 2.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 용액이 될 때까지 교반하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P)의 1.57M 용액 (0.667 ml, 1.05 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 추가 1 당량의 산 및 T3P를 첨가하였다. 혼합물을

진공하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 포화 NaHCO₃(aq) 사이에서 분배시켰다. EtOAc를 증발시키고, 잔류물을 역상 정제용 크로마토그래피 (용리액 = TFA(aq)/MeOH)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 동결시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 35 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0Hz, 3.1Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 6.7Hz, 3.3Hz, 2H), 7.40 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.65 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 4H), 2.45 (t, J = 12.0Hz, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.5Hz, 6H).

[M+H]⁺=654 (계산치=654) (다중방식+)

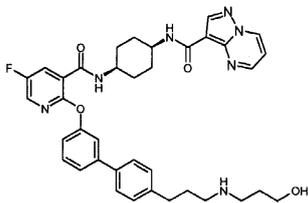
[1549]

[1550]

실시예 164

[1551]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드



[1552]

[1553]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[1554]

아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.1 g, 0.22 mmol) 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (0.035 g, 0.22 mmol)에 트리에틸아민 (0.301 mL, 2.16 mmol)을 첨가하고, 반응물을 10 분 동안 교반하였다. 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P) (THF 중 1.57M) (0.151 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 용액을 EtOAc로 희석하고, 물 (×3)로 세척하였다. 유기물을 합하고, 염수 (×3)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.120 g

[1555]

MS: [M+H]⁺=609 (계산치=609) (다중방식+)

[1556]

단계 (b) 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1557]

DCM (1 ml) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 (0.11 g, 0.18 mmol) 및 피리딘 (0.029 ml, 0.36 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.030 ml, 0.38 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM (×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 다시 DCM에 용해시키고, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다 (4회 반복). 농축시킨 후, 부제 화합물이 베이지색 발포체가 되었다. 수율: 0.110 g

[1558]

MS: [M+H]⁺=687 (계산치=687) (다중방식+)

[1559]

단계 (c) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[1560]

아세트니트릴 (1 mL) 중 3-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.11 g, 0.16 mmol)에 3-아미노프로판-1-올 (0.061 mL, 0.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극초단파하에 30 분 동안 80℃로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 N-X 컬럼 상에서 정제용

HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 17 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.93 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 3H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 6H), 1.95 - 1.66 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=666 (계산치=666)(다중방식+)

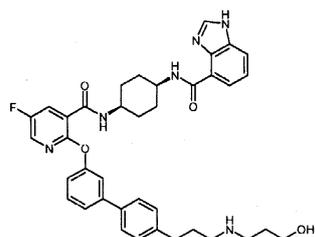
[1561]

실시예 164

[1562]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

[1563]



[1564]

단계 (a) N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

[1565]

아세트니트릴 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (0.1 g, 0.22 mmol) 및 1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 (0.035 g, 0.22 mmol)의 용액에 질소하에 DIPEA (0.075 ml, 0.43 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 HATU (0.164 g, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기물을 추출하고 (×3), 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 부제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.120 g

[1566]

MS: [M+H]⁺=608 (계산치=608) (다중방식+)

[1567]

단계 (b) 3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트

[1568]

DCM (1 ml) 중 N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-히드록시프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드 (0.12 g, 0.20 mmol) 및 피리딘 (0.032 ml, 0.39 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.032 ml, 0.41 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 2M HCl로 희석하고, DCM (×3) 및 EtOAc (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 농축시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 다시 DCM에 용해시키고, 고체가 석출될 때까지 이소헥산을 첨가하였다 (4회 반복). 농축시킨 후, 부제 화합물이 회백색 발포체가 되었다. 수율: 0.110 g

[1569]

MS: [M-H]⁻=684 (계산치=684) (다중방식+)

[1570]

단계

(c)

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(3-히드록시프로필아미노)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미드

[1571]

아세트니트릴 (1 ml) 중 3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사아미도)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필 메탄술포네이트 (0.11 g, 0.16 mmol)에 3-아미노프로판-1-올 (0.061 mL, 0.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 극저탄과하에 30 분 동안 80°C로 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 선파이어 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 64 mg

[1572]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 8.08 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=665 (계산치=665) (다중방식+)

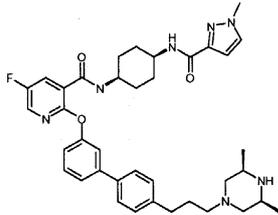
[1573]

실시예 165

[1574]

[1575]

2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)니코틴아미드



[1576]

[1577]

아세트니트릴 (4 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (150 mg, 0.24 mmol)의 현탁액에 1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (37 mg, 0.30 mmol) 및 트리ethyl아민 (0.330 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.189 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(aq) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 84 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=668 (계산치=668) (다중방식+)

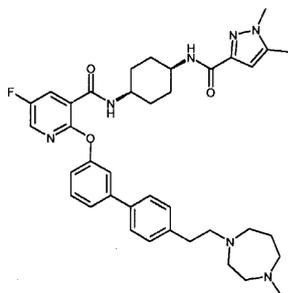
[1578]

[1579]

실시예 166

[1580]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1581]

[1582]

아세트니트릴 (1 mL) 중 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol)의 용액에 1-메틸-1,4-디아제판 (0.069 mL, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 42 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 7H), 3.58 - 3.38 (m, 6H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.96 - 1.62 (m, 10H).
MS: [M+H]⁺=668 (계산치=668)(다중방식+)

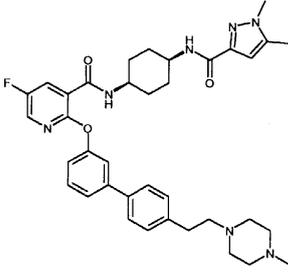
[1583]

실시예 167

[1584]

[1585]

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1586]

[1587]

아세트니트릴 (2 mL) 중 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (0.061 mL, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 65 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23 - 2.87 (m, 12H), 2.83 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H).
MS: [M+H]⁺=654 (계산치=654)(다중방식+)

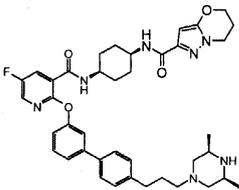
[1588]

실시예 168

[1589]

[1590]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-2-카르복스아미드



[1591]

[1592]

단계 (a) 6,7-디히드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-2-카르복실산

[1593]

에틸 5-히드록시-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (0.5 g, 3.20 mmol), 1,3-디브로모프로판 (0.358 mL, 3.52 mmol) 및 탄산칼륨 (1.770 g, 12.81 mmol)을 환류하에 아세트니트릴 (20 mL) 중에서 20 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (10 mL) 및 물 (20 mL)의 혼합물에 용해시키고, NaOH (0.384 g, 9.61 mmol)를 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2M HCl에 의해 pH 5로 조정하고, 용리액으로서 MeCN/aqTFA를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 용매를 진공하에 대략 15 mL로 증발시키고, 동결 건조시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 440 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.87 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H).

[1594]

[1595]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-2-카르복스아미드

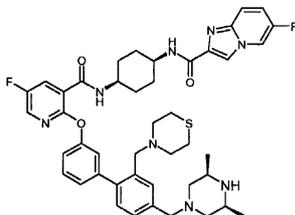
[1596] HATU (0.063 g, 0.16 mmol)를 DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.1 g, 0.15 mmol), 6,7-디히드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진-2-카르복실산 (0.028 g, 0.16 mmol) 및 DIPEA (0.131 mL, 0.75 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 aq TFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 62 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 8H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1597] MS: [M+H]⁺=710 (계산치=710) (다중방식+)

[1598] 실시예 169

[1599] N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[1600]

[1601] 단계 (a) 4-브로모-3-(티오모르폴리노메틸)벤조니트릴

[1602] DMF (13.40 mL) 중 4-브로모-3-(브로모메틸)벤조니트릴 (0.95 g, 3.46 mmol)의 용액에 티오모르폴린 (0.417 mL, 4.15 mmol) 및 탄산칼륨 (0.573 g, 4.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (×3)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이를 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (바이오테이지 컬럼) (용리액 = 25 % 에테르/이소헥산)에 의해 정제하여, 무색 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.951 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 8H).

[1603]

[1604] 단계 (b) 4-브로모-3-(티오모르폴리노메틸)벤즈알데히드

[1605] DCM (10.67 mL) 중 4-브로모-3-(티오모르폴리노메틸)벤조니트릴 (0.92 g, 3.10 mmol)의 용액에 디이소부틸알루미늄 수소화물 (3.40 mL, 3.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 및 6M HCl의 혼합물에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 무색 화합물을 분홍색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.735 g

[1606] MS: [M+H]⁺=300/302 (계산치=300/302) (다중방식+)

[1607] 단계 (c) 4-(2-브로모-5-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)벤질)티오모르폴린

[1608] 디클로로메탄 (24.32 mL) 중 4-브로모-3-(티오모르폴리노메틸)벤즈알데히드 (0.73 g, 2.43 mmol)의 용액에 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진 (0.416 g, 3.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.773 g, 3.65 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 무색 화합물을 옅은 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.92 g

[1609] MS: [M+H]⁺=398/400 (계산치=398/400) (다중방식+)

[1610] 단계 (d) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이

페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1611] tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.283 g, 2.31 mmol), 4-(2-브로모-5-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)벤질)티오모르폴린 (0.92 g, 2.31 mmol) 및 탄산나트륨 (1.983 g, 6.93 mmol)을 질소하에 THF (15.39 ml) 및 탈기된 물 (7.70 ml)에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.053 g, 0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 밝은 갈색 발포체를 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (바이오테이지 컬럼) (용리액 = 메탄올 중 4% 7M 암모니아 / DCM)에 의해 정제하여, 부제 화합물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. 수율: 1.25 g

[1612] MS: [M+H]⁺=747 (계산치=747) (다중방식+)

[1613] 단계 (e) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

[1614] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1.24 g, 1.66 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 (4.15 mL, 16.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드로 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.32 g

[1615] MS: [M+H]⁺=647 (계산치=647) (다중방식+)

[1616] 단계 (f) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사아미드

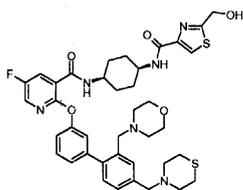
[1617] 아세트니트릴 (2.29 ml) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (150 mg, 0.19 mmol)의 현탁액에 6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (49.2 mg, 0.23 mmol) 및 트리에틸아민 (0.264 ml, 1.89 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.151 ml, 0.24 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(aq) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 64 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.59 (m, 8H), 2.40 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=809 (계산치=809) (다중방식+)

[1618] 실시예 170

[1620] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복사아미드



[1621] 단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1623] tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.28 g, 0.44 mmol) 및 티오모르폴린 (0.091 g, 0.89 mmol)을 DCM (30 mL) 중에서 15 분 동안 교반하였다. 아세트산 (0.051 mL, 0.89 mmol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.188 g, 0.89 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 더 교반하였다. 반응물을 2M HCl (30 mL)로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.300 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.54 - 4.08 (m, 2H), 3.77 - 3.47 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.70 (m, 8H), 2.33 (m, 2H), 1.87 - 1.46 (m, 10H), 1.42 (s, 9H).

[1624] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1625] 디옥산 중 4M HCl (5 ml, 20.00 mmol)을 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.3 g, 0.42 mmol)의 용액에 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드 염으로 얻은 황색 검으로서 수득하였다. 수율: 0.280 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 4H), 8.05 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97 - 3.57 (m, 8H), 3.45 - 3.08 (m, 8H), 2.79 (m, 2H), 1.92 - 1.59 (m, 10H).

[1627] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복스아미드

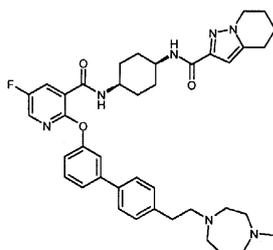
[1628] HATU (0.094 g, 0.25 mmol)를 DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.14 g, 0.23 mmol), 2-(히드록시메틸)티아졸-4-카르복실산 (0.040 g, 0.25 mmol) 및 DIPEA (0.197 mL, 1.13 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 용리액으로서 aq TFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 45 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.56 (m, 4H), 3.43 - 2.69 (m, 12H), 1.93 - 1.68 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=761 (계산치=761) (다중방식+)

[1630] 실시예 171

[1631] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1633] 단계 (a) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드

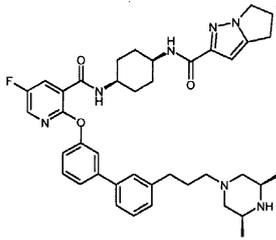
- [1635] 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (0.034 g, 0.06 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (0.049 g, 0.06 mmol)의 용액을 질소하에 10 분 동안 교반하였다. 아세트산칼륨 (0.356 g, 3.63 mmol), N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-요오도페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.730 g, 1.21 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (0.399 g, 1.57 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 100% EtOAc로 용리시키는 이스코 콤파니온, 100 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.324 g
- [1636] MS: [M+H]⁺=604 (계산치=604) (다중방식+)
- [1637] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드
- [1638] THF (3 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.320 g, 0.53 mmol)의 교반된 용액에 물 (1.500 mL) 중 2-(4-브로모페닐)에탄올 (0.111 mL, 0.80 mmol) 및 탄산나트륨 (0.169 g, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 이소헥산 중 90 → 100% EtOAc의 구배로 용리시키는 이스코 콤파니온, 50 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 68 mg
- [1639] MS: [M+H]⁺=598 (계산치=598) (다중방식+)
- [1640] 단계 (c) 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트
- [1641] 디클로로메탄 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-히드록시에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드 (0.068 g, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 피리딘 (0.037 mL, 0.46 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.035 mL, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 2M 염산 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 오일을 디에틸 에테르로 연화처리하여, 고체를 수득하였고, 이를 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜, 부제 화합물 (또한 N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-클로로에틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드를 일부 함유함)을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 60 mg
- [1642] MS: [M+H]⁺=676 (계산치=676) (다중방식+)
- [1643] 단계 (d) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드
- [1644] 극초단파 바이알에 아세트니트릴 (0.5 mL) 중 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (0.060 g, 0.09 mmol) 및 1-메틸-1,4-디아제판 (0.033 mL, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단파에 의해 80°C로 3 시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 65-0% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 3 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.74 - 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)

실시예 172

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복사미드



단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

극초단과 바이알에 아세토니트릴 (3 mL) 중 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-3-일)프로필 메탄술포네이트 (0.150 g, 0.23 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.214 g, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 극초단과에 의해 40 분 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, EtOAc에 재용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 2 → 4% 7N 메탄올성 암모니아의 구배로 용리시키는 이스코 콤페니온, 50 g 실리카 컬럼을 이용하여 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.120 g

MS: [M+H]⁺=660 (계산치=660) (다중방식+)

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드

디클로로메탄 (1.2 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.175 g, 0.27 mmol)의 교반된 용액에 4M HCl/디옥산 (0.995 mL, 3.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 교반한 다음, 농축시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드로 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 수율: 0.180 g

MS: [M+H]⁺=560 (계산치=560) (다중방식+)

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복사미드

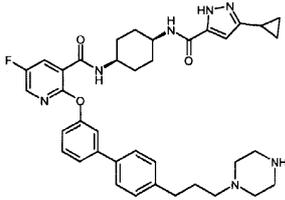
아세토니트릴 (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.180 g, 0.28 mmol)의 교반된 용액에 5,6-디히드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-카르복실산 (0.052 g, 0.34 mmol) 및 트리에틸아민 (0.397 mL, 2.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.228 mL, 0.34 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 70-20% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 14 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.69 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 4H), 1.40 - 1.25 (m, 6H), 0.97 - 0.90 (m, 1H).

[M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)

실시예 173

N-((1s, 4s)-4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



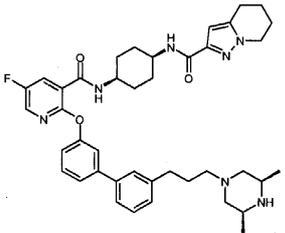
아세트니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.080 g, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 3-시클로프로필-1H-피라졸-5-카르복실산 (0.039 g, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 (0.176 mL, 1.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.081 g, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 포화 탄산수소나트륨으로 세척하였다. 유기층을 4M HCl/디옥산 (0.633 mL, 2.53 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 75-0% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 DCM/메탄올에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.1 mL) 및 PS-벤즈알데히드 (0.030 g)를 첨가하고, 용액을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 화합물을 용리액으로서 아세트니트릴 중 수성 0.2% TFA의 90-40% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 8 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.63 (m, 11H), 0.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.69 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H).

MS: [M+H]⁺=666 (계산치=666) (다중방식+)

실시예 174

N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(3-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드



아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(3'-(3-((3S, 5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 (0.1 g, 0.18 mmol) 및 4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피

리딘-2-카르복실산 (0.033 g, 0.20 mmol)에 트리에틸아민 (0.249 mL, 1.79 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 10 분 동안 교반한 후, THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (T3P) (0.137 mL, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA 의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 42 mg

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 6H), 7.32 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 3H), 3.87 - 3.67 (m, 4H), 3.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 4H), 2.16 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.61 (m, 10H), 1.39 (d, J = 17.1 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=708 (계산치=708) (다중방식+)

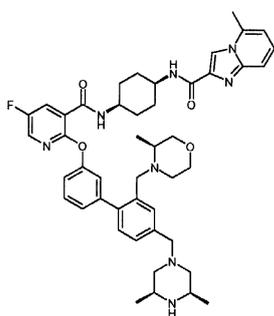
[1667]

실시예 175

[1668]

[1669]

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드



[1670]

단계 (a) (S)-4-브로모-3-((3-메틸모르폴리노)메틸)벤조니트릴

[1671]

[1672]

DMF (13.09 ml) 중 4-브로모-3-(브로모메틸)벤조니트릴 (0.9 g, 3.27 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸모르폴린 (0.541 g, 3.93 mmol) 및 탄산칼륨 (0.995 g, 7.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (×2)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (×3)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.75 g

[1673]

MS: [M+H]⁺=295/297 (계산치=295/297) (다중방식+)

[1674]

단계 (b) (S)-4-브로모-3-((3-메틸모르폴리노)메틸)벤즈알데히드

[1675]

DCM (10 mL) 중 (S)-4-브로모-3-((3-메틸모르폴리노)메틸)벤조니트릴 (0.750 g, 2.54 mmol)의 용액을 얼음 조에서 0°C로 냉각시키고, 디이소부틸알루미늄 수소화물 (DCM 중 1M) (3.04 ml, 3.04 mmol)로 천천히 처리하였다. 얼음 조를 제거하고, 반응 혼합물을 0°C에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 물 (100 ml) 및 6M HCl (20 ml)의 혼합물에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 2M NaOH를 첨가하여 용액을 염기성 (~pH 10)으로 만들고, DCM으로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 포화 NaHCO₃로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 옅은 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 이소헥산 중 30% EtOAc로 용리시키는 바이오테이지 (실리카, 50g) 상에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축시켜, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.530 g

[1676]

MS: [M+H]⁺=298/300 (계산치=298/300) (다중방식+)

[1677]

단계 (c) (S)-4-(2-브로모-5-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)벤질)-3-메틸모르폴린

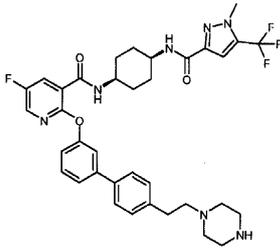
[1678]

DCM (10 mL) 중 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진 (0.304 g, 2.67 mmol) 및 (S)-4-브로모-3-((3-메틸모르폴리노)메틸)벤즈알데히드 (0.530 g, 1.78 mmol)를 실온에서 질소하에 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.565 g, 2.67 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 DCM (×3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.620 g

[1679]

MS: [M+H]⁺=396/398 (계산치=396/398) (다중방식+)

- [1680] 단계 (d) tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트
- [1681] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.033 g, 0.03 mmol)을 물 (5 ml) 및 THF (10 ml) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.790 g, 1.42 mmol), (S)-4-(2-브로모-5-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)벤질)-3-메틸모르폴린 (0.62 g, 1.56 mmol) 및 탄산나트륨 (0.452 g, 4.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 조 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 50%:50% EtOAc/이소헥산으로 용리시킨 다음, 10/1/0.1 DCM/메탄올/트리에틸아민으로 플라싱하는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (바이오테이지, 100g)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.50 g
- [1682] MS: [M-H]⁻=743 (계산치=743) (다중방식+)
- [1683] 단계 (e) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드
- [1684] 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.5 g, 0.67 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl (1.678 mL, 6.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 에테르로 연화처리하고, 여과하여, 부제 화합물을 히드로클로라이드 염으로 희백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.490 g
- [1685] MS: [M+H]⁺=645 (계산치=645) (다중방식+)
- [1686] 단계 (f) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드
- [1687] 아세트니트릴 (1 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.126 g, 0.16 mmol)에 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (0.031 g, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민 (0.222 mL, 1.59 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5 분 동안 교반하였다. 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P) (THF 중 1.57M) (0.112 mL, 0.18 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 메탄올을 첨가한 다음, 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 페노메넥스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 농축시킨 다음, 에테르로 연화처리하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 22 mg
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.95 - 1.59 (m, 8H), 1.34 - 1.21 (m, 6H), 1.04 - 0.99 (m, 3H).
- [1688] [M+H]⁺=803 (계산치=803) (다중방식+)
- [1689] 실시예 176
- [1690] 5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1691]

[1692]

단계 (a) 벤질 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1693]

벤질 1-피페라진카르복실레이트 (0.922 mL, 4.78 mmol) 및 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (0.600 g, 0.96 mmol)를 100°C 및 50W에서 극초단파에서 2 시간 15 분 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 소량의 EtOAc에 현탁시킨 다음, 여과하여, 생성된 백색 고체를 제거하였다. 여과물을 이소헥산 중 60 → 100% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 (콤비-플래쉬 콤파니온, 100g 스텝 카트리지)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발에 의해 건조시켜, 부제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 수율: 0.453 g

[1694]

[M+H]⁺=752 (계산치=752) (다중방식+)

[1695]

단계 (b) 벤질 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1696]

TFA (2 mL, 25.96 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.453 g, 0.60 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 (×2), 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 무색 검으로서 수득하였다. 수율: 0.368 g

[1697]

MS: [M+H]⁺=652 (계산치=652) (다중방식+)

[1698]

단계 (c) 벤질 4-(2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1699]

1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.055 g, 0.28 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL)에 용해시킨 다음, DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) 및 HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 아세트니트릴 (1 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.123 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.156 g

[1700]

MS: [M+H]⁺=828 (계산치=828) (다중방식+)

[1701]

단계 (d) 5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실)-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1702]

브롬화수소산 (아세트산 중 33%) (1 mL, 5.79 mmol)을 디클로로메탄 (1 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.156 g, 0.19 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중화시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하고, 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 게미니-NX 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 26 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 8H).
MS: [M+H]⁺=694 (계산치=694) (다중방식+)

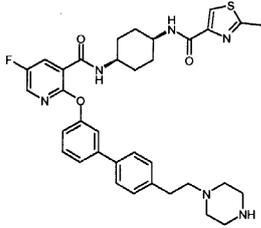
[1703]

실시예 177

[1704]

[1705]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드



[1706]

[1707]

단계 (a) 벤질 4-(2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1708]

2-메틸티아졸-4-카르복실산 (0.041 g, 0.28 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL)에 용해시킨 다음, DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) 및 HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 아세트니트릴 (1.000 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.123 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.147 g

[1709]

MS: [M+H]⁺=777 (계산치=777) (다중방식+)

[1710]

단계 (b)
N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-2-메틸티아졸-4-카르복스아미드

[1711]

브롬화수소산 (아세트산 중 33%) (1 mL, 5.79 mmol)을 디클로로메탄 (1 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(2-메틸티아졸-4-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.147 g, 0.19 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중화시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하고, 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.1% TFA의 95-5% 구배를 이용하여 게미니-NX 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 18 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 4H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 8H).
MS: [M+H]⁺=643 (계산치=643) (다중방식+)

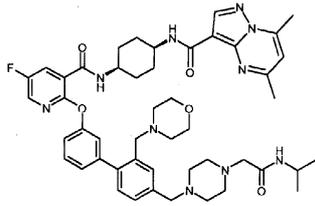
[1712]

실시예 178

[1713]

[1714]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복스아미드



[1715]

[1716]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1717]

디클로로메탄 (8 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.800 g, 1.26 mmol)의 교반된 용액에 N-이소프로필-2-(피페라진-1-일)아세트아미드 (0.468 g, 2.53 mmol) 및 아세트산 (0.145 mL, 2.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.536 g, 2.53 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.781 g

[1718]

MS: [M+H]⁺=802 (계산치=802) (다중방식+)

[1719]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1720]

디클로로메탄 (7.5 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.781 g, 0.97 mmol)의 교반된 용액에 4M HCl/디옥산 (3.65 mL, 14.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다. 수율: 0.800 g

[1721]

MS: [M+H]⁺=702 (계산치=702) (다중방식+)

[1722]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드

[1723]

DMF (2 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (0.200 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (0.040 g, 0.21 mmol) 및 DIPEA (0.234 mL, 1.34 mmol)를 첨가하였다. HATU (0.087 g, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 2M HCl에 의해 pH 4로 산성화시키고, 용리액으로서 아세트ونی트릴 중 수성 0.2% TFA의 95-0% 구배를 이용하여 워터스 엑스-브릿지 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 36 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 7H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.99 - 1.75 (m, 8H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1724]

MS: [M+H]⁺=875 (계산치=875) (다중방식+)

[1725]

실시예 179

[1726]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

(0.171 ml, 0.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (150 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(aq) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 발포체를 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 33 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.52 - 3.31 (m, 9H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.68 (m, 10H), 0.75 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=848 (계산치=848) (다중방식+)

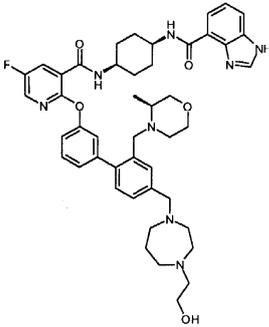
[1739]

실시예 180

[1740]

[1741]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복사미드



[1742]

[1743]

건조 DMF (5 mL) 중 N-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (200 mg, 0.24 mmol)의 용액에 질소하에 DIPEA (0.161 mL, 0.97 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 균질해질 때까지 교반하였다. 이 용액에 질소하에 40°C에서 1 시간 동안 교반된 건조 DMF (5 mL) 중 1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 (39.5 mg, 0.24 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (39.5 mg, 0.24 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(aq) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% 암모니아의 95-5% 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 5H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 5H), 2.72 - 2.62 (m, 7H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 10H), 0.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=819 (계산치=819) (다중방식+)

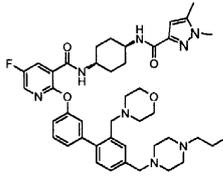
[1744]

실시예 181

[1745]

[1746]

N-((1s, 4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-((모르폴리노)메틸)-4'-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



[1747]

[1748]

단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실카르바메이트

[1749]

메탄올 (2 ml) 및 물 (1 mL) 중 1-프로필피페라진 디히드로브로마이드 (183 mg, 0.63 mmol)의 용액을 PL-HCO₃ MP-수지 카트리지를 통해 여과시켰다. 수지를 메탄올 (2×1 mL)로 세척하고, 용리액을 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (6 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실카르바메이트 (200 mg, 0.32 mmol), 및 아세트산 (0.018 mL, 0.32 mmol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (134 mg, 0.63 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 추가의 1-프로필피페라진 유리 염기 (상기 제조된 1-프로필피페라진 디히드로브로마이드로부터, 183 mg, 0.63 mmol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (134 mg, 0.63 mmol)로 처리하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 1-프로필피페라진 디히드로브로마이드 (183 mg, 0.63 mmol), 이어서 DIPEA (0.221 mL, 1.26 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (134 mg, 0.63 mmol)로 처리하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1M 수성 중탄산나트륨 용액에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.200 g

[1750]

[M+H]⁺=745 (계산치=745) (다중방식+)

[1751]

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1752]

디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드)시클로헥실카르바메이트 (200 mg, 0.27 mmol)의 교반된 용액을 디옥산 중 4M HCl (4 mL, 131.65 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드로 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.247 g

[1753]

MS: [M+H]⁺=645 (계산치=645) (다중방식+)

[1754]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드)시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1755]

DMF (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (174 mg, .27 mmol), 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (37.8 mg, .27 mmol) 및 DIPEA (0.330 mL, 1.89 mmol)의 교반된 용액을 HATU (108 mg, 0.28 mmol)로 처리하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 증발시켜 대부분의 DMF를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 물 (3×)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 0.1% 수성 TFA 용액 중 메탄올의 구배를 이용하여 게미니-NX 컬럼 상에서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 검을 수득하였다. 상기 검을 소량의 디클로로메탄 및 메탄올에 녹이고, 이소헥산으로 희석하여, 반-고체를 침전시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에테르로 연화처리하고, 여과하였다. 고체를 에테르로 세척하고, 건조시켜, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 46 mg

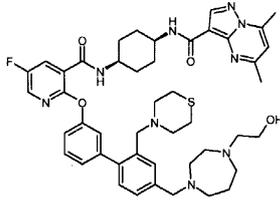
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 - 10.16 (m, 1H), 9.63 - 9.47 (m, 1H), 8.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 - 3.42 (m, 7H), 3.25 - 2.63 (m, 7H), 2.55 - 2.35 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 10H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1756]

MS: [M+H]⁺=767 (계산치=767) (다중방식+)

[1757] 실시예 182

[1758] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드



[1759]

[1760] 단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1761]

THF (12.00 ml) 및 물 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (1 g, 1.80 mmol), 4-브로모-3-(티오모르폴리노메틸)벤즈알데히드 (0.540 g, 1.80 mmol) 및 탄산나트륨 (0.572 g, 5.40 mmol)의 용액/현탁액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.104 g, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고, 유기물을 EtOAc (×3)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 1:1 헥산:EtOAc)를 이용하여 정제하여, 부제 화합물을 오일로서 수득하였다. 수율: 0.745 g

[1762]

MS: [M+H]⁺=649 (계산치=649) (다중방식+)

[1763]

단계 (b) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1764]

DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.740 g, 1.14 mmol)의 용액에 2-(1,4-디아제판-1-일)에탄올 (0.298 mL, 2.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.604 g, 2.85 mmol)를 첨가하였다. 40 분 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 컬럼 크로마토그래피 (용리액 = 메탄올 중 3% 7N NH₃/DCM)를 이용하여 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 부제 화합물을 오일로서 수득하였다. 수율: 0.5 g

[1765]

MS: [M+H]⁺=777 (계산치=777) (다중방식+)

[1766]

단계 (c) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1767]

DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (0.5 g, 0.64 mmol)의 용액에 TFA (3 mL, 38.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃(aq)에 붓고, 유기물을 DCM (×3)으로 추출하였다. 디클로로메탄을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.375 g

[1768]

MS: [M+H]⁺=677 (계산치=677) (다중방식+)

[1769]

단계 (d) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[1770]

아세트니트릴 (5 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (150 mg, 0.22 mmol)의 용액에 5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (42.4 mg, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민 (0.309 mL, 2.22 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 THF 중 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물의 1.57M 용액 (0.148 mL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 반응물을 10 분 동안 교반한채 두었다. 혼합물을 DCM으로 희석한 다음, 포화 NaHCO₃(aq)로

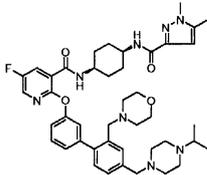
세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 조 생성물을 수득하였다. 이를 역상 정제용 크로마토그래피 (용리액 = NH₃(aq)/메탄올)에 의해 정제하고, 적절한 분획을 합하고 증발시켜, 오일을 수득하였다. DCM/헥산 혼합물로 연화처리하여, 고체를 수득하였고, 이를 밤새 40°C에서 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 43 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 9H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.43 (m, 4H), 2.41 - 2.38 (m, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=850 (계산치=850) (다중방식+)

실시예 183

N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드



단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

디클로로메탄 (6 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (200 mg, 0.32 mmol), 1-이소프로필피페라진 (81 mg, 0.63 mmol) 및 아세트산 (0.018 mL, 0.32 mmol)의 교반된 용액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (134 mg, 0.63 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 얻은 황색 유리질 오일로서 수득하였다. 수율: 0.208 g

MS: [M+H]⁺=745 (계산치=745) (APCI)+ve

단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (208 mg, 0.28 mmol)의 교반된 용액을 디옥산 중 4M HCl (4 mL, 16.00 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드로 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.271 g

MS: [M+H]⁺=645 (계산치=645) (다중방식+)

단계 (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

DMF (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-이소프로필피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 히드로클로라이드 (221 mg, 0.28 mmol), 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (39.2 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (0.342 mL, 1.96 mmol)의 교반된 용액을 HATU (112 mg, 0.29 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 용액을 증발시켜 대부분의 DMF를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 물 (3×)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 0.1% 수성 TFA 용액 중 메탄올의 구배를 이용하여 선파이어™ 컬럼 상에서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 110 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 - 9.97 (m, 1H), 9.44 - 9.23 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.36 - 3.59 (m, 20H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.21 - 2.94 (m, 4H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.84 - 1.60 (m, 8H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=767 (계산치=767) (다중방식+)

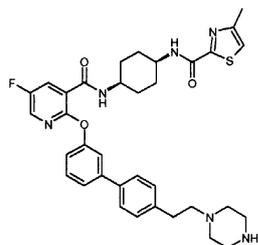
[1783]

실시예 184

[1784]

N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드

[1785]



[1786]

단계 (a) 벤질 4-(2-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(4-메틸티아졸-2-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1787]

4-메틸티아졸-2-카르복실산 (0.041 g, 0.28 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL)에 용해시킨 다음, DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) 및 HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 아세트니트릴 (1.000 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(3-((1s, 4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.123 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 부제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.147 g

[1788]

MS: [M+H]⁺=777 (계산치=777) (다중방식+)

[1789]

단계 (b)
N-((1s, 4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(2-(피페라진-1-일)에틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드

[1790]

브롬화수소산 (아세트산 중 33%) (1 mL, 5.79 mmol)을 디클로로메탄 (1 mL) 중 벤질 4-(2-(3'-(5-플루오로-3-((1s, 4s)-4-(4-메틸티아졸-2-카르복사미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.147 g, 0.19 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중화시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 포화 염수로 세척하고, 증발시켰다. 아세트산 중 잔류물의 용액 (1.2 mL)에 Pd/C (0.020 g, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 bar 수소하에 24 시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 여과물을 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 이를 용리액으로서 메탄올 중 수성 0.2% TFA의 75-05% 구배를 이용하여 페노메닉스 게미니 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 증발에 의해 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 7 mg

[1791]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.09 - 3.03 (m, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.91 - 1.68 (m, 8H).

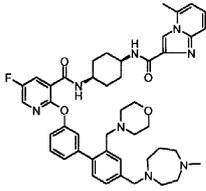
MS: [M+H]⁺=643 (계산치=643) (다중방식+)

[1792]

실시예 185

[1793]

[1794] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드



[1795]

[1796] 단계 (a) tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트

[1797] 디클로로메탄 (6 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-포르밀-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (200 mg, 0.32 mmol), 1-메틸-1,4-디아제판 (72.2 mg, 0.63 mmol) 및 아세트산 (0.018 mL, 0.32 mmol)의 교반된 용액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (134 mg, 0.63 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜, 부제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 수율: 0.228 g

[1798] MS: [M+H]⁺=731 (계산치=731) (APCI)+ve

[1799] 단계 (b) N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드

[1800] 디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실카르바메이트 (228 mg, 0.31 mmol)의 교반된 용액을 디옥산 중 4M HCl (4 mL, 131.65 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜, 부제 화합물을 히드로클로라이드로 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 0.341 g

[1801] MS: [M+H]⁺=631 (계산치=631) (APCI)+ve

[1802] 단계 (c) N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드

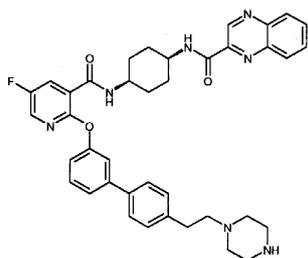
[1803] DMF (10 mL) 중 N-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드 (241 mg, 0.31 mmol), 5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (54.6 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA (0.379 mL, 2.17 mmol)의 교반된 용액을 HATU (124 mg, 0.33 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 용액을 증발시켜 대부분의 DMF를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 물 (3×)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔류물을 용리액으로서 0.1% 수성 TFA 용액 중 메탄올의 구배를 이용하여 선파이어™ 컬럼 상에서 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 0.150 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 - 8.38 (m, 2H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.42 - 2.70 (m, 22H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 8H).

[1804] MS: [M+H]⁺=789 (계산치=789) (다중방식+)

[1805] 실시예 186

[1806] N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-((4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)퀴놀살린-2-카르복스아미드



[1807]

[1808]

극초단파 시험관에 2-(3'-(5-플루오로-3-((1s,4s)-4-(퀴녹살린-2-카르복스아미도)시클로헥실카르바모일)피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)에틸 메탄술포네이트 (120 mg, 0.18 mmol), tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (98 mg, 0.53 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 충전하였다. 반응물을 3 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발에 의해 건조시킨 후, DCM (3 mL)에 용해시켰다. 여기에, TFA (3.67 mL, 47.91 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 조 생성물을 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 56 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 8H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.04 - 1.69 (m, 8H).

[1809]

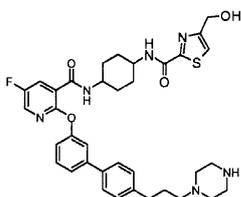
MS: [M+H]⁺=674 (계산치=674) (다중방식+)

[1810]

실시예 187

[1811]

N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(3-(피페라진-1-일)프로필)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-(히드록시메틸)티아졸-2-카르복스아미드



[1812]

[1813]

HATU (0.093 g, 0.24 mmol)를 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-아미노시클로헥실카르바모일)-5-플루오로피리딘-2-일옥시)바이페닐-4-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (0.14 g, 0.22 mmol), 4-(히드록시메틸)티아졸-2-카르복실산 (0.039 g, 0.24 mmol) 및 DIPEA (0.194 mL, 1.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 퀀칭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL)에 용해시키고, 4M HCl/디옥산 (5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 용리액으로서 aq TFA/MeCN을 사용하여 역상 HPLC에 의해 2회 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 9 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.45 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 8H).

[1814]

MS: [M+H]⁺=673 (계산치=673) (다중방식+)

[1815]

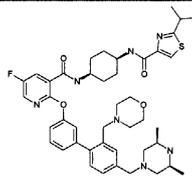
실시예 122, 169, 170, 175, 178, 179 및 180에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 중간체 화합물을 적절한 카르복실산과 반응시켜, 표 1에 기재된 화합물을 제조하였다.

[1816]

<표 1>

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
188	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-카르복사미드		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 12H) 2.68 (s, 4H), 2.27 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 8H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	795
189	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m,	772

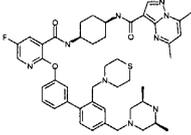
[1817]

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
	메틸티아졸-4-카르복스아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85 - 3.61 (m, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.39 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 8H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 5.4 Hz, 6H).	
190	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-2-이소프로필티아졸-4-카르복스아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85 - 3.61 (m, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.39 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 8H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 5.4 Hz, 6H).	784

[1818]

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
191	2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카르복사아미도)시클로헥실)니코틴아미드		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 26.1 Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 8H), 2.24 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 8H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	823
192	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사아미드		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67	772

[1819]

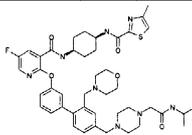
실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
			(s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.43 - 2.52 (m, 8H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 8H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).	
193	N-((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(2-(4'-(((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5- <i>a</i>]피리미딘-3-카르복스아미드		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3.0, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.53 - 2.48 (m, 8H), 3.03 (t, <i>J</i> = 17.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 8H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	820

[1820]

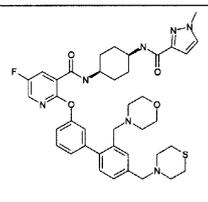
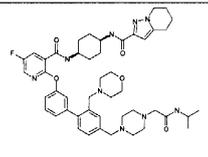
실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
194	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복스아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 7H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 5H), 1.89 - 1.59 (m, 8H), 1.31 - 1.25 (m, 6H), 1.04 - 1.00 (m, 3H).	770
195	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복스아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.92 - 8.87 (m, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.17 - 3.99 (m, 4H), 3.83 - 3.46 (m, 5H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.60 -	789

[1821]

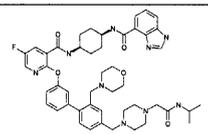
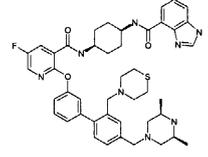
실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
			2.50 (m, 2H), 1.97 - 1.57 (m, 8H), 1.35 - 1.22 (m, 6H), 1.05 - 1.00 (m, 3H).	
196	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(((S)-3-메틸모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시))-5-플루오로니코틴아미도)시클로헥실)-5,7-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.05 - 1.60 (m, 8H), 1.38 - 1.20 (m, 6H), 1.06 - 1.01 (m, 3H).	818
197	N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(2'-(모르폴리노)메틸)-4'-(티오모르폴리노)메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)피라		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m,	765

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
	졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 14H), 2.45 (s, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 8H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H).	
198	N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4-메틸티아졸-2-카르복사미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 14H), 2.45 (s, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 8H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H).	827

[1823]

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
199	5-플루오로-N-((1s,4s)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미도)시클로헥실)-2-(2'-(모르폴리노메틸)-4'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 4H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 5H), 3.05 - 2.86 (m, 5H), 1.88 - 1.72 (m, 8H), 1.33 - 1.26 (m, 1H).	728
200	N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-4,5,6,7-테트라히드로피라졸		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 5H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.63 (m,	850

[1824]

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
	로[1,5-a]피리딘-2-카르복스아미드		4H), 3.49 (s, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 10H), 2.80 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 10H), 1.14 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 6H).	
201	N-((1s,4s)-4-(5-플루오로-2-(4'-(4-(2-(이소프로필아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-2'-(모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)니코틴아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복스아미드		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.98 (quintet, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 12H), 1.97 - 1.80 (m, 8H), 1.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 6H).	846
202	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2'-(티오모르폴리노메틸)바이페닐-3-일옥시)-5-플루오로니코틴아미		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H),	791

[1825]

실시예	화합물 명칭	구조식	¹ H NMR 데이터	MS M+ H+
	도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복스아미드		7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.24 - 2.72 (m, 6H), 3.07 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.19 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 8H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	

[1826]

[1827]

실시예 A

[1828]

인간 포스포디에스테라제 B2 방사측정 검정

[1829]

상기 검정은 -20℃에서 보관된 사내에서 (PrAZL0163) 생성된 재조합 인간 포스포디에스테라제 B2 (PDE4B2)를 사

용하였다. 이 검정은 PDE4에 의해 촉매된 반응의 생성물인 5'AMP가 기질인 cAMP에 비해 이트륨 실리케이트 SPA 비드 (아머삼 바이오사이언시스(Amersham Biosciences), 영국)에 우세하게 결합하는 것을 관찰하는 것을 기초로 한다. 적절한 농도의 화합물을 50 mM HEPES (pH 7.5), 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, 0.01% (w/v) Brij®35 및 0.1 µg/mL 제조함 PDE4B2를 함유하는 검정 완충액과 함께 30°C에서 30 분 동안 예비 인큐베이션하였다. [³H]시클릭 AMP의 첨가에 의해 반응을 개시하여, 8 nM의 최종 농도를 수득하였고, 기질을 첨가한지 20 분 후에 18 mM ZnSO₄를 함유하는 이트륨 실리케이트 SPA 비드의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 결합된 [³H]시클릭 AMP를 탐 카운트 NXT(Topcount NXT, (팩카드 바이오사이언스(Packard Bioscience), 영국)를 이용하여 측정하였다. pIC₅₀ 값 (표 2에 제시됨)을 모델 205를 이용하여 엑셀핏3(Xlfit3) 곡선 대입에 의해 측정하였다.

[1830]

<표 2>

실시에	PDE4B2 pIC ₅₀	실시에	PDE4B2 pIC ₅₀
1	9.9	19	11.0
2	10.8	20	10.5
3	8.9	21	10.3
4	7.2	22	10.4
5	8.3	23	9.5
6	8.5	24	10.0
7	8.2	25	8.5
8	9.2	26	9.7
9	10.5	27	9.2
10	10.5	28	10.6
11	10.3	29	10.4
12	10.3	30	10.4
13	10.7	31	9.3
14	10.7	32	9.5
15	10.7	33	9.2
16	10.5	34	10.6
17	8.8	35	9.9
18	10.8	36	10.0
37	9.7	69	9.4
38	10.4	70	10.1
39	10.7	71	10.6
40	9.1	72	10.2
41	10.0	73	10.2
42	10.3	74	10.6
43	9.9	75	10.5
44	10.0	76	10.2
45	10.8	77	10.2

[1831]

46	9.9	78	10.1
47	9.1	79	10.5
48	10.2	80	10.4
49	10.6	81	10.5
50	9.5	82	10.7
51	10.0	83	10.6
52	10.3	84	9.8
53	9.4	85	10.2
54	10.2	86	10.5
55	10.0	87	10.6
56	10.6	88	10.5
57	10.2	89	10.1
58	10.2	90	9.7
59	10.1	91	9.6
60	10.3	92	9.9
61	10.7	93	10.0
62	10.6	94	10.2
63	9.9	95	9.7
64	9.9	96	9.7
65	10.4	97	9.9
66	10.5	98	10.0
67	10.0	99	10.1
68	10.6	100	9.8
101	10.2	133	10.3
102	10.4	134	10.2
103	10.5	135	10.3
104	10.5	136	10.0
105	9.2	137	10.3
106	9.6	138	10.6
107	9.8	139	10.1
108	10.7	140	10.5
109	10.2	141	10.2
110	9.7	142	10.6

[1832]

111	-	143	10.1
112	10.4	144	10.5
113	10.3	145	10.7
114	9.8	146	10.5
115	9.2	147	10.3
116	10.5	148	10.4
117	10.0	149	10.5
118	10.4	150	10.1
119	10.1	151	10.2
120	10.3	152	10.4
121	10.2	153	10.5
122	10.4	154	10.5
123	10.2	155	10.4
124	10.3	156	9.9
125	10.2	157	10.1
126	10.3	158	10.5
127	10.1	159	10.3
128	9.9	160	11.0
129	10.5	161	10.9
130	10.5	162	10.4
131	9.9	163	10.4
132	10.4	164	9.9
165	10.2	184	10.4
166	10.4	185	10.7
167	10.3	186	10.4
168	10.3	187	9.7
169	10.7	188	10.7
170	10.3	189	10.8
171	10.1	190	10.4
172	10.2	191	10.7
173	10.4	192	10.7
174	10.0	193	10.6
175	10.7	194	10.5
176	10.3	195	10.7
177	10.3	196	10.6
178	10.4	197	10.7
179	10.3	198	10.6
180	10.8	199	10.7
181	9.6	200	10.6
182	10.4	201	10.8
183	9.7	202	10.9

[1833]

[1834]

[1835]