



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2023-0142478  
(43) 공개일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 3/06 (2006.01) C07D 451/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 413/14 (2013.01)  
A61K 31/454 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7025959  
(22) 출원일자(국제) 2021년12월29일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2023년07월28일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/073153  
(87) 국제공개번호 WO 2022/147448  
국제공개일자 2022년07월07일

(30) 우선권주장  
63/132,363 2020년12월30일 미국(US)

(71) 출원인  
테른스 파마슈티칼스, 인크.  
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스위트 100  
이스트 힐스테일 불러바드 1065

(72) 발명자  
쉬, 잉쯔  
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 이. 힐스테일  
불러바드1065 스위트 100  
클루처, 케빈  
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 이. 힐스테일  
불러바드1065 스위트 100  
로메로, 에프., 앤소니  
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 이. 힐스테일  
불러바드1065 스위트 100

(74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 FXR을 조절하기 위한 화합물 및 방법

**(57) 요약**

파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제로서 사용될 수 있는 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물, 및 이의 사용 방법이 본원에 개시된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/53* (2013.01)

*A61P 1/16* (2018.01)

*A61P 3/06* (2018.01)

*C07D 451/06* (2013.01)

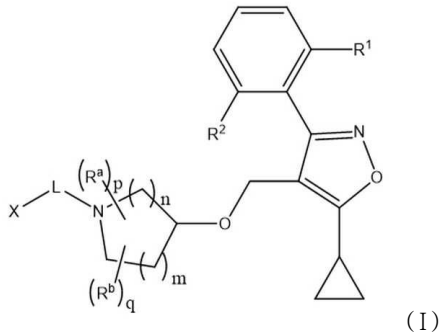
---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

식 (I)의 화합물:



또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 또는  $C_1$ - $C_6$  알콕시이고, 여기서  $C_1$ - $C_6$  알킬 및  $C_1$ - $C_6$  알콕시는 1~3개의 할로젠으로 임의 치환되고;

$m$ 은 0, 1, 또는 2이고;

$n$ 은 1 또는 2이고;

$p$ 는 0, 1, 또는 2이고;

$q$ 는 0, 1, 또는 2이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 할로젠 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬이거나,

$p$  및  $q$ 는 모두 1이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져  $C_4$ - $C_6$  브릿지를 형성하고;

$L$ 은  $-C(=O)-$ , 페닐렌, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 여기서 페닐렌 및 5원 또는 6원 헤테로아릴렌은  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환되고;

$X$ 는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1~4개의 환형 헤테로원자를 각각 함유하는 3원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 3원 내지 6원 헤테로시클릴 및 3원 내지 6원 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환되는, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 하나는 수소인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나는 클로로, 플루오로, 메톡시, 또는 트리플루오로메톡시이고 다른 하나는 수소

인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1이고 n은 2인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2이고 n은 2인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0이고 n은 1인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 할로겐인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 클로로, 플루오로, 또는 메틸인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q는 모두 0인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q는 모두 1인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q 중 하나는 0이고, 다른 하나는 2인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q는 모두 2인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

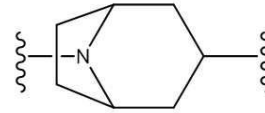
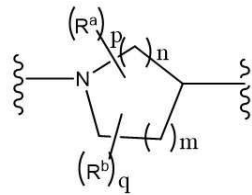
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, p 및 q는 모두 1이고, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 합쳐져 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 브릿지를 형성하는, 화합물, 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 15**

제14항에 있어서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 합쳐져 C<sub>4</sub> 브릿지를 형성하는, 화합물, 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 16**





제15항에 있어서, 모이어티는 인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -C(=O)-인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 18**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, L은 페닐렌 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 페닐렌 및 5원 또는 6원 헤테로아릴렌은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환되는, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 19**

제18항에 있어서, L은 메틸, 클로로, 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 페닐렌인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 20**

제19항에 있어서, L은 페닐렌인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 21**

제18항에 있어서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴렌인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

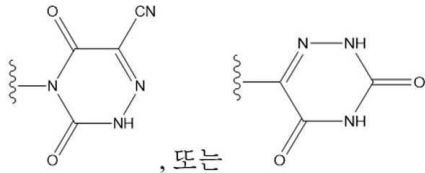
**청구항 22**

제21항에 있어서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 5원 헤테로아릴렌인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 23**

제21항에 있어서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 6원 헤테로아릴렌인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.





, 또는 인, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 27**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 29**

파네소이드 X 수용체(FXR)에 의해 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제28항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 질환은 간 질환인, 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 간 질환은 원발성 담즙성 간경화증(PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), 약물 유도성 담즙정체, 임신부의 간내 담즙정체, 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 세균 과증식 또는 패혈증 연관 담즙정체, 자가면역 간염, 바이러스 감염, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 이식편대 숙주 질환, 이식 간 재생, 선천성 간 섬유증, 담관결석증, 육아종성 간 질환, 간내 또는 간의 악성 종양, 쇠그렌 증후군, 사르코이드증, 윌슨병, 고세병, 혈색소증, 또는 oti-항트립신 결핍증인, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 간 질환은 NASH인, 방법.

**청구항 33**

제29항에 있어서, 질환은 이상지질혈증 또는 관련된 질환인, 방법.

**청구항 34**

FXR에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 35**

FXR에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2020년 12월 30일에 출원한 미국 특허 가출원 제63/132,363호에 대한 우선권과 이익을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시는 일반적으로 파네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR)를 조절하기 위한 화합물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] FXR 작용제는 중성지방, 콜레스테롤, 및 탄수화물 대사를 조절하는 유전자의 전사를 조절하는 핵 수용체에 대한 리간드이다. 위의 노력 및 기타 노력에도 불구하고, (생체의 및 생체내 모델을 기준으로) 유능하고 효능이 있는 FXR의 작용제로 여겨지는 화합물을 발견하고 개발할 필요성이 여전히 존재한다. 이러한 화합물은 간 염증, 간 섬유증, 알코올 유도성 섬유증, 지방증, 알코올성 지방증, 원발성 경화성 담관염(PSC), 원발성 담즙성 간경화증(PBC), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 및 비알코올성 지방간염(NASH)과 같은 간 장애의 치료를 필요로 하는 환자를 치유하거나 이들의 삶을 개선하는 데 유용할 것이다.

**발명의 내용**

[0006] 파네소이드 X 수용체(FXR)로서 사용할 수 있는 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물, 및 FXR에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0007] 일 양태에서, 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0008] 추가로, 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0009] 또 다른 양태에서, FXR에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 간 질환이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 간 염증, 간 섬유증, 알코올로 유도된 섬유증, 지방증, 알코올성 지방증, 원발성 경화성 담관염(PSC), 원발성 담즙성 간경화증(PBC), 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD), 또는 비알코올성 지방간염(NASH)이다. 또한, 본원에 기술된 것과 같은 방법에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 또한, 본원에 기술된 것과 같은 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약을 제조함에 있어서 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.

[0010] 추가로, 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 방법에 따라 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 만드는 방법이 제공된다. 또한, 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 합성에 유용한 화합물 중간체가 제공된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] **정의**

[0013] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 다음의 정의가 적용된다. 또한, 본원에서 사용되는 임의의 용어 또는 기호가 아래에 기재된 바와 같이 정의되지 않는 경우, 당업계에서의 통상적인 의미를 갖는다.

[0014] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 문맥 상 달리 지시되지 않는 한, 단수 형태는 복수 형태를 포함한다.

[0015] 본원에서 사용되는 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 “약” 및 “대략” 이 조성물 또는 투여 형태의 투여량, 양, 또는 성분의 중량%과 관련하여 사용될 때, 상기 용어는 명시된 투여량, 양, 또는 중량%로부터 수득

된 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자에 의해 인식되는 투여량, 양, 또는 중량%를 의미한다. 구체적으로, 용어 “약” 및 “대략” 이 값과 관련하여 사용될 때, 상기 용어는 명시된 값의  $\pm 15\%$  이내,  $\pm 10\%$  이내,  $\pm 5\%$  이내,  $\pm 4\%$  이내,  $\pm 3\%$  이내,  $\pm 2\%$  이내,  $\pm 1\%$  이내, 또는  $\pm 0.5\%$  이내의 변화를 고려한다. 본원에서 “약” 으로 한정된 값 또는 파라미터에 대한 기재는 해당 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 구현예를 포함하고 설명한다. 예를 들어, “약 X” 를 지칭하는 설명은 “X” 에 대한 설명을 포함한다.

[0016] “포함하는” 은 조성물 및 방법이 인용된 요소를 포함하지만 다른 것을 배제하지 않는 것을 의미하도록 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하는 데 사용될 경우, “~로 본질적으로 이루어지는” 은 해당 조합에 대한 임의의 본질적인 유의성의 다른 요소를 배제하는 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에서 정의된 바와 같은 요소로 본질적으로 이루어진 조성물은 청구된 발명의 기본적인고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 요소를 배제하지 않을 것이다. “~로 이루어진” 은 예를 들어, 예를 들어, 다른 성분의 미량 이상 및 인용된 실질적인 방법 단계 이상을 배제하는 것을 의미한다. 이러한 전환 용어 각각에 의해 정의된 구현예는 본 개시의 범위 내에 있다.

[0017] “병용 요법” 또는 “병용 치료” 는 치료에 2개 이상의 약물 또는 제제를 사용하는 것을 지칭하며, 예를 들어 본원에서 사용되는 식 (I)의 화합물을 NAFLD, NASH와 같은 간 장애 및 이들 각각의 증상 및 징후를 치료하는 데 유용한 다른 제제와 함께 사용하는 것이 병용 요법이다. “병용” 투여는 2개의 제제(예를 들어 본원에서 사용되는 식 (I)의 화합물 및 다른 제제) 모두의 약리학적 효과가 동시에 환자에서 나타나는 임의의 방식으로 2개의 제제를 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, 병용 투여는 단일 약학적 조성물, 동일한 투여 형태, 또는 심지어 동일한 투여 경로가 2개의 제제의 투여를 위해 사용되거나 두 제제가 정확하게 동시에 투여될 것을 요구하지 않는다. 또한, 2개의 제제 모두 약학적으로 허용 가능한 단일 조성물로 제형화될 수 있다. 이러한 단일 조성물의 비제한적인 예는 경구 조성물 또는 경구 투여 형태이다. 예를 들어, 제한 없이, 본 개시에 따라 식 (I)의 화합물은 또 다른 제제와 병용 요법으로 투여될 수 있는 것으로 고려된다.

[0018] 본원에서 사용되는 용어 “부형제” 는 약물 또는 약, 예컨대 본 개시의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 제제의 생산에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 결합제, 봉해제, 코팅제, 압축/캡슐화 보조제, 크립 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여용 용액, 씹는 정제용 물질, 감미료 또는 향미제, 현탁제/겔화제, 또는 습식 과립화제로서 사용되는 임의의 물질을 포함하되 이들로 한정되지 않는, 다양한 물질이 부형제라는 용어에 포함될 수 있다. 결합제는, 예를 들어, 카르보머, 포비돈, 잔탄 검 등을 포함한다. 코팅제는, 예를 들어, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 젤란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅제 등을 포함한다. 압축/캡슐화 보조제는, 예를 들어, 탄산칼슘, 텍스트로오스, 과당 dc(dc = “직접 압축성(directly compressible)”), 풀 dc, 락토오스(수화물 또는 일수화물; 선택적으로 아스파르탐, 셀룰로오스 또는 미정질 셀룰로오스와 조합됨), 전분 dc, 수크로오스 등을 포함한다. 봉해제는, 예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨, 젤란 검, 전분 글리콜산 나트륨 등을 포함한다. 크립 또는 로션은, 예를 들어, 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함한다. 윤활제는, 예를 들어, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 푸마르산 스테아릴산 나트륨 등을 포함한다. 씹는 정제용 물질은, 예를 들어, 텍스트로오스, 과당 dc, 락토오스(일수화물, 선택적으로 아스파르탐 또는 셀룰로오스와 조합됨), 등을 포함한다. 현탁제/겔화제는, 예를 들어, 카라기난, 전분 글리콜산 나트륨, 잔탄 검 등을 포함한다. 감미료는, 예를 들어, 아스파르탐, 텍스트로오스, 과당 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함한다. 그리고, 습식 과립화제는, 예를 들어, 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미정질 셀룰로오스 등을 포함한다.

[0019] “약학적으로 허용 가능한” 은, 바람직하게는 생체 내, 보다 바람직하게는 인간 투여에 대해 안전하고 비독성이라는 것을 지칭한다.

[0020] “약학적으로 허용 가능한 염” 은 염으로서 약학적으로 허용 가능한 것을 지칭한다. 본원에 기술된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다.

[0021] “염” 은 산과 염기 사이에 형성된 이온 화합물을 지칭한다. 본원에 제공된 화합물이 산성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 및 암모늄 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 암모늄 염은 양성자화 질소 염기 및 알킬화 질소 염기를 함유하는 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염에 유용한 예시적이고 비제한적인 양이온은 Na, K, Rb, Cs, NH<sub>4</sub>, Ca, Ba, 이미다졸륨, 및 자연적으로 발생하는 아미노산에 기초한 암모늄 양이온을 포함한다. 본원에서 사용되는 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 염은 카르복시산 및 술폰산과 같은 유기산의 염, 및 할로겐화 수소, 황산, 인산 등과 같은 무기산의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염에 유용한 예시적이고 비제한적인 음이온은 옥살산염, 말레산염, 아세테이트, 프로피온산염, 숙신산염, 타르타르산염, 염화물, 황산염, 이황산염, 모

노-, 디-, 및 삼염기 인산염, 메실레이트, 토실레이트 등을 포함한다.

- [0022] “입체이성질체(들)”는 구성 원자의 입체성이 상이한, 예컨대(한정되지는 않음) 하나 이상의 입체중심의 키랄성이 상이하거나 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중 결합의 시스 또는 트랜스 구성과 관련된 입체성이 상이한 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체를 포함한다.
- [0023] 용어 “대상체”는 영장류(예를 들어, 인간), 원숭이, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 또는 생쥐를 포함하나 이에 한정되지 않는 동물을 지칭한다. 용어 “대상체” 및 “환자”는 예를 들어 인간과 같은 포유류 대상체와 관련하여 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0024] 본원에서 사용되는 “치료” 또는 “치료하는”은 임상 결과를 포함하여 유익하거나 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적에 있어서, 유익하거나 바람직한 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 질병 또는 장애로 인한 하나 이상의 증상 감소, 질병 또는 장애의 정도 감소, 질병 또는 장애 안정화(예를 들어, 질병 또는 장애의 악화 예방 또는 지연), 질병 또는 장애의 발생 또는 재발 지연, 질병 또는 장애의 진행 지연 또는 감퇴, 질병 또는 장애 상태 개선, 질병 또는 장애의 완화(부분적 또는 전체적) 제공, 질병 또는 장애를 치료하는 데 필요한 하나 이상의 다른 약물의 용량 감소, 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용되는 다른 약물의 효과 향상, 질병 또는 장애의 진행 지연, 삶의 질 향상, 및/또는 환자의 생존 연장. 또한, “치료”는 질환 또는 장애의 병리학적 결과의 감소를 포함한다. 본 개시내용의 방법은 이들 치료의 양태 중 어느 하나 또는 그 이상을 고려한다.
- [0025] 화합물 또는 조성물의 “치료적 유효량” 또는 투여량은 환자에서의 증상의 감소 또는 억제, 또는 생존의 연장을 초래하는 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 이러한 결과를 위해 화합물 또는 조성물의 다회 투여량이 필요할 수 있다.
- [0026] “알킬”은 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 하이드로카르빌기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어 메틸 ( $\text{CH}_3-$ ), 에틸 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), *n*-프로필 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 이소프로필 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), *n*-부틸 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 이소부틸 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ), *세크*-부틸 ( $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$ ), *t*-부틸 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), *n*-펜틸 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 및 네오펀틸 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ )과 같은 선형 및 분지형 하이드로카르빌 기를 포함한다.  $\text{C}_x$  알킬은  $x$ 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다.
- [0027] “알킬렌”은 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 2가 포화 지방족 하이드로카르빌기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어 메틸렌 ( $-\text{CH}_2-$ ), 에틸렌 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ), 프로필렌 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ), 또는  $-\text{CH}(\text{Et})-$ ) 등과 같은 선형 및 분지형 하이드로카르빌 기를 포함한다.
- [0028] “알콕시”는  $-\text{O}$ -알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된다. 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시, *n*-부톡시, *t*-부톡시, *세크*-부톡시, 및 *n*-펜톡시를 포함한다.
- [0029] “아릴”은 1개의 고리(예: 페닐(Ph)) 또는 다수의 축합 고리(예: 나프틸 또는 안트라닐)를 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자로 이루어진 1가 방향족 탄소환형 기를 지칭하며, 단 상기 고리의 부착점이 방향족 탄소 원자에 있는 경우 상기 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다(예: 2-벤즈옥사졸리논, 2H-1,4-벤조옥사진-3(4H)-온-7-일 등). 바람직한 아릴기는 페닐 및 나프틸을 포함한다. “아릴렌”은 본원에서 정의된 것과 같은 2가 아릴기를 지칭하는 것으로 이해된다. 예를 들어, “페닐렌”은 2가 페닐기를 지칭한다.
- [0030] “시아노”는  $-\text{C}\equiv\text{N}$  기를 지칭한다.
- [0031] “시클로알킬”은 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 3개 내지 6개의 탄소 원자로 이루어지고, 융합된 고리 시스템, 가교된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하여 하나 또는 다수의 환형 고리를 갖는 포화 또는 불포화 비방향족 환형 알킬기를 지칭한다.  $\text{C}_x$  시클로알킬은  $x$ 개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 지칭한다. 적절한 시클로알킬기의 예는, 예를 들어 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 부착점이 비-방향족, 비-헤테로환형 고리 포화 탄소환 고리를 통하는 경우, 하나 이상의 고리는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로환형 고리일 수 있다.
- [0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “이상지질혈증”은 혈액 이상, 또는 혈액 내 비정상적인 양의 지질 및 지단백질 및 이러한 이상에 기인하거나, 이에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나, 이에 부속되는 질환 상태를 지칭한다(Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B Saunders publishing Company,



New York, N.Y. 참조). 본원에서 사용되는 바와 같이 이상지질혈증의 정의 내에 포함되는 질환 상태는 고지질혈증, 고중성지방혈증, 저 혈장 HDL, 고 혈장 LDL, 고 혈장 VLDL, 간 담관염, 및 고콜레스테롤혈증을 포함한다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, “이상지질혈증과 관련된 질환”이라는 문구는 죽상경화증, 혈전증, 관상 동맥 질환, 뇌졸중, 및 고혈압을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환을 지칭한다. 이상지질혈증과 관련된 질환은 또한 비만증, 당뇨병, 인슐린 저항성, 및 이의 합병증과 같은 대사 질환을 포함한다. 당뇨병의 합병증은 당뇨병성 망막증을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0034] “할로” 또는 “할로겐”은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 지칭하며, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.

[0035] “하이드록시” 또는 “하이드록실”은 -OH 기를 지칭한다.

[0036] “헤테로아릴”은 고리 내의 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 및 1 내지 10개의 탄소 원자로 이루어진 방향족 기를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴기는 단일 고리(예를 들어 피리디닐 또는 푸릴) 또는 다수의 축합 고리(예를 들어 인돌리지닐 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 여기서 축합 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있고/있거나, 부착점이 방향족 헤테로아릴기의 원자를 통하는 경우, 축합 고리는 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 임의로 산화되어 N-옥사이드(N→O), 설피닐, 또는 설포닐 모이어티를 제공한다. 바람직한 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 피롤릴, 티오페닐, 및 푸라닐을 포함한다. 다른 바람직한 헤테로아릴은 9원 또는 10원 헤테로아릴, 예컨대 인돌릴, 퀴놀리닐, 퀴놀로닐, 이소퀴놀리닐, 및 이소퀴놀로닐을 포함한다. “헤테로아릴렌”은 본원에서 정의된 것과 같은 2가 헤테로아릴기를 지칭하는 것으로 이해된다.

[0037] “헤테로환” 또는 “헤테로시클릭” 또는 “헤테로시클로알킬” 또는 “헤테로시클릴”은 1 내지 10개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 질소, 황, 또는 산소로부터 이루어진 기로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자, 및 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 포화되었거나 부분적으로 포화된, 그러나 방향족이 아닌 기를 지칭한다. C<sub>x</sub> 헤테로시클로알킬은 고리 헤테로원자를 포함하여 x개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클로알킬기를 지칭한다. 헤테로환은 융합된 가교된 고리 시스템 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 단일 고리 또는 다수의 축합된 고리를 포함한다. 융합된 고리 시스템에서, 부착점이 비-방향족 고리를 통하는 경우, 하나 이상의 고리는 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있다. 일 구현예에서, 헤테로시클릭기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 임의로 산화되어 N-옥사이드, 설피닐, 설포닐 모이어티를 제공한다.

[0038] 헤테로시클릴 및 헤테로아릴의 예는 아제티디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라질, 피리미딜, 피리다질, 인돌리질, 이소인돌릴, 인돌릴, 디하이드로인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 프탈라지닐, 나프틸피리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페난트롤리닐, 이소티아졸릴, 페나지닐, 이소옥사졸릴, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 프탈리미딜, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오페닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티오페닐, 벤조[b]티오페닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐(티아모르폴리닐로도 지칭됨), 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 테트라하이드로푸라닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0039] “옥소”는 원자(=O) 또는 (O)를 지칭한다.

[0040] 본 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 용어 “임의로(optional 또는 optionally)”는 이에 후속하여 기술되는 이벤트 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 발생하는 것은 아니며, 해당 설명은 해당 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, “질소 원자는 N-산화물(N→O) 모이어티를 제공하도록 임의로 산화된다”는 것은 질소 원자가 산화될 수 있지만 반드시 산화되는 것은 아니라는 것을 의미하며, 해당 설명은 질소 원자가 산화되지 않는 상황 및 질소 원자가 산화되는 상황을 포함한다.

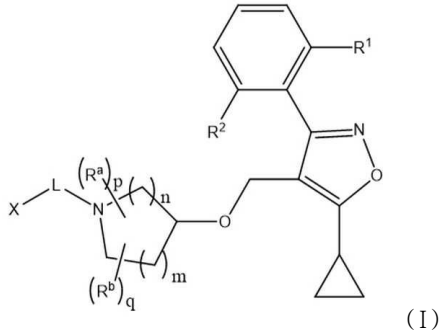
[0041] 달리 명시되지 않는 한, “임의 치환된”은 기에 대해 나열된 치환기 중 하나 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5개)에 의해 해당 기가 치환되거나 치환되지 않을 수 있음을 의미하며, 여기서 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 임의 치환된 기는 하나의 치환기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 임의 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 임의 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 임의 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 구현예에서, 임의 치환된 기는 1개 내지 2개, 1개 내지 3개, 1개 내지 4개, 1개 내지 5개, 2개 내지 3개, 2개 내지 4개, 또는 2개 내지 5개의 치환기를 갖는다. 일 구현예에서, 임의

치환된 기는 치환되지 않는다.

[0042] 모이어티에 대한 치환에 이용 가능한 원자의 수에 의해 허용되는 경우, 임의 치환된 모이어티는 6개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 프로필기는 7개의 할로겐 원자로 치환되어 퍼할로프로필기를 제공할 수 있다. 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0043] 화합물

[0044] 일 양태에서, 식 (I)의 화합물:



[0045] 또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중:

[0047]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로겐,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  알콕시이고, 여기서  $C_1-C_6$  알킬 및  $C_1-C_6$  알콕시는 1~3개의 할로겐으로 임의 치환되고;

[0048] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0049] n은 1 또는 2이고;

[0050] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0051] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0052]  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 할로겐 또는  $C_1-C_6$  알킬이거나,

[0053] p 및 q는 모두 1이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져  $C_4-C_6$  브릿지를 형성하고;

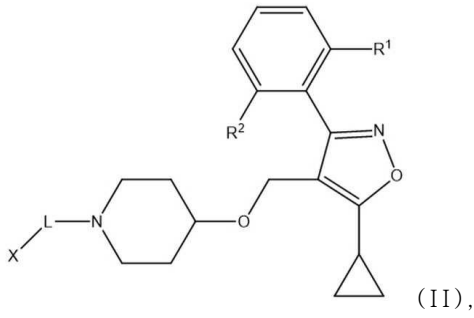
[0054] L은  $-C(=O)-$ , 페닐렌, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 여기서 페닐렌 및 5원 또는 6원 헤테로아릴렌은  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0055] X는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1~4개의 환형 헤테로원자를 각각 함유하는 3원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 3원 내지 6원 헤테로시클릴 및 3원 내지 6원 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된다.

[0056] 모이어티/변수의 모든 설명, 변동, 구현예, 또는 양태는 마치 설명의 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 다른 모이어티/변수의 모든 설명, 변동, 구현예, 또는 양태와 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 식 (I) 또는 임의의 관련된 식, 예컨대 식 (II)~(IV)의  $R^1$ 과 관련하여 본원에 제공된 모든 설명, 변동, 구현예, 또는 양태는 마치 모든 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 고리  $R^2$ , m, n, p, q,  $R^a$ ,  $R^b$ , L, 및/또는 X의 모든 설명, 변동, 구현예, 또는 양태와 조합될 수 있다.

[0057] 일부 구현예에서, 식 (II)의 화합물:





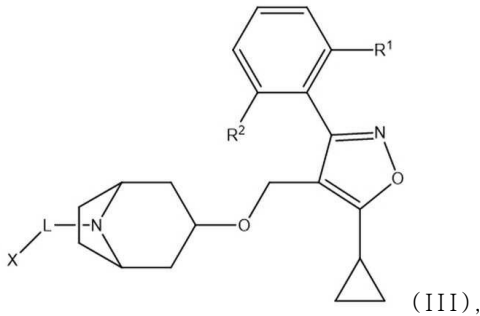
[0058]

[0059]

또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중  $R^1$ ,  $R^2$ , L, 및 X는 식 (I)에 대해 본원에서 상술된 것과 같다.

[0060]

일부 구현예에서, 식 (III)의 화합물:



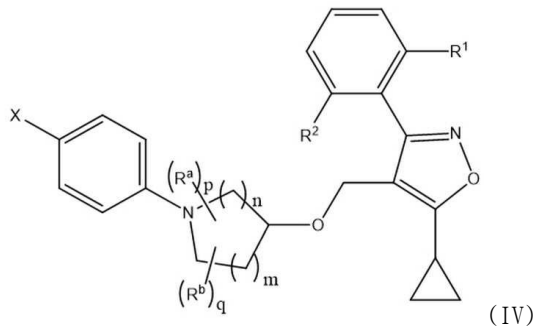
[0061]

[0062]

또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중  $R^1$ ,  $R^2$ , L, 및 X는 식 (I)에 대해 본원에서 상술된 것과 같다.

[0063]

일부 구현예에서, 식 (IV)의 화합물:



[0064]

[0065]

또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ , m, n, p, q, 및 X는 식 (I)에 대해 본원에서 상술된 것과 같다.

[0066]

식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 클로로 또는 플루오로와 같은 할로겐이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 클로로이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 플루오로이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은, 각각이 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메틸 또는 에틸과 같은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은, 각각이 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메톡시 또는 에톡시와 같은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된  $C_1$ - $C_6$  알콕시이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메톡시이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 에톡시이다. 일부

구현예에서,  $R^1$ 은 수소, 클로로, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 클로로 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서,  $R^1$ 은 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시이다.

[0067] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 클로로 또는 플루오로와 같은 할로겐이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 클로로이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 플루오로이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 메틸 또는 에틸과 같은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 이들 각각은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는, 각각이 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메톡시 또는 에톡시와 같은 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된  $C_1$ - $C_6$  알콕시이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 메톡시이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된 에톡시이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 수소, 클로로, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 클로로 또는 플루오로이다. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시이다.

[0068] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로겐,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 또는 1~3개의 할로겐으로 임의 치환된  $C_1$ - $C_6$  알콕시이다. 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시이다. 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 하나는 수소가 아니다. 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 할로겐이다. 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 클로로이다. 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 모두 플루오로이다. 일부 구현예에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나는 수소, 클로로, 플루오로, 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메톡시이고 다른 하나는 수소이다.

[0069] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다.

[0070] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, m은 0이고, n은 1이다. 일부 구현예에서, m은 0이고, n은 2이다. 일부 구현예에서, m은 1이고, n은 1이다. 일부 구현예에서, m은 1이고, n은 2이다. 일부 구현예에서, m은 2이고, n은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이고, n은 2이다.

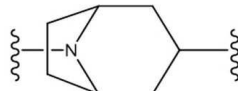
[0071] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, p는 0이다. 일부 구현예에서, p는 1이다. 일부 구현예에서, p는 2이다.

[0072] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, q는 0이다. 일부 구현예에서, q는 1이다. 일부 구현예에서, q는 2이다. 일부 구현예에서, p 및 q는 모두 0이다. 일부 구현예에서, p 및 q는 모두 1이다. 일부 구현예에서, p 및 q는 모두 2이다. 일부 구현예에서, p 및 q 중 하나는 0이고, 다른 하나는 1이다. 일부 구현예에서, p 및 q 중 하나는 0이고, 다른 하나는 2이다.

[0073] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 클로로 또는 플루오로와 같은 할로겐이다. 일부 구현예에서, 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸과 같은  $C_1$ - $C_6$  알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 클로로, 플루오로, 또는 메틸이다.

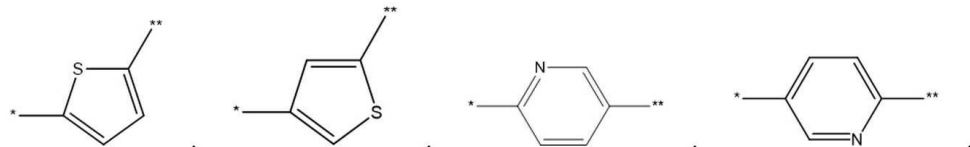
[0074] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 클로로 또는 플루오로와 같은 할로겐이다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 메틸 또는 에틸과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 클로로, 플루오로, 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 할로겐이다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 클로로, 플루오로, 또는 메틸이다.

[0075] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, p 및 q는 모두 1이고, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 브릿지를 형성한다. 일부 구현예에서, p 및 q는 모두 1이고, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들

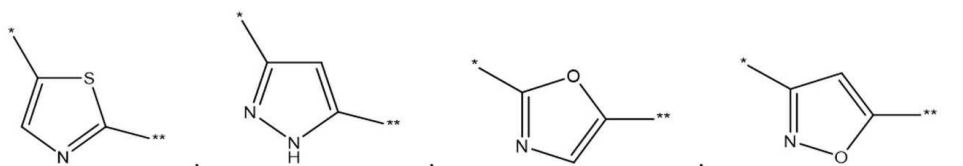


이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져 와 같은 C<sub>4</sub> 브릿지를 형성한다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져 C<sub>5</sub> 브릿지를 형성한다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져 C<sub>6</sub> 브릿지를 형성한다.

[0076] 식 (I) 또는 임의의 관련된 식(해당되는 경우)의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, L은 -C(=O)-이다. 일부 구현예에서, L은 페닐렌 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 여기서 페닐렌 및 5원 또는 6원 헤테로아릴렌은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, L은 페닐렌 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이고, 여기서 페닐렌 및 5원 또는 6원 헤테로아릴렌은 메틸, 클로로, 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, L은 페닐렌 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 페닐렌이다. 일부 구현예에서, L은 메틸, 클로로, 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 페닐렌이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 5원 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 6원 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, L은 메틸, 클로로, 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, L은 각각이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환

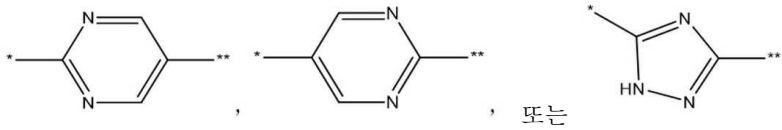


기로 임의 치환된

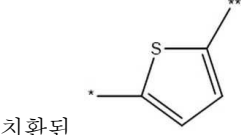


[0077]

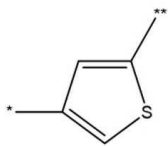
[0078]



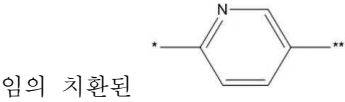
머지에 부착되는 부착점을 나타내고, \*\*는 X 모이어티에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의



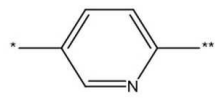
이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군



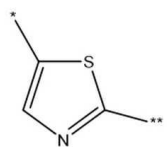
으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된



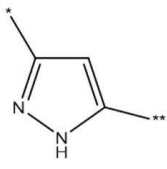
이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이



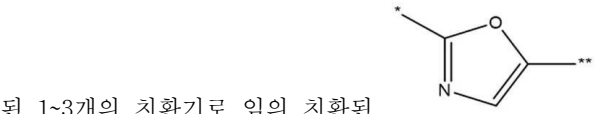
루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된



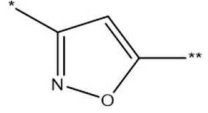
이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및



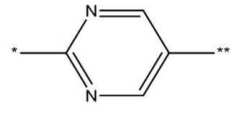
시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된



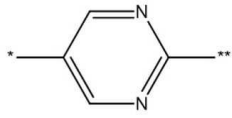
이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된



이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로젠, 및 시아노로 이루어진 군으

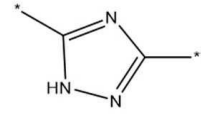


로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된



임의 치환된

이다. 일부 구현예에서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 할로겐, 및 시아노로

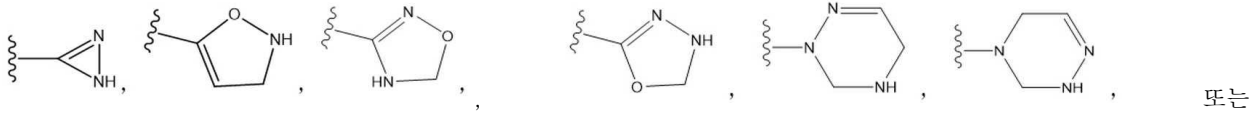


이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된

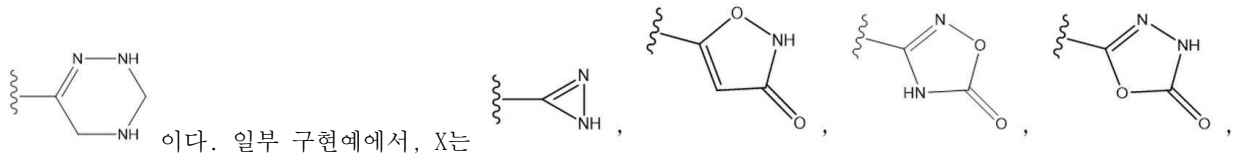
이다.

[0079]

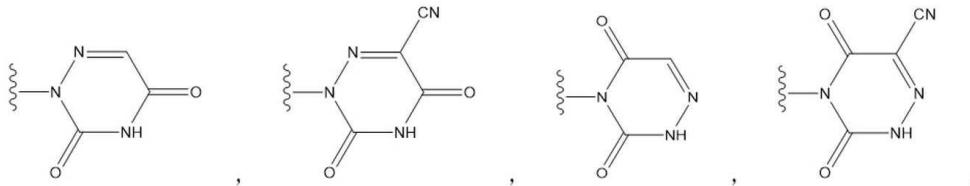
식 (I) 또는 임의의 관련된(해당되는 경우) 식의 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 일부 구현예에서, X는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 또는 3개의 환형 헤테로원자를 각각 함유하는 3원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 3원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 3원 내지 6원 헤테로시클릴 및 3원 내지 6원 헤테로아릴은 시아노 및 옥소로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 또는 3개의 환형 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 3원 내지 6원 헤테로시클릴은 시아노 및 옥소로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 또는 3개의 환형 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 또는 6원 헤테로아릴은 1~3개의 시아노로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X는 시아노 및 옥소로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1~3개의 치환기로 임의 치환된



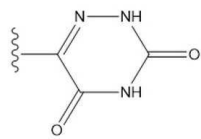
또는



이다. 일부 구현예에서, X는



또는



이다.

[0080]

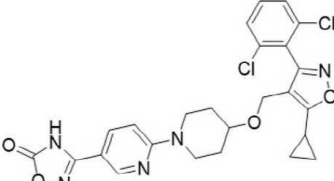
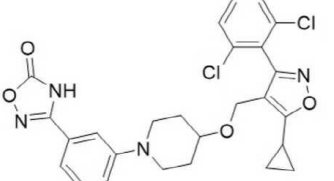
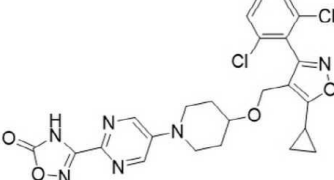
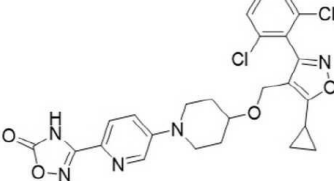
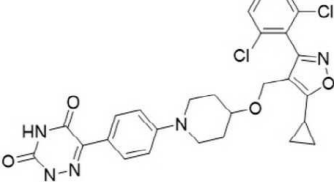
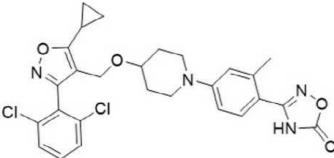
[0081]

대표적인 화합물은 아래 표 1에 열거된 것과 같다. 일부 구현예에서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

표 1

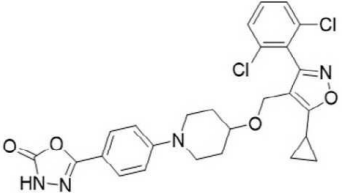
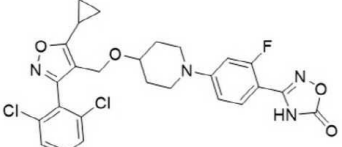
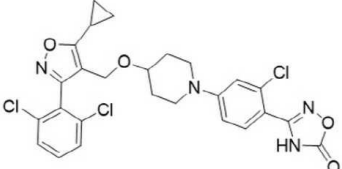
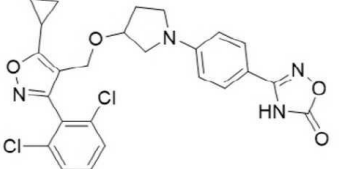
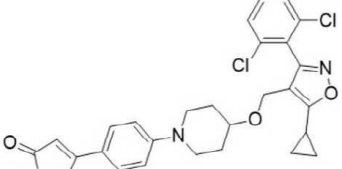
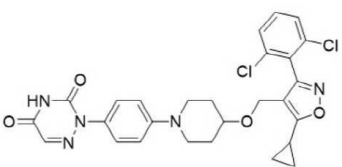
| 화합물 번호 | 구조 | 명칭   |
|--------|----|--|
| 1      |    | 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르보닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온              |
| 2      |    | 4-(((1-(4(1H-디아지린-3-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸                     |
| 3      |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온           |
| 4      |    | 4-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 |
| 5      |    | 3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온     |

[0082]

| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭   |
|-----------|---|--|
| 6         |    | 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온  |
| 7         |    | 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온       |
| 8         |    | 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 9         |   | 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온  |
| 10        |  | 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온  |
| 11        |  | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-메틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온  |

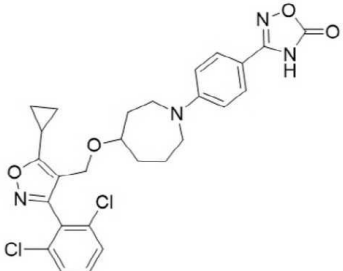
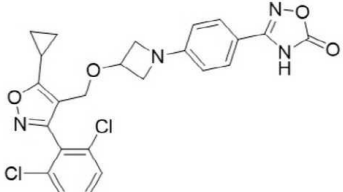
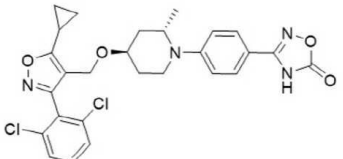
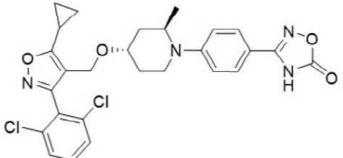
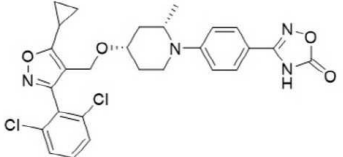
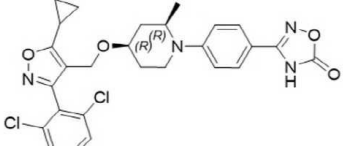
[0083]



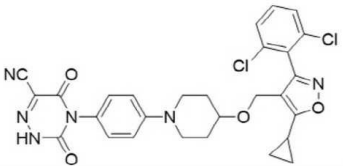
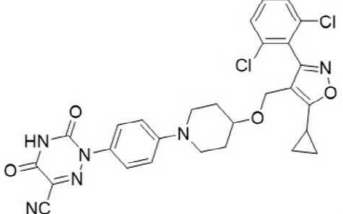
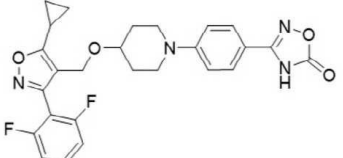
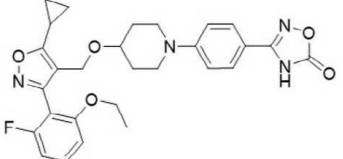
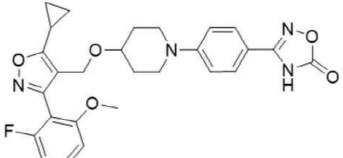
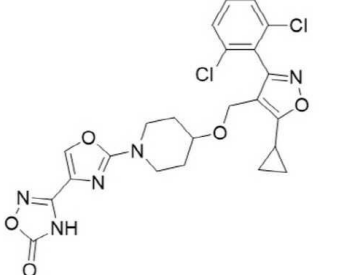
| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭  |
|-----------|---|---|
| 12        |    | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온        |
| 13        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 14        |    | 3-(2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온  |
| 15        |   | 3-(4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온        |
| 16        |  | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온                |
| 17        |  | 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온   |

[0084]

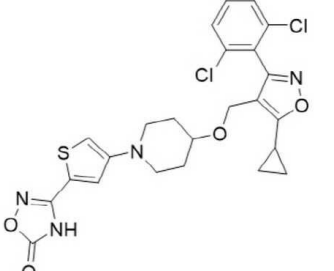
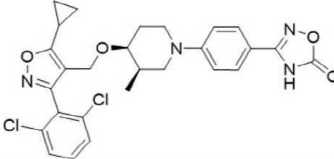
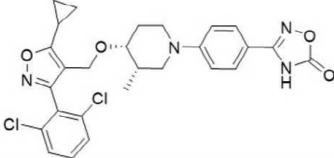
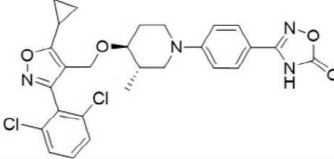
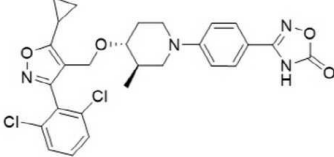
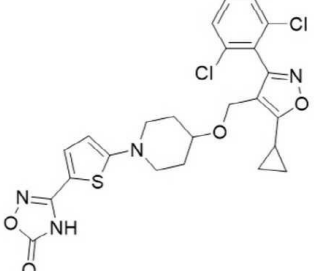


| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭  |
|-----------|---|---|
| 18        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온               |
| 19        |    | 3-(4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온              |
| 20        |    | 3-(4-((2S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 21        |   | 3-(4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 22        |  | 3-(4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 23        |  | 3-(4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |

[0085]

| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭   |
|-----------|---|--|
| 24        |    | 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 |
| 25        |    | 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 |
| 26        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                        |
| 27        |   | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                     |
| 28        |  | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                     |
| 29        |  | 3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)옥사졸-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                    |

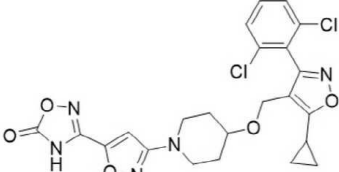
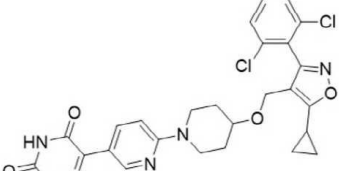
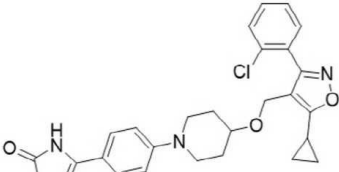
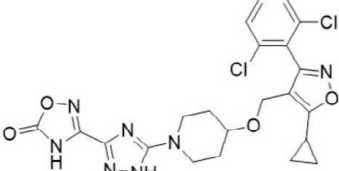
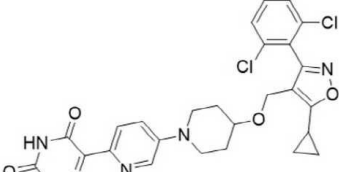
[0086]

| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭  |
|-----------|---|---|
| 30        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온         |
| 31        |    | 3-(4-((3R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 32        |    | 3-(4-((3S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 33        |   | 3-(4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 34        |  | 3-(4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 35        |  | 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온         |

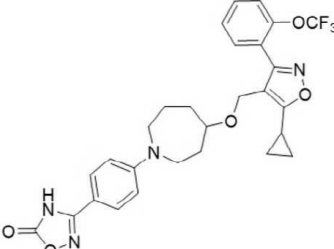
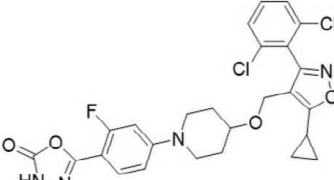
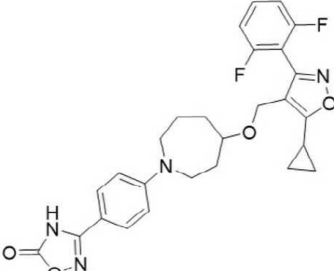
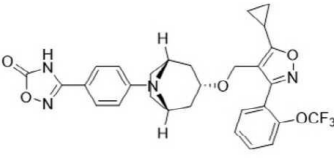
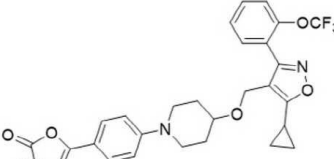
[0087]

| 화합물<br>번호 | 구조 | 명칭   |
|-----------|----|--|
| 36        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온        |
| 37        |    | 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온        |
| 38        |    | 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온        |
| 39        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온      |
| 40        |    | 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온        |
| 41        |    | 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 |

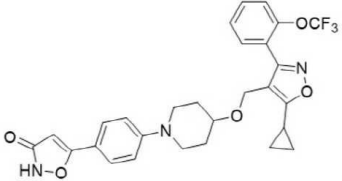
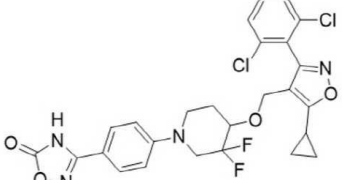
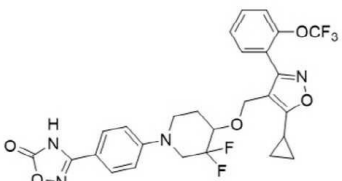
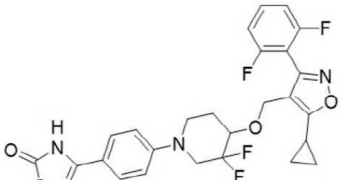
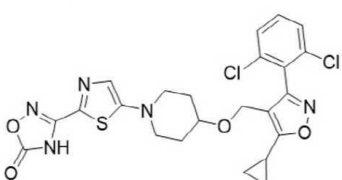
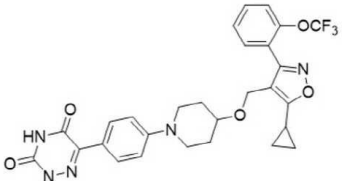
[0088]

| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭   |
|-----------|---|--|
| 42        |    | 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온           |
| 43        |    | 6-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온       |
| 44        |    | 3-(4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                    |
| 45        |   | 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 46        |  | 6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온       |

[0089]

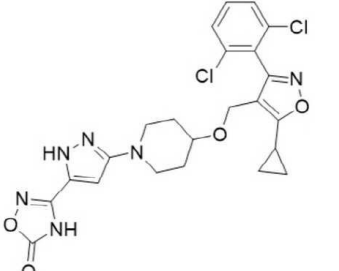
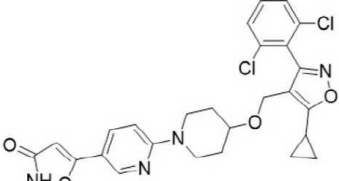
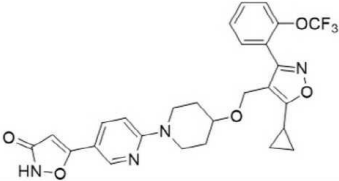
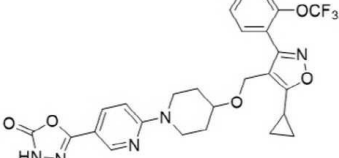
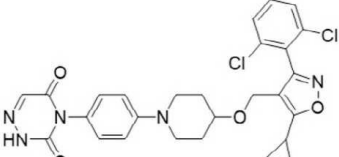
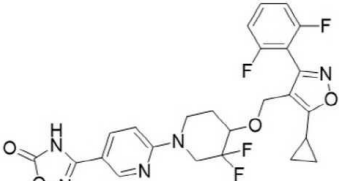
| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭  |
|-----------|---|---|
| 47        |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                            |
| 48        |    | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온                         |
| 49        |   | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                                |
| 50        |  | 3-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 51        |  | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온                           |

[0090]

| 화합물 번호 | 구조  | 명칭  |
|--------|---|---|
| 52     |    | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온                   |
| 53     |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온      |
| 54     |    | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 55     |   | 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온     |
| 56     |  | 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온           |
| 57     |  | 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온      |

[0091]



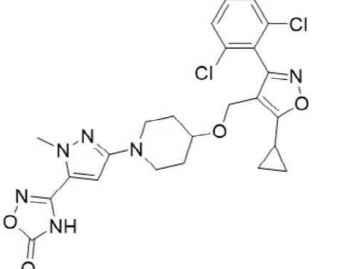
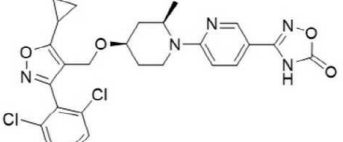
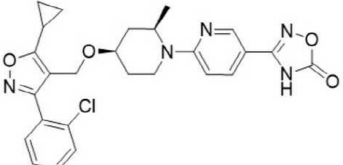
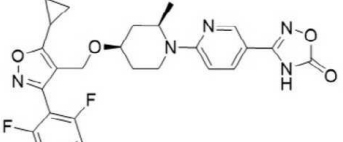
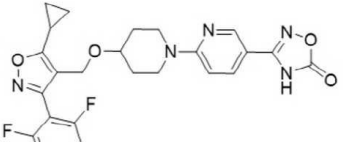
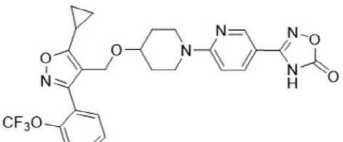
| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭   |
|-----------|---|--|
| 58        |    | 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온        |
| 59        |    | 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온                    |
| 60        |    | 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온               |
| 61        |   | 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온       |
| 62        |  | 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온            |
| 63        |  | 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |

[0092]



| 화합물 번호 | 구조 | 명칭   |
|--------|----|--|
| 64     |    | 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                 |
| 65     |    | 5-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온      |
| 66     |    | 3-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 67     |    | 6-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 |
| 68     |    | 5-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 |
| 69     |    | 5-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온         |

[0093]

| 화합물<br>번호 | 구조  | 명칭  |
|-----------|---|---|
| 70        |    | 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온      |
| 71        |    | 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온  |
| 72        |    | 3-(6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온     |
| 73        |   | 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 74        |  | 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온              |
| 75        |  | 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온          |

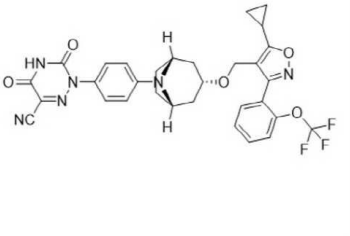
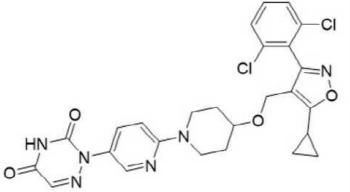
[0094]

| 화합물<br>번호 | 구조 | 명칭   |
|-----------|----|--|
| 76        |    | 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온                |
| 77        |    | 3-(6-((1R,3r,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온     |
| 78        |    | 3-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 |
| 79        |    | 3-(4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온             |
| 80        |    | 3-(4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온             |
| 81        |    | 5-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온          |

[0095]

| 화합물<br>번호 | 구조 | 명칭  |
|-----------|----|---|
| 82        |    | 2-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 |
| 83        |    | 4-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 |
| 84        |    | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온                       |
| 85        |    | 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 |
| 86        |    | 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 |
| 87        |    | 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온                            |
| 88        |    | 2-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-                        |

[0096]

| 화합물 번호 | 구조  | 명칭  |
|--------|---|---|
|        |   | 일(페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온  |
| 89     |  | 2-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자마이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보닐리드 |
| 90     |  | 2-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온  |

[0097]

[0098]

또 다른 양태에서, 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 만드는 방법이 제공된다. 본원에 기술된 화합물은 일반 절차 및 실시예에 의해 예시된 것과 같이 일반 반응식에 따라 제조될 수 있다. 일반 절차를 따를 때, 절차의 결과에 실질적으로 영향을 미치지 않는 온도, 농도, 반응 시간, 및 다른 파라미터에 있어서의 경미한 변화가 이루어질 수 있다.

[0099]

또한, 식 (I)의 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 합성에 유용한 화합물 중간체가 제공된다. 대표적인 화합물 및 중간체의 합성은 아래 실시예에 나타나 있다.

[0100]

본원에 도시된 화합물은 (비록 염이 도시되어 있지 않더라도) 염으로서 존재할 수 있으며, 본 개시는, 당업자가 잘 이해하듯이, 본원에 도시된 화합물의 모든 염 및 용매화물뿐만 아니라 화합물의 비-염 및 비-용매 형태도 포괄하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 염은 약학적으로 허용 가능한 염이다. 하나 이상의 3차 아민 모이어티가 화합물에 존재하는 경우, N-산화물이 또한 제공되고 기술된다.

[0101]

본원에 기술된 화합물 중 어느 하나에 대한 호변이성질체 형태가 존재할 수 있는 경우, 비록 호변이성질체 형태 중 단 하나 또는 일부가 명시적으로 도시될 수 있지만, 모든 호변이성질체 형태가 의도된다. 구체적으로 도시된 호변이성질체 형태는 용액에서 또는 본원에 기술된 방법에 따라 사용될 때 주된 형태이거나 주된 형태가 아닐 수 있다.

[0102]

본 개시는 기술된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분 입체이성질체 형태를 포함하여, 임의의 또는 모든 입체 화학 형태를 또한 포함한다. 본원에서 주어진 임의의 식의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 따라서 상이한 거울상이성질체 또는 부분 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 일반 식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체, 및 임의의 비율의 이들의 혼합물은 식의 범주에 포함되는 것으로 간주된다. 따라서, 본원에서 제공된 임의의 식은, 특정 입체화학이 달리 표시되지 않는 한, 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체이성질체 형태, 하나 이상의 회전장애이성질체 형태, 및 임의의 비율의 이들의 혼합물을 나타내도록 의도된다. 표 1의 화합물이 특정 입체화학적 구성으로 도시되는 경우, 화합물의 임의의 대안적인 입체화학적 구성뿐만 아니라 화합물의 입체이성질체의 임의의 비율의 혼합물도 본원에서 제공된다. 예를 들어, 표 1의 화합물이 “S” 입체화학적 구성의 입체중심을 갖는 경우, “R” 입체화학적 구성의 입체중심을 갖는 화합물의 거울상이성질체도 본원에서 제공된다. 마찬가지로, 표 1의 화합물이 “R” 입체화학적 구성의 입체중심을 갖는 경우, “S” 입체화학적 구성의 입체중심을 갖는 화합물의 거울상이성질체도 본원에서 제공된다. 또한, “S” 및 “R” 입체화학적 구성 둘 다를 갖는 화합물의 혼합물이 제공된다.

[0103]

본 개시는 본원에 기술된 화합물의 동위원소 표시된 및/또는 동위원소가 풍부한 형태를 또한 의도한다. 본원의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 동위원소 표시된 화합물, 예컨대 본원에 기술된 식 (I)의 동위원소 표시된 화합물 또는 이의 변이체이며, 여기서 하나 이상의 원자의 분획은 동일한 요소의 동위원소로 치환된다. 본 개시의 화합



물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ 을 포함한다. 특정 동위원소 표지된 화합물(예:  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ )은 화합물 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 중수소( $^2\text{H}$ )와 같은 더 무거운 동위원소의 혼입은 더 큰 대사 안정성에 의한 소정의 치료적 이점, 예를 들어 생체내 반감기의 증가, 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있으므로, 일부 경우에는 바람직할 수 있다.

[0104] 본 개시의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 표준 방법 및 기술에 의해 제조되거나, 상응하는 비표지 시약을 적절한 동위원소 표지된 시약으로 대체하는 첨부된 실시예에 기술된 것들과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0105] 본 개시는 또한 기술된 화합물 중 어느 하나의 임의의 또는 모든 대사산물을 포함한다. 대사산물은 기술된 화합물 중 어느 하나의 생체내 변환에 의해 생성된 임의의 화학종, 예컨대 중간체 및 인간에게 투여된 후 생체 내에서 생성될 화합물의 대사 산물을 포함할 수 있다.

[0106] *약학적으로 허용 가능한 조성물 및 제형*

[0107] 본원에서 상술된 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 조성물 또는 단순히 “약학적 조성물”이 본 개시에 포함된다. 따라서, 본 개시는 식 (I)의 화합물(식 (II)-(IV)의 화합물을 포함함), 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0108] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 무기산 또는 유기산으로 형성된 염과 같은 산 부가염이다. 본 개시에 따른 약학적 조성물은 경구, 구강, 비경구, 비강, 국소, 또는 직장 투여에 적합한 형태를 취하거나 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0109] 본원에서 상술된 것과 같은 화합물은, 일 양태에서, 정제된 형태일 수 있으며, 정제된 형태의 화합물을 포함하는 조성물은 본원에서 상술된다. 본원에서 상술된 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물, 예컨대 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 상술된 것과 같은 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 하나의 변형예에서, “실질적으로 순수한”은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 조성물 또는 이의 염의 대부분을 포함하는 화합물이 아닌 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 화합물 또는 이의 염이 아닌 화합물을 나타낸다. 하나의 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 25% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 20% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 10% 이하의 불순물을 함유한다. 추가의 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 3% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 1% 이하의 불순물을 함유한다. 추가의 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 0.5% 이하의 불순물을 함유한다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물은 15% 이하의 불순물 또는 바람직하게는 10% 이하의 불순물 또는 더 바람직하게는 5% 이하의 불순물 또는 더 바람직하게는 3% 이하의 불순물 및 가장 바람직하게는 1% 이하의 불순물을 함유함을 의미하며, 여기서 불순물은 상이한 입체화학적 형태의 화합물일 수 있다.

[0110] 하나의 변형예에서, 본원의 화합물은 인간과 같은 개체에게 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 함유하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, 본 개시는 본원에서 상술된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 또 다른 변형예에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 화합물을 투여하는 정제된 형태, 약학적 조성물, 및 방법은 본원에 상술된 임의의 화합물 또는 이의 형태에 적합하다.

[0111] 화합물은 경구, 점막(예: 비강, 설하, 질내, 구강, 또는 직장), 비경구(예: 근육내, 피하, 또는 정맥내), 국소, 또는 경피 전달 형태를 포함하여, 임의의 이용 가능한 전달 경로에 맞게 제형화될 수 있다. 화합물은 적절한 담체와 함께 제형화되어 다음을 포함하는 그러나 이에 한정되지는 않는 전달 형태를 제공할 수 있다: 정제, 당의

정, 캡슐(예: 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 교각, 트로키, 캔디(lozenges), 검, 분산액, 좌제, 연고, 습포제(찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸(예: 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액(예: 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유 유화액 또는 유중수 액체 유화액), 용액 및 엘릭서.

[0112] 본원에 기술된 화합물은 활성 성분으로서의 화합물을 전술한 것들과 같은 약학적으로 허용 가능한 담체와 합침으로써, 약학적 제형과 같은 제형의 제제로서 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태(예를 들어 경피 패치 대 경구 정제)에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 약학적 제형은 보존제, 가용화제, 안정화제, 재습윤제, 유화제, 감미제, 및 삼투압을 조정하기 위한 염, 완충제, 코팅제, 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제형은 귀중한 치료 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수도 있다. 약학적 제형은 공지된 약학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 적절한 제형은, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)]에서 확인할 수 있으며, 동 문헌은 참조로서 본원에 통합된다.

[0113] 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 일반적으로 허용 가능한 경구 조성물, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 및 형질 또는 연질 겔 캡슐, 유화액, 또는 현탁액의 형태로 개체(예를 들어 인간)에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토오스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산염 또는 이의 염 등이다. 연질 겔 캡슐로 허용 가능한 담체는, 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체, 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 약학적 제형은 보존제, 가용화제, 안정화제, 재습윤제, 유화제, 감미제, 및 삼투압을 조정하기 위한 염, 완충제, 코팅제, 또는 항산화제를 함유할 수 있다.

[0114] 사용 방법 및 용도

[0115] 본원에 기술된 화합물 및 조성물은, 일부 양태에서, FXR에 의해 매개된 질환 및/또는 병태, 예를 들어 간 장애, 이상지질혈증, 및 이상지질혈증과 관련된 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 약학적 조성물은 식 (I)의 임의의 구현예의 화합물 또는 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법은 식 (I)의 화합물(식 (II)~(IV)의 화합물 포함), 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법은 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0116] 간 장애는 간 염증, 섬유증, 및 지방간염을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 간 장애의 치료를 필요로 하는 대상체(예: 인간 환자)에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 간 장애는 간 염증, 섬유증, 및 지방간염을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 간 장애는 다음으로 이루어진 목록으로부터 선택된다: 원발성 담즙성 간경화증(PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), 약물 유도성 담즙정체, 임신부의 간내 담즙정체, 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 세균 과증식 또는 패혈증 연관 담즙정체, 자가면역 간염, 바이러스 간염, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 이식편 대 숙주 질환, 이식 간 재생, 선천성 간 섬유증, 담관결석증, 육아종성 간 질환, 간내 또는 간외 악성 종양, 쇠그렌 증후군, 사르코이드증, 윌슨병, 고세병, 혈색소증, 및 oti-항트립신 결핍증. 일부 구현예에서, 간 장애는 간 염증, 간 섬유증, 알코올로 유도된 섬유증, 지방증, 알코올성 지방증, 원발성 경화성 담관염(PSC), 원발성 담즙성 간경화증(PBC), 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD), 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로 이루어진 목록으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 간 장애는 간 섬유증, 알코올 유도성 섬유증, 지방증, 알코올성 지방증, NAFLD, 및 NASH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 간 장애는 NASH이다. 또 다른 구현예에서, 간 장애는 간 염증이다. 또 다른 구현예에서, 간 장애는 간 섬유증이다. 또 다른 구현예에서, 간 장애는 알코올 유도성 섬유증이다. 또 다른 구현예에서, 간 장애는 지방증이다. 또 다른 구현예에서, 간 장애는 알코올성 지방증이다. 또 다른 구현예에서, 간 장애는 NAFLD이다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법은 NAFLD가 NASH로 진행되는 것을 방해하거나 지연시킨다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법은 NASH의 진행을 방해하거나 지연시킨다. NASH는, 예를 들어 간경화증, 간암 등 중 하나 이상으로 진행할 수 있다. 일부 구현예에서, 간 장애는 NASH이다. 일부 구현예에서, 환자는 간 생검을 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 간 생검의

결과를 얻는 단계를 추가로 포함한다.

- [0117] 일부 구현예에서, 간 장애의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어 인간 환자)에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 간 장애는 간염증, 간 섬유증, 알코올 유발성 섬유증, 지방증, 알코올성 지방증, 원발성 경화성 담관염(PSC), 원발성 담즙성 간경화증(PBC), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0118] 또한, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이 비알코올성 지방간염(NASH)으로 진행되는 것을 지연시키거나 늦추는 것을 필요로 하는 대상체(예를 들어 인간 환자)에서 이를 지연시키거나 늦추는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0119] 일부 구현예에서, 이상지질혈증 또는 이상지질혈증과 관련된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어 인간 환자)에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이상지질혈증이 치료된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “이상지질혈증”은 혈액 이상, 또는 혈액 내 비정상적인 양의 지질 및 지단백질 및 이러한 이상에 기인하거나, 이에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나, 이에 부속되는 질환 상태를 지칭한다(Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B Saunders publishing Company, New York, N.Y. 참조). 본원에서 사용되는 바와 같이 이상지질혈증의 정의 내에 포함되는 질환 상태는 고지질혈증, 고중성지방혈증, 저 혈장 HDL, 고 혈장 LDL, 고 혈장 VLDL, 간 담관염, 및 고콜레스테롤혈증을 포함한다. 일부 구현예에서, 이상지질혈증과 관련된 질환이 치료된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “이상지질혈증과 관련된 질환”이라는 문구는 죽상경화증, 혈전증, 관상 동맥 질환, 뇌졸중, 및 고혈압을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환을 지칭한다. 이상지질혈증과 관련된 질환은 또한 비만증, 당뇨병, 인슐린 저항성, 및 이의 합병증과 같은 대사 질환을 포함한다. 당뇨병의 합병증은 당뇨병성 망막증을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0120] 또한, 소양증은 여러 FXR 작용제의 잘 입증된 유해 효과이며, 환자의 불편감, 환자의 삶의 질 저하, 및 치료 중단 가능성 증가를 초래할 수 있다. 소양증은 만성 약물 투여의 가능성이 있는 NASH를 포함하는 본원에 설명된 것과 같은 적응증에 대해 특히 부담이 된다. 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 조직 특이성은 (특히 피부 조직보다 간에 대한 선호도는) 화합물이 피부에 소양증을 야기하지 않을 가능성이 더 커진다는 놀랍고 예측하지 못한 관찰이며, 지금까지 인간 대상 실험에 의해 입증된 이론이다.
- [0121] 따라서, 간 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 신장, 폐, 심장, 및 피부에 비해 간 조직에 우선적으로 분포하는, 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 중증도가 2등급을 초과하는 환자에서 소양증을 초래하지 않는다. 일부 구현예에서, 투여는 중증도가 1등급을 초과하는 환자에서 소양증을 초래하지 않는다. 일부 구현예에서, 투여는 환자에게 소양증을 초래하지 않는다. 유해 효과의 등급은 알려져 있다. “이상 사례 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; 2017년 11월 27일 출판)” 제5판에 따르면, 1등급 소양증은 “경증 또는 국부적; 국소 개입 권고”를 특징으로 한다. 2등급 소양증은 “넓게 퍼지고 간헐적; 급기로 인한 피부 변화(예를 들어, 부종, 구진형성, 찰상, 태선화, 삼출/가피); 경구 개입 권고; 제한적인 수단적 ADL”을 특징으로 한다. 3등급 소양증은 “넓게 퍼지고 지속적; 제한적인 자기 관리 ADL 또는 수면; 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제 요법 권고”를 특징으로 한다. 일상생활 활동(ADL)은 2가지의 범주로 구분된다: “식사 준비, 식료품 또는 의복 쇼핑, 전화 사용, 금전 관리 등을 의미하는 수단적 ADL” 및 “목욕, 의복의 착탈, 스스로 식사하기, 화장실 사용, 의약 복용, 비-침상 의존을 의미하는 자기 관리 ADL”. 따라서, 간 장애의 치료를 필요로 하는 환자(예: 인간 환자)에서 이를 치료하는 방법으로서, 검출 가능한 소양증을 초래하지 않는 FXR 작용제로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0122] 일부 구현예에서, 환자는 인간이다. 비만이 NAFLD 및 NASH와 높은 상관관계가 있지만, 마른 사람 또한 NAFLD 및 NASH의 영향을 받을 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 환자는 비만이다. 일부 구현예에서, 환자는 비만이 아니다. 비만은 당뇨병 또는 심혈관 장애와 같은 다른 질환과 상관관계가 있거나 이를 야기할 수 있다. 따라서,



일부 구현예에서, 환자는 또한 당뇨병 및/또는 심혈관 장애를 갖는다. 이론에 얽매이지는 않지만, 비만, 당뇨병 및 심혈관 장애와 같은 동반질환은 NAFLD 및 NASH를 치료하기 더 어렵게 할 수 있는 것으로 여겨진다. 반대로, NAFLD 및 NASH를 해결하기 위한 현재 인정된 유일한 방법은 체중 감량이며, 이는 다른 환자에게는 효과가 거의 내지 전혀 없을 것이다.

[0123] NAFLD 및 NASH의 위험은 나이가 들에 증가하지만, 소아 또한 NAFLD 및 NASH를 겪을 수 있으며, 무려 2세 소아의 사례도 문헌에 보고되어 있다(Schwimmer 등, Pediatrics, 2006, 118:1388-1393). 일부 구현예에서, 환자는 2-17세, 예컨대 2-10, 2-6, 2-4, 4-15, 4-8, 6-15, 6-10, 8-17, 8-15, 8-12, 10-17, 또는 13-17세이다. 일부 구현예에서, 환자는 18-64세, 예컨대 18-55, 18-40, 18-30, 18-26, 18-21, 21-64, 21-55, 21-40, 21-30, 21-26, 26-64, 26-55, 26-40, 26-30, 30-64, 30-55, 30-40, 40-64, 40-55, 또는 55-64세이다. 일부 구현예에서, 환자는 65세 이상, 예컨대 70세 이상, 80세 이상, 또는 90세 이상이다.

[0124] NAFLD 및 NASH가 간 이식의 흔한 원인이지만, 이미 1회 간 이식을 받은 환자에게 종종 다시 NAFLD 및/또는 NASH가 발생한다. 따라서, 일부 구현예에서, 환자는 간 이식을 받은 바 있다.

[0125] 일부 구현예에서, 환자의 알칼리성 포스파타제, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제(GGT), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및/또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 수준은 상승되어 있다. 일부 구현예에서, GGT, ALT, 및/또는 AST 수준은 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하기 전에 상승된다. 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준은 정상 수준의 상한치보다 약 2 내지 4배 더 높다. 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준은 정상 수준의 상한치보다 약 2 내지 4배 더 높다. 일부 구현예에서, 환자의 GGT 수준은 정상 수준의 상한치보다 약 1.5 내지 3배 더 높다. 일부 구현예에서, 환자의 알칼리성 포스파타제 수준은 정상 수준의 상한치보다 약 1.5 내지 3배 더 높다. 이러한 분자의 수준을 결정하는 방법은 공지되어 있다. 혈중 ALT의 정상 수준은 약 7 내지 56 단위/리터의 범위이다. 혈중 AST의 정상 수준은 약 10 내지 40 단위/리터의 범위이다. 혈중 GGT의 정상 수준은 약 9 내지 48 단위/리터의 범위이다. 혈중 알칼리 포스파타제의 정상 수준은 20세 내지 50세 남성의 경우 약 53 내지 128 단위/리터의 범위이며 20세 내지 50세 여성의 경우 약 42 내지 98 단위/리터의 범위이다.

[0126] 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염은 AST, ALT, 및/또는 GGT 수준이 상승된 개체에서 AST, ALT, 및/또는 GGT 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, ALT의 수준은 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 감소된다. 일부 구현예에서, ALT의 수준은 약 2배 내지 약 5배 감소된다. 일부 구현예에서, AST의 수준은 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 감소된다. 일부 구현예에서, AST의 수준은 약 1.5배 내지 약 3배 감소된다. 일부 구현예에서, GGT의 수준은 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 감소된다. 일부 구현예에서, GGT의 수준은 약 1.5배 내지 약 3배 감소된다.

[0127] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하면 NAFLD 활성(NAS) 점수가 감소된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 지방증, 염증, 및/또는 풍선화(ballooning)는 치료 시 감소된다. 일부 구현예에서, 간 섬유증이 감소된다. 일부 구현예에서, 혈청 중성지방이 감소된다. 일부 구현예에서, 간 중성지방이 감소된다.

[0128] 일부 구현예에서, 환자는 본원에 제공된 방법에 따른 투여 전에 유해 효과가 발생할 위험이 있다. 일부 구현예에서, 유해 효과는 신장, 폐, 심장 및/또는 피부에 영향을 미치는 유해 효과이다. 일부 구현예에서, 유해 효과는 소양증이다.

[0129] 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 선행 요법을 받은 상태이다. 일부 구현예에서, 간 장애가 요법 동안 진행되었다. 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 이전 요법 중 적어도 하나가 진행되는 동안 소양증을 앓았다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 환자에서 소양증을 치료하는 단계를 포함하지 않는다.

[0130] 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 환자에게 유해 효과를 유도하는 수준 미만, 예컨대 2등급 또는 3등급의 소양증을 유도하는 수준 미만이다.

[0131] 또한, 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변 이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하기 위한 투여 요법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량은 500 μg/일 내지 600 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 500 μg/일~300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 500 μg/일~150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은

500  $\mu$ g/일~100 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 500  $\mu$ g/일~20 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 1 mg/일~600 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 1 mg/일~300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 1 mg/일~150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 1 mg/일~100 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 1 mg/일~20 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 5 mg/일~300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 5 mg/일~150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 5 mg/일~100 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 5 mg/일~20 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 5 mg/일~15 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 10 mg/일~300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 10 mg/일~150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 10 mg/일~100 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 10 mg/일~30 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 10 mg/일~20 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 10 mg/일~15 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 25 mg/일~300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 25 mg/일~150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 25 mg/일~100 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 500  $\mu$ g/일~5 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 500  $\mu$ g/일~4 mg/일이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 5 mg/일~600 mg/일이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효량은 75 mg/일~600 mg/일이다.

[0132] 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 투여량은 화합물의 유리 염기에 기초하여 결정된다. 일부 구현예에서, 약 1 mg 내지 약 30 mg의 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 1 mg 내지 약 5 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 1 mg 내지 약 3 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 5 mg 내지 약 10 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 10 mg 내지 약 15 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 15 mg 내지 약 20 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 20 mg 내지 약 25 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 25 mg 내지 약 30 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 1 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 2 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 3 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 4 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 5 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 6 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 7 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 8 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 9 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 10 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 15 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 20 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 25 mg이 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 약 30 mg이 개체에게 투여된다.

[0133] 치료 기간은 일반적으로 1주 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 기간은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 치료 기간은 약 1주 내지 약 1개월, 약 1개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 수년이다. 일부 구현예에서, 치료 기간은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 그 이상 중 적어도 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 치료 기간은 환자의 잔여 수명이다.

[0134] 투여는 1주 이상의 치료 기간 동안 1일 1회, 1일 2회, 또는 2일에 1회일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 1주 이상의 치료 기간 동안 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물을 매일 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 1주 이상의 치료 기간 동안 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물을 1일 2회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 1주 이상의 치료 기간 동안 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물을 2일에 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0135] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물은 적어도 7일 동안 1일 1회 개체에게 투여되며, 여기서 1일 투여량은 독립적으로 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 3 mg의 범위가거나, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물은 적어도 14일 동안 1일 1회 개체에게 투여되며, 여기서 1일 투여량은 독립적으로 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 3 mg의 범위가거나, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물은 1주 내지 4주 동안 1일 1회 개체에게 투여되며, 여기서 1일 투여량은 독립적으로 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 3 mg의 범위가거나, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg 중 어느 하나이다.

[0136] 본 출원에 따르면, 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물은 임의의 적합한 경로에 의해, 이러한 경로에 맞게 구성된 약학적 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 화합물

및/또는 조성물은 경구, 직장내, 질내, 비경구, 또는 국소 투여될 수 있다.

- [0137] 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 조성물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 화합물이 입에서 직접 혈류로 들어가는 구강 또는 설하 투여가 사용될 수 있다.
- [0138] 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 조성물은 혈류 내로 직접 투여되거나, 근육 내로 투여되거나, 내부 기관 내로 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적절한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개 내, 근육내, 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적절한 장치는 바늘(현미침 포함) 주사기, 무바늘 주사기, 및 주입 기술을 포함한다.
- [0139] 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 조성물은 피부 또는 점막에 국소 투여될 수 있다. 즉 피부 또는 경피 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 조성물은 비강내 투여되거나 흡입에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 조성물은 직장내 또는 질내 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 조성물은 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다.
- [0140] 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물에 맞는 투여 요법은 다음을 포함하는 다양한 인자에 기초한다: 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 및 의학적 상태; 병태의 중증도; 투여 경로; 및 사용된 특정 화합물의 활성. 따라서, 투여 요법은 매우 다양할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물의 총 일일 투여량은 일반적으로 본원에서 논의된 표시된 병태의 치료에 대해 약 0.001 내지 약 100 mg/kg(체중 1 kg당 화합물의 mg)이다. 일 구현예에서, 본 출원의 화합물의 총 일일 투여량은 약 0.01 내지 약 30 mg/kg이고, 또 다른 구현예에서는 약 0.03 내지 약 10 mg/kg이며, 또 다른 구현예에서는 약 0.1 내지 약 3이다. 본 출원의 화합물의 투여가 하루에 복수의 횟수로(통상적으로 4회 이하로) 반복되는 것이 드문 일은 아니다. 원하는 경우, 하루에 다회 투여량을 사용하여 총 일일 투여량을 증가시킬 수 있다.
- [0141] 경구 투여의 경우, 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물은 환자에 대한 투여량을 대증적으로 조정하기 위해 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 30.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 의약은 통상적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하거나, 또 다른 구현예에서는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥 내 투여의 경우, 투여량은 일정한 속도로 주입되는 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 수 있다.
- [0142] 본원에 기술된 화합물 및/또는 조성물은 단독으로 사용되거나 다른 치료제와 병용으로 사용될 수 있다. 2개 이상의 제제의 “병용” 투여는, 각각의 제제가 동일한 기간 내에 생물학적 효과를 생성할 수 있을 정도로, 모든 제제 모두가 충분히 밀접한 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 하나의 제제의 존재는 다른 제제(들)의 생물학적 효과를 변경할 수 있다. 2개 이상의 제제는 동시에, 동반하여, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 동시 투여는 투여 전에 제제를 혼합함으로써 수행되거나, 화합물을 동일한 시점에 투여하되, 별도의 투여 형태로 동일하거나 상이한 투여 부위에 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0143] 본 출원은 본원에 정의된 것과 같은 용도, 방법, 또는 조성물을 제공하며, 여기서 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 다른 치료제와 병용으로 사용된다. 여기에는, 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에 정의된 것과 같은, 본원에 기술된 화합물, 또는 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 하나 이상의 다른 치료제와의 혼합물로 포함하는 약학적 조성물이 포함될 것이다.
- [0144] 일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는 NASH 치료제이다: PF-05221304, FXR 작용제(예: 오베티콜산), PPAR α/d 작용제(예: 엘라피브라노르), 합성 지방산-담즙산 접합체(예: 아람콜), 카스파제 억제제(예: 앵리카산), 항-리실 산화효소 상동체 2(LOXL2) 단클론 항체(예: 심투주맙), 갈렉틴 3 억제제(예: GR-MD-02), MAPK5 억제제(예: GS-4997), 케모카인 수용체 2(CCR2) 및 CCR5의 이중 길항제(예: 세니크리비록), 섬유아세포 성장 인자21(FGF21) 작용제(예: BMS-986036), 류코트리엔 D4(LTD4) 수용체 길항제(예: 티펠루카스트), 니아신 유사체(예: ARI 3037MO), ASBT 억제제(예: 블릭시바트), 아세틸-CoA 카르복실라아제(ACC) 억제제(예: NDI 010976), 케토헥소키나아제(KHK) 억제제, 디아실글리세릴 아실트랜스퍼라아제 2(DGAT2) 억제제, CB1 수용체 길항제, 항-CB1 R 항체, 또는 세포자멸사 신호 조절 키나아제 1(ASK1) 억제제, 및 구체적으로 명명된 제제의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 제제 및 염의 약학적으로 허용 가능한 용매화물.
- [0145] 제조 물품 및 키트
- [0146] 본 개시는, 본 출원에 따른 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적

으로 허용 가능한 염, 본원에 기술된 조성물, 또는 본원에 기술된 하나 이상의 단위 투여량을 적절한 포장으로 포함하는 제조 물품을 추가로 제공한다. 소정의 구현예에서, 제조 물품은 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 사용하기 위한 것이다. 적절한 포장(예: 용기)은 당업계에 공지되어 있고, 이는 예를 들어, 바이알, 용기, 앰플, 병, 단지, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0147] 키트는 단위 투여량 형태, 벌크 패키지(예를 들어, 다회 투여량 패키지) 또는 서브-유닛 투여량 형태일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간 동안, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 이상 동안 개체의 효과적인 치료를 제공하기 위해, 본원에 상술된 질환에 유용한 본 출원에 따른 화합물, 또는 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 진술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염, 본원에 기술된 조성물, 및/또는 하나 이상의 다른 치료제를 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 본원에 기술된 화합물/조성물의 다회 단위 투여량 및 사용 지침을 포함할 수도 있고, 약국(예를 들어 병원 약국 및 조제 약국)에서 보관하고 사용하기에 충분한 수량으로 포장될 수도 있다.

[0148] 키트는 본 개시의 방법의 성분(들)의 사용과 관련하여, 일련의 지침, 일반적으로 서면 지침을 선택적으로 포함할 수 있지만, 지침을 포함하는 전자 저장 매체(예를 들어, 자기 디스켓 또는 광학 디스크) 또한 사용될 수 있다. 키트에 포함된 지침은 일반적으로 성분 및 개체에 대한 이들의 투여에 관한 정보를 포함한다.

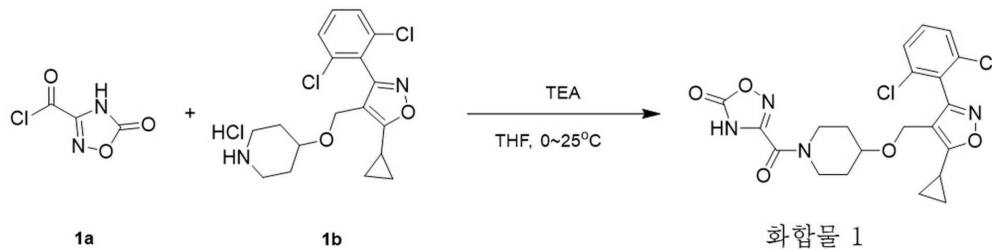
[0149] 실시예

[0150] 합성 실시예

[0151] 쉽게 이해할 수 있듯이, 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 것들과 비슷한 방법 및 절차를 포함하여, 당업계에 잘 알려져 있고 확립된 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들어, 참조로서 본원에 통합된 미국 특허 제8,153,624호에는 파네소이드 X 수용체(FXR)로서 유용한 것으로 알려진 화합물의 제조를 위한 반응식 1, 2, 3, 및 4에 도시된 것과 같은 일반적인 반응이 개시되어 있다.

[0152] 실시예 1

[0153] 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르보닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0154]

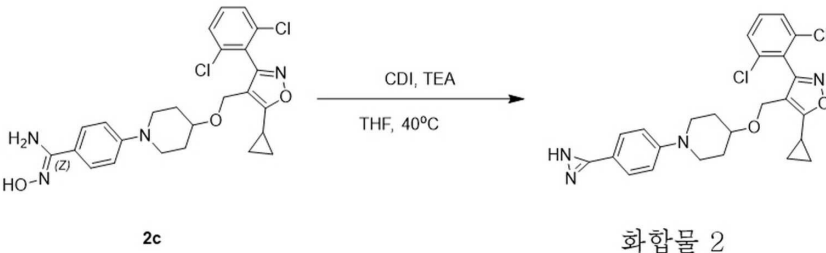
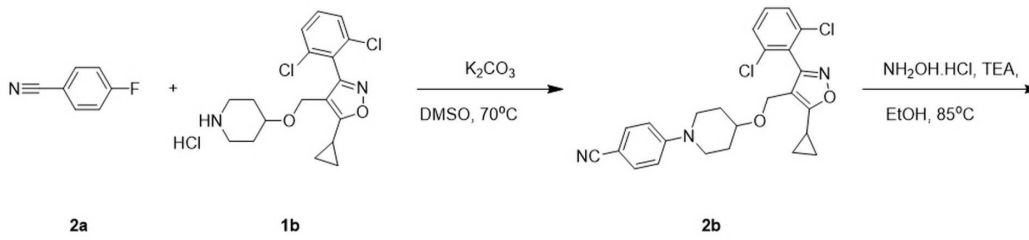
[0155] 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르보닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 1). THF (0.5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b, 50 mg, 123.85 μmol) 및 TEA(50.13 mg, 495.38 μmol, 68.95 μL)의 용액을 0°C로 냉각시킨 다음 5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-옥사디아졸-3-염화 카르보닐(1a, 1.5 M, 123.85 μL)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 50분 동안 교반하였다. 1 N HCl 용액으로 반응물의 pH를 7로 조절하고, 아세트산에틸(5 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합치고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼: Welch Ultimate AQ-C18 150\*30mm\*5μm; 이동상: [물 (0.1%TFA)-ACN]; B(%): 42%~72%, 12분)로 정제하여 화합물 1을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 479.1/481.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 479.1/481.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (td, J = 2.7, 5.8 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 3.5, 9.3, 13.1 Hz, 1H), 2.12 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0156] 실시예 2

[0157] 4-(((1-(4-(1H-디아지린-3-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸



[0158] 화합물 2



[0159]

[0160] 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴 (2b). DMSO(2 mL) 중 4-플루오로벤조니트릴(2a, 89.99 mg, 743.07 umol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(136.93 mg, 990.76 umol) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b, 100 mg, 247.69 umol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하고, 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 2b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 468.1/470.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 468.1/470.1임.

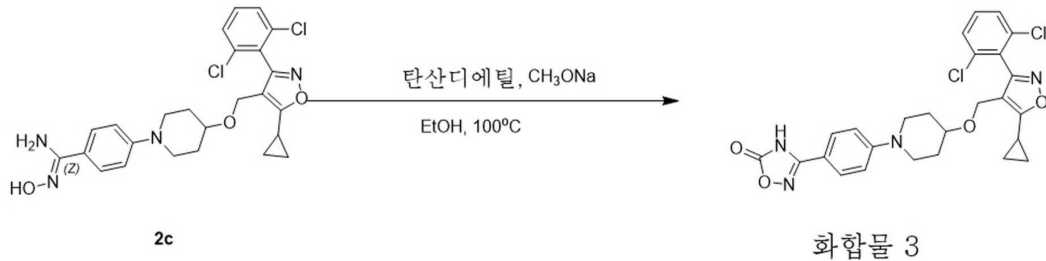
[0161] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (2c). 에탄올(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴(2b)(90 mg, 192.15 umol)의 용액에 하이드록실아민 염산염(26.71 mg, 384.31 umol) 및 TEA(38.89 mg, 384.31 umol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하고, 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하여 2c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 501.1/503.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 501.2/503.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.32 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.25 (br s, 1H), 2.84 (br t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H).

[0162] 4-(((1-(4-(1H-디아지린-3-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (화합물 2). THF(2 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(2c)(50 mg, 99.72 umol)의 용액에 CDI(32.34 mg, 199.44 umol) 및 TEA(20.18 mg, 199.44 umol)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 40°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하고, 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 화합물 2를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 483.1/485.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 483.2/485.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.42 - 7.36

(m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.39 (td,  $J = 4.0, 7.9$  Hz, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.79 (ddd,  $J = 3.1, 8.8, 12.0$  Hz, 2H), 2.16 (tt,  $J = 5.1, 8.4$  Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.28 (dd,  $J = 2.4, 5.0$  Hz, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0163] 실시예 3

[0164] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

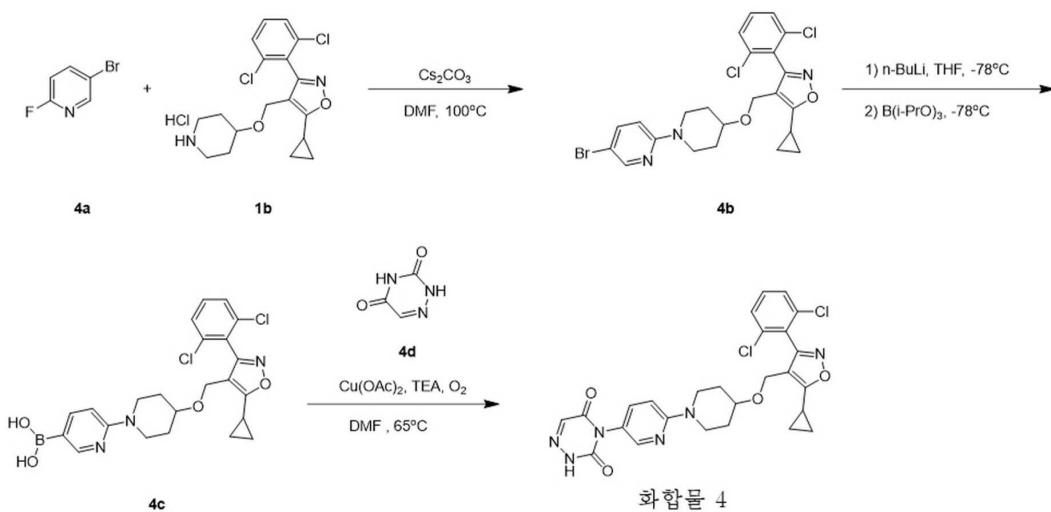


[0165] 실시예 3

[0166] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 3). 에탄올(10 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N-하이드록시벤즈이미드아미드(2c)(200 mg, 398.88  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa(517.18 mg, 2.39 mmol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(376.96 mg, 3.19 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 40시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(30 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 화합물 3을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 527.1/529.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 527.0/529.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.67 - 7.57$  (m, 2H), 7.40 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.31 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.89 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.49 (br s, 1H), 3.38 (br s, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.16 (br s, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.57 (br s, 2H), 1.28 (br s, 2H), 1.14 (br d,  $J = 5.6$  Hz, 2H).

[0167] 실시예 4

[0168] 4-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0169] 실시예 4

[0170] 4-(((1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (4b). DMF(3 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘(4a)(156.92 mg, 891.69  $\mu\text{mol}$ , 91.77  $\mu\text{L}$ ) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(300 mg, 743.07  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 20°C의 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(532.63 mg, 1.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼



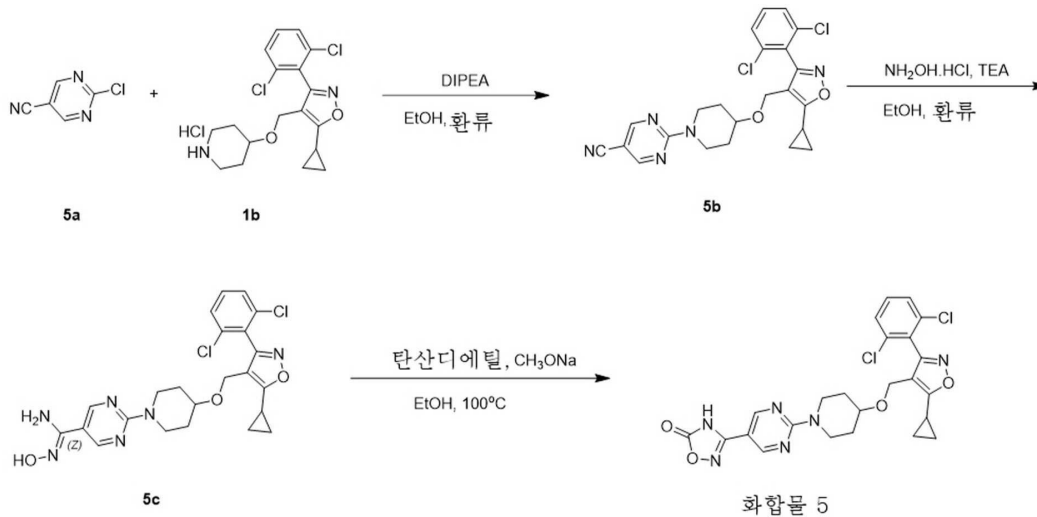
합물을 물(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 5:1)로 정제하여 4b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 524.0/522.0/526.1이 필요하고, LCMS 계산된 m/z, 524.0/521.9/526.0임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.38 (tt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 2.97-3.13 (m, 2H), 2.08 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.20 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 1.01-1.09 (m, 2H).

[0171] (6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)보론산 (4c). THF(5 mL) 중 4-(((1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(4b)(220 mg, 420.45 μmol)의 용액에 n-BuLi(2.5 M, 218.63 μL)를 -78°C에서 적가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트(158.15 mg, 840.90 μmol, 193.34 μL)를 -78°C의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 용액(0.5 mL)과 물(10 mL)로 퀴칭시키고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 30%~60%, 10분)로 정제하여 4c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 488.1/490.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 488.1/490.0임.

[0172] 4-(6-(4-((5-시클로프로필-3(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 4). DMF(1 mL) 중 (6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)보론산(4c)(20 mg, 40.97 μmol)의 용액에 1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(4d)(4.63 mg, 40.97 μmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (7.44 mg, 40.97 μmol), TEA (8.29 mg, 81.94 μmol, 11.40 μL), 및 4A MS (50 mg)를 25°C에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 O<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 풍선 하에 65°C에서 4시간 동안 교반하고 아세트니트릴(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150\*30mm\*5 um; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 35%~65%, 10분)로 정제하여 화합물 4를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 555.1/557.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 555.0/557.0임; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 10.62 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 3 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 3.60 (d, J = 4.9 Hz, 5 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 1.77 (s, 2 H) 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 2 H) 1.25 - 1.33 (m, 2 H) 1.09 - 1.20 (m, 2 H).

[0173] 실시예 5

[0174] 3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0175]

[0176]

**2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴**

(5b). 에탄올(2 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴(5a)(20.74 mg, 148.61  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(50 mg, 123.85  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA(32.01 mg, 247.69  $\mu\text{mol}$ , 43.14  $\mu\text{L}$ )를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징 한 다음, 가열하여 환류시키고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(5 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 5b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 470.1/472.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 470.1, 471.8임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.46 (s, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.50 (dtd,  $J$  = 3.9, 7.1, 13.7 Hz, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H)..

[0177]

**(Z)-2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시피리미딘-5-카르복시이미드아미드 (5c)**. 에탄올(5 mL) 중 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카르보니트릴(5b)(110 mg, 233.87  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 TEA(47.33 mg, 467.74  $\mu\text{mol}$ , 65.10  $\mu\text{L}$ ) 및 하이드록실아민 염화수소(32.50 mg, 467.74  $\mu\text{mol}$ )를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고 가열하여 환류시키고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(5 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 5c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 503.1, 505.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 503.1, 504.9임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.50 (s, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), , 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (ddd,  $J$  = 3.7, 7.1, 13.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.45 (dq,  $J$  = 3.9, 8.3 Hz, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

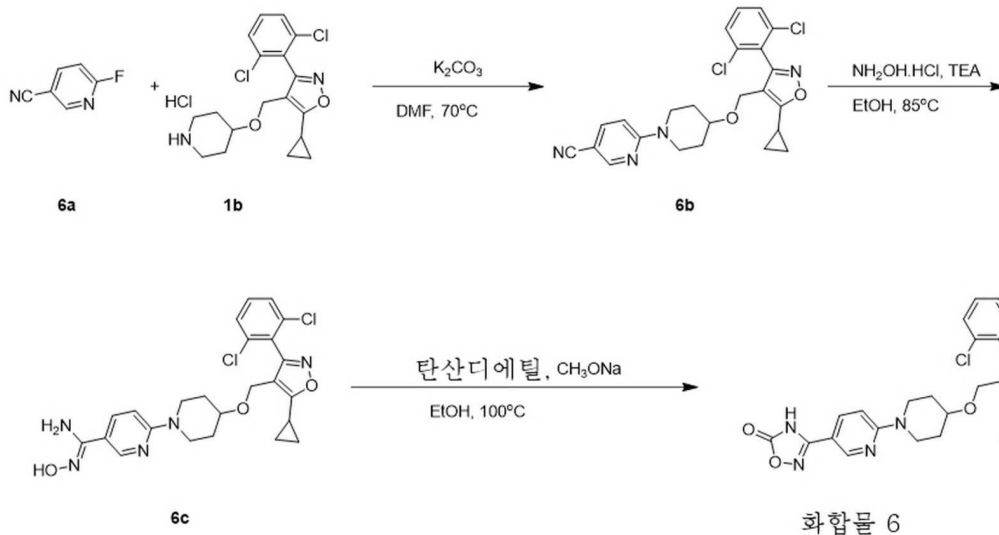
[0178]

**3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 5)**. 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 (Z)-2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시피리미딘-5-카르복시이미드아미드(5c)(40 mg, 79.46  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 NaOMe(100.17 mg, 556.24  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(103.26 mg, 874.09  $\mu\text{mol}$ , 105.90  $\mu\text{L}$ )을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하고 25°C로 냉각시켰다. NaOMe(100.17 mg, 556.24  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(103.26 mg, 874.09  $\mu\text{mol}$ , 105.90  $\mu\text{L}$ )의 또 다른 배치를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 다시 가열하고 24시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(5 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge BEH C18

100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 25%-50%, 8분)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 5를  
 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 529.1, 531.1이고, LCMS 확인된 m/z, 529.0,  
 531.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.61 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m,  
 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.54 (br s, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.71 (br s,  
 2H), 1.50 (br s, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H).

[0179] 실시예 6

[0180] 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사  
 디아졸-5(4H)-온



[0181]

[0182] 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (6b). DMF(1  
 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(137.77 mg,  
 341.25 umol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(141.49 mg, 1.02 mmol)을 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반  
 하였다. 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(50 mg, 409.50 umol)을 25°C의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 탈기하고  
 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸  
 (20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압  
 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 6b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에  
 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 469.1/471.1이고, LCMS 확인된 m/z, 469.0/471.0임; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름  
 -d) δ = 8.38 (d, J = 1.98 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J = 8.93, 2.32 Hz, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 2 H) 7.27 (s, 2  
 H) 6.56 (d, J = 9.04 Hz, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 3.66 - 3.76 (m, 2 H) 3.53 (dt, J = 7.11, 3.61 Hz, 1 H) 3.35  
 - 3.42 (m, 2 H) 2.10 - 2.25 (m, 1 H) 1.65 - 1.79 (m, 2 H) 1.44 - 1.53 (m, 2 H) 1.23 - 1.33 (m, 2 H)  
 1.07 - 1.17 (m, 2 H).

[0183] (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴이  
 미드아미드 (6c). 에탄올(2 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리  
 디딘-1-일)니코티노니트릴(6b)(120 mg, 255.67 umol)의 용액에 하이드록실아민 염산염(35.53 mg, 511.33 umol)  
 및 TEA(51.74 mg, 511.33 umol, 71.17 uL)을 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하  
 고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20  
 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에  
 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)에  
 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 502.0/504.0임; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클  
 로로포름-d) δ = 8.38 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J = 5.69, 3.36 Hz, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 2 H)

7.29 - 7.35 (m, 1 H) 6.59 (d,  $J = 9.05$  Hz, 1 H) 4.77 (br s, 2 H) 4.35 (s, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 2 H) 2.12 - 2.21 (m, 1 H) 1.70 - 1.79 (m, 2 H) 1.48 (dtd,  $J = 12.55, 8.31, 8.31, 3.73$  Hz, 2 H) 1.24 - 1.31 (m, 2 H) 1.09 - 1.17 (m, 2 H).

[0184]

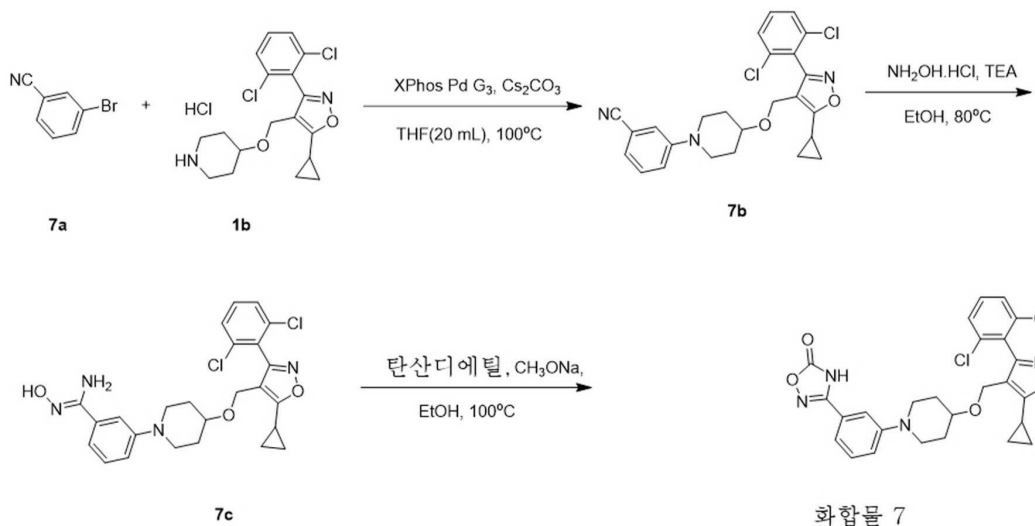
**3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 6).** 밀봉된 튜브에서, 탄산디에틸(1 mL) 및 에탄올(1 mL) 중 (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(6c)(90 mg, 179.14  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 25°C의  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (193.56 mg, 1.07 mmol, MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고,  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 6을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 528.1/530.1 이고, LCMS 확인된  $m/z$ , 528.1/530.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta = 8.48$  (d,  $J = 2.20$  Hz, 1 H) 7.77 (dd,  $J = 9.15, 2.32$  Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 6.66 (d,  $J = 9.04$  Hz, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.53 (br d,  $J = 3.31$  Hz, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 1.69 - 1.79 (m, 2 H) 1.51 (br s, 2 H) 1.27 (td,  $J = 7.00, 3.64$  Hz, 2 H) 1.11 - 1.17 (m, 2 H).

[0185]

실시예 7

[0186]

**3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온**



[0187]

[0188]

**3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴 (7b).** THF(20 mL) 중 3-브로모벤조니트릴(7a)(135.25 mg, 743.07  $\mu\text{mol}$ ) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(200 mg, 495.38  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (322.81 mg, 990.76  $\mu\text{mol}$ ), Xphos-Pd-G3(50.32 mg, 59.45  $\mu\text{mol}$ )을  $\text{N}_2$  하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하여  $\text{H}_2\text{O}$ (20 mL)에 붓고, 혼합물을 아세트산에틸(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 7b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 468.1/ 470.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 468.1/469.9임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta = 7.41 - 7.34$  (m, 2H), 7.29 (dd,  $J = 6.6, 8.4$  Hz, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.43 (td,  $J = 3.8, 7.4$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 3.6, 7.7, 11.6$  Hz, 2H), 2.91 (ddd,  $J = 3.6, 8.6, 12.2$  Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H).

[0189]

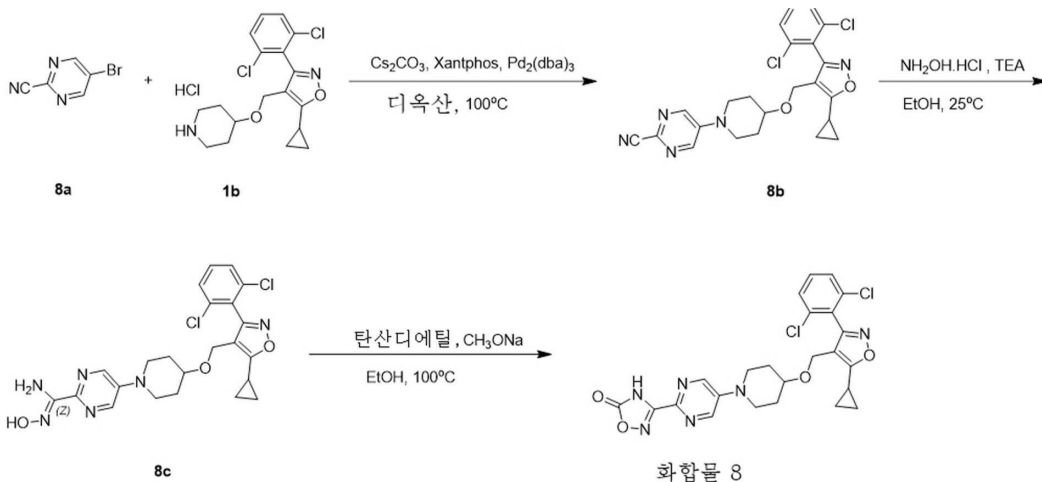
**(Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈아미드 (7c).**  $\text{N}_2$  하에, 에탄올(20 mL) 중

3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴(7b)(180 mg, 384.31  $\mu\text{mol}$ ) 및 하이드록실아민 염산염(53.41 mg, 768.62  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 25°C의 TEA(77.78 mg, 768.62  $\mu\text{mol}$ , 106.98  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반한 다음, 25°C로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 7c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 501.1, 503.1이고, LCMS 확인된  $m/z$ , 501.0, 503.0임;

[0190] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 7). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(2 mL) 중 (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(7c)(120 mg, 239.33  $\mu\text{mol}$ ) 및 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 2 mL)의 혼합물에 25°C의  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (258.59 mg, 1.44 mmol, MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 7을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 527.1, 529.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 527.2, 529.2임;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.10 (br d,  $J$  = 7.50 Hz, 1 H) 7.03 (br d,  $J$  = 7.50 Hz, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.30 (br d,  $J$  = 4.41 Hz, 2 H) 2.94 (br t,  $J$  = 8.93 Hz, 2 H) 2.12 - 2.20 (m, 1 H) 1.75 - 1.83 (m, 2 H) 1.57 (dt,  $J$  = 8.21, 4.38 Hz, 2 H) 1.27 (br d,  $J$  = 4.85 Hz, 2 H) 1.10 - 1.17 (m, 2 H).

[0191] 실시예 8

[0192] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0193]

[0194] 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-카르보니트릴 (8b). 1,4-디옥산(5 mL) 중 5-브로모피리미딘-2-카르보니트릴(8a)(105.21 mg, 571.79  $\mu\text{mol}$ ) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(140 mg, 381.19  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (372.60 mg, 1.14 mmol), Xantphos(33.08 mg, 57.18  $\mu\text{mol}$ ), 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.45 mg, 19.06  $\mu\text{mol}$ )을 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고,  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고, 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 8b를 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.46 (s, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.28 (dd,  $J$  = 2.3, 4.7 Hz, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0195] (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시피리미딘-2-카르복시이미드아미드 (8c). 에탄올(10 mL) 중 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메

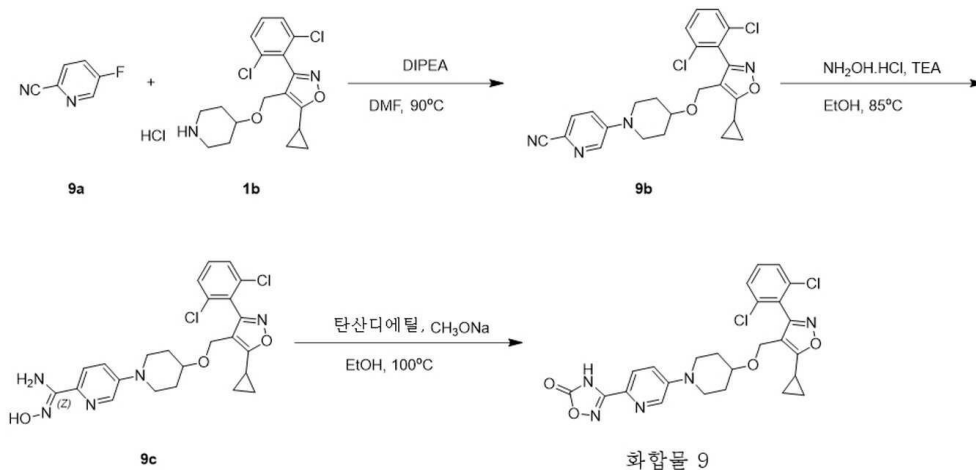


특시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-카르보니트릴(8b)(80 mg, 170.09  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민 염산염(23.64 mg, 340.17  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(34.42 mg, 340.17  $\mu\text{mol}$ , 47.35  $\mu\text{L}$ )를 25°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징한 다음, N<sub>2</sub> 분위기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 아세트산에틸)로 정제하여 8c를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.50 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.17 (tt, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.28 (dd, *J* = 2.4, 5.0 Hz, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 2H).

[0196] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 8). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(3 mL) 중 (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시피리미딘-2-카르복시이미드아미드(8c)(60 mg, 119.19  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 탄산디에틸(1.46 g, 12.38 mmol, 1.5 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(128.79 mg, 715.17  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 25°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징한 다음, N<sub>2</sub> 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 25%~50%, 8분)로 정제하여 화합물 8을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 529.1/531.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 529.1/531.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.61 (s, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.55 (td, *J* = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H).

[0197] 실시예 9

[0198] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0199]

[0200] 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피롤리노니트릴 (9b). DMF(2 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(100 mg, 247.69  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 5-플루오로피롤리노니트릴(9a)(36.29 mg, 297.23  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA(64.02 mg, 495.37  $\mu\text{mol}$ )를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 18시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(5 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에



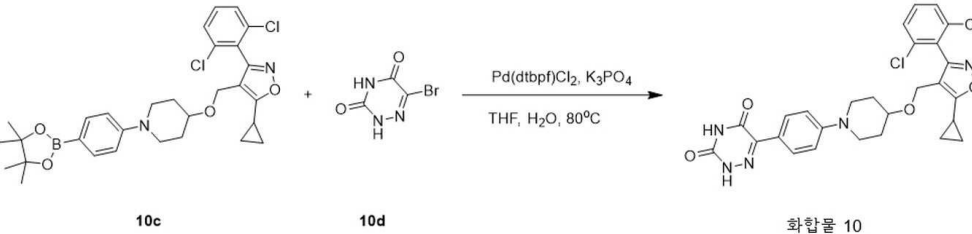
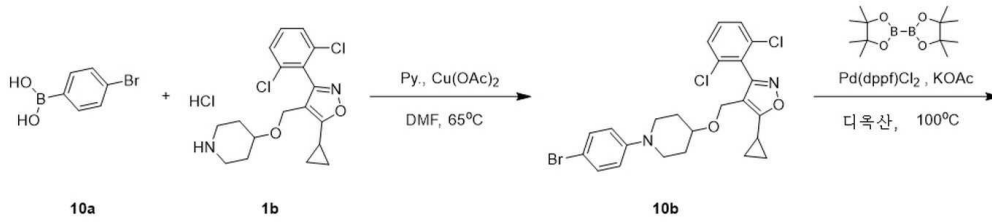
테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 9b를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 469.1/471.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 469.1/470.9임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.24 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.53 (td,  $J$  = 3.2, 6.7 Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J$  = 3.7, 8.3, 12.5 Hz, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.77 (dt,  $J$  = 4.2, 8.7 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H).

[0201] (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시피롤린 이미드아미드 (9c). 에탄올(5 mL) 중 메틸 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피롤리노니트릴(9b)(94 mg, 200.27  $\mu$ mol)의 용액에 하이드록실아민 염산염(27.83 mg, 400.54  $\mu$ mol) 및 TEA(40.53 mg, 400.54  $\mu$ mol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 85°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 9c를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{24}H_{25}Cl_2N_5O_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 502.0/504.0임.

[0202] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 9). 에탄올(2 mL) 중 (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시피롤린 이미드아미드(9c)(80 mg, 159.24  $\mu$ mol)의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa(172.05 mg, 955.43  $\mu$ mol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸 (1.95 g, 16.51 mmol, 2 mL)을 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 40시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5 mL)에 붓고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 9를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 528.1/530.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 528.1/530.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.11 (s, 1H), 7.83 (br d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (br s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.16 (br s, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H), 1.43 (br s, 2H), 1.15 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H);  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.44 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (br d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (br d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (br d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.69 (br s, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.16 (br d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 1.88 (br s, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.32 (br s, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 2H).

[0203] 실시예 10

[0204] 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0205]

[0206]

4-(((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (10b). DMF(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(280 mg, 762.38  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 (4-브로모페닐)보르산(10a)(306.21 mg, 1.52 mmol),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (166.17 mg, 914.86  $\mu\text{mol}$ ), 피리딘(120.61 mg, 1.52 mmol), 및 4A M.S.를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을  $\text{O}_2$  분위기 하에 24시간 동안 65°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 10b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 521.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 521.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.40 (tt,  $J$  = 3.7, 7.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.84 (ddd,  $J$  = 3.4, 8.7, 12.3 Hz, 2H), 2.16 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.28 (dd,  $J$  = 2.4, 4.9 Hz, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0207]

5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (10c). 1,4-디옥산(4 mL) 중 메틸 4-(((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(10b)(70 mg, 134.03  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(102.11 mg, 402.10  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9.81 mg, 13.40  $\mu\text{mol}$ ), 및  $\text{KOAc}$ (26.31 mg, 268.07  $\mu\text{mol}$ )를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 10c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 569.2/571.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 569.2/571.2임.

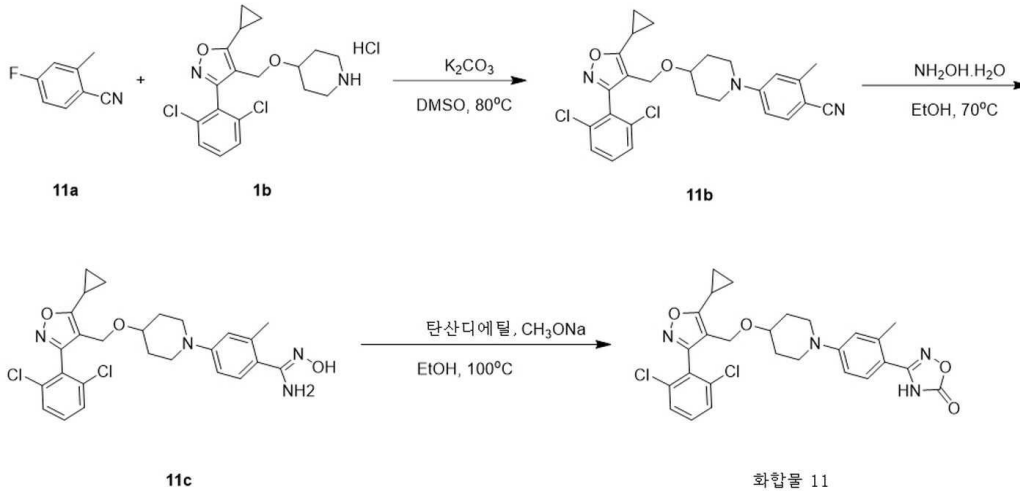
[0208]

6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 10). THF(4 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(10c)(40 mg, 70.26  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(10d)(40.46 mg, 210.78  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (29.83 mg, 140.52  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{Pd}(\text{dtbbpf})\text{Cl}_2$ (4.58 mg, 7.03  $\mu\text{mol}$ )를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150\*30mm\*5  $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 40%-70%, 10분)로 정제하여 화합물 10을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 554.1이 필요하고, LCMS 확

인된  $m/z$ , 554.1/556.1임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 10.35 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.04 (br d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.35 (br d,  $J$  = 9.5 Hz, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.77 (br s, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H).

[0209] 실시예 11

[0210] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-메틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0211]

[0212] 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-메틸벤조니트릴 (11b).

DMSO(3 mL) 중 4-플루오로-2-메틸벤조니트릴(11a)(100 mg, 739.98  $\mu\text{mol}$ ) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(271.77 mg, 739.98  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (204.55 mg, 1.48 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고, 혼합물을  $\text{N}_2$  분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 11b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 482.1/484.1 이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  482.1/484.1임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

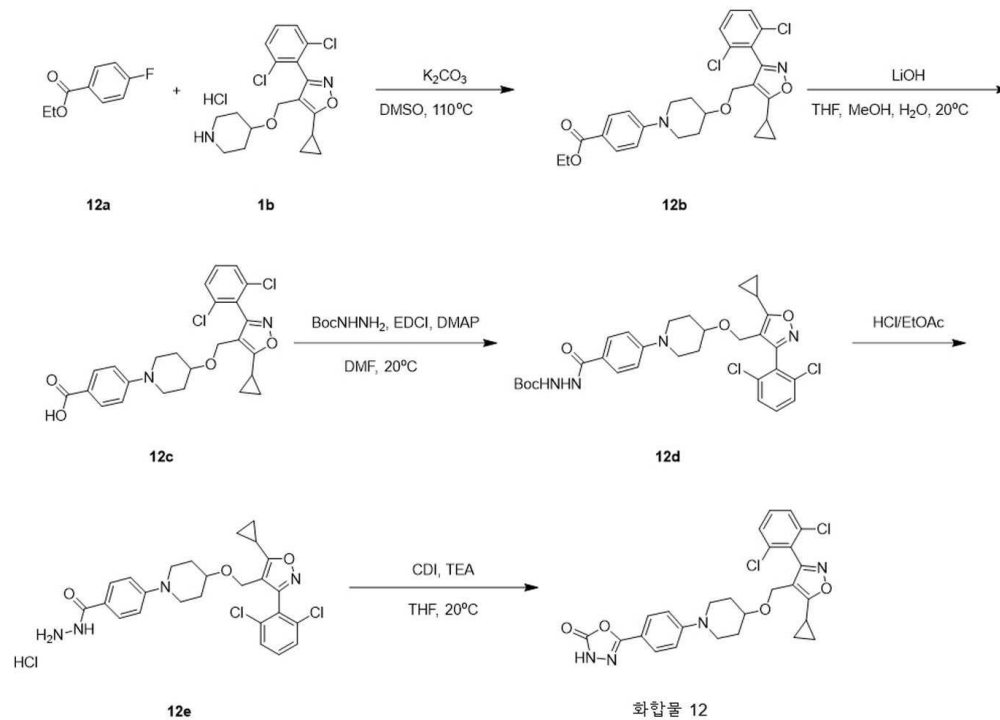
[0213] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-2-메틸벤즈이미드아미드 (11c). 에탄올(3 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-메틸벤조니트릴(11b)(50 mg, 103.65  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(20.54 mg, 310.94  $\mu\text{mol}$ , 3 mL, 물 중 50%)을 25°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기하고,  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을  $\text{N}_2$  분위기 하에 70°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 11c를 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.40 (qd,  $J$  = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 2H).

[0214] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-메틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 11). 25°C의 밀봉된 튜브에서, 에탄올(3 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-

디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-2-메틸벤즈이미드아미드(11c)(60 mg, 116.41  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 탄산디에틸(1.46 g, 12.38 mmol, 1.5 mL) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (125.77 mg, 698.45  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*40mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 25%~60%, 8분)로 정제하여 화합물 11을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 541.1/543.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.47 (tt,  $J$  = 3.6, 7.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.16 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.55 (dtd,  $J$  = 3.7, 8.2, 12.4 Hz, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0215] 실시예 12

[0216] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온



[0217]

[0218] **에틸 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조에이트 (12b).** DMSO(2 mL) 중 에틸 4-플루오로벤조에이트(12a)(187.44 mg, 1.11 mmol, 164.42  $\mu\text{L}$ ) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b) (300 mg, 743.07  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 20°C의  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (308.09 mg, 2.23 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르:아세트산에틸 = 20:1 내지 5:1)으로 정제하여 12b를 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.28-4.38 (m, 4H), 3.47 (tt,  $J$  = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.03 (ddd,  $J$  = 12.6, 8.6, 3.5 Hz, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.27-1.29 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H).

[0219] **4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조산 (12c).** THF(0.13 mL), 메탄올(0.13 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (0.13 mL) 중 에틸 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메

톡시)피페리딘-1-일)벤조에이트(12b)(150 mg, 291.02 umol)의 용액에 20℃의 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.9 M, 1.29 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 희석된 HCl 용액으로 수성상의 pH를 4로 조절한 다음, 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켜 12c(120 mg, 미정제)를 적색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 487.1/489.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 487.1/489.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.48 (tt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 2.15 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H).

[0220] **터트-부틸 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조일)-하이드라진카르복실레이트 (12d).** DMF(2 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조산(12c)(100 mg, 205.18 umol) 및 터트-부틸 N-아미노카르바메이트(32.54 mg, 246.22 umol)의 용액에 EDCI(51.13 mg, 266.74 umol) 및 DMAP(501.33 ug, 4.10 umol)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 12d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 601.2/603.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 601.2/603.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.81 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.61-6.74 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.46 (tt, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 3.28-3.38 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.15 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.25-1.30 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H).

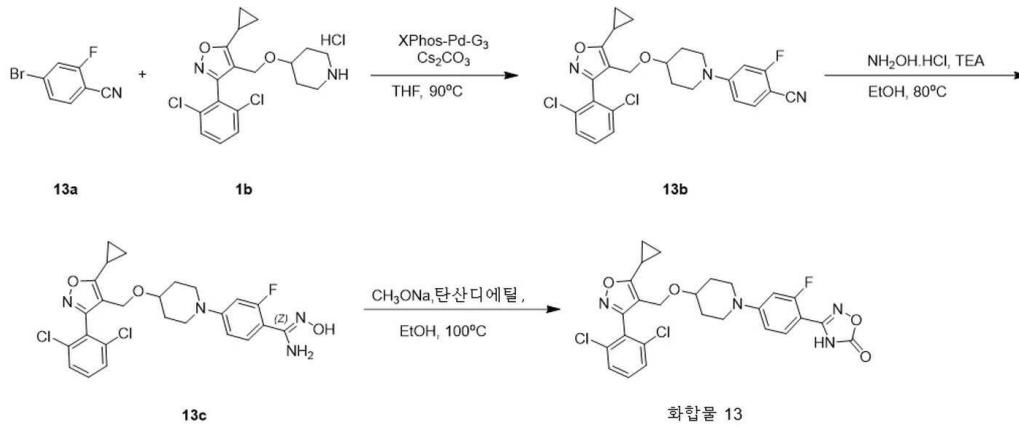
[0221] **4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조하이드라지드 (12e).** 터트-부틸 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조일)-하이드라진카르복실레이트(12d)(110 mg, 182.87 umol)를 아세트산에틸(2 mL)에 용해시킨 다음, HCl/아세트산에틸(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 12d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 501.1/503.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 501.1/503.1임.

[0222] **5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 12).** THF(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조-하이드라지드(12e)(100 mg, 185.92 umol, HCl) 및 TEA(56.44 mg, 557.76 umol, 77.63 uL)의 용액을 2분 동안 교반한 다음, CDI(60.29 mg, 371.84 umol)를 20℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 그런 다음, 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 12를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 527.1/529.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 527.1/529.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.39 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.40 (tt, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 3.23-3.34 (m, 2H), 2.96 (ddd, J = 12.6, 8.6, 3.5 Hz, 2H), 2.08 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 2H), 1.00-1.11 (m, 2H).

[0223] 실시예 13

[0224] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온





[0225]

[0226]

**4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조니트릴**

(13b). THF(5 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴(13a)(111.46 mg, 557.30  $\mu\text{mol}$ ) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(150 mg, 371.54  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (242.11 mg, 743.07  $\mu\text{mol}$ ) 및 XPhos-Pd-G<sub>3</sub>(37.74 mg, 44.58  $\mu\text{mol}$ )을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징한 다음, 90°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 13b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 486.1/488.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 486.1/487.9임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  = 7.28 - 7.43 (m, 4 H) 6.57 (dd,  $J$  = 8.93, 2.32 Hz, 1 H) 6.41 - 6.51 (m, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 3.52 (dt,  $J$  = 6.67, 3.61 Hz, 1 H) 3.27 - 3.39 (m, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 1.74 (td,  $J$  = 8.54, 3.86 Hz, 2 H) 1.48 - 1.63 (m, 2 H) 1.22 - 1.32 (m, 2 H) 1.09 - 1.18 (m, 2 H).

[0227]

(Z)-4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (13c). 에탄올(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조니트릴(13b)(140 mg, 287.85  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민 염산염(40.01 mg, 575.70  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(58.25 mg, 575.70  $\mu\text{mol}$ , 80.13  $\mu\text{L}$ )를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 13c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 519.1/521.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 519.2/520.9임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  = 7.53 (t,  $J$  = 8.93 Hz, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 6.54 - 6.64 (m, 1 H) 6.49 (dd,  $J$  = 15.77, 2.54 Hz, 1 H) 5.08 (br s, 2 H) 4.29 - 4.37 (m, 2 H) 3.46 (td,  $J$  = 7.22, 3.20 Hz, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.55 (br dd,  $J$  = 8.38, 3.97 Hz, 2 H) 1.26 - 1.31 (m, 2 H) 1.06 - 1.18 (m, 2 H).

[0228]

**3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 13).**

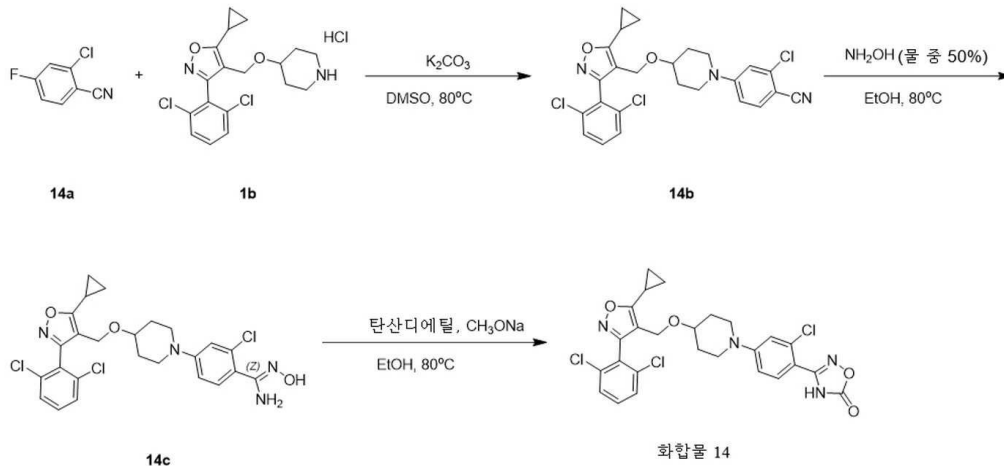
에탄올(1.5 mL) 및 탄산디에틸(1 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(13c)(50 mg, 96.27  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 25°C의  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (173.35 mg, 962.66  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고,  $\text{N}_2$  분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 건조시키고, 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 화합물 13을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 545.1/547.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 545.2/547.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  = 7.76 (t,  $J$  = 8.93 Hz, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 6.65 - 6.72 (m, 1 H) 6.52 (br d,  $J$  = 17.64 Hz, 1 H) 4.33 - 4.38 (m, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 3.52 (br d,  $J$  = 3.53 Hz, 1 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.07 - 3.16 (m, 2 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 1.71 - 1.81 (m, 2 H) 1.55 (br s, 2 H) 1.25 - 1.32 (m, 2 H)



1.10 - 1.17 (m, 2 H).

[0229] 실시예 14

[0230] 3-(2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0231]

[0232] 2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴 (14b). DMSO(1 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-벤조니트릴(231.18 mg, 1.49 mmol) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(300 mg, 743.07 umol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(308.09 mg, 2.23 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하고, 물(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 14b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 502.1/504.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.37-7.45 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.51 (tt, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.14 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H).

[0233]

(Z)-2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (14c). 에탄올(10 mL) 중 2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴(14b)(280 mg, 556.86 umol)의 용액에 20°C의 하이드록실아민(1.40 g, 10.07 mmol, 2 mL, 물 중 50%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 에탄올을 제거하고, 잔류물을 아세트산에틸(20 mL)로 희석하고 염수(10 mL\*2)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 14c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 535.1/537.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 535.0/537.0임.

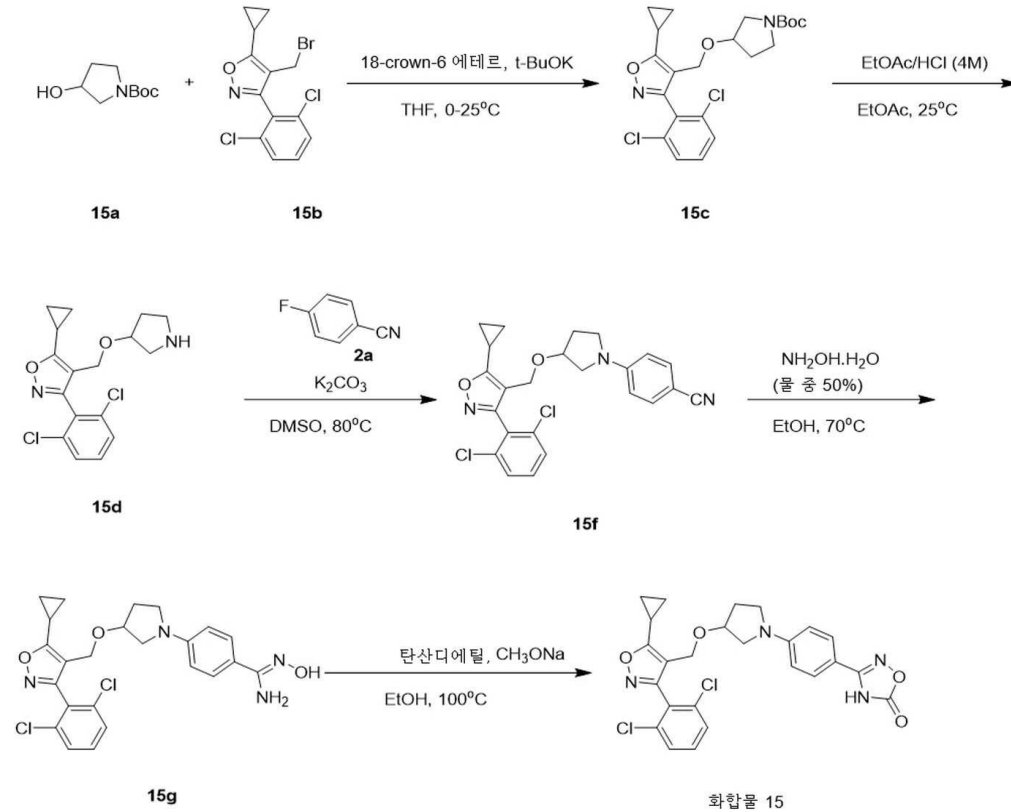
[0234]

3-(2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 14). 에탄올(5 mL) 중 (Z)-2-클로로-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(14c)(150 mg, 279.93 umol)의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa(403.28 mg, 2.24 mmol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(1.98 g, 16.80 mmol, 2.03 mL)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀴칭시키고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 14를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 561.1/563.1이 필요하고; LCMS 확인된 m/z, 561.1/563.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 6.62-6.78 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.38-

3.47 (m, 1H), 3.19-3.31 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.48 (br dd,  $J = 12.6, 3.8$  Hz, 2H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 2H).

[0235] 실시예 15

[0236] 3-(4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0237]

[0238] **tert-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (15c).** THF(10 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(15a)(50 mg, 267.04  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 1,4,7,10,13,16-헥사옥사시클로옥타데칸(105.88 mg, 400.57  $\mu\text{mol}$ ), t-BuOK(1 M, 400.57  $\mu\text{L}$ )을 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고, 혼합물을  $\text{N}_2$  분위기 하에 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-이속사졸(15b)(101.94 mg, 293.75  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 15.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 15c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 453.1/455.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  453.1/455.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.44 - 7.39$  (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 3H), 2.12 (tt,  $J = 5.1, 8.4$  Hz, 1H), 1.77 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (br s, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0239] **5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피롤리딘-3-일옥시)메틸)이속사졸 (15d).** 아세트산에틸(2 mL) 중 tert-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트(15c)(100 mg, 220.58  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/아세트산에틸(2 mL, 4M)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 15d를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta = 7.58 - 7.48$  (m, 3H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 4H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 4H).

[0240] 4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)벤조니트릴 (15f). DMSO(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피롤리딘-3-일옥시)메틸)이속사졸(15d, 60 mg, 153.96  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a, 186.47 mg, 1.54 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (106.39 mg, 769.82  $\mu\text{mol}$ )을 25°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고,  $\text{N}_2$  분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 15f를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 454.1/456.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 454.1/456.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 3H), 3.11 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 2.11 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

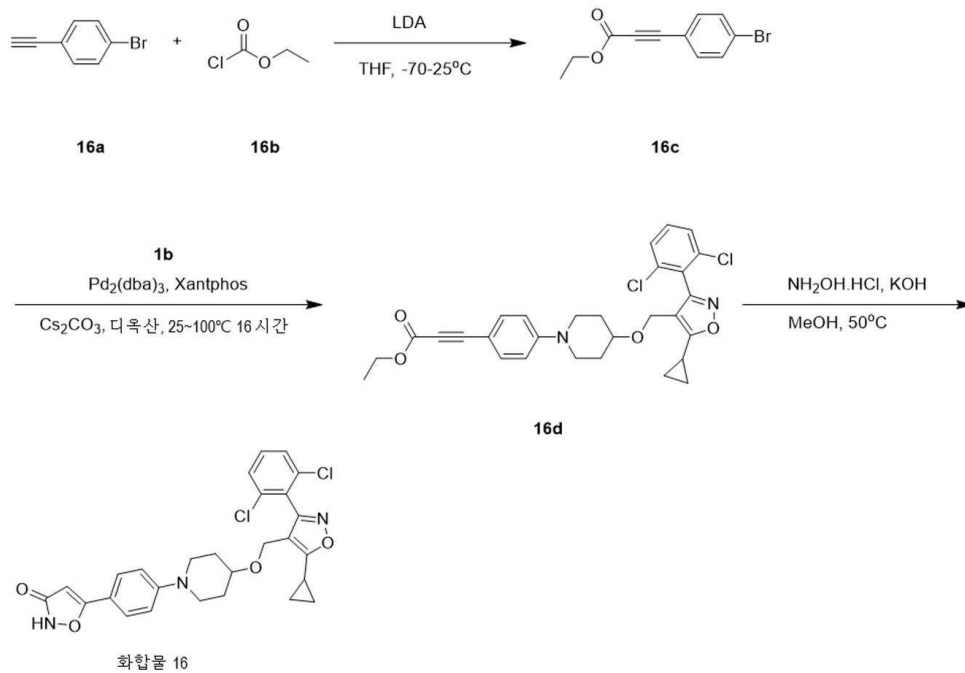
[0241] (Z)-4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (15g). 에탄올(6 mL) 중 4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)-벤조니트릴(15f)(60 mg, 132.06  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(145.40 mg, 2.20 mmol, 0.6 mL, 물 중 50%)을 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고, 혼합물을  $\text{N}_2$  분위기 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 첨가하고, 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 아세트산에틸)로 정제하여 15g를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ( $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 487.1/489.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 487.1/489.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.49 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.42 (d, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 4.13 (br d, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.07 (br d, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.12 (br dd, 2H).

[0242] 3-(4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 15). 에탄올(3 mL) 중 (Z)-4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(15 g)(35 mg, 71.81  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 탄산디에틸(975.00 mg, 8.25 mmol, 1 mL) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (77.59 mg, 430.88  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 25°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고,  $\text{N}_2$  분위기 하에 100°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 20%-50%, 10분)로 정제하여 화합물 15를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ( $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 513.1/515.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 513.2/515.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.61 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.34 (q,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 4.15 (br d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 3H), 3.14 (br d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 2.12 (tt,  $J$  = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

[0243] 실시예 16

[0244]

5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온



[0245]

[0246]

**에틸 3-(4-브로모페닐)프로피올레이트 (16 c)**. THF(25 mL) 중 1-브로모-4-에틸벤젠(16a)(1 g, 5.52 mmol)의 용액에 -70°C의 LDA(2 M, 6.90 mL)를 적가하였다. 적가 후, 혼합물을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 에틸 카르보노클로리데이트(16b)(2.70 g, 24.86 mmol, 2.37 mL)를 -70°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 25 °C에서 5.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(5 ml)으로 퀴친시켰다. 그런 다음, 물(5 mL) 및 아세트산에틸(10 mL)을 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:0 내지 0:1)로 정제하여 16c를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0247]

**에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트 (16d)**. 1,4-디옥산(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(100 mg, 272.28 μmol) 및 에틸 3-(4-브로모페닐)프로피올레이트(16c)(137.82 mg, 544.56 μmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(266.14 mg, 816.84 μmol) 및 Xphos(31.51 mg, 54.46 μmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(24.93 mg, 27.23 μmol)을 25 °C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄(20 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 16d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 539.2/541.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 539.2/541.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.01 (ddd, J = 3.5, 8.6, 12.6 Hz, 2H), 2.15 (tt, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 2H).

[0248]

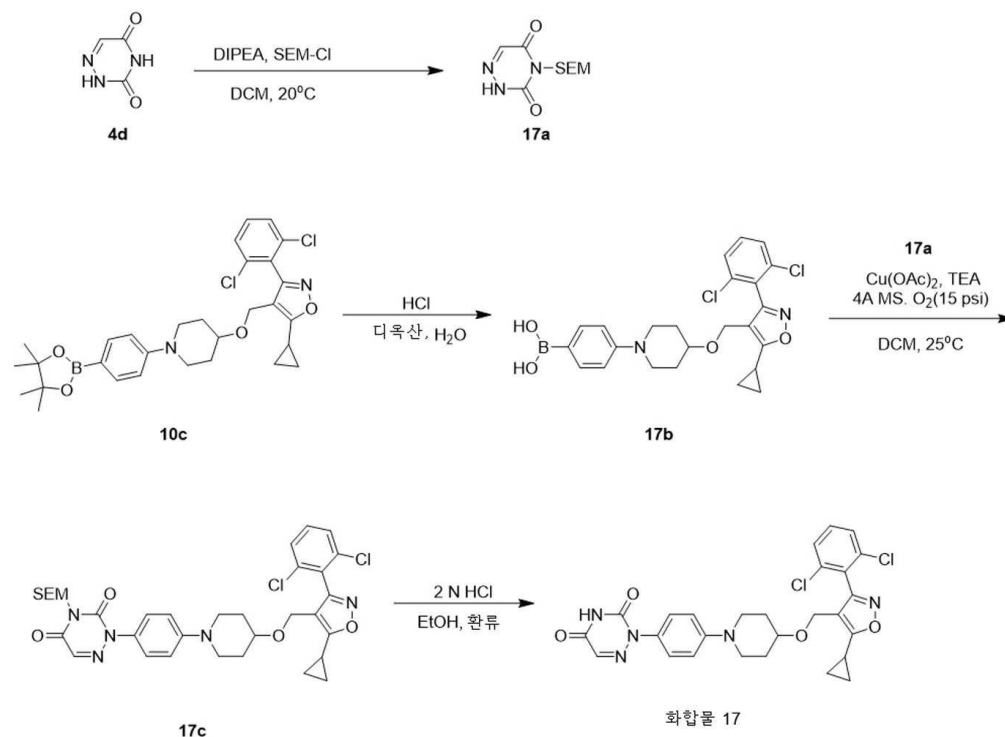
**5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온 (화합물 16)**. 메탄올(5 mL) 중 에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트(16d)(30 mg, 55.61 μmol)의 혼합물에 하이드록실아민;염산염(38.65 mg, 556.12 μmol) 및 KOH(56.16 mg, 1.00 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 24시간 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 25%~55%, 10분)로 정제하여 화합물 16을 수득하였다.

[M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 526.1/528.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 526.1/528.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.46 (td, J = 3.9, 7.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.00 (ddd, J = 3.3, 8.5, 12.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.57 (dtd, J = 3.6, 8.2, 12.4 Hz, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0249] 실시예 17

[0250] 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0251]

[0252] 4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (17a). DCM(10 mL) 중 4d(1 g, 8.84 mmol)의 용액에 DIPEA(3.43 g, 26.53 mmol, 4.62 mL) 및 SEM-Cl(1.47 g, 8.84 mmol, 1.57 mL)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(20 mL)에 붓고 디클로로메탄(20 mL\*2)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1) 및 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하여 17a를 수득하였다. [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 242.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 242.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 10.11 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.04 - -0.02 (m, 9H).

[0253] (4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)보론산 (17b). 1,4-디옥산(0.5 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1.5 mL) 중 10c(50 mg, 87.82 μmol)의 용액에 HCl(H<sub>2</sub>O 중 6 M, 892.86 μL)을 25°C에서 N<sub>2</sub> 하에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 17b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 486.1/489.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z,

487.1/489.0임.

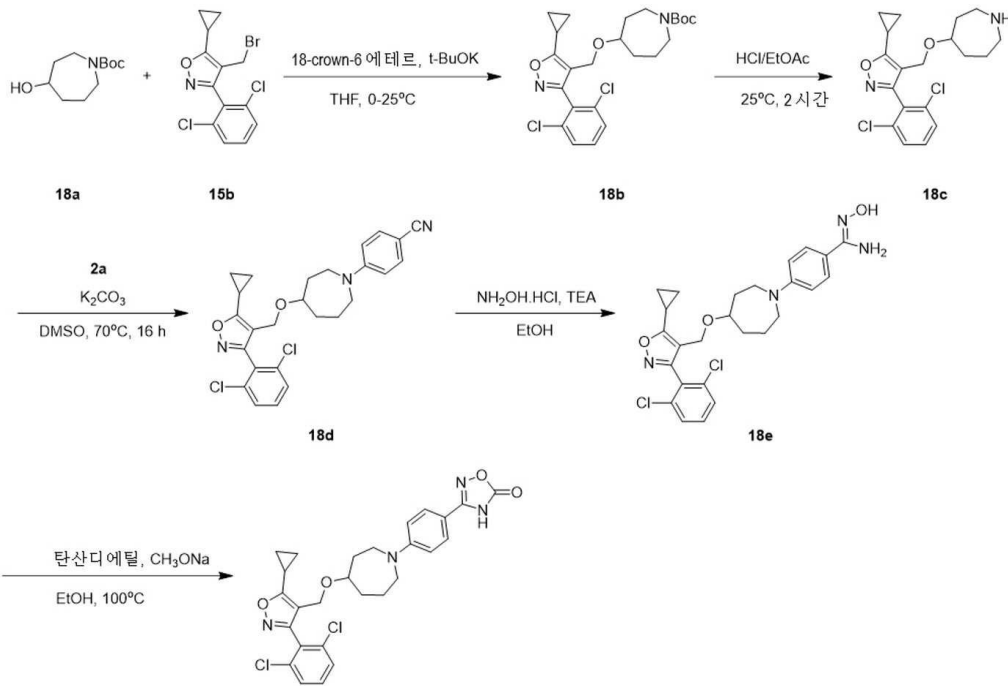
[0254] 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (17c). 디클로로메탄(2 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)보론산(17b, 20 mg, 41.05  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(17a, 19.98 mg, 82.10  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (8.95 mg, 49.26  $\mu\text{mol}$ ), TEA (8.31 mg, 82.10  $\mu\text{mol}$ , 11.43  $\mu\text{L}$ ), 및 4A M.S.(10 mg)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고,  $\text{O}_2$ 로 3회 퍼징하고,  $\text{O}_2$  풍선 하에 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통과 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 행구었다. 합쳐진 여액을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 17c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 684.2/686.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 684.3/686.3임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.55 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.91 (br d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.30 (br s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.16 (br d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.56 (br s, 2H) 1.31 - 1.27 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

[0255] 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 17). EtOH(0.5 mL) 중 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(17c, 15 mg, 21.91  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 수성 HCl(1.1 mL, 2N)을 첨가한 다음 50°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건, 컬럼: Phenomenex Luna C18 150\*30mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN];B(%): 40%-70%, 8분)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 17을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 554.1/556.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 554.0/556.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.57 (br s, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.23 (br d,  $J$  = 12.3 Hz, 2H), 2.24 - 2.03 (m, 3H), 1.77 (br d,  $J$  = 10.4 Hz, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.23 - 1.10 (m, 2H).

[0256] 실시예 18

[0257] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온





화합물 18

[0258]

[0259]

**터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-카르복실레이트 (18b).** THF (3 mL) 중 터트-부틸 4-하이드록시아제판-1-카르복실레이트(18a)(200 mg, 928.99  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 18-CROWN-6(368.32 mg, 1.39 mmol)을  $\text{N}_2$  분위기 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징한 다음, t-BuOK(1 M, 1.39 mL)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. THF(3 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이소옥사졸(15b)(322.39 mg, 928.99  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 25°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 18b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 481.2/483.2이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 481.1/483.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 4.21 - 4.33 (m, 2 H) 3.28 - 3.52 (m, 3 H) 3.05 - 3.25 (m, 2 H) 2.09 - 2.18 (m, 1 H) 1.53 - 1.77 (m, 6 H) 1.39 - 1.49 (m, 9 H) 1.23 - 1.29 (m, 2 H) 1.09 - 1.16 (m, 2 H).

[0260]

**4-((아제판-4-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (18c).** HCl/아세트산에틸(5 mL) 중 터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-카르복실레이트(18b)(270 mg, 560.85  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 18c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 381.1/383.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 381.1/382.9임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 9.40 (br s, 1H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 1 H) 4.19 - 4.35 (m, 2 H) 3.62 (br s, 1 H) 2.90 - 3.26 (m, 4 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 1.96 (br d,  $J$  = 19.85 Hz, 2 H) 1.78 (br d,  $J$  = 10.36 Hz, 4 H), 1.23-1.34 (m, 2H) 1.14 (br d,  $J$  = 5.73 Hz, 2 H).

[0261]

**4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)벤조니트릴 (18d).** DMSO(3 mL) 중 4-((아제판-4-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(18c)(180 mg, 472.08  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(571.74 mg, 4.72 mmol)의 혼합물에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (260.97 mg, 1.89 mmol)을  $\text{N}_2$  하에 25°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하고, 아세트산에틸(10 mL)에 부었다. 혼합물을 물(10 mL\*2)과 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물

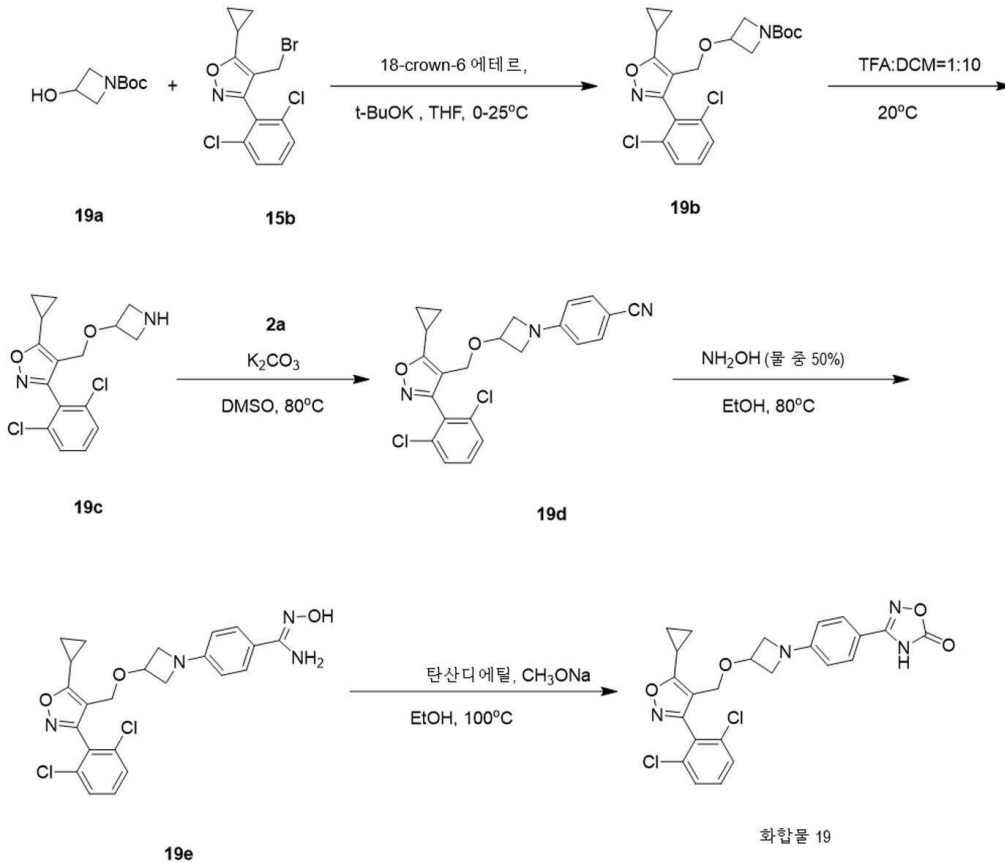
을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 18d를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 482.2/483.9가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 482.1/484.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.59 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 5H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

[0262] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드 아미드 (18e). 에탄올(2 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)벤조니트릴(18d)(100 mg, 207.30  $\mu$ mol)의 혼합물에 하이드록실아민(6.85 mg, 207.30  $\mu$ mol, 1 mL)을  $N_2$  하에 20°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 18e를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 515.2/517.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 515.2/517.0임.

[0263] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 18). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(18e)(65 mg, 126.11  $\mu$ mol) 및 탄산디에틸 (975.00 mg, 8.25 mmol, 1 mL)의 혼합물에  $CH_3ONa$ (136.26 mg, 756.65  $\mu$ mol, 메탄올 중 30%)를  $N_2$  하에 20°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고 물(15 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸 (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하고 동결건조시켜 화합물 18을 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 541.2/543.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.64 (m, 5H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

[0264] 실시예 19

[0265] 3-(4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0266]

[0267]

**테르트-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트 (19b).** THF(10 mL) 중 테르트-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(19a)(50 mg, 288.67  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 18-CROWN-6(114.45 mg, 433.00  $\mu\text{mol}$ ), t-BuOK(1 M, 433.00  $\mu\text{L}$ )을 0°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(15b)(110.20 mg, 317.54  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 15.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 19a를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J=6.6, 9.2 Hz, 2H), 3.62 (dd, J=4.2, 9.4 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H).

[0268]

**4-((아제티딘-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (19c).** 디클로로메탄(6 mL) 중 테르트-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-카르복실레이트(19b)(60 mg, 136.57  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 TFA(924.00 mg, 8.10 mmol, 600  $\mu\text{L}$ )를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 그런 다음, 포화 중탄산나트륨 용액(5 mL) 및 디클로로메탄(5 mL)을 혼합물 내에 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(5 mL\*4)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 19c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 339.1/341.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 339.0/341.1임.

[0269]

**4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)벤조니트릴 (19d).** DMSO(2 mL) 중 4-((아제티딘-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(19c)(30 mg, 88.44  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(107.11 mg, 884.39  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(48.89 mg, 353.76  $\mu\text{mol}$ )을 25°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다.

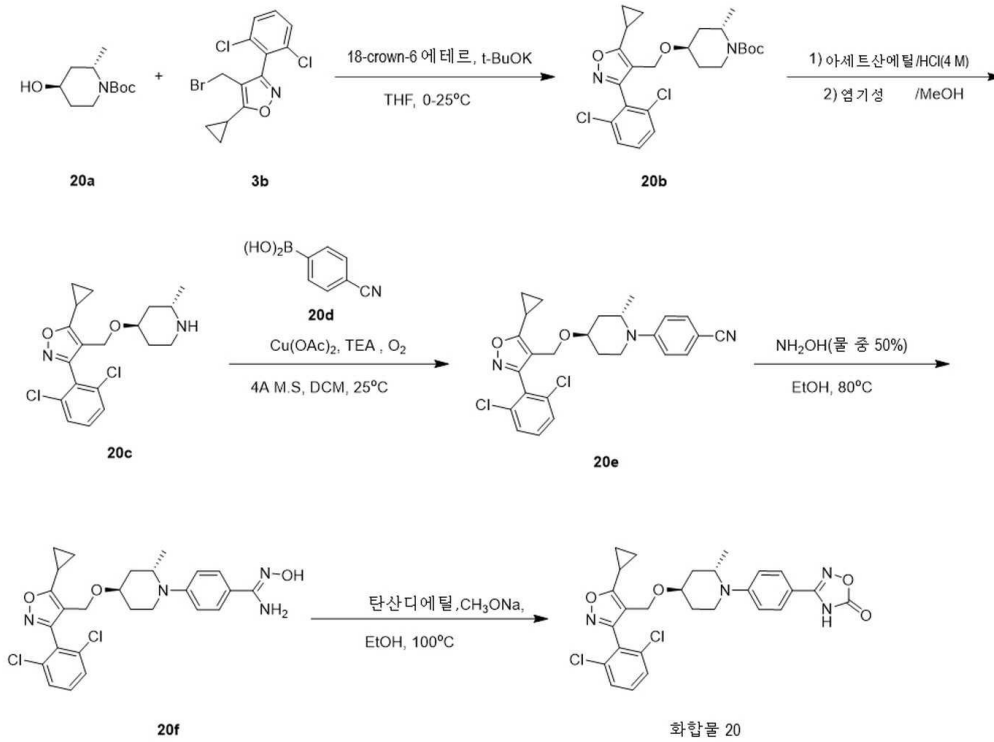
혼합물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸=2:1)로 정제하여 19d(25 mg, 53.94 umol, 60.99% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 440.1/442.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 440.0/442.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 4.3, 8.7 Hz, 2H), 2.13 (tt, J = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H).

[0270] (Z)-4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (19e). 에탄올(6 mL) 중 4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)-벤조니트릴(19d)(25 mg, 56.78 umol)의 용액에 하이드록실아민(145.40 mg, 2.20 mmol, 0.6 mL, 물 중 50%)을 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 아세트산에틸)로 정제하여 19e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 473.1/475.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 473.0/475.1 임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 4.5, 8.3 Hz, 2H), 2.14 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H).

[0271] 3-(4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 19). 에탄올(3 mL) 중 (Z)-4-(3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제티딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(19e)(25 mg, 52.81 umol)의 혼합물에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 2 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(57.06 mg, 316.89 umol, MeOH 중 30%)를 25℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 20%~50%, 10분)로 정제하여 화합물 19를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 499.1/501.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 499.1/501.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (quin, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 4.2, 8.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.24 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

[0272] 실시예 20

[0273] 3-(4-((2S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0274]

[0275]

(2S,4R)-tert-butyl 4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (20b). THF(10 mL) 중 (2S,4R)-tert-butyl 4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate(20a)(500 mg, 2.32 mmol)의 혼합물에 18-crown-6(920.79 mg, 3.48 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 한 번에 첨가한 다음, t-BuOK(1 M, 3.48 mL)를 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반한 다음, 4-(bromomethyl)-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol(3b)(805.97 mg, 2.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(10 mL)에 부었다. 수성 상을 아세트산에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 10:1)로 정제하여 20b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 481.2/483.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 481.2/483.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.95 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.44 (tt, J = 4.2, 11.2 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 2.5, 13.5 Hz, 1H), 2.14 (tt, J = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.65 (td, J = 2.1, 12.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 9H), 1.30 - 1.40 (m, 1H) 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 3H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0276]

5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)-4-(((2S,4R)-2-methylpyrrolidine-4-yl)oxymethyl)isoxazol (20c). 아세트산에틸 (5 mL) 중 (2S,4R)-tert-butyl 4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate(20b)(468 mg, 972.14 μmol)의 용액에 HCl/EtOAc(10 mL, 4M)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세트산에틸을 제거하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)로 희석한 다음, 수성 탄산수소나트륨 용액(201.09 mg, 2.39 mmol, 93.10 μL)을 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 20c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 381.1/383.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 381.0/382.9임;

[0277]

4-((2S,4R)-4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)pyrrolidine-1-yl)benzotriazole (20e). 디클로로메탄(10 mL) 중 5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)-4-(((2S,4R)-2-methylpyrrolidine-4-yl)oxymethyl)isoxazol(20c)(230 mg, 603.21 μmol) 및 (4-시아노페닐)보론산(20d)(177.27 mg, 1.21 mmol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(131.48 mg, 723.85 μmol), 4A M.S.(30 mg), TEA(122.08 mg, 1.21 mmol, 167.92 μL)를 25°C에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에



탈기하고 O<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 풍선 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄(50 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 20e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 482.1/484.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 482.0/484.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.26 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.93 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.82 (td, J = 2.1, 12.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

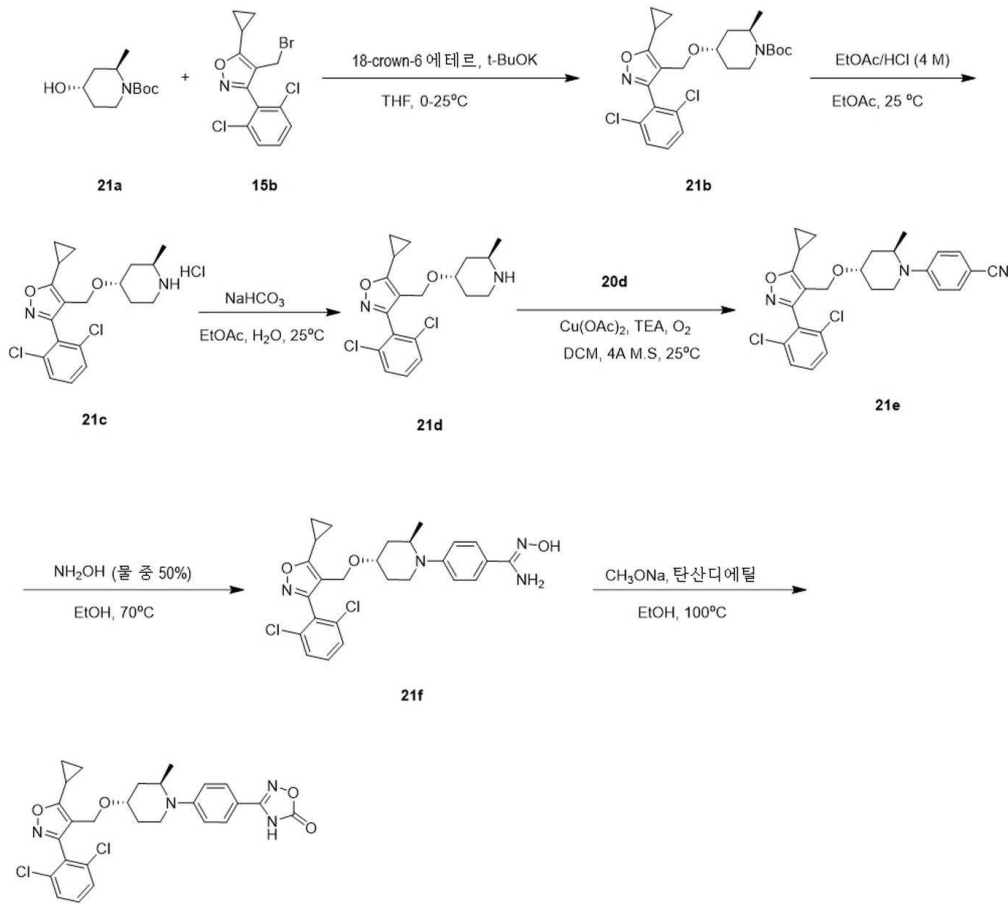
[0278] (Z)-4-((2S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (20f). 에탄올(6 mL) 중 4-((2S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴(20e)(100 mg, 207.30 μmol)의 용액에 하이드록실아민(3 mL, 물 중 50%)을 25℃에서 첨가한 다음, 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 20f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 515.2/517.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 515.1/517.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.42 (td, J = 4.0, 12.7 Hz, 1H), 2.88 (dt, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.79 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.60 (dt, J = 5.1, 11.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H)..

[0279] 3-(4-((2S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 20). 에탄올(3 mL) 중 (Z)-4-((2S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(20f)(90 mg, 174.61 μmol)의 혼합물에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 2 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(188.65 mg, 1.05 mmol, MeOH 중 30%)를 25℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5μm; 이동상: [물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 20%~50%, 10분)로 정제하여 화합물 20을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 541.2/543.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.61 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.88 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.94 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.83 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 5.4, 11.8 Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[0280] 실시예 21

[0281] 3-(4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온





화합물 21

[0282]

[0283]

(2R,4S)-tert-butyl 4-(((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)carbamate)-2-methylpiperidin-1-carboxylate (21b). THF(5 mL) 중 (2R,4S)-tert-butyl 4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(21a)(300 mg, 1.39 mmol)의 용액에 18-crown-6(552.49 mg, 2.09 mmol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M, 2.09 mL)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반한 다음, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(15b)(483.58 mg, 1.39 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:0 내지 5:1)로 정제하여 21b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 481.1/483.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 481.1/483.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.96 (br d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.45 (tt, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (dt, J = 2.4, 13.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.66 (td, J = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (dt, J = 5.7, 12.0 Hz, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0284]

5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염 (21c). 아세트산에틸(5 mL) 중 (2R,4S)-tert-butyl 4-(((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)carbamate)-2-methylpiperidin-1-carboxylate(21b)(510 mg, 1.06 mmol)의 용액에 HCl/아세트산에틸(10 mL, 4 M)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세트산에틸을 제거하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 25°C에서 아세트산에틸(5 mL)과 함께 10분 동안 분쇄하고, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공에서 건조시켜 21c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 381.1/383.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 381.1/383.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.10 (br dd, J = 2.8, 12.7 Hz, 1H),

3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.91 (dt,  $J = 3.1, 13.1$  Hz, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.86 (br d,  $J = 14.3$  Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.19 - 1.15 (m, 5H).

[0285] 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (21d). 아세트산 에틸(10 mL) 및 H<sub>2</sub>O(2 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(21c)(300 mg, 718.12  $\mu$ mol)의 용액에 중탄산나트륨(603.27 mg, 7.18 mmol)을 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 21d를 수득하였다.

[0286] 4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴 (21e). 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(21d)(273 mg, 715.98  $\mu$ mol) 및 (4-시아노페닐)보론산(20d)(210.41 mg, 1.43 mmol)의 용액에 TEA (144.90 mg, 1.43 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (156.06 mg, 859.18  $\mu$ mol), 및 4A M.S.(715.98  $\mu$ mol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 O<sub>2</sub> 풍선 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 H<sub>2</sub>O(15 mL)에 붓고 디클로로메탄(20 mL\*3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 21e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 482.1/484.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 482.1/484.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.46$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.78 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.26 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.92 (dt,  $J = 3.1, 13.0$  Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.82 (td,  $J = 1.9, 12.7$  Hz, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

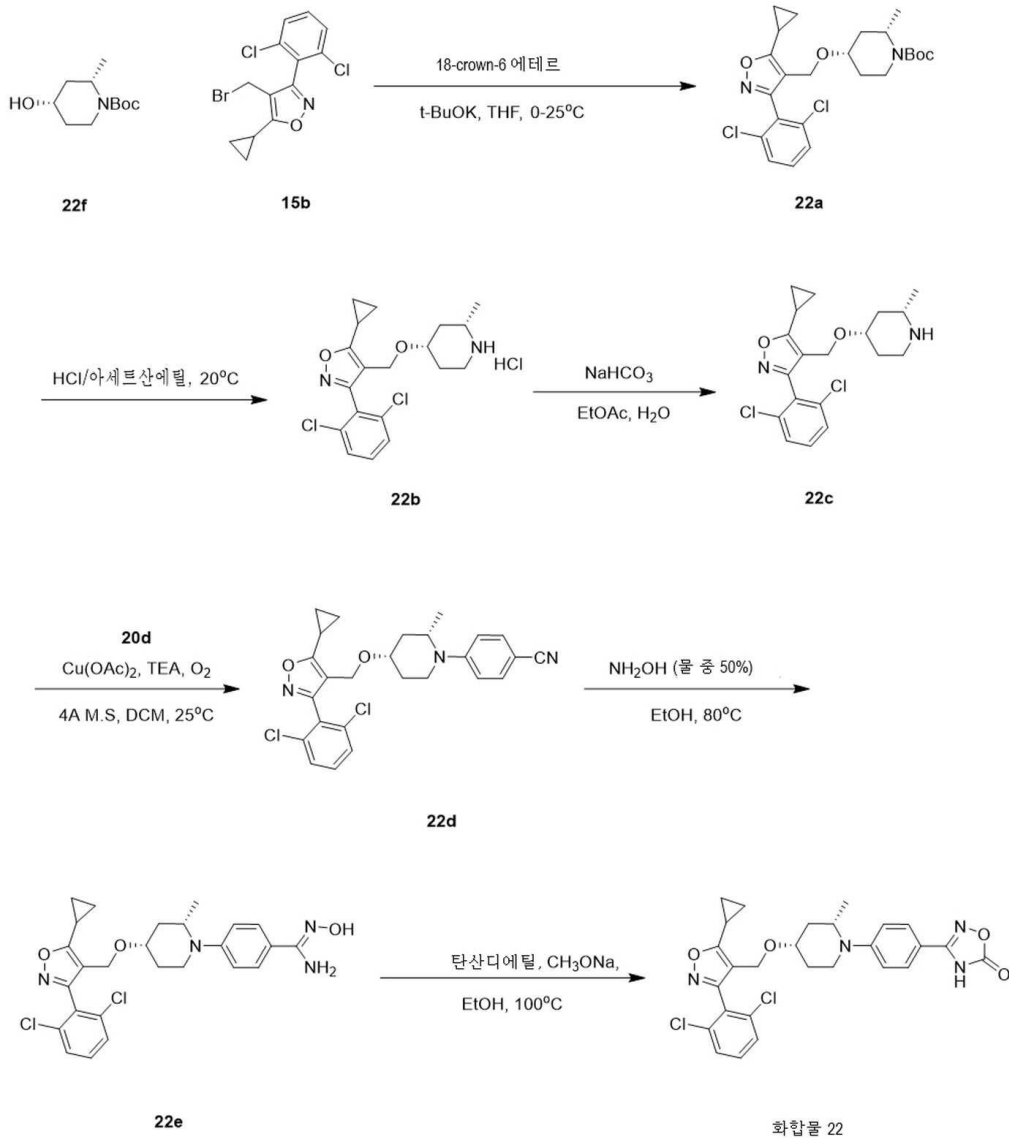
[0287] (Z)-4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (21f). 에탄올(5 mL) 중 메틸 4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴(21e)(120 mg, 248.76  $\mu$ mol)의 용액에 하이드록실아민(16.43 mg, 248.76  $\mu$ mol)을 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(15 mL\*2)로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 21f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 515.2/517.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 515.1/517.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (td,  $J = 4.1, 12.7$  Hz, 1H), 2.87 (dt,  $J = 2.9, 12.4$  Hz, 1H), 2.17 (tt,  $J = 5.1, 8.5$  Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.78 (br d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.27 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[0288] 3-(4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 21). 에탄올(2 mL) 중 (Z)-4-((2R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(21f)(105 mg, 203.71  $\mu$ mol)의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa(293.48 mg, 1.63 mmol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 81.03당량)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(15 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취 OBD C18 150\*40mm\*10  $\mu$ m; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 35%~65%, 8분)로 정제하여 화합물 21을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 541.2/543.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.88

(br d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.94 (br d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.83 (br d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.58 (dt,  $J = 5.4, 11.8$  Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

[0289] 실시예 22

[0290] 3-(4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0291]

[0292] (2S,4S)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (22a). THF(10 mL) 중 (2S,4S)-tert-부틸 4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(22f)(372.22 mg, 1.73 mmol)의 용액에 18-CROWN-6(685.47 mg, 2.59 mmol)을 20°C에서 첨가한 다음, t-BuOK(THF 중 1 M, 2.59 mL)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20°C로 가온시키고 30분 동안 교반하였다. THF(5 mL)에 용해시킨 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(15b)(600 mg, 1.73 mmol)을 이 온도에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 20°C에서 17.5시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 0~10°C의 물(10 mL)로 쿨링시킨 다음, 아세트산에틸(30 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 22a를 수득하였다.  $[M+H]^+$  (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 481.2/483.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 481.1/483.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.30

(m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.69 (td,  $J = 2.4, 13.2$  Hz, 1H), 3.57 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 2.96 (dt,  $J = 2.9, 13.2$  Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.61 (t,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.29 - 1.26 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[0293] **5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (22b).** HCl/EtOAc(4 M, 8.62 mL) 중 (2S,4S)-터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(**22a**)(0.83 g, 1.72 mmol)의 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 20°C의 아세트산에틸(10 mL)과 함께 분쇄하고 18시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 필터 케이크를 진공에서 건조시켜 **22b**를 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta = 7.63 - 7.43$  (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 2.9, 6.4, 12.3$  Hz, 1H), 2.91 (dt,  $J = 2.9, 13.3$  Hz, 1H), 2.28 (td,  $J = 6.7, 13.5$  Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 5H).

[0294] **5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (22c).** 아세트산에틸(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염(**22b**)(590 mg, 1.41 mmol)의 현탁액에,  $\text{H}_2\text{O}$ (2 mL) 중  $\text{NaHCO}_3$ (1.19 g, 14.12 mmol, 549.27  $\mu\text{L}$ )을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 여과하였다. 필터 케이크를 아세트산에틸(20 mL\*2)로 행구고, 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켜 **22c**를 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta = 7.60 - 7.43$  (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.27 (quin,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 4H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.86 - 0.72 (m, 1H).

[0295] **4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴 (22d).** 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)-이속사졸(22c)(210 mg, 550.75  $\mu\text{mol}$ ) 및 (4-시아노페닐)보론산(20d)(242.78 mg, 1.65 mmol)의 용액에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (120.04 mg, 660.91  $\mu\text{mol}$ ), 4A M.S.(50 mg), TEA(111.46 mg, 1.10 mmol, 153.32  $\mu\text{L}$ )를 25°C에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고  $\text{O}_2$ 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을  $\text{O}_2$  풍선 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄(50 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 **22d**를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 482.1/484.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  482.1/484.1임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta = 7.48 - 7.39$  (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.94 (dt,  $J = 3.1, 6.4$  Hz, 1H), 3.61 (quin,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.28 (td,  $J = 4.1, 12.8$  Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.15 (tt,  $J = 5.1, 8.5$  Hz, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.28 (dd,  $J = 2.4, 5.0$  Hz, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[0296] **(E)-4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (22e).** 에탄올(10 mL) 중 4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴(22d)(60 mg, 124.38  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(3 mL, 물 중 50%)을 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징한 다음,  $\text{N}_2$  분위기 하에 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 **22e**를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 515.2/517.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  515.1/517.1임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta = 7.48 - 7.39$  (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m,

1H), 6.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.94 (dt,  $J = 3.1, 6.4$  Hz, 1H), 3.61 (quin,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.28 (td,  $J = 4.1, 12.8$  Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.15 (tt,  $J = 5.1, 8.5$  Hz, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.28 (dd,  $J = 2.4, 5.0$  Hz, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[0297]

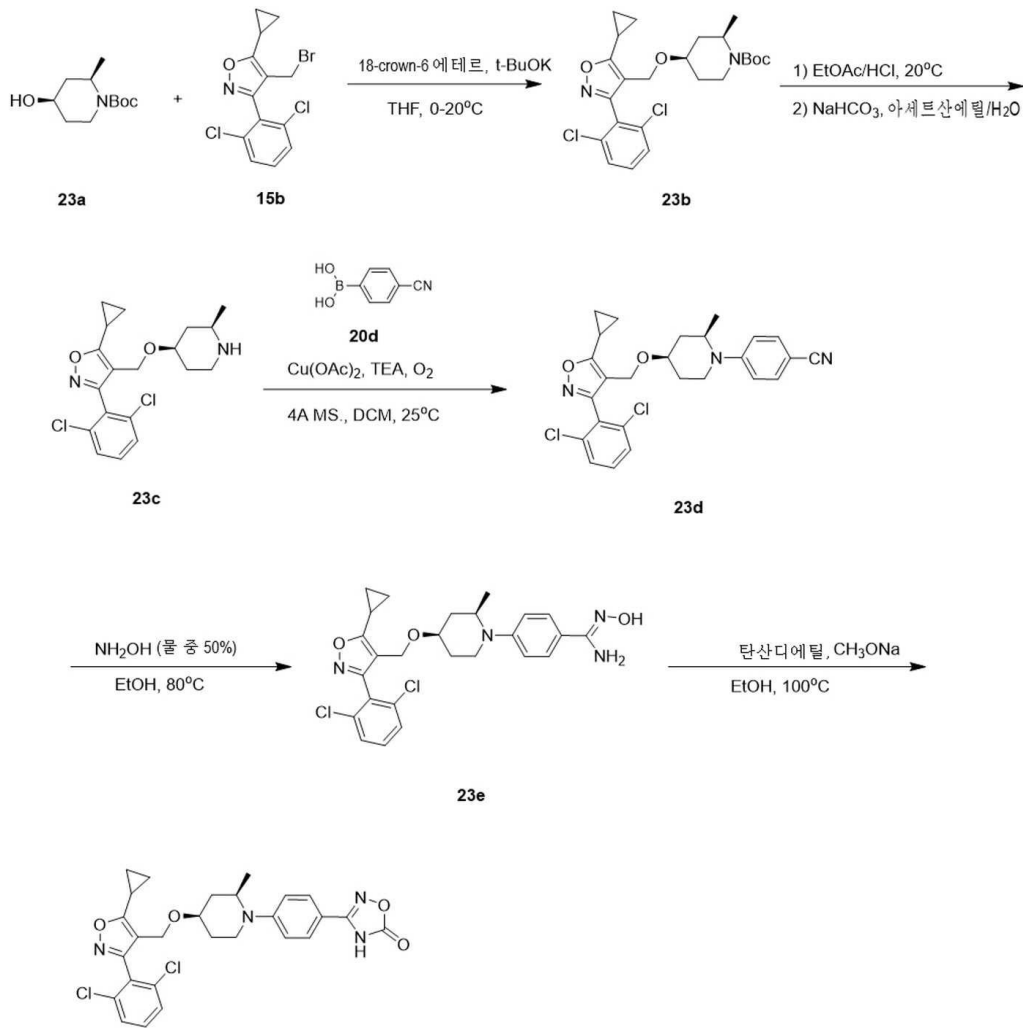
**3-(4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 22)**. 밀봉된 튜브에서, 에탄올(5 mL) 중 (E)-4-((2S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(22e)(50 mg, 97.01  $\mu$ mol)의 용액에 탄산디에틸(3.90 g, 33.01 mmol, 4 mL) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (174.69 mg, 970.06  $\mu$ mol, MeOH 중 30%)를 25°C에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu$ m; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 20%~50%, 10분)로 정제하여 화합물 22를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 541.2/543.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.60$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.62 (br t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.27 (td,  $J = 4.2, 12.7$  Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.16 (tt,  $J = 5.1, 8.5$  Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 3H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

[0298]

실시예 23

[0299]

**3-(4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온**



[0300]

[0301]

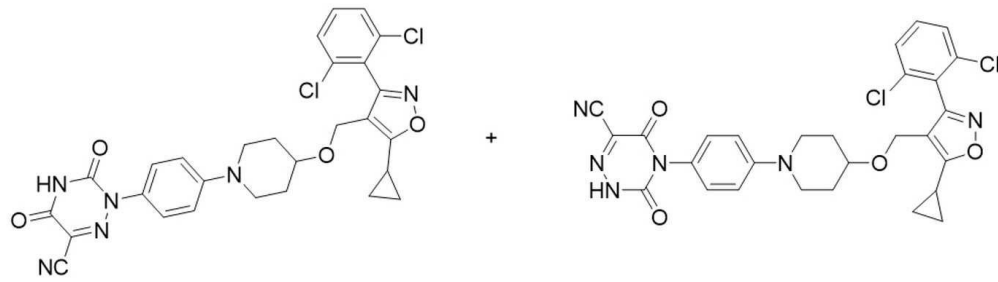
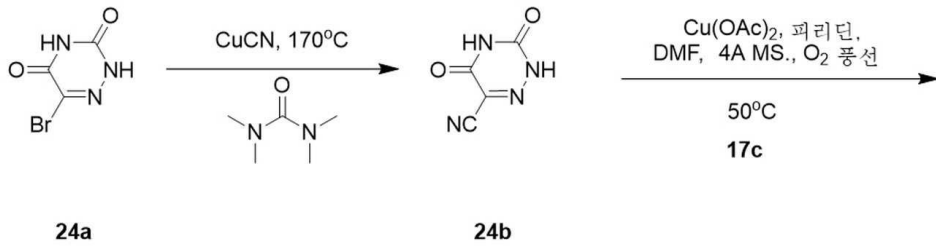
(2R,4R)-tert-butyl 4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**23b**). THF(3 mL) 중 (2R,4R)-tert-butyl 4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(**23a**)(0.2 g, 928.99  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 18-CROWN-6(368.32 mg, 1.39 mmol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M, 1.39 mL)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(**15b**)(354.63 mg, 1.02 mmol)을 25°C의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반한 다음, 물(5 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(5 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 **23b**를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 481.2/483.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 481.0/483.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.38 - 7.43 (m, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 4.21 - 4.33 (m, 2 H) 4.12 - 4.20 (m, 1 H) 3.69 (dt,  $J$  = 13.3, 2.3 Hz, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 1 H) 2.95 (td,  $J$  = 13.2, 2.9 Hz, 1 H) 2.04 - 2.10 (m, 1 H) 1.55 - 1.64 (m, 4 H) 1.44 (s, 9 H) 1.23 - 1.29 (m, 2 H) 1.10 - 1.15 (m, 2 H) 1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H).

[0302]

5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (**23c**). HCl/EtOAc(5 mL, 4 M) 중 (2R,4R)-tert-butyl 4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate(**23b**)(0.4 g, 830.89  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 아세트산에틸(10 mL) 및 중탄산나트륨 용액(5 mL)으로 희석하고 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 분리하고, 수성 물질을 아세트산에틸(5 mL\*2)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜 여과하고, 여액을 농축시켜 **23c**를 수득하였다;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 381.1/383.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 381.0/383.0임.



- [0303] 4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴 (23d). 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)-이속사졸(23c)(130 mg, 340.94  $\mu\text{mol}$ ) 및 (4-시아노페닐)보론산(20d)(150.29 mg, 1.02 mmol)의 혼합물에 1회  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (74.31 mg, 409.13  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(69.00 mg, 681.89  $\mu\text{mol}$ , 94.91  $\mu\text{L}$ )를  $\text{N}_2$  하에 20°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 물(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 23d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 482.1/484.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 482.2/484.2임.
- [0304] (Z)-4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (23e). 에탄올(3 mL) 중 4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴(23d)(45 mg, 93.28  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 하이드록실아민(3.08 mg, 93.28  $\mu\text{mol}$ , 1 mL, 물 중 50%)을  $\text{N}_2$  하에 25°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 23e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 515.2/517.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 515.0/517.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.28 (dd,  $J$  = 2.3, 5.0 Hz, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 0.98 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).
- [0305] 3-(4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 23). 에탄올(2 mL) 중 (Z)-4-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(23e)(30 mg, 58.20  $\mu\text{mol}$ ) 및 탄산디에틸(975.00 mg, 8.25 mmol, 1 mL)의 혼합물에  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (62.89 mg, 349.22  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를  $\text{N}_2$  하에 20°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(10 mL)에 부었다. 수성 상을 아세트산에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 23을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 541.2/543.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.53 (br d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.75 (br d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.99 (br d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H).
- [0306] 실시예 24. 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴
- [0307] 실시예 25. 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴



화합물 25

화합물 24

[0308]

[0309]

3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (24b). 1,1,3,3-테트라메틸우레아(6 mL) 중 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(24a)(1 g, 5.21 mmol)의 용액에 CuCN(933.09 mg, 10.42 mmol, 2.28 mL)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하고 물(20 mL)에 부었다. 아세트산에틸(20 mL)을 첨가하고, 슬러리를 여과하고, 여액을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 24b를 수득하였다. [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 137.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 137.0임.

[0310]

2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 24) 및 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 25). DMF(1 mL) 중 3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (24b)(11.34 mg, 82.10 μmol) 및 (4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)보론산(17c)(20 mg, 41.05 μmol)의 혼합물에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(7.46 mg, 41.05 μmol), 피리딘(6.49 mg, 82.10 μmol, 6.63 μL), 및 4A M.S.(20 mg)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 풍선 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(10 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC 및 분취-HPLC(TFA 조건)로 정제하여 화합물 25: [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 579.1/581.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 579.2/581.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.45 (tt, J = 3.6, 7.5 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 2.97 (ddd, J = 3.4, 8.7, 12.4 Hz, 2H), 2.16 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.57 (ddd, J = 3.7, 8.3, 12.4 Hz, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H) 및 화합물 24를 수득하였다: [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 579.1/581.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 579.2/581.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 6.88 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.45 (td, J = 3.8, 7.5 Hz, 1H), 3.31 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.96 (br t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

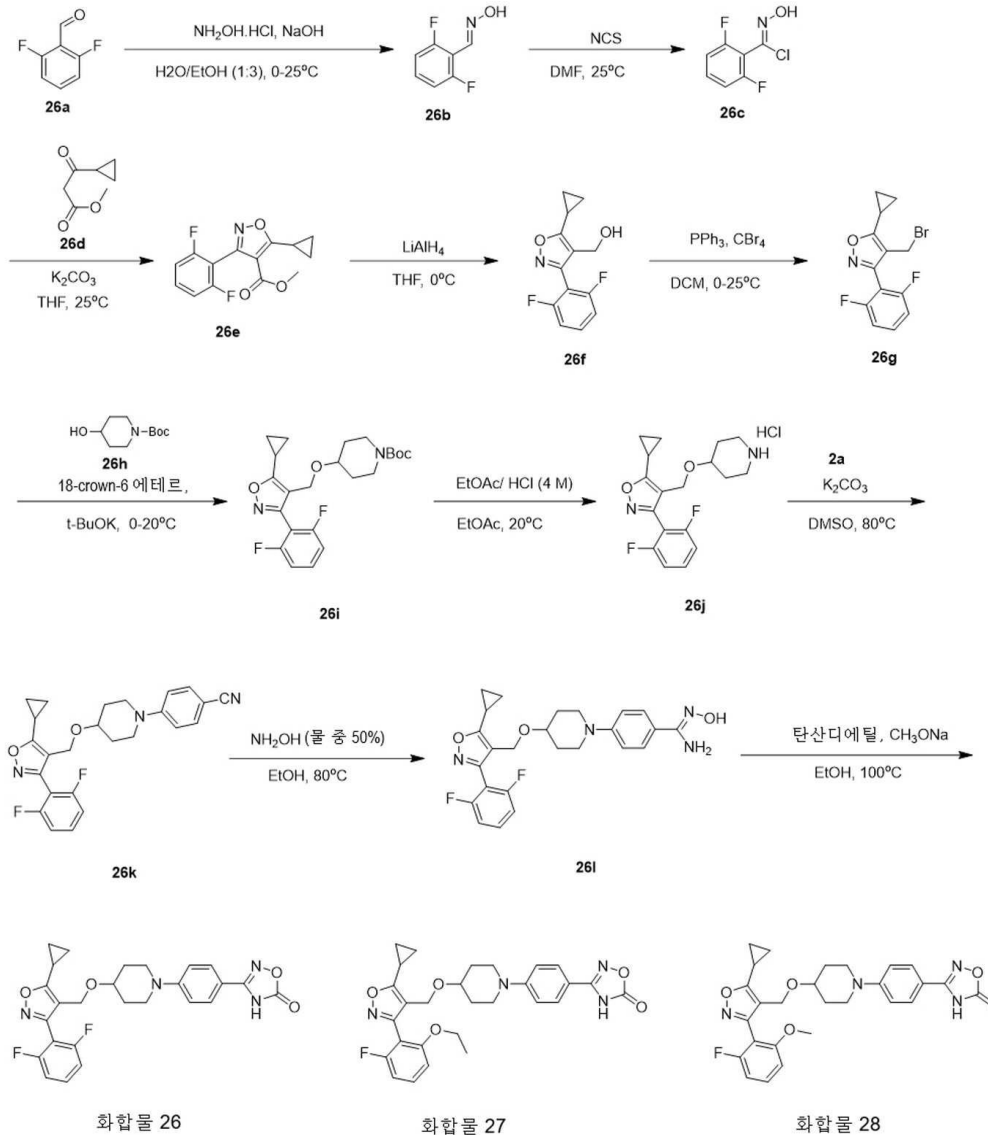
[0311]

실시예 26. 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-

1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[0312] 실시예 27. 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[0313] 실시예 28. 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0314]

[0315] (E)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 옥심 (26b). H<sub>2</sub>O(3 mL) 중 하이드록실아민 염산염(733.53 mg, 10.56 mmol) 및 NaOH(422.20 mg, 10.56 mmol)의 용액을 에탄올(10 mL) 중 2,6-디플루오로벤즈알데히드(26a)(1 g, 7.04 mmol)의 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 26b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>NO)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 158.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 158.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 9.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

[0316]

(Z)-2,6-디플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드 (26c). DMF(8 mL) 중 (E)-2,6-디플루오로벤즈알데히드 옥심(26b)(800 mg, 5.09 mmol)의 용액에 NCS(747.91 mg, 5.60 mmol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 완전히 소모되었고 하나의 새로운 스팟이 검출되었음을 보여주었다. 26c(975 mg, 미정제)의 반응 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

- [0317] **메틸 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-카르복실레이트 (26e).** THF(20 mL) 중 메틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트(26d)(795.87 mg, 5.60 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(773.77 mg, 5.60 mmol)을 첨가하였다. DMF(8 mL) 중 (Z)-2,6-디플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(26c)(975 mg, 5.09 mmol)를 25℃에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(15 mL)에 붓고 아세트산에틸(30 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 20:1)로 정제하여 26e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 280.0이 필요하고, LCMS 계산된 m/z, 280.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 7.55 (tt, J = 6.5, 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.31 - 1.29 (m, 2H).
- [0318] **(5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메탄올 (26f).** THF(10 mL) 중 LiAlH<sub>4</sub>(289.51 mg, 7.63 mmol)의 현탁액을 0℃로 냉각시킨 다음, THF(10 mL) 중 메틸 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-카르복실레이트(26e)(710 mg, 2.54 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸(10 mL)에 이어서 물(5 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 26f를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H).
- [0319] **4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸 (26g).** 디클로로메탄(20 mL) 중 (5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메탄올(26f)(518 mg, 2.06 mmol)의 용액에 CBr<sub>4</sub>(1.03 g, 3.09 mmol)를 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 얼음조(약 0~5℃)에서 냉각시킨 다음, PPh<sub>3</sub>(1.08 g, 4.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 디클로로메탄(20 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 10:1)로 정제하여 26g를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.06 (br t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 2H).
- [0320] **터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 (26i).** THF(10 mL) 중 터트-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(26h)(333.17 mg, 1.66 mmol)의 용액에 18-CROWN-6(656.32 mg, 2.48 mmol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M 용액, 2.48 mL)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸(26g)(520 mg, 1.66 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 10:1)로 정제하여 26i를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 435.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 435.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.43 (tt, J = 6.4, 8.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.37 (tt, J = 3.7, 7.9 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 3.5, 9.1, 13.2 Hz, 2H), 2.14 (tt, J = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (dtd, J = 3.9, 8.5, 12.8 Hz, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H).
- [0321] **5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 (26j).** 아세트산에틸(5 mL) 중 터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(26i)(560 mg, 1.29 mmol)의 용액에 HCl/아세트산에틸(4 M, 10 mL)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 26j를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 결정

된 MS 질량은 m/z, 335.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 335.1임.

[0322] 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴 (26k). DMSO(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸(26j)(150 mg, 404.51  $\mu\text{mol}$ , HCl)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (279.53 mg, 2.02 mmol) 및 4-플루오로벤조니트릴 2a(293.94 mg, 2.43 mmol)를 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 26k를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 436.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 436.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.46 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

[0323] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (261). 에탄올(1.5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-벤조니트릴(26K)(140 mg, 321.50  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(21.24 mg, 321.50  $\mu\text{mol}$ , 물 중 50%)을 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 261을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 469.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 469.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 2.92 (ddd,  $J$  = 3.2, 9.1, 12.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

[0324] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 26). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(5 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(261)(55 mg, 117.40  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (105.70 mg, 586.99  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 100°C로 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 26을 수득하였다:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 495.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 541.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 10.91 (br s, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.82 (br d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.73 (br dd,  $J$  = 3.7, 12.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.18 (br d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

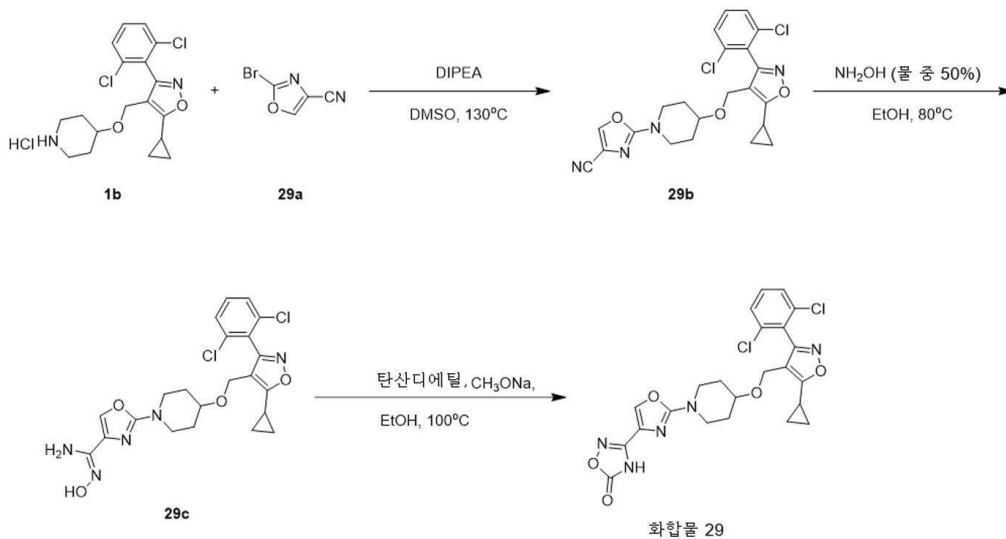
[0325] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-에톡시-6-플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 27) 및 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-플루오로-6-메톡시페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 28). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(2 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(261)(80 mg, 170.76  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (246.00 mg, 1.37 mmol, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고,



여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 Mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 25%~40%, 8분)로 정제하여 화합물 27: [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 521.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 521.3임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.59 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (br s, 3H), 3.03 (br t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.32 (br t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (br s, 2H), 1.10 (br d, J = 8.2 Hz, 2H) 및 화합물 28을 수득하였다: [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 507.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 507.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.57 (td, J = 3.8, 8.0 Hz, 2H), 1.26 (dd, J = 2.2, 4.9 Hz, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H).

[0326] 실시예 29

[0327] 3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)옥사졸-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0328]

[0329] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)옥사졸-4-카르보니트릴

(29b). DMSO(4 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염 (1b)(150 mg, 371.54 umol)의 용액에 DIPEA(144.05 mg, 1.11 mmol, 194.14 uL) 및 2-브로모옥사졸-4-카르보니트릴(29a)(64.26 mg, 371.54 umol)을 첨가한 다음, 130°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하고, 유기상을 염수(5 mL\*5)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 29b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 459.1/461.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 459.0,461.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 3H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H).

[0330]

(Z)-2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시옥사졸-4-카르복시이미드(29c).

에탄올(2 mL) 중 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)옥사졸-4-카르보니트릴(29b)(100 mg, 217.71 umol)의 용액에 하이드록실아민(2 mL, 물 중 50%)을 첨가하고 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(8 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 29c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>(C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에



대해 계산된 MS 질량은 m/z, 492.1/494.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 492.1/494.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 5.08 (br s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.46 (td, J = 3.8, 7.1 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 3.7, 8.2, 12.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.19 - 1.06 (m, 2H).

[0331]

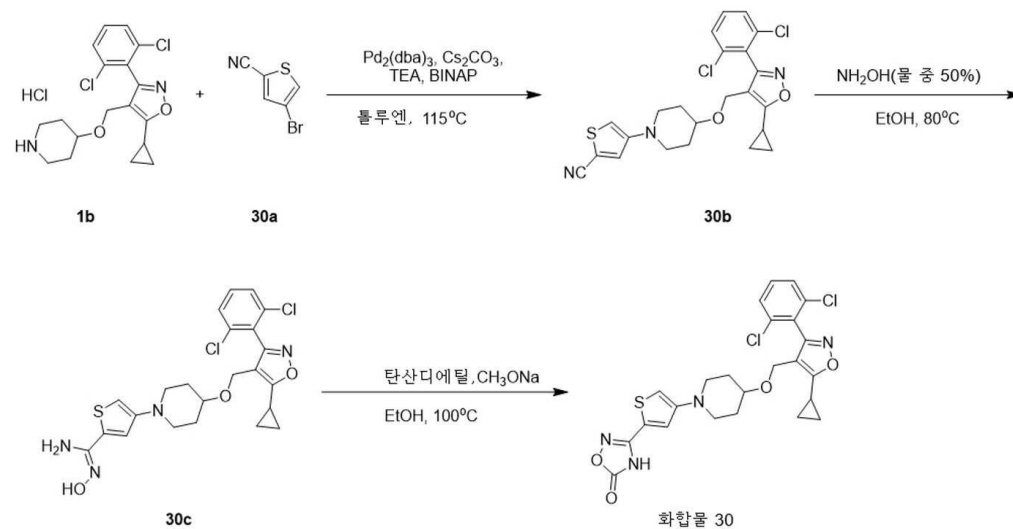
**3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)옥사졸-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 29).** 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 (Z)-2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시옥사졸-4-카르복시이미드(29c)(50 mg, 101.55 umol)의 용액에 탄산디에틸(719.79 mg, 6.09 mmol, 738.25 uL) 및 NaOMe(109.73 mg, 609.32 umol, MeOH 중 30%)를 첨가하고, 100°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 건조시켜 에탄올을 제거하고 물(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 23%-53%, 8분)로 정제하여 화합물 29를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 518.1/520.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 518.1/520.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.77 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H).

[0332]

실시예 30

[0333]

**3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온**



[0334]

[0335]

**4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-카르보니트릴 (30b).**

톨루엔(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염 (1b)(200 mg, 495.38 umol) 및 4-브로모티오펜-2-카르보니트릴(30a)(102.47 mg, 544.92 umol)의 혼합물에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45.36 mg, 49.54 umol), BINAP (370.15 mg, 594.46 umol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (807.02 mg, 2.48 mmol), 및 TEA(100.25 mg, 990.76 umol, 137.90 uL)를 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 가열하여 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(10 mL)로 희석하고, 500 mg의 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔을 첨가하고, 현탁액을 45°C에서 1시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(15 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 30b를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.41 (td, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.19 -

2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

[0336] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티오펜-2-카르복스이미드아미드 (30c). 에탄올(0.5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-카르보닐트릴(30b)(25 mg, 52.70  $\mu\text{mol}$ ) 용액에 하이드록실아민(0.2 mL, 물 중 50%)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 건조시키고, 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 30c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 507.1/509.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 507.1/508.9임.

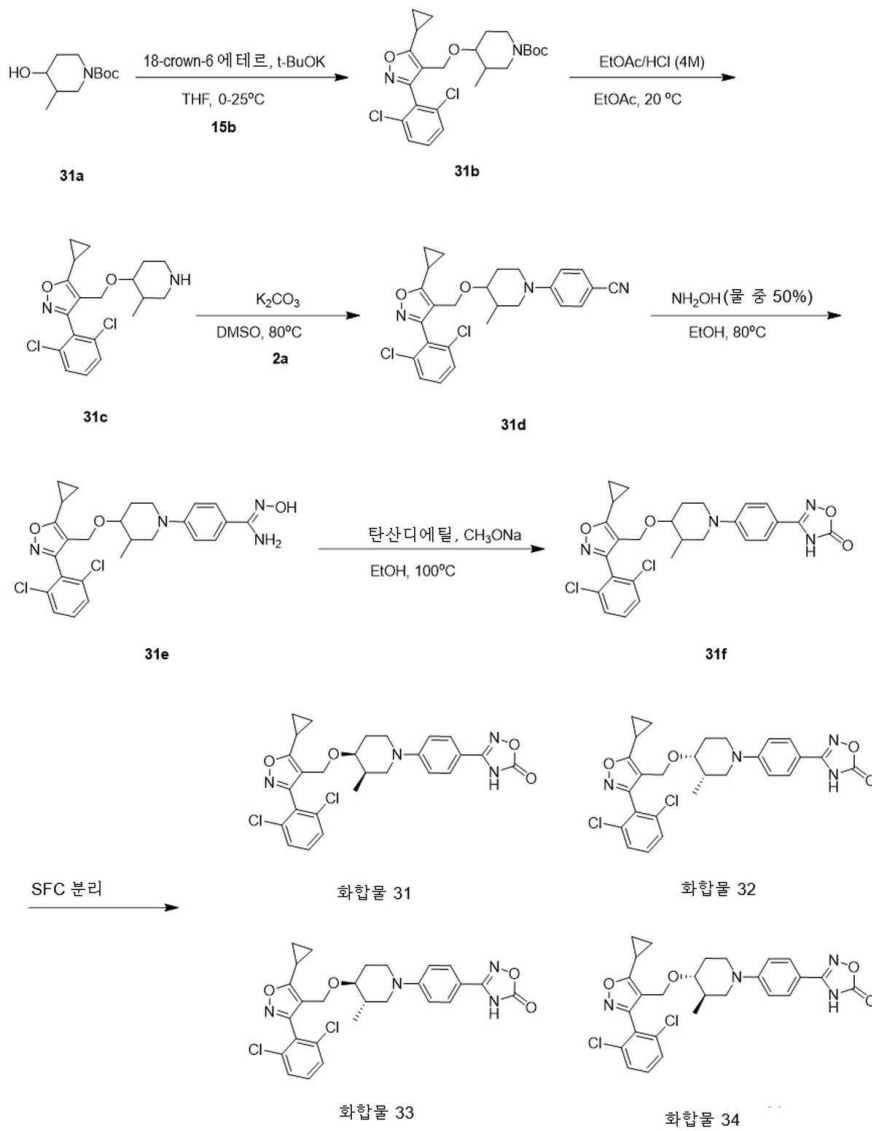
[0337] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 30). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(0.5 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티오펜-2-카르복스이미드아미드(30c)(20 mg, 39.41  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(279.36 mg, 2.36 mmol, 286.52  $\mu\text{L}$ ) 및 NaOMe(35.49 mg, 197.07  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 35%~65%, 10분)로 정제하여 화합물 30을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 533.1/535.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 533.1/535.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.45 (br s, 1H), 3.16 (br t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.90 (br t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.84 (br s, 2H), 1.64 (br d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H).

[0338] 실시예 31. 3-(4-((3R,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[0339] 실시예 32. 3-(4-((3S,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[0340] 실시예 33. 3-(4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온

[0341] 실시예 34. 3-(4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0342]

[0343]

터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (31b). THF(10 mL) 중 터트-부틸 4-하이드록시-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(31a)(600 mg, 2.79 mmol)의 용액에 18-CROWN-6(1.10 g, 4.18 mmol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M 용액, 4.18 mL)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반한 다음, THF(10 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (15b)(1.02 mg, 2.93 mmol)을 25°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(30 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산 에틸 = 50:1 내지 3:1)로 정제하여 31b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 481.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 481.2임.

[0344]

5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (31b). 아세트산에틸(5 mL) 중 터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(31b)(1.34 g, 2.78 mmol)의 용액에 HCl/아세트산에틸(10 mL, 4 M)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 31b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 381.1/383.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 381.0/383.0임;

[0345]

4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴 (31d). DMSO(15 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(31c)(1.1 g, 2.63 mmol, HCl)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.82 g, 13.17 mmol) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(2.00 g, 16.51 mmol)을

25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80℃로 가열하고 물(15 mL)에 붓고 아세트산에틸(30 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 31d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 482.1/484.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 482.2/484.1임.

[0346] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (31e). 에탄올(10 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)벤조니트릴(31d)(950 mg, 1.97 mmol)의 용액에 하이드록실아민(10 mL, 물 중 50%)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80℃로 가열하고 여과하였다. 여액을 H<sub>2</sub>O(15 mL)에 붓고, 혼합물을 아세트산에틸(30 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 1:1)로 정제하여 31e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 515.2/517.2이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 515.1/517.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 3H), 4.80 (br s, 3H), 4.45 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.56 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.50 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.41 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 10.3, 12.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.60 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 4H), 1.17 - 1.09 (m, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

[0347] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (31f). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(10 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(31e)(850 mg, 1.65 mmol)의 용액에 탄산디에틸(4.88 g, 41.27 mmol, 5 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(2 Ml, MeOH 중 30%)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 0:1)로 정제하여 31f를 4개 이성질체의 혼합물로서 수득하고, 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG(250mm\*30mm, 10um); 이동상: [0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH]; B(%): 50%~50%)로 정제하여 **화합물 33(트랜스 이성질체 중 하나)**: [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 541.1/543.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 11.11 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 3.9, 8.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 10.0, 12.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0348] **화합물 34(트랜스 이성질체 중 하나)**를 수득하였다: [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 541.1/543.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 4.1, 9.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 9.9, 13.0 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

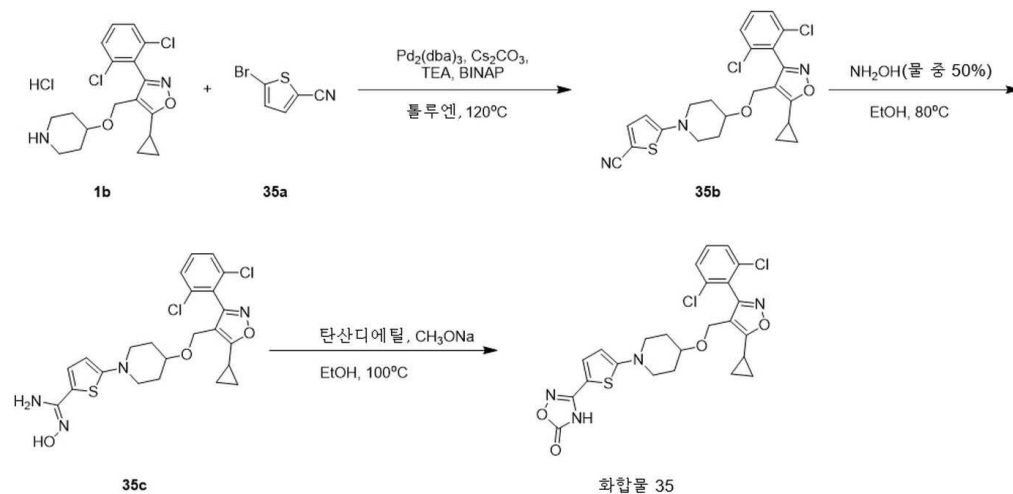
[0349] 화합물 31 및 화합물 32(170 mg)의 혼합물을 첫 번째 SFC 분리에서 수득한 다음, SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm\*50mm, 10um); 이동상: [0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH]; B(%): 45%~45%)로 재정제하여 다음을 수득하였다: **화합물**

**31(시스 이성질체 중 하나):**  $[M+H]^+$  ( $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 541.1/543.1이고, LCMS 확인된  $m/z$ , 541.1/543.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.84 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

[0350] **화합물 32(시스 이성질체 중 하나):**  $[M+H]^+$  ( $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 541.1/543.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 541.1/543.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.57 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.83 (br d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.39 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.21 (br d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 2H), 1.55 (br t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 0.83 (br d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

[0351] 실시예 35

[0352] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0353]

[0354] **5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-카르보니트릴 (35b).** 톨루엔(20 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염 (1b)(483.07 mg, 1.20 mmol) 및 5-브로모티오펜-2-카르보니트릴(35a)(150 mg, 797.68  $\mu$ mol)의 용액에  $Cs_2CO_3$ (1.56 g, 4.79 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (73.05 mg, 79.77  $\mu$ mol), BINAP (596.03 mg, 957.22  $\mu$ mol), TEA(161.43 mg, 1.60 mmol, 222.05  $\mu$ L)를 25°C에서 첨가하였다. 현탁액을 진공에서 탈기하고  $N_2$ 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 120°C로 가열하고  $N_2$  하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄(50 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $SiO_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:0 내지 0:1)로 정제하여 35b를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 474.1/476.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 474.0/476.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.90 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (tt,  $J$  = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 3.16 (ddd,  $J$  = 3.9, 8.4, 12.2 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.13 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.64 (qd,  $J$  = 6.7, 10.8 Hz, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0355] **(Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티오펜-2-카르복스이미드아미드 (35c).** 에탄올(6 mL) 중 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)

메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-카르보닐(35b)(110 mg, 231.87  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(3 mL, 물 중 50%)을 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 35c를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.94 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.91 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.74 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.22 - 1.09 (m, 2H).

[0356]

**3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 35).** 밀봉된 튜브에서, 에탄올(4 mL) 중 (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'- 하이드록시티오펜-2-카르복스이미드아미드(35c)(80 mg, 157.66  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 2 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(0.5 mL, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 10시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)과 물(5 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 20%~50%, 10 분)로 정제하여 화합물 35를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 533.1/535.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 533.1/535.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (td, *J* = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 3.7, 8.3, 12.2 Hz, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.14 (tt, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.78 (dt, *J* = 4.0, 8.6 Hz, 2H), 1.64 (qd, *J* = 6.5, 10.9 Hz, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

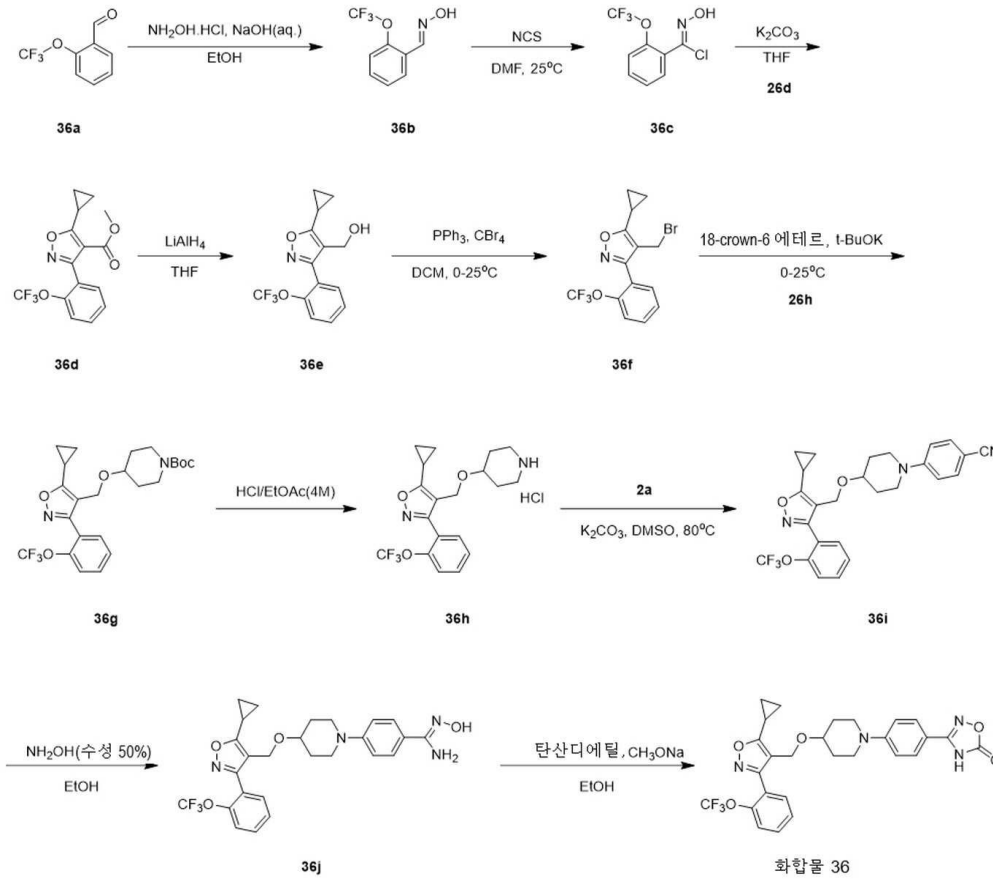
[0357]

실시예 36

[0358]

**3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온**





[0359]

[0360]

(E)-2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드 옥심 (36b). 물(5 mL) 중 하이드록실아민 염산염(402.06 mg, 5.79 mmol) 및 NaOH(252.46 mg, 6.31 mmol)의 용액을 에탄올(10 mL) 중 2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드(36a)(1 g, 5.26 mmol)의 용액에 20°C에서 적가하였다. 혼합물을 35°C에서 6시간 동안 교반하고, 농축시켜 대부분의 에탄올을 제거하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 36b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 206.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 206.0임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.43 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H).

[0361]

(Z)-N-하이드록시-2-(트리플루오로메톡시)벤즈이미도일 클로라이드 (36c). DMF(8 mL) 중 (E)-2-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드 옥심(36b)(800 mg, 3.90 mmol)의 용액에 NCS(572.84 mg, 4.29 mmol)를 20°C에서 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. DMF에 무색 용액으로서 용해시킨 36c를 다음 단계에 직접 사용하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 240.0/242.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 240.0/242.0임.

[0362]

메틸 5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-카르복실레이트 (36d). THF(10 mL) 중 메틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트(26d)(503.15 mg, 3.54 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(489.19 mg, 3.54 mmol)의 용액에 DMF(8 mL) 중 (Z)-N-하이드록시-2-(트리플루오로메톡시)벤즈이미도일 클로라이드(36c)(800 mg, 3.34 mmol)를 20°C에서 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켜 대부분의 용매를 제거하였다. 잔류물에 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 36d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 328.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 328.0임; <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>, 400MHz): δ = 7.58-7.65 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.82-2.93 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 4H).

[0363]

(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올 (36e). THF(20 mL) 중 메틸 5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-카르복실레이트(36d)(500 mg, 1.53 mmol)의 용액에

LiAlH<sub>4</sub>(173.97 mg, 4.58 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1시간 동안 15℃로 가온시켰다. 반응 혼합물에 18℃의 과량의 아세트산에틸(20 mL)을 적가하여 킨칭시켰다. 생성된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 36e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 300.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 300.0임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.47-7.54 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.11 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.01-1.08 (m, 2H).

[0364] **4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36f)**. 디클로로메탄(10 mL) 중 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올(36e)(200 mg, 668.35 umol)의 용액에 PPh<sub>3</sub>(350.60 mg, 1.34 mmol)을 한 번에 첨가하고, 이어서 CBr<sub>4</sub>(332.46 mg, 1.00 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 18℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(10 mL)에 붓고, 디클로로메탄(10 mL\*3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 미정제물을 분취-TLC로 정제하여 36f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 362.0/364.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 361.9/363.9임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.58-7.63 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.13 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.16-1.23 (m, 2H).

[0365] **터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(36g)**. THF(5 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36f)(200 mg, 552.27 umol) 및 터트-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(26h)(144.50 mg, 717.95 umol)의 용액에 18-CROWN-6(218.96 mg, 828.41 umol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M 용액, 828.41 uL)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC로 정제하여 36g를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 483.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 483.2임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.40-7.55 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.31 (tt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 2.05 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.58 (br d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.13-1.18 (m, 2H), 0.98-1.06 (m, 2H).

[0366] **5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36h)**. 아세트산에틸(2 mL) 중 터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(36g)(200 mg, 414.52 umol)의 용액에 HCl/아세트산에틸(2 mL, 4M)을 20℃에서 2시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 36h를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 383.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 383.2임.

[0367] **4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴(36i)**. DMSO(2 mL) 중 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(36h)(100 mg, 238.76 umol) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(144.58 mg, 1.19 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(98.99 mg, 716.27 umol)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 아세트산에틸(20 mL)로 희석하고, 염수(10 mL\*2, 5 mL\*2)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 36i를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 484.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 484.2임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.43-7.53 (m, 4H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 3.40-3.54 (m, 3H), 2.99-3.09 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.06-1.13 (m, 2H).

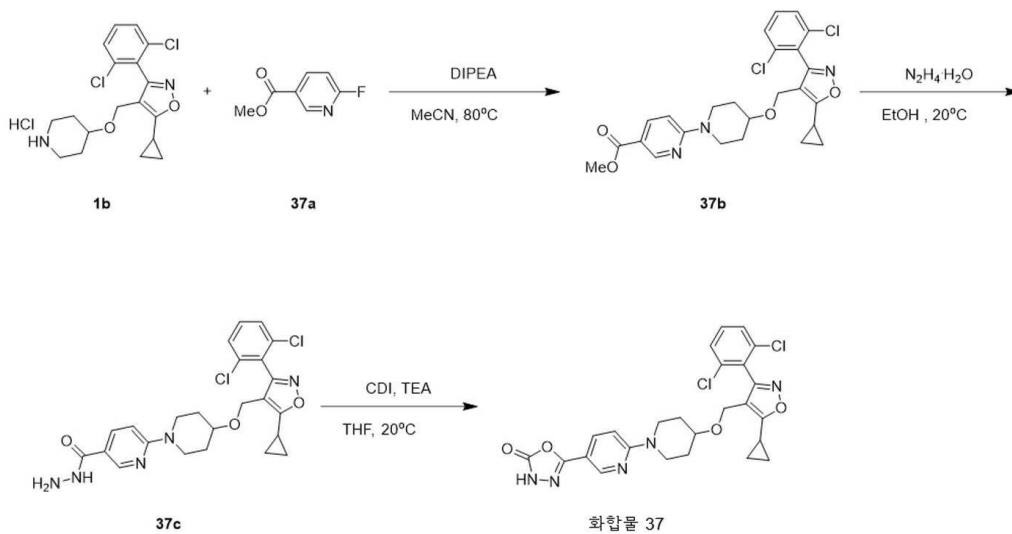
[0368] **(Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(36j)**. 에탄올(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴(36i)(100 mg, 206.83 umol)의 용액에 하이드록실아민(0.5 mL, 물 중

50%)을 18℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 잔류물을 아세트산에틸(15 mL)로 희석하고 염수(5 mL\*2)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 36j를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 517.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 517.2임.

[0369] **3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 36).** 에탄올(2 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(36j)(50 mg, 96.80 μmol) 및 탄산디에틸(686.13 mg, 5.81 mmol, 703.72 uL)의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa(139.45 mg, 774.43 μmol, 25.81 uL, MeOH 중 30%)를 18℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(20 mL)로 희석하고 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 여과하고 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC로 정제하여 화합물 36을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 543.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 543.2임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.33-3.46 (m, 3H), 2.92-3.04 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.50 (dtd, J = 12.5, 8.3, 3.7 Hz, 2H), 1.12-1.22 (m, 2H), 0.95-1.08 (m, 2H).

[0370] 실시예 37

[0371] 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온



[0372]

[0373] **메틸 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티네이트 (37b).** CH<sub>3</sub>CN(10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(200 mg, 495.38 μmol) 및 메틸 6-플루오로니코티네이트(37a)(153.69 mg, 990.76 μmol)의 용액에 DIPEA(320.12 mg, 2.48 mmol, 431.42 uL)를 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)과 아세트산에틸(5 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 37b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 502.1/504.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m,

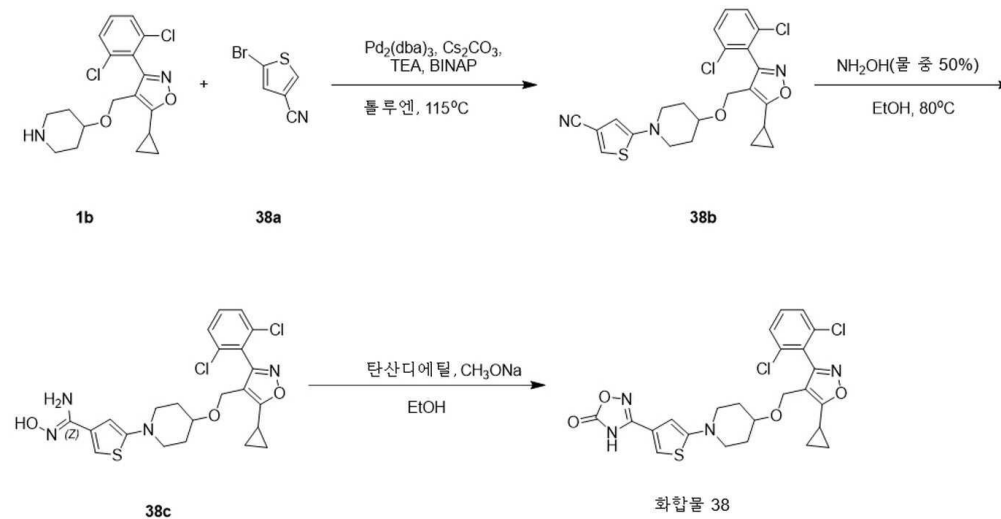
2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 2H).

[0374] 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노하이드라지드 (37c). 에탄올(4 mL) 중 메틸 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티네이트(37b)(100 mg, 199.05  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드라진 수화물(4.12 g, 82.30 mmol, 4 mL)을 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 6시간 동안 교반하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 37c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 502.1/504.2임.

[0375] 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 37). THF(10 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노하이드라지드(37c)(100 mg, 199.05  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 CDI(64.55 mg, 398.10  $\mu\text{mol}$ ), TEA(60.42 mg, 597.14  $\mu\text{mol}$ , 83.12  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)과 아세트산에틸(5 mL)로 희석한 다음, 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 30%~60%, 10분)로 정제하여 화합물 37을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 528.1/530.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  528.1/530.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  = 8.69 - 8.55 (m, 2H), 7.81 (dd,  $J$  = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.53 (tt,  $J$  = 3.6, 7.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.16 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0376] 실시예 38

[0377] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0378]

[0379] 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴 (38b). 톨루엔(20 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염 (1b)(386.46 mg, 957.22  $\mu\text{mol}$ , HCl) 및 5-브로모티오펜-3-카르보니트릴(38a)(120 mg, 638.15  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 TEA (129.15 mg, 1.28 mmol, 177.64  $\mu\text{L}$ ),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (29.22 mg, 31.91  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.25 g, 3.83 mmol), 및 [1-(2-디페닐포스파닐-1-나프틸)-2-나프틸]-디페닐-포스판(476.83 mg, 765.77  $\mu\text{mol}$ )을  $\text{N}_2$  하에 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 115°C에서 12시간 동안 교반하고, 물(10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물

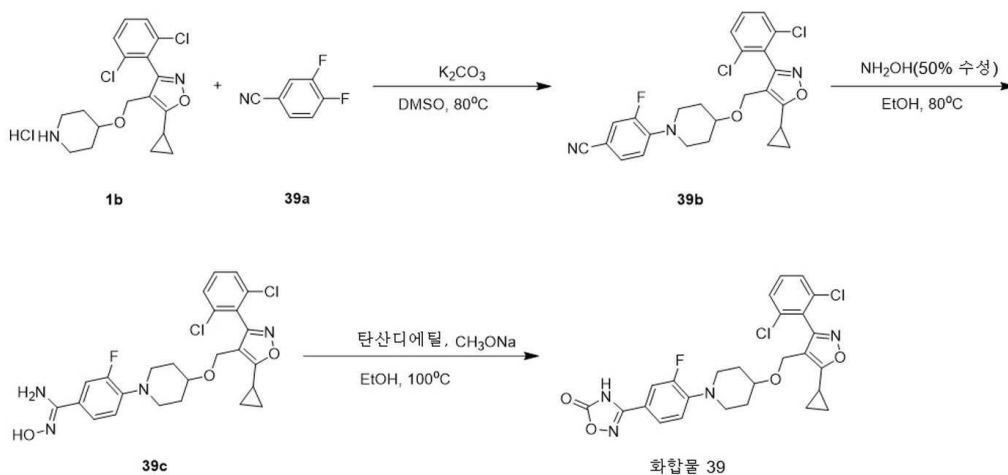
을 분취-TLC로 정제하여 38b를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 474.1/476.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 474.0/476.0임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.45 (tt,  $J$  = 3.3, 7.0 Hz, 1H), 3.10 (ddd,  $J$  = 3.8, 7.9, 11.9 Hz, 2H), 2.91 (ddd,  $J$  = 3.9, 7.6, 11.8 Hz, 2H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H).

[0380] (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티오펜-3-카르복시미드아미드 (38c). 에탄올(3 mL) 중 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-3-카르보니트릴(38b)(100 mg, 210.79  $\mu$ mol)의 혼합물에 하이드록실아민(1 mL, 물 중 50%)을  $N_2$  하에 25°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 38c를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_3S$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 507.1/509.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 507.2/509.2임.

[0381] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 38). 에탄올(2 mL) 중 탄산디에틸(975.00 mg, 8.25 mmol, 1 mL) 및 (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티오펜-3-카르복시미드아미드(38c)(80.00 mg, 157.59  $\mu$ mol)의 혼합물에  $CH_3ONa$ (283.91 mg, 1.58 mmol, MeOH 중 30%)를  $N_2$  하에 20°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하고 물(10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건)로 정제하여 화합물 38을 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 533.1/535.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 533.1/535.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 11.01 - 10.48 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.49 (br s, 1H), 3.17 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (br s, 2H), 1.68 (br s, 2H), 1.30 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 1.16 (br d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).

[0382] 실시예 39

[0383] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0384]

[0385] 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (39b). DMSO(3 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염 (1b)(100 mg, 247.69  $\mu$ mol)의 용액에  $K_2CO_3$ (171.16 mg, 1.24 mmol) 및 3,4-디플루오로벤조니트릴(39a)(103.36 mg, 743.07  $\mu$ mol)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80°C까지 가열하고  $H_2O$ (10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로



건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 39b를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{25}H_{22}Cl_2FN_3O_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 486.1/488.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 486.1/488.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.46 (td,  $J$  = 3.8, 7.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.92 (ddd,  $J$  = 3.3, 8.2, 11.9 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

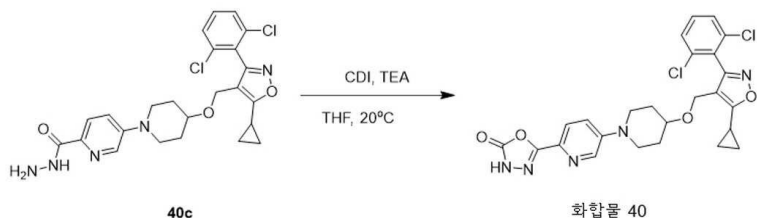
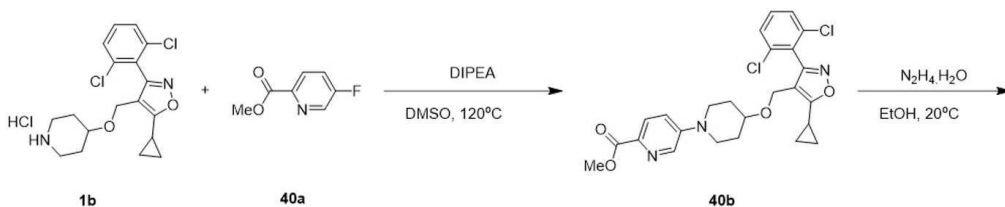
[0386] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로-N'-하이드록시벤자이미드아미드 (39c). 에탄올(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤조니트릴(39b)(110 mg, 226.17  $\mu$ mol)의 용액에 하이드록실아민(1 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $H_2O$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $SiO_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 39c를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{25}H_{25}Cl_2FN_4O_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 519.1/521.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 519.1/521.2임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 (br d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.42 (tt,  $J$  = 3.7, 7.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.80 (ddd,  $J$  = 3.2, 8.5, 11.7 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

[0387] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 39). 에탄올(2.5 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-3-플루오로-N'-하이드록시벤자이미드아미드(39c)(50 mg, 96.27  $\mu$ mol)의 용액에 탄산디에틸(487.50 mg, 4.13 mmol, 0.5 mL) 및  $CH_3ONa$ (138.68 mg, 770.13  $\mu$ mol, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 100°C로 가열하고  $H_2O$ (10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $SiO_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 39를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{26}H_{23}Cl_2FN_4O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 545.1/547.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 545.1/547.2임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.32 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.16 (br s, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.60 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0388] 실시예 40

[0389] 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온





[0390]

[0391]

**메틸 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피콜리네이트 (40b).** DMSO(10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(250 mg, 619.23  $\mu\text{mol}$ ) 및 메틸 5-플루오로피콜리네이트(40a)(192.12 mg, 1.24 mmol)의 용액에 DIPEA(320.12 mg, 2.48 mmol, 431.42  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 120°C에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 아세트산에틸)로 정제하여 40b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  502.1/504.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.28 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (td,  $J$  = 3.5, 7.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.79 (dt,  $J$  = 3.9, 8.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.27 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0392]

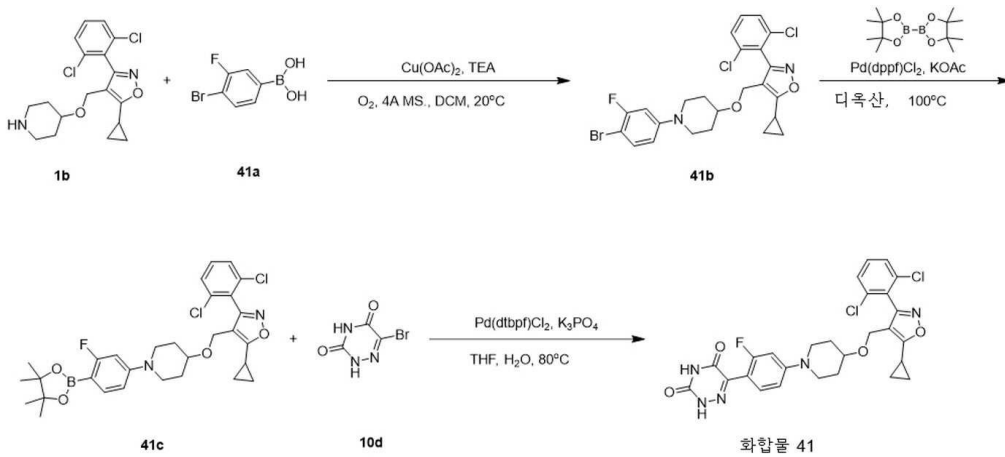
**5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피콜리노하이드라지드 (40c).** 에탄올(6 mL) 중 메틸 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피콜리네이트(40b)(100 mg, 199.05  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드라진 수화물(3.09 g, 61.73 mmol, 3 mL)을 20°C에서 첨가하고, 반응물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 40c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 502.1/504.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  502.1/504.1임.

[0393]

**5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 40).** THF(2 mL) 중 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피콜리노하이드라지드(40c)(100 mg, 199.05  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 CDI(64.55 mg, 398.10  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(60.42 mg, 597.14  $\mu\text{mol}$ , 83.12  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)과 아세트산에틸(5 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 25%-55%, 10분)로 정제하여 화합물 40을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 528.1/530.1이고, LCMS 확인된  $m/z$  528.1/530.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.35 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.1, 8.9 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 2.9, 8.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.52 (td,  $J$  = 3.5, 6.9 Hz, 1H), 3.34 (ddd,  $J$  = 3.8, 8.2, 12.3 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.79 (dt,  $J$  = 4.0, 8.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.59 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0394] 실시예 41

[0395] 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0396]

[0397] 4-(((1-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸

(41b). 디클로로메탄(8 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(120 mg, 326.74  $\mu\text{mol}$ ) 및 (4-브로모-3-플루오로페닐)보론산(41a)(121.54 mg, 555.45  $\mu\text{mol}$ )의 용액에,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (71.22 mg, 392.08  $\mu\text{mol}$ ), TEA(66.12 mg, 653.47  $\mu\text{mol}$ , 90.95  $\mu\text{L}$ ), 및 분자체 4A(50 mg)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을  $\text{O}_2$  분위기 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 41b를 수득하였다.

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 541.0/539.0이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 541.0/539.0임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.59 (dd,  $J$  = 2.7, 12.1 Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J$  = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.43 (tt,  $J$  = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0398] 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (41c).

1,4-디옥산(5 mL) 중 4-(((1-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(41b)(50 mg, 92.55  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(70.51 mg, 277.65  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6.77 mg, 9.25  $\mu\text{mol}$ ), 및 KOAc(18.17 mg, 185.10  $\mu\text{mol}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고, 16시간 동안 교반한 다음,  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 41c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BCl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 587.2/589.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 587.2, 589.2임.

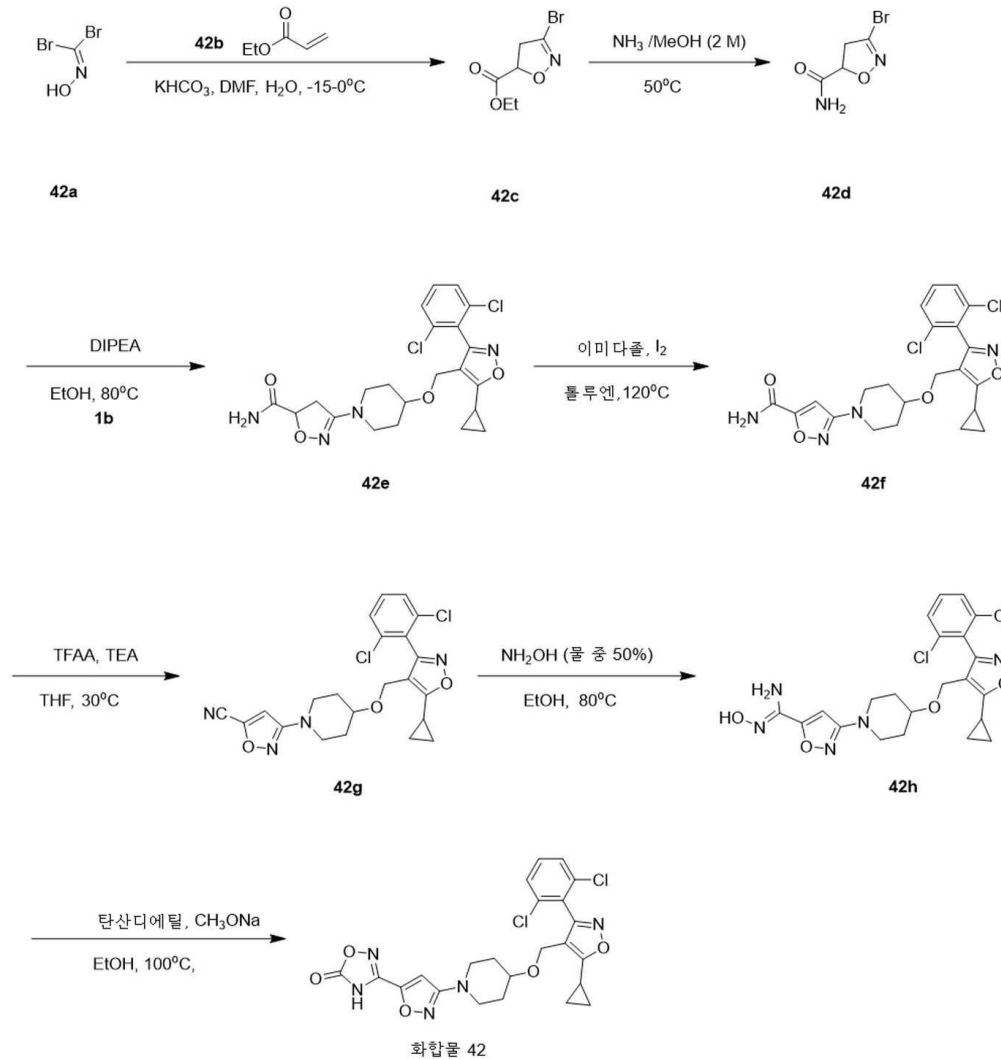
[0399] 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 41).

THF(2 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (0.5 mL) 중 41c(30 mg, 51.08  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(10d)(29.42 mg, 153.24  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (21.69 mg, 102.16  $\mu\text{mol}$ ) 및 디테르부틸(시클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철(3.33 mg, 5.11  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하고,  $\text{H}_2\text{O}$ (5 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔

류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 41을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 572.1/574.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 572.2/574.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 9.38 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (br d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.47 (br s, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.01 (br t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.77 (br d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.54 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.26 (br d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H).

[0400] 실시예 42

[0401] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0402]

[0403] 에틸 3-브로모-4,5-디하이드로이소옥사졸-5-카르복실레이트 (42c). -15°C의 DMF(3 mL) 중 하이드록시카본이미디드 디브로마이드(42a)(1 g, 4.93 mmol)의 용액에 아크릴산에틸(42b)(592.30 mg, 5.92 mmol, 643.11 uL) 및 H<sub>2</sub>O(4 mL) 중 KHCO<sub>3</sub>(987.17 mg, 9.86 mmol)을 15분에 걸쳐 첨가하였다(내부 온도가 0°C로 상승함). 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 물(5 mL) 및 MTBE(5 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 MTBE(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 42c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 222.0/224.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 221.9/223.9임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 아세톤) δ = 5.20 (br dd, J = 7.0, 11.5 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 1.27 (br t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0404] **3-브로모-4,5-디하이드로이속사졸-5-카르복스아미드 (42d)**. NH<sub>3</sub>/메탄올(15 mL, 2 M) 중 에틸 3-브로모-4,5-디하이드로이속사졸-5-카르복실레이트(42c)(960 mg, 4.32 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 42c를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 아세톤) δ = 7.35 - 6.58 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 6.4, 11.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H).

[0405] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-4,5-디하이드로이속사졸-5-카르복스아미드 (42e)**. 에탄올(15 mL) 중 3-브로모-4,5-디하이드로이속사졸-5-카르복스아미드(42d)(540 mg, 2.80 mmol) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(1.36 g, 3.36 mmol)의 혼합물에 DIPEA(1.27 g, 9.79 mmol, 1.71 mL)를 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)과 아세트산에틸(5 mL)로 희석한 다음, 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 42e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 479.1/481.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 479.1/481.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.89 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.42 (tt, J = 3.4, 7.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 2.5, 5.0 Hz, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0406] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-카르복스아미드 (42f)**. 톨루엔(6 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-4,5-디하이드로이속사졸-5-카르복스아미드(42e)(200 mg, 417.23 μmol) 및 이미다졸(85.21 mg, 1.25 mmol)의 용액에 요오드(158.84 mg, 625.84 μmol, 126.07 μL)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 용액(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 아세트산에틸)로 정제하여 42f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 477.1/479.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 477.1/479.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.15 (tt, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H).

[0407] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-카르보니트릴 (42g)**. THF(5 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-카르복스아미드(42f)(100 mg, 209.49 μmol)의 용액에 TFAA(132.00 mg, 628.48 μmol, 87.42 μL), TEA(84.79 mg, 837.98 μmol, 116.64 μL)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 42g를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 459.1/461.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 459.1/461.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.48 (tt, J = 3.4, 7.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 2H).

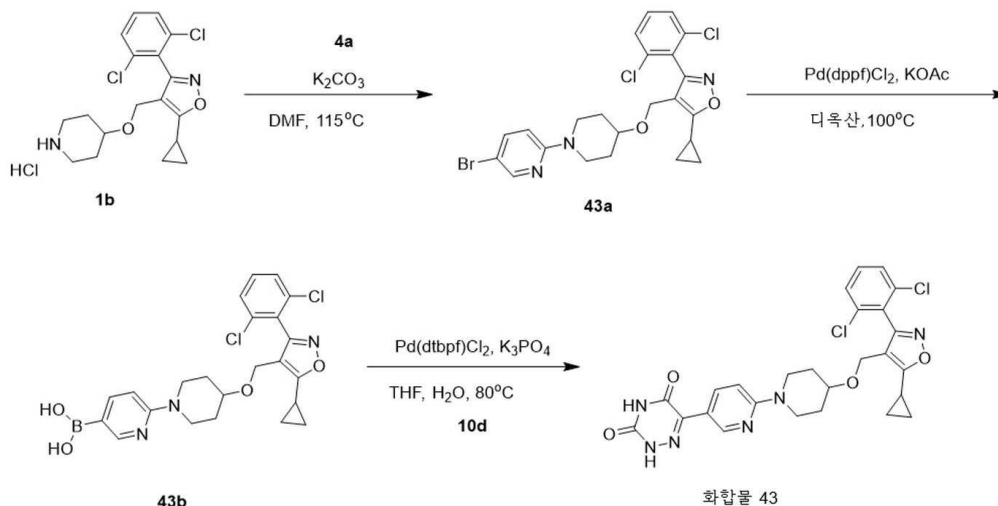
[0408] **(Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시이속사졸-5-카르복스아미드 (42h)**. 에탄올(8 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-카르보니트릴(42g)(60 mg, 130.63 μmol)의 용액에 하이드록실아민(3 mL, 물 중

50%)을 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 아세트산에틸)로 정제하여 42h를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.44 (td, J = 3.9, 7.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 3.6, 8.4, 12.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.52 (dtd, J = 3.9, 8.2, 12.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0409] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)이속사졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 42). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(4 mL) 중 (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시이속사졸-5-카르복시미드아미드(42h)(55 mg, 111.71 μmol)의 혼합물에 탄산디에틸(585.00 mg, 4.95 mmol, 0.6 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(120.69 mg, 670.25 μmol, 1.5 mL, MeOH 중 30%)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건)로 정제하여 화합물 42를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 518.1/520.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 518.1/520.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.66 (br s, 2H), 1.44 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 518.1/520.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 518.1/520.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.66 (br s, 2H), 1.44 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H).

[0410] 실시예 43

[0411] 6-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0412]

[0413] 4-(((1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (43a). DMF(4 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(200 mg, 495.38 μmol) 및 5-브로모-2-플루오로피리딘(4a)(95.90 mg, 544.92 μmol, 56.08 μL)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(205.39 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 115℃로 가열하고 N<sub>2</sub> 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL\*3)로 세척하고, 무수



Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 43a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 524.0/522.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 524.0/522.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.46 (tt, J = 3.5, 7.7 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 3.7, 8.8, 13.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.47 (dtd, J = 3.9, 8.4, 12.6 Hz, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.05 (m, 2H).

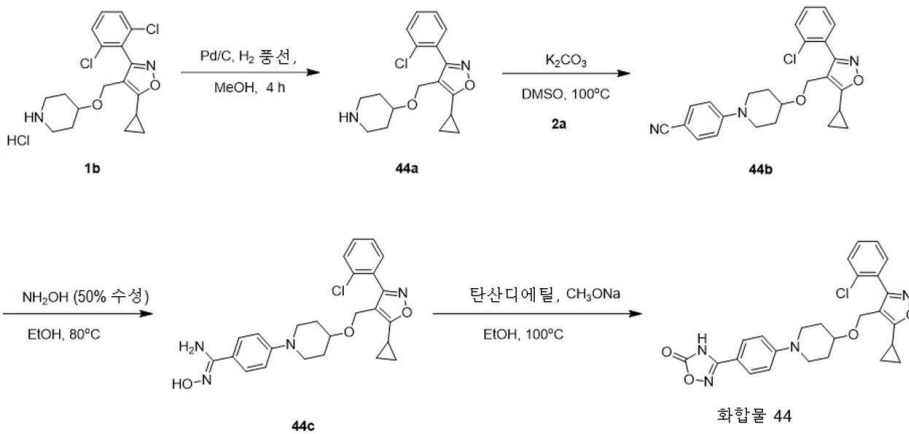
[0414] (6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)보론산 (43b). 1 4-디옥산(4 ml) 중 4-(((1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(43a)(200 mg, 382.23 umol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(194.12 mg, 764.45 umol)의 용액에 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (55.94 mg, 76.45 umol) 및 KOAc(75.02 mg, 764.45 umol)를 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 100℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 45℃로 냉각시키고, 아세트산에틸(5 mL)로 희석하였다. 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(100 mg)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 아세트산에틸(10 mL\*2)로 행구고, 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 20:1 내지 15:1)로 정제하여 43b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 488.1/490.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 488.0/490.0임. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.87 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.41 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.64 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.79 (br s, 3H), 3.52 (br s, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.27 (br s, 2H), 1.15 (br s, 2H).

[0415] 6-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 43). THF(4 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1 mL) 중 (6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)보론산(43b)(150 mg, 263.01 umol) 및 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(10d)(100.98 mg, 526.03 umol)의 용액에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(111.66 mg, 526.03 umol) 및 디터트-부틸(시클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;철(17.14 mg, 26.30 umol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 80℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(5 mL)로 희석하였다. 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하고, 이를 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하고 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 35%~55%, 8분)로 재정제하여 화합물 43을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>C1<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 555.1/557.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 555.2/557.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 9.51 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.74 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.18 - 1.06 (m, 2H).

[0416] 실시예 44

[0417] 3-(4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온





[0418]

[0419]

**3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 (44a)**. 메탄올(5 mL) 중 Pd/C(50 mg, 10% 순도)의 용액에 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(500 mg, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 H<sub>2</sub>로 3회 퍼징한 다음, H<sub>2</sub> 풍선 하에 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 메탄올(10 mL)로 행구었다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 250\*50mm\*10 um; 이동상: [물 (0.05% HCl)-ACN]; B(%): 10%-30%, 10분)로 정제하여 44a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 333.1/335.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 333.1/335.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 9.36 (br s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.89 (br s, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.76 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H)

[0420]

**4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴 (44b)**. 밀봉된 튜브에서, DMSO(2 mL) 중 3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸(44a)(100 mg, 300.46 umol) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(145.56 mg, 1.20 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(166.10 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 24시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 44b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 434.2/436.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 434.0/436.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.54 - 7.29 (m, 6H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.55 - 3.33 (m, 3H), 3.05 (ddd, J = 3.7, 8.6, 12.7 Hz, 2H), 2.14 (tt, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H)

[0421]

**(Z)-4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (44c)**. 에탄올(1 mL) 중 4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조니트릴(44b)(0.07 g, 161.32 umol)의 용액에 하이드록실아민(0.5 mL, 물 중 50%)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 15°C의 석유 에테르(5 mL)로 10분 동안 분쇄하고 여과하였다. 수집된 고형분을 진공에서 건조시켜 44c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 467.2/469.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 467.1/469.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.53 - 7.30 (m, 6H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 3H), 2.92 (ddd, J = 3.1, 9.1, 12.5 Hz, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.81 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 2H).

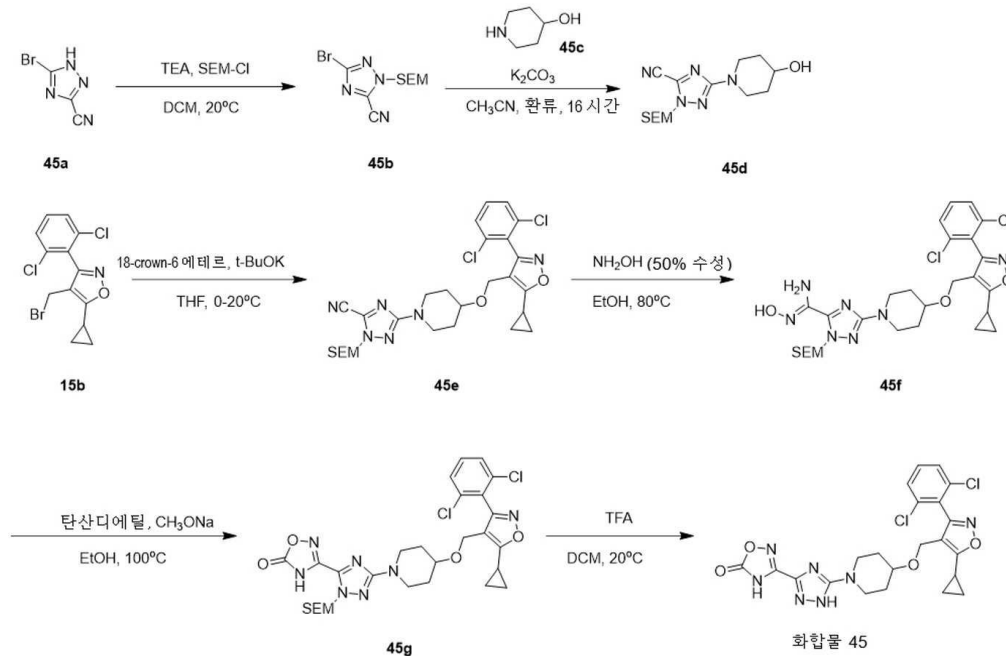
[0422]

**3-(4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 44)**. 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 (Z)-4-(4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속

사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(44c)(0.06 g, 128.49  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(910.72 mg, 7.71 mmol, 934.07  $\mu\text{L}$ ) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (138.82 mg, 770.95  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL)으로 추출하였다. 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 25%~55%, 10분)로 정제하여 화합물 44(31.90 mg, 64.03  $\mu\text{mol}$ , 49.83% 수율, 98.95% 순도)를 백색 고형분으로서 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 493.2/495.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 493.2/495.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.29 (m, 4H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.56 - 3.37 (m, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

[0423] 실시예 45

[0424] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0425]

[0426] 3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴 (45b). 디클로로메탄(40 mL) 중 5-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴(45a)(2 g, 11.56 mmol)의 용액에 TEA(1.76 g, 17.34 mmol, 2.41 mL) 및 SEM-Cl(2.02 g, 12.14 mmol, 2.15 mL)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (15 mL)에 붓고, 혼합물을 디클로로메탄(30 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 20:1)로 정제하여 45b를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 5.66 - 5.53 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 0.09 - -0.02 (m, 9H).

[0427] 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴 (45d).  $\text{CH}_3\text{CN}$ (10 mL) 중 3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴(45b)(1.36 g, 4.49 mmol) 및 피페리딘-4-올(45c)(907.29 mg, 8.97 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.86 g, 13.46 mmol)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 16시간 동안 환류시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ (15 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감

압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 3:1)로 정제하여 45d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 324.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 324.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 5.33 (s, 2H), 3.94 (dt, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.22 (ddd, J = 3.1, 9.5, 13.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.05 - 0.00 (m, 9H).

[0428] 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴 (45e). THF(20 mL) 중 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴(45d)(350 mg, 1.08 mmol) 및 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(15b)(350 mg, 1.08 mmol)의 용액에 18-CROWN-6(429.00 mg, 1.62 mmol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M 용액, 1.62 mL)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 3:1)로 정제하여 45e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 589.2/591.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 589.2/591.2임.

[0429] (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복시이미드아미드 (45f). 에탄올(10 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보니트릴(45e)(350 mg, 593.64 μmol)의 용액에 하이드록실아민(0.7 mL, 물 중 50%)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 45f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 622.2/624.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 622.3/624.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.40 (tt, J = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 2.9, 9.2, 12.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 3.1, 6.3, 9.5 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

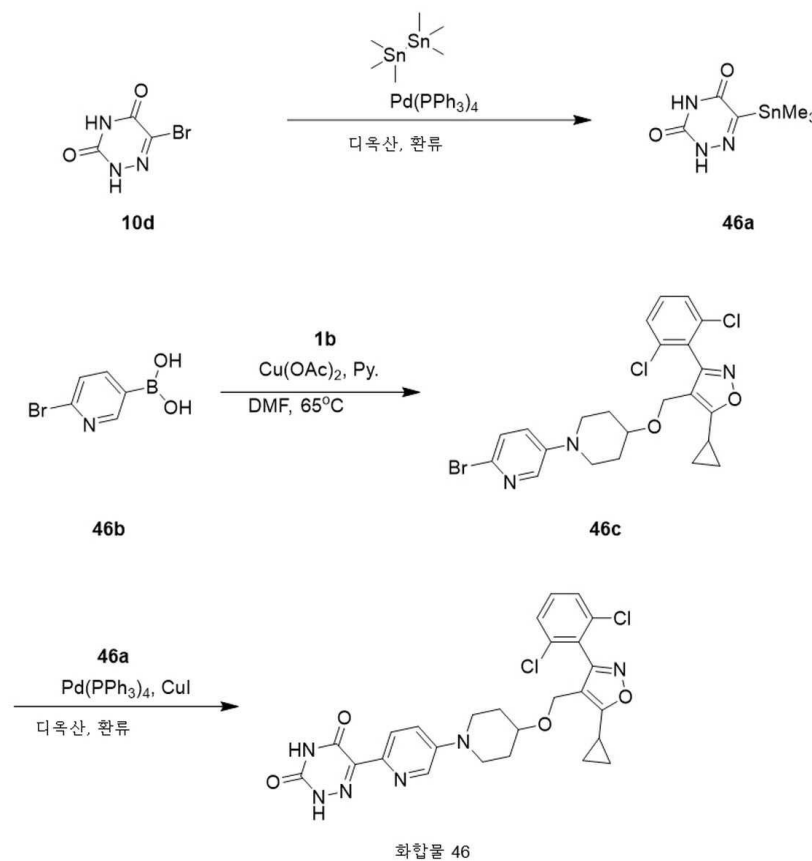
[0430] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (45g). 20℃의 밀봉된 튜브에서, 에탄올(5 mL) 중 (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복시이미드아미드(45f)(200 mg, 321.22 μmol) 용액에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 2.00 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(289.23 mg, 1.61 mmol, MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 100℃로 가열하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 45g를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 648.2/650.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 648.2/650.1 임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.87 (br s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.75 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.45 (br s, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.56 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.28 (br s, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 0.93 (br t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H).

[0431] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 45). 디클로로메탄(2 mL) 중 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-

1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온(45g)(60 mg, 92.51  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 TFA(924.00 mg, 8.10 mmol, 0.6 mL)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 45를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 518.1/520.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 518.1/520.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 12.59 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.46 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.26 (br s, 2H), 1.15 (br d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 13.21 (br s, 1H), 12.97 (br s, 1H), 7.60 (br d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (br d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.10 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.30 (br s, 2H), 1.14 (br d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H).

[0432] 실시예 46

[0433] 6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0434]

[0435] 6-(트리메틸스탄닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (46a). 1,4-디옥산(100 mL) 중 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(10d)(1 g, 5.21 mmol) 및 트리메틸(트리메틸스탄닐)스탄난(2.56 g, 7.81 mmol, 1.62 mL)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(300.97 mg, 260.46  $\mu\text{mol}$ )를 N<sub>2</sub> 하에 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 46a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{Sn}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 278.0/276.0이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 278.0/276.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 12.43 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 9H).

[0436] 4-(((1-(6-브로모피리딘-3-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (46c). DMF(15 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(500

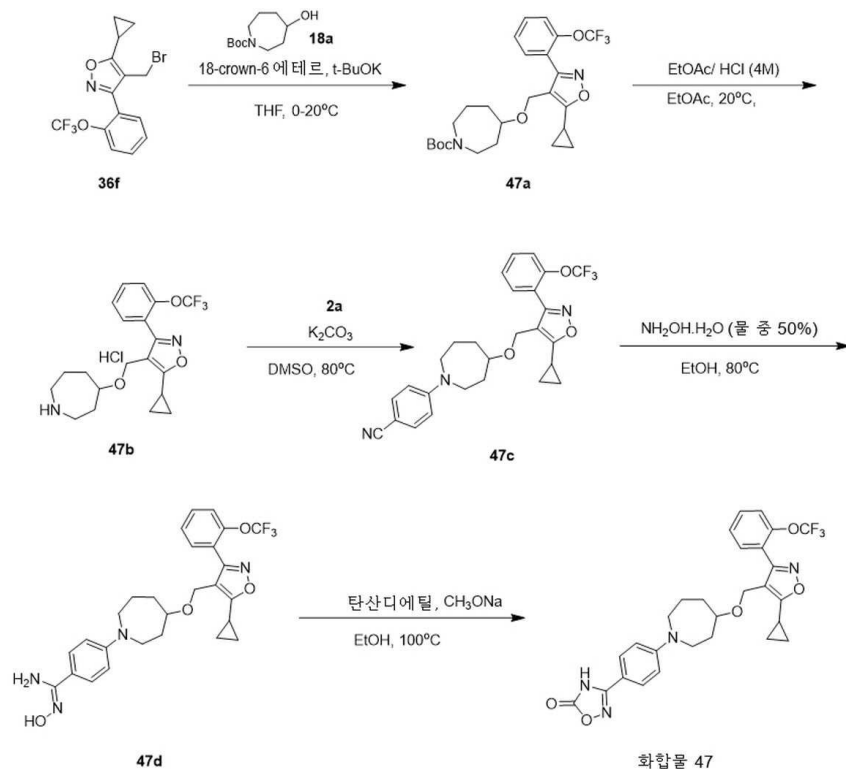
mg, 1.36 mmol) 및 (6-브로모피리딘-3-일)보론산(46b)(274.75 mg, 1.36 mmol)의 혼합물에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(296.73 mg, 1.63 mmol) 및 피리딘(215.37 mg, 2.72 mmol, 219.77 uL)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 65℃서 12시간 동안 교반하고 아세트산에틸(20 mL) 및 물(10 mL)에 부었다. 상을 분리하고, 수성 상을 물(10 mL\*2)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 20:1 내지 5:1)로 정제하여 46c를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 3.1, 8.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 3.7, 7.8, 11.9 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 3.5, 8.2, 12.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H).

[0437] 6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 46). 1,4-디옥산(5 mL) 중 4-(((1-(6-브로모피리딘-3-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(46c)(80 mg, 152.89 umol) 및 6-(트리메틸스탄닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(46a)(84.36 mg, 305.78)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(17.67 mg, 15.29 umol) 및 CuI(29.12 mg, 152.89 umol)를 N<sub>2</sub> 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건)로 정제한 다음, 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 30%-50%, 8분)로 재정제하여 화합물 46을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 555.1/557.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 555.2/557.2임; [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 553.1/555.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 553.2/555.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.73 (br s, 2H), 8.28 (br s, 1H), 7.71 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.41 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.31 (br s, 2H), 2.98 (br t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.34 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H).

[0438] 실시예 47

[0439] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온





[0440]

[0441]

터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-카르복실레이트 (47a). THF(5 mL) 중 18-CROWN-6(164.22 mg, 621.30  $\mu$ mol) 및 터트-부틸 4-하이드록시아제판-1-카르복실레이트(18a)(115.93 mg, 538.46  $\mu$ mol)의 용액에 t-BuOK(THF 중 1 M 용액, 621.30  $\mu$ L)을 0°C에서 적가하였다. 20°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36f)(150 mg, 414.20  $\mu$ mol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*1, 10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 47a를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.53 - 3.30 (m, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (br d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.49 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H).

[0442]

4-((아제판-4-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (47b). 아세트산에틸(2 mL) 중 터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-카르복실레이트(47a)(170 mg, 342.38  $\mu$ mol)의 용액에 HCl/아세트산에틸(2 mL, 4M)을 20°C에서 2시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 47b를 수득하였다.

[0443]

4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)벤조니트릴 (47c). DMSO(5 mL) 중 4-((아제판-4-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(47b)(140 mg, 323.43  $\mu$ mol) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(195.85 mg, 1.62 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(178.80 mg, 1.29 mmol)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(20 mL)로 희석하고, 염수(10 mL\*2, 5 mL\*2)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 47c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 498.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 498.2임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 3H), 3.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 2H), 1.11 - 1.06 (m, 2H).



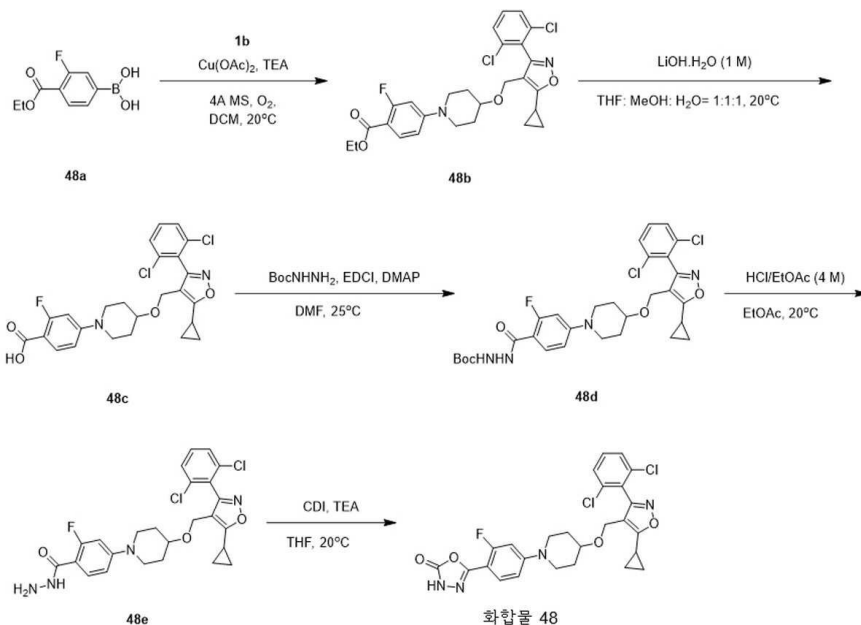
[0444] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (47d). 에탄올(6 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-

[0445] 벤조니트릴(47c)(50 mg, 100.50  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(1 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 아세트산에틸(15 mL)로 희석하고 염수(5 mL\*2)로 세척하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 정제하여 47d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 531.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 531.2임;  $^1\text{H NMR}$  (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.58 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 6.62 (br d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.35 (br t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.83 (br dd,  $J$  = 6.4, 19.3 Hz, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.25 - 1.19 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H).

[0446] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 47). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(4 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(47d)(50 mg, 94.24  $\mu\text{mol}$ ) 및 탄산디에틸(975.00 mg, 8.25 mmol, 1 mL)의 용액에  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (169.70 mg, 942.44  $\mu\text{mol}$ , 0.2 mL, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 이를 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 25%-55%, 10분)로 정제하여 화합물 47을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 557.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 557.2임;  $^1\text{H NMR}$  (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.69 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.39 (br t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.07 (m, 2H).

[0447] 실시예 48

[0448] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온



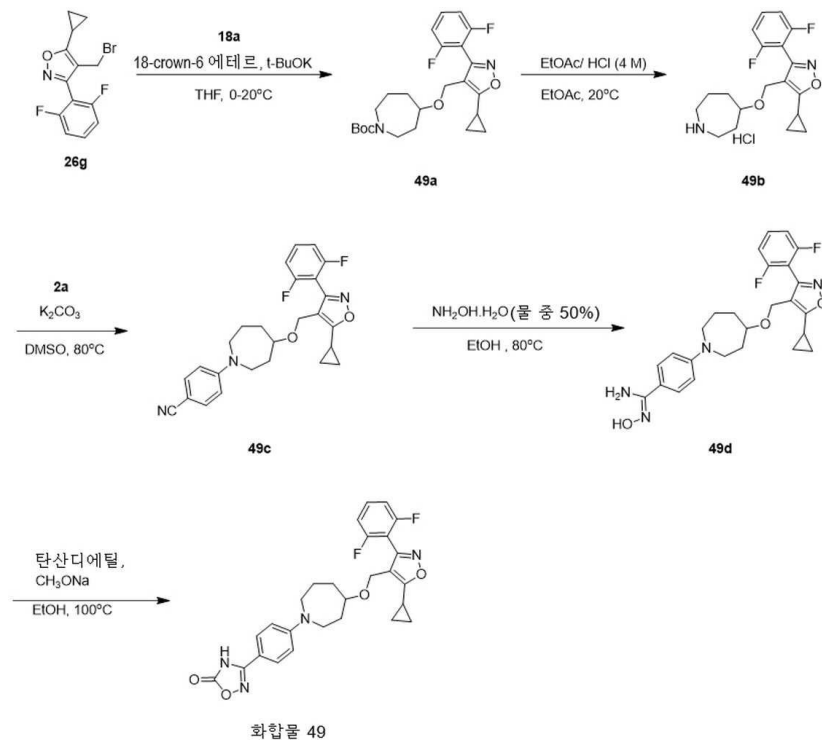
[0449]

- [0450] **에틸 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조에이트 (48b).** 디클로로메탄(20 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(300 mg, 816.84  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-(에톡시카르보닐)-3-플루오로페닐)보론산(48a)(207.79 mg, 980.21  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (148.37 mg, 816.84  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(247.97 mg, 2.45 mmol, 341.08  $\mu\text{L}$ ), 분자체 4A(150 mg)를 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을  $\text{O}_2$  풍선 하에 20°C에서 12시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 48b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 533.1/535.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 533.2/535.0임.
- [0451] **4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조산 (48c).** THF(1.5 mL), 메탄올(1.5 mL), 및  $\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL) 중 에틸 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조에이트(48b)(190 mg, 356.19  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 M, 1.58 mL)를  $\text{N}_2$  하에 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하고,  $\text{N}_2$  하에 농축시켜 대부분의 용매를 제거하였다. HCl(1 N)을 20°C의 혼합물에 첨가하여, 백색 고형분이 침전되는 동안 pH = 4~5로 조절하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공에서 건조시켜 48c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 505.1/507.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 505.2/507.0임.
- [0452] **tert-부틸 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조일)하이드라진카르복실레이트 (48d).** DMF(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조산(48c)(120 mg, 237.45  $\mu\text{mol}$ ) 및 tert-부틸 N-아미노카르바메이트(62.76 mg, 474.90  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 EDCI(59.18 mg, 308.69  $\mu\text{mol}$ ) 및 DMAP(580.18  $\mu\text{g}$ , 4.75  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 25°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 혼합물을 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 48d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 619.2/621.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 619.4/621.4임.
- [0453] **4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조하이드라지드 (48e).** 아세트산에틸(2.5 mL) 중 tert-부틸 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조일)하이드라진카르복실레이트(48d)(50 mg, 80.71  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/아세트산에틸(2.5 mL, 4 M)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 48e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 519.1/521.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 519.3/521.3임.
- [0454] **5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 48).** THF(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤조하이드라지드 염산염(48e)(45 mg, 80.96  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 CDI(26.25 mg, 161.91  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(24.58 mg, 242.87  $\mu\text{mol}$ , 33.80  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 48을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 545.1/547.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 545.2/547.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.72 (br s, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.64 (dd,  $J$  = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J$  = 2.3, 14.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (tt,  $J$  = 3.5, 7.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.76 (dt,  $J$  =

3.8, 8.5 Hz, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

[0455] 실시예 49

[0456] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0457]

[0458] **tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-카르복실레이트 (49a).** THF(5 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시아제판-1-카르복실레이트(18a)(150.78 mg, 700.36  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 18-CROWN-6(277.68 mg, 1.05 mmol) 및 t-BuOK(THF 중 1 M 용액, 1.05 mL)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. THF(5 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸(26g)(220 mg, 700.36  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 혼합물에 적가하고, 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 49a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 449.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 449.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.43 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.53 - 3.28 (m, 3H), 3.27 - 3.06 (m, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.12 (br d, J = 7.9 Hz, 2H).

[0459] **4-((아제판-4-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸 (49b).** 아세트산에틸(2 mL) 중 tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-카르복실레이트(49a)(200 mg, 445.93  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/아세트산에틸(4 mL, 4 M)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 49b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 349.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 349.1임.

[0460] **4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)벤조니트릴 (49c).** DMSO(5 mL) 중 4-((아제판-4-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸 염산염(49b)(140 mg, 363.78  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(251.38 mg, 1.82 mmol) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(220.29 mg, 1.82 mmol)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 아세

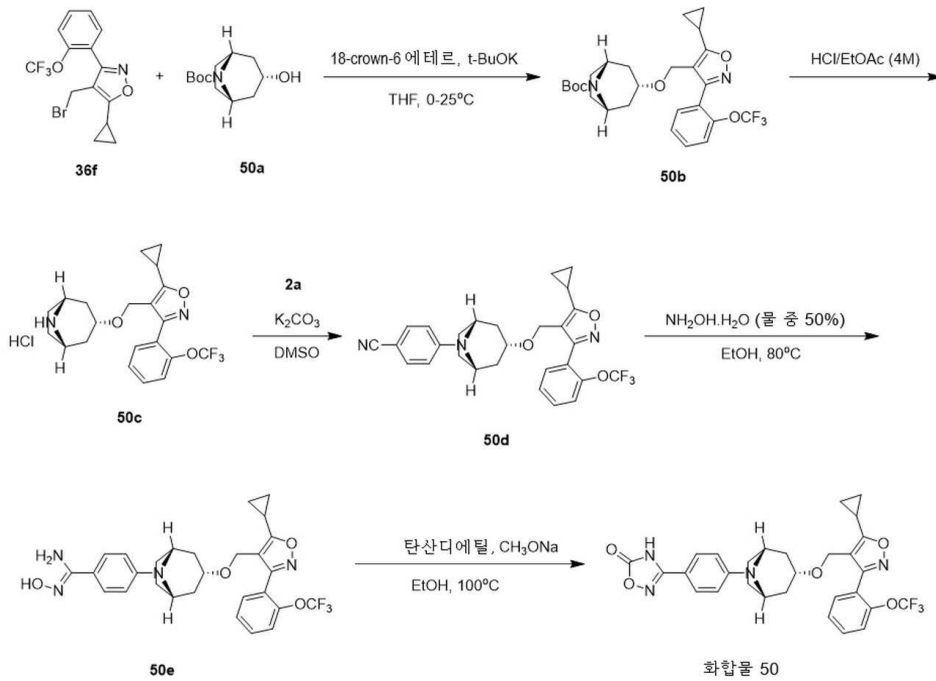
트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 49c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 450.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 450.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ =7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.59 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.10 (tt, J=5.0, 8.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.58 (m, 5H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H).

[0461] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (49d). 에탄올(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)벤조니트릴(49c)(100 mg, 222.47 μmol)의 용액에 하이드록실아민(0.5 mL, 물 중 50%)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 49d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 483.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 483.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.34 (br t, J = 4.1 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H).

[0462] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 49). 에탄올(2.5 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)아제판-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(49d)(50 mg, 103.62 μmol)의 용액에 탄산디에틸(487.50 mg, 4.13 mmol, 0.5 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(93.30 mg, 518.11 μmol, MeOH 중 30%)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 49를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 509.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 509.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 11.07 - 10.88 (m, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.46 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.81 (br d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H).

[0463] 실시예 50

[0464] 3-(4-((1R,F,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0465]

[0466]

(1R,3R,5S)-tert-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (50b). THF(5 mL) 중 (1R,3R,5S)-tert-부틸 3-하이드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(50a)(125.53 mg, 552.27  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이소옥사졸(36f)(200 mg, 552.27  $\mu\text{mol}$ ) 및 18-CROWN-6(218.96 mg, 828.41  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이 온도에서 t-BuOK(THF 중 1 M, 828.41  $\mu\text{L}$ )를 적가하였다. 생성된 혼합물을 15°C로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 50b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 509.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 509.4임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 4.29 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 4.17 - 3.95 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 4H), 1.66 (br s, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H).

[0467]

4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (50c). HCl/아세트산에틸(4 M, 6.00 mL) 중 (1R,3R,5S)-tert-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(50b)(180 mg, 353.96  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 50c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 409.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 409.1임.

[0468]

4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조니트릴 (50d). 밀봉된 튜브에서, DMSO(3 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(50c)(150 mg, 337.17  $\mu\text{mol}$ , HCl)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (279.60 mg, 2.02 mmol) 및 4-플루오로벤조니트릴(2a)(204.18 mg, 1.69 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C로 가열하고 26시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(8 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL\*3)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 50d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 510.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 510.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.60 - 7.48 (m, 2H),



7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.44 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.60 (br d,  $J = 14.9$  Hz, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 2H).

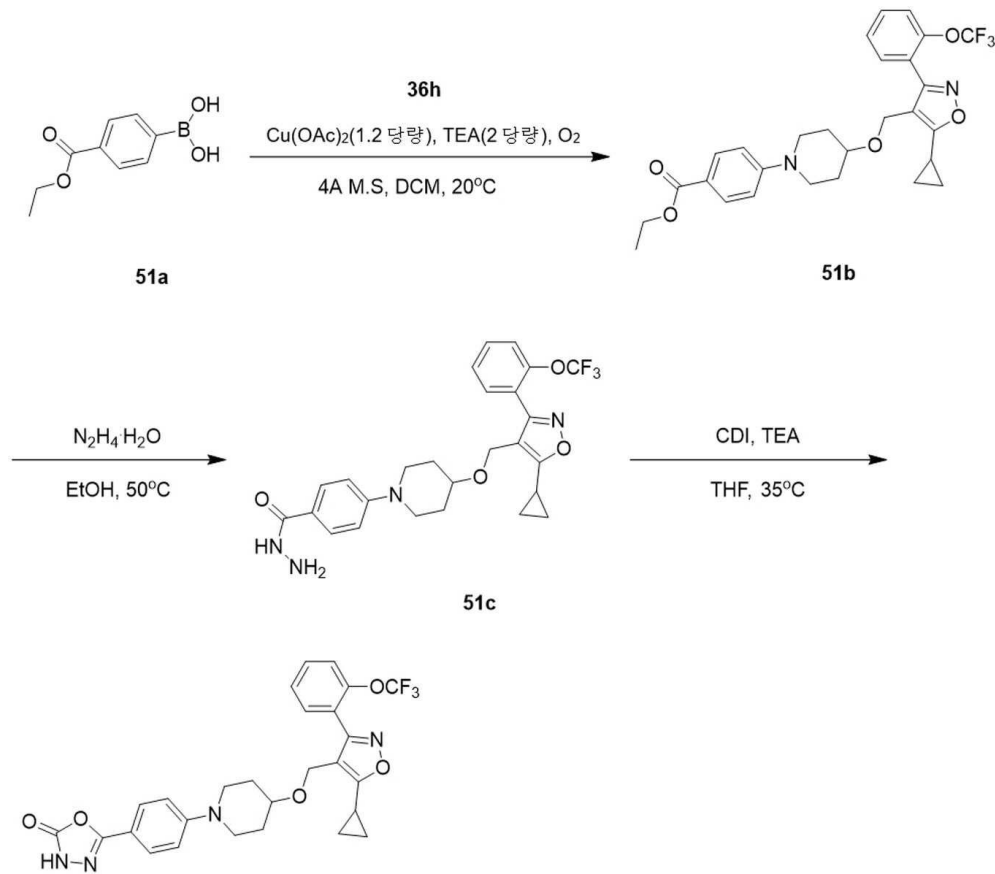
[0469] (Z)-4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (50e). 에탄올(1 mL) 중 4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조니트릴(50 d)(110 mg, 215.89  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(0.5 mL, 물 중 50%)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 50e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 543.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 543.4임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.60 - 7.44$  (m, 4H), 7.39 (br t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.69 (br d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.41 (br d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 6H), 1.54 (br d,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

[0470] 3-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 50). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(2 mL) 중 (Z)-4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(50e)(75 mg, 138.24  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(979.80 mg, 8.29 mmol, 1.00 mL) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (56.44 mg, 829.42  $\mu\text{mol}$ , 30%)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 35%~65%, 10분)로 정제하여 화합물 50(30 mg, 52.57  $\mu\text{mol}$ , 38.03% 수율, 99.626% 순도)을 백색 고형분으로서 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 569.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 569.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.51 - 7.48$  (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.14 (br s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.12 (tt,  $J = 5.1, 8.5$  Hz, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 6H), 1.61 (br d,  $J = 14.6$  Hz, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H).

[0471] 실시예 51

[0472] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온





화합물 51

[0473]

[0474]

**에틸 4-(4-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조에이트 (51b).** 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로프로필-4-(4-(피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36h)(75 mg, 196.14  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-(에톡시카르보닐)페닐)보론산(51a)(76.10 mg, 392.28  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cu(OAc)}_2$ (42.75 mg, 235.37  $\mu\text{mol}$ ), 4A M.S.(20 mg), TEA(39.70 mg, 392.28  $\mu\text{mol}$ , 54.60  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고  $\text{O}_2$ 로 여러 번 퍼징한 다음,  $\text{O}_2$  풍선 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄(20 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 51b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 531.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 531.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.33 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 3H), 3.03 (ddd,  $J$  = 3.3, 9.1, 12.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.53 (br d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H).

[0475]

**4-(4-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조하이드라지드 (51c).** 에탄올(5 mL) 중 에틸 4-(4-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조에이트(51b)(50 mg, 94.24  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드라진 수화물(3.09 g, 61.73 mmol, 3 mL)을 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 튜브에 넣고 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 미정제 51c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 517.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 517.2임.

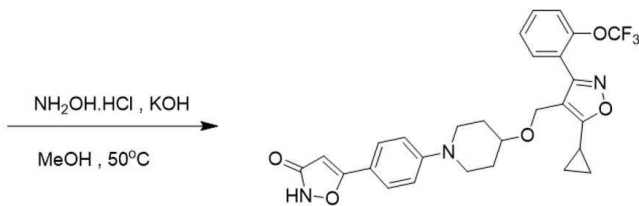
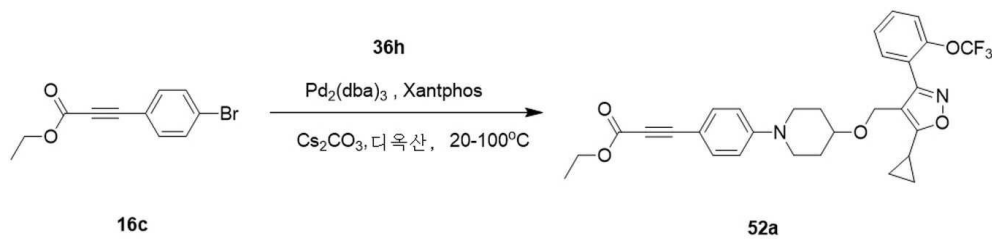
[0476]

**5-(4-(4-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 51).** THF(10 mL) 중 4-(4-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이

속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤조하이드라지드(51c)(50 mg, 96.80  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 CDI(47.09 mg, 290.41  $\mu\text{mol}$ ), TEA(39.18 mg, 387.21  $\mu\text{mol}$ , 53.90  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 35°C에서 8시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 40%-70%, 10분)로 정제하여 화합물 51을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 543.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 543.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.49 (br s, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J$  = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 3H), 3.04 (ddd,  $J$  = 3.4, 9.0, 12.7 Hz, 2H), 2.15 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

[0477] 실시예 52

[0478] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온



화합물 52

[0479]

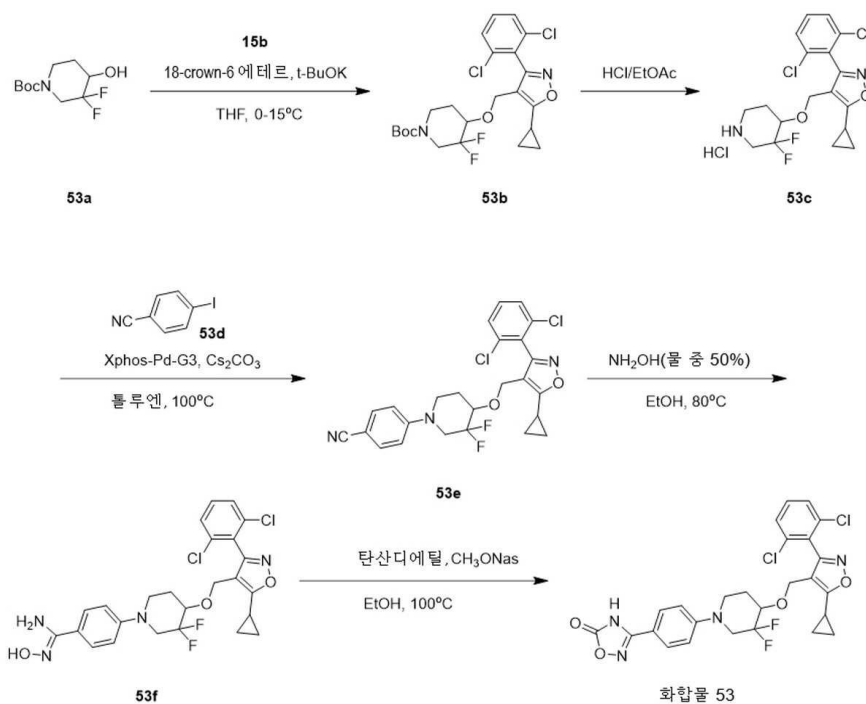
[0480] 에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트 (52a). 1,4-디옥산(10 mL) 중 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(36h)(190 mg, 453.64  $\mu\text{mol}$ ) 및 에틸 3-(4-브로모페닐)프로피올레이트(16c)(229.62 mg, 907.27  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (591.22 mg, 1.81 mmol), Xantphos(52.50 mg, 90.73  $\mu\text{mol}$ ), 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41.54 mg, 45.36  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고,  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고,  $\text{N}_2$  분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 디칼로로메탄(20 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 52a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 555.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  555.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.78 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.01 (ddd,  $J$  = 3.4, 8.9, 12.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H).

[0481] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-

**3(2H)-온 (화합물 52).** 메탄올(6 mL) 중 에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트(52a)(90 mg, 162.29  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 하이드록실아민; 염산염(112.78 mg, 1.62 mmol) 및 KOH(163.91 mg, 2.92 mmol)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 25%~55%, 10분)로 정제하여 화합물 52을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 542.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 542.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.58 (br d,  $J$  = 7.9 Hz, 3H), 7.51 (br t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.88 (br d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.46 (br d,  $J$  = 4.2 Hz, 3H), 2.99 (br t,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.59 (br d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H).

[0482] 실시예 53

[0483] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0484]

[0485] **터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (53b).** THF(5 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(15b)(200 mg, 576.31  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 터트-부틸 3,3-디플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(53a)(136.73 mg, 576.31  $\mu\text{mol}$ ) 및 18-CROWN-6(228.49 mg, 864.47  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 t-BuOK(1 M, 864.47  $\mu\text{L}$ )를 적가하였다. 적가 후, 반응 혼합물을 15°C로 가온시키고, 4시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 53b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 503.1/505.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 503.1/505.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.58 (br d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.32 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.68 (br d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H).

[0486] 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염 (53c). HCl/아세트산에틸(5 mL, 4 M) 중 터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(53b)(190 mg, 377.46  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 53c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 403.1/405.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 403.0/405.0임.

[0487] 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴 (53e). 톨루엔(2 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염(53c)(100 mg, 247.99  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-요오드벤조니트릴(53d)(85.19 mg, 371.98  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 Xphos-Pd-G3(20.99 mg, 24.80  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (161.60 mg, 495.97  $\mu\text{mol}$ )을  $\text{N}_2$  하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기 하고  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고 100°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 45°C로 냉각시키고, 아세트 산에틸(10 mL)로 희석하고, 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 필터 케이크를 아세트산에틸(10 mL)로 행구고, 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 53e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 504.1/506.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 504.3/506.3임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.34 (dq,  $J$  = 2.8, 13.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 2H).

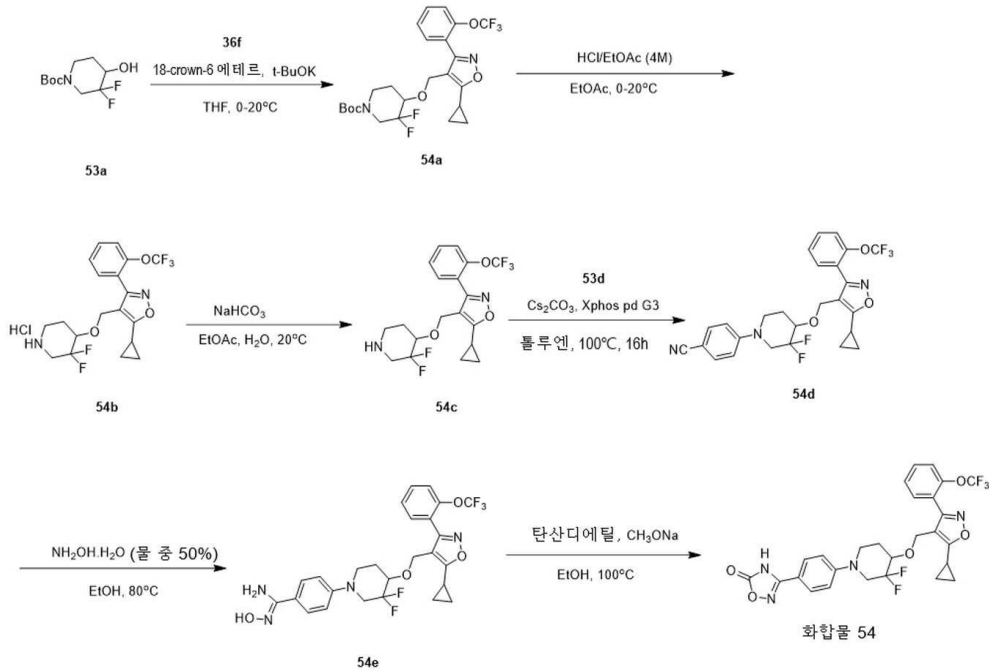
[0488] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (53f). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴(53e)(40 mg, 79.31  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이 드록실아민(0.5 mL, 50% 용액)을 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 4시간 동안 교반하고, 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 53e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 537.1/539.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 537.0/538.9임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.79 (br s, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.30 (br d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.22 (br s, 1H), 3.06 (br t,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.74 (br s, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 1.15 (br dd,  $J$  = 2.6, 8.2 Hz, 2H).

[0489] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 53).

[0490] 밀봉된 튜브에서, 에탄올(0.3 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(53f)(40 mg, 74.43  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸 (527.58 mg, 4.47 mmol, 541.11  $\mu\text{L}$ ) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (101.31 mg, 446.61  $\mu\text{mol}$ , 30% 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 30%~60%, 10분)로 정제하여 화합물 53을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 563.1/565.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 563.1/565.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.63 (br d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.91 (br d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 3.14 (br t,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.22 - 1.08 (m, 2H).

[0491] 실시예 54

[0492] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0493]

[0494] **tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (54a)**. THF(20 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (53a)(255.49 mg, 1.08 mmol)의 용액에 18-crown-6(328.45 mg, 1.24 mmol), t-BuOK(1 M, 1.24 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36f)(300 mg, 828.41 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(35 mL) 및 아세트산에틸(55 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(25 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(40 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼; 용리액: 0~20% 아세트산에틸/석유 에테르; 구배 속도: 150 mL/분)로 정제하여 54a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 519.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 519.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.63 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0495] **5-시클로프로필-4-((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (54b)**. 아세트산에틸(2 mL) 중 tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(54a)(420 mg, 810.07 μmol)의 용액에 HCl/아세트산에틸(16 mL, 4M)을 20°C에서 2시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 54b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 419.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 419.1임.

[0496] **5-시클로프로필-4-((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (54c)**. 아세트산에틸(12 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1.5 mL) 중 5-시클로프로필-4-((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(54b)(300 mg, 659.60 μmol)의 용액에 NaHCO<sub>3</sub>(443.31 mg, 5.28 mmol, 205.23 μL)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분리하고,



유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 54c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 419.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 419.1임.

[0497]

**4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴 (54d)**. 톨루엔(10 mL) 중 5-시클로프로필-4-((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(54c)(100 mg, 239.03 umol) 및 4-요오드벤조니트릴(53d)(82.11 mg, 358.55 umol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(155.76 mg, 478.06 umol) 및 Xphos-Pd-G3(20.23 mg, 23.90 umol)을 20℃에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 N<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하고, N<sub>2</sub> 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:0 내지 0:1)로 정제하여 54d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 520.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 520.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.28 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.12 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 3.8, 9.9, 13.7 Hz, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 2H).

[0498]

**(Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (54e)**. 에탄올(6 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴(54d)(60 mg, 115.50 umol)의 용액에 하이드록실아민(22.89 mg, 346.51 umol, 3 mL, 물 중 50%)을 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)과 아세트산에틸(5 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 54e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 553.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 553.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.79 (br s, 2H), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.72 (br dd, J = 3.9, 9.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H)

[0499]

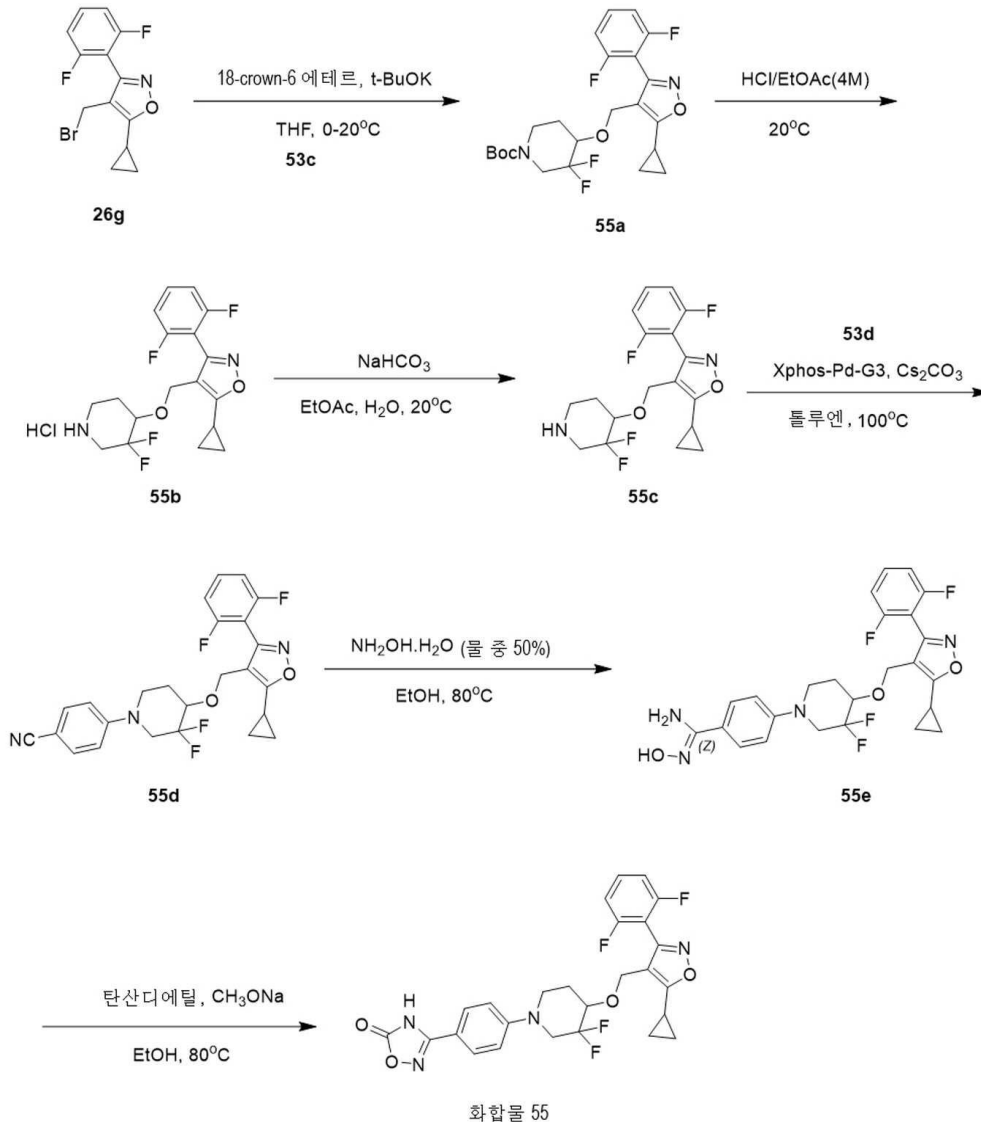
**3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 54)**. 에탄올(6 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(54e) (60 mg, 108.60 umol)의 혼합물에 탄산디에틸(1.95 g, 16.51 mmol, 2 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(195.55 mg, 1.09 mmol, 0.6 mL, MeOH 중 30%)를 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)과 아세트산에틸(5 mL)로 희석한 다음, 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5um; 이동상: [물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 25%~60%, 10분)로 정제하여 화합물 54를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 579.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 579.3임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.33 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.13 (tt, J = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 1.89 (ddd, J = 3.7, 9.7, 13.5 Hz, 1H), 1.72 (br dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1H), 1.28 -



1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H).

[0500] 실시예 55

[0501] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0502]

[0503] **터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (55a)**. THF(10 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸(26g)(219.02 mg, 923.20  $\mu\text{mol}$ ) 및 터트-부틸 3,3-디플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(53c)(290 mg, 923.20  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 18-CROWN-6(366.03 mg, 1.38 mmol) 및 K-BuOK(THF 중 1 M, 1.38 mL)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 55a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 471.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 415.3임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.44 (tt, J = 6.4, 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 4.63 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 (br d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.24 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.12 (tt, J=5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

[0504] **5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (55b)**. 아세트

산에틸(5 mL) 중 *tert*-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(55a)(230 mg, 488.89  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/아세트산에틸(5.00 mL, 4 M)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 55b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 371.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 371.1임.

[0505] 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (55c). 아세트산에틸(5 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염(55b)(240 mg, 589.97  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{NaHCO}_3$ (247.82 mg, 2.95 mmol, 114.73  $\mu\text{L}$ )을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 55c를 수득하였다.

[0506] 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴(55d). 톨루엔(4 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(55c)(80 mg, 216.02  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-요오드벤조니트릴(53d)(74.21 mg, 324.03  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);디시클로헥실-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판;메탄설포네이트(18.28 mg, 21.60  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (140.77 mg, 432.03  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하고,  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 55d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 472.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 472.2임.

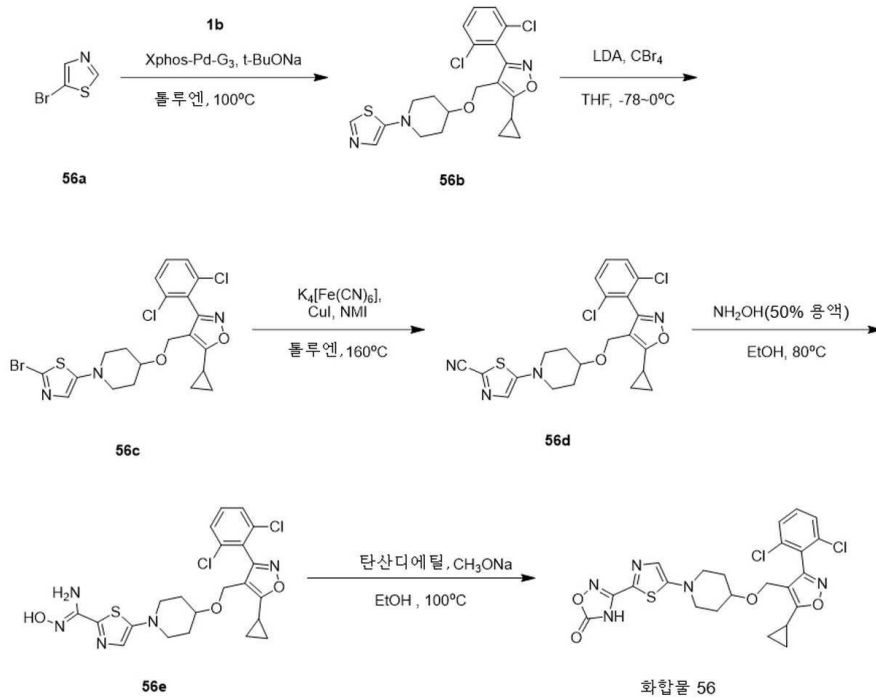
[0507] (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (55e). 에탄올(5 mL) 중 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-

[0508] 1-일)벤조니트릴(55d)(50 mg, 106.06  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(7.01 mg, 106.06  $\mu\text{mol}$ , 0.5 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물에 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 55e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 505.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 505.2임.

[0509] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 55). 밀봉 튜브에서, 에탄올(4 mL) 중 (Z)-4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(55e)(40 mg, 79.29  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(468.33 mg, 3.96 mmol, 480.34  $\mu\text{L}$ ) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (71.39 mg, 396.45  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 100°C로 가열하고, 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 55를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 531.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 531.3임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.03 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (br d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.69 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.87 (br d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 1.71 (br dd,  $J$  = 4.8, 9.9 Hz, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H).

[0510] 실시예 56

[0511] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0512]

[0513]

**5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(티아졸-5-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (56b).** 톨루엔 (10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(1 g, 2.48 mmol) 및 5-브로모티아졸(56a)(487.52 mg, 2.97 mmol)의 용액에 Xphos-Pd-G3(419.31 mg, 495.38 μmol) 및 t-BuONa(714.12 mg, 7.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 생성된 혼합물을 100°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 45°C로 냉각시키고, 아세트산에틸(10 mL)로 희석하였다. 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(200 mg)을 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 아세트산에틸(10 mL\*3)로 헹구었다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 56b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 450.1/452.1가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 450.0/452.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.18 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.44 (td, J = 3.7, 7.3 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 3.7, 7.6, 11.7 Hz, 2H), 2.88 (ddd, J = 3.7, 7.9, 11.9 Hz, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 2H).

[0514]

**4-(((1-(2-브로모티아졸-5-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (56c).** THF(2 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(티아졸-5-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (56b)(300 mg, 666.10 μmol)의 용액에 LDA(2 M, 499.58 μL)를 -78°C에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, THF(2 mL)에 용해시킨 CBr<sub>4</sub>(242.99 mg, 732.71 μmol)를 이 온도에서 적가하고, 호냉부물을 0°C에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(5 mL)으로 쿨링시키고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 56c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 530.0/528.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 530.0/528.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.44 (td, J = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 3.00 (tdd, J = 3.9, 7.8, 11.7 Hz, 2H), 2.82 (ddd, J = 3.9, 7.6, 12.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.77 (tdd, J = 3.7, 8.3, 12.7 Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H).

[0515]

**5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티아졸-2-카르보니트릴**

(56d). 밀봉된 튜브에서, 톨루엔(3 mL) 중 4-(((1-(2-브로모티아졸-5-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(56c)(200 mg, 377.87  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (55.67 mg, 151.15  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CuI}$ (21.59 mg, 113.36  $\mu\text{mol}$ ), 및 1-메틸이미다졸(62.05 mg, 755.75  $\mu\text{mol}$ , 60.24  $\mu\text{L}$ )을 첨가한 다음, N<sub>2</sub>로 1분 동안 버블링하였다. 생성된 혼합물을 160°C로 가열하고, 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:2)로 정제하여 56d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 475.1/477.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 475.0/477.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H).

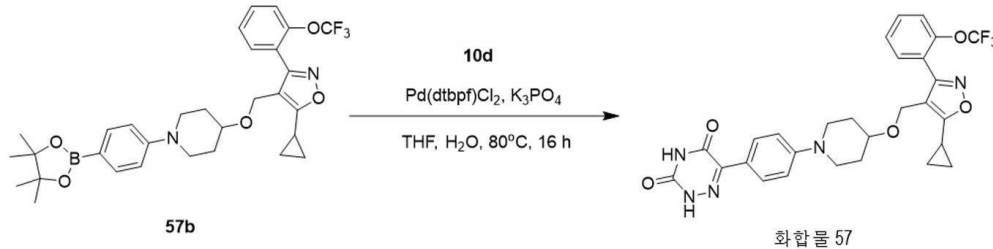
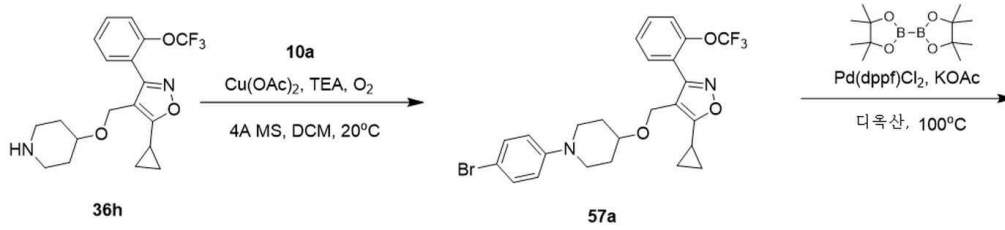
[0516] (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티아졸-2-카르복스이미드아미드 (56e). 에탄올(0.5 mL) 중 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티아졸-2-카르보닐(56d) (40 mg, 84.14  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(0.2 mL, 물 중 50%)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 56e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 508.1/510.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 508.0/510.0임.

[0517] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 56).

[0518] 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 (Z)-5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시티아졸-2-카르복스이미드아미드(56e)(25 mg, 49.17  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(348.52 mg, 2.95 mmol, 357.46  $\mu\text{L}$ ) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (15.94 mg, 295.03  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL\*4)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(TFA 조건; 컬럼: Nano-micro Kromasil C18 100\*40mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 25%~57%, 8분)로 정제하고, 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 재정제하여 화합물 56을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 534.1/536.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 534.2/536.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.51 - 7.32 (m, 3H), 7.09 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.63 (br s, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 3.15 (br d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 2.17 (br s, 1H), 1.85 (br s, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.33 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H).

[0519] 실시예 57

[0520] 6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0521]

[0522]

**4-(((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (57a).** 디클로로메탄(4 mL) 중 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36h)(80 mg, 209.22  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 (4-브로모페닐)보론산(10a)(63.02 mg, 313.83  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (45.60 mg, 251.06  $\mu\text{mol}$ ), TEA(42.34 mg, 418.44  $\mu\text{mol}$ , 58.24  $\mu\text{L}$ ), 및 분자체 4A(20 mg)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을  $\text{O}_2$  풍선 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 아세트산에틸(30 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 57a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 537.0이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 537.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.58 (dd,  $J$  = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.42 (tt,  $J$  = 3.9, 8.1 Hz, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 2.84 (ddd,  $J$  = 3.2, 9.2, 12.3Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.84 (br dd,  $J$  = 3.0, 15.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

[0523]

**5-시클로프로필-4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (57b).** 1,4-디옥산(5 mL) 중 4-(((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(57a)(90 mg, 167.48  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(127.59 mg, 502.45  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12.25 mg, 16.75  $\mu\text{mol}$ ), 및 KOAc(32.87 mg, 334.97  $\mu\text{mol}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고,  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고, 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(30 mL)로 희석하고, 여과하고, 여액을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 57b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 585.3/586.3이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 585.0/586.1임.

[0524]

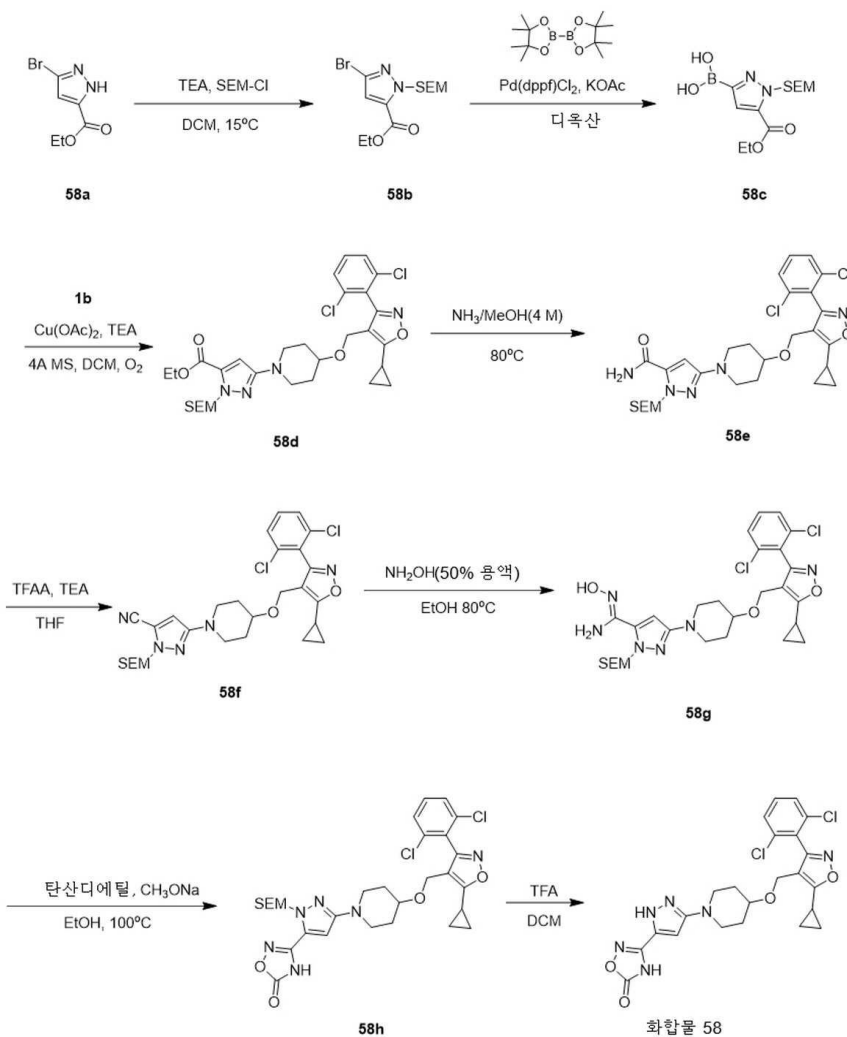
**6-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 57).** THF (3.2 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (0.8 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(57b)(45 mg, 77.00  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2,4H)-디온(10d)(44.34 mg, 230.99  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 디터트-부틸 (시클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철(5.02 mg, 7.70  $\mu\text{mol}$ ) 및  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (32.69 mg, 154.00  $\mu\text{mol}$ , 2당량)를 20°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고,  $\text{N}_2$ 로 3회 퍼징하고, 80°C로 가열하고,  $\text{N}_2$  분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(10



mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Nano-micro Kromasil C18 100\*40mm 10um; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]:B(%): 25%-55%, 8분)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 57을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 570.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 570.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 10.08 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.05 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 - 3.80 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.12 (br t, J = 8.3 Hz, 3H), 1.79 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H).

[0525] 실시예 58

[0526] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0527]

[0528] **에틸 3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (58b)**. 디클로로메탄(20 mL) 중 에틸 3-브로모-1H-피라졸-5-카르복실레이트(58a)(0.88 g, 4.02 mmol)의 용액에 TEA(609.81 mg, 6.03 mmol, 838.80 uL) 및 SEM-Cl(703.31 mg, 4.22 mmol, 746.61 uL)을 15°C에서 적가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 10:1)로 정제하여 58b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 351.1/349.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 291.2/293.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.64 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.74 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (t, 2H), 1.75 (t, J =



7.2 Hz, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 0.35 (s, 9H).

[0529] **(5-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)보론산 (58c)**. 1,4-디옥산(20 mL) 중 에틸 3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(58b)(900 mg, 2.58 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(3.27 g, 12.88 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(377.07 mg, 515.32 μmol) 및 KOAc(505.74 mg, 5.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 100℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(5 mL)로 희석하고, 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(500 mg)을 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 아세트산에틸(5 mL\*3)로 행구었다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건, 컬럼: Phenomenex Luna C18 250mm\*100mm\*15μm; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN];B(%): 35%~65%, 20분)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 58c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 315.2/314.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 315.3/314.3임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.30 (s, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 3H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.10 - -0.19 (m, 9H).

[0530] **에틸 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (58d)**. 디클로로메탄(5 mL) 중 (5-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)보론산(58c)(200 mg, 636.50 μmol) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(268.83 mg, 731.98 μmol)의 혼합물에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(115.61 mg, 636.50 μmol), TEA(128.81 mg, 1.27 mmol, 177.19 μL), 및 분자체 4A(30 mg)를 15℃에서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 탈기하고, O<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 25℃로 가온시키고, O<sub>2</sub> 풍선 하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 행구었다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1)로 정제하여 58d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 635.2/637.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 635.2/637.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 2.84 (br t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 1.13 (br dd, J = 2.7, 8.3 Hz, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

[0531] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드 (58e)**. 밀봉된 튜브에서, NH<sub>3</sub>/메탄올(8 mL, 4 M) 중 에틸 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(58d)(100 mg, 157.32 μmol)의 용액을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 58e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 606.2/608.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 606.2/608.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.29 (m, 3H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.51 (br dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.86 (m, 2H), 0.06 - -0.07 (m, 9H).

[0532] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르보나이트릴 (58f)**. THF(1 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드(58e)(40 mg, 65.94 μmol)의 용액에 TEA(40.03 mg, 395.64 μmol, 55.07 μL)를 0℃에서 첨가한 다음, TFAA(41.55 mg, 197.82 μmol, 27.52 μL)를 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(5 mL)으로 퀀칭시키고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산

에틸 = 2:1)로 정제하여 58f를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{28}H_{35}Cl_2N_5O_3Si$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 588.2/590.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 588.1/590.2임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 3H), 2.88 (ddd,  $J$  = 3.4, 9.0, 12.5 Hz, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0533] (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스이미드아미드 (58g). 에탄올(1 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르보노이트릴(58f)(50 mg, 84.95  $\mu$ mol)의 용액에 하이드록실아민(0.5 mL, 물 중 50%)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $SiO_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 58g를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{28}H_{38}Cl_2N_6O_4Si$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 621.2/623.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 621.2/623.2임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

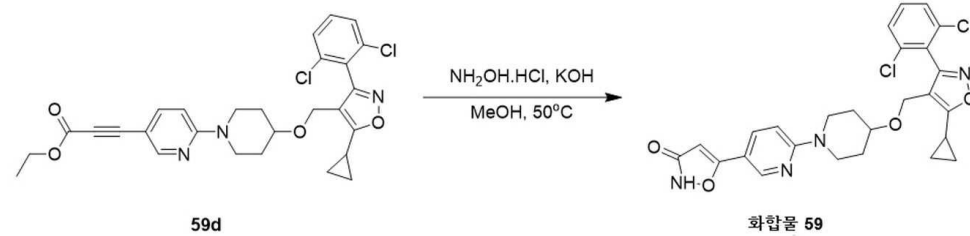
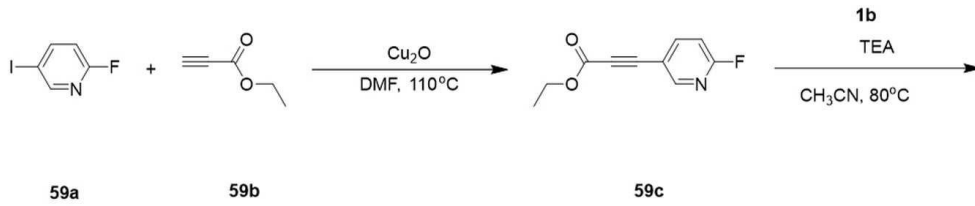
[0534] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (58h). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(1 mL) 중 (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-카르복스이미드아미드(58g)(45 mg, 72.39  $\mu$ mol) 용액에  $CH_3ONa$ (78.21 mg, 434.34  $\mu$ mol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(513.09 mg, 4.34 mmol, 526.25  $\mu$ L)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(5 mL)로 희석하고 30 mL(10 mL\*3)의 아세트산에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $SiO_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 58h를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{29}H_{36}Cl_2N_6O_5Si$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 647.2/649.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, /647.2/649.2임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.46 - 3.29 (m, 3H), 2.87 (br t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 1.03 - 0.90 (m, 2H), 0.10 -0.04 (m, 9H).

[0535] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 58). 디클로로메탄(0.2 mL) 중 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온(58h)(8 mg, 12.35  $\mu$ mol)의 용액에 TFA(0.1 mL)를 첨가하고 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건, 컬럼: Phenomenex luna C18 80\*40mm\*3 $\mu$ m; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN];B(%): 40%-60%, 12분)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 58을 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 517.1/519.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 517.1/519.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 13.40 (br s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.49 (td,  $J$  = 3.4, 6.5 Hz, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (ddd,  $J$  = 3.9, 7.1, 11.5 Hz, 2H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.65 (br dd,  $J$  = 6.8, 10.8 Hz, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H).

[0536] 실시예 59

[0537] 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)이속사졸-

3(2H)-온



[0538]

[0539]

**에틸 3-(6-플루오로피리딘-3-일)프로피올레이트 (59c)**. DMF(3 mL) 중 2-플루오로-5-요오드피리딘(59a)(0.3 g, 1.35 mmol) 및 에틸 프로피올레이트(59b)(395.94 mg, 4.04 mmol, 395.94 uL)의 용액에, N<sub>2</sub> 하에 Cu<sub>2</sub>O(19.25 mg, 134.54 umol, 13.75 uL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 110°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 59c를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 2.4, 7.3, 8.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.9, 8.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0540]

**에틸 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로피올레이트 (59d)**. CH<sub>3</sub>CN(1 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(209.00 mg, 517.67 umol)의 용액에 TEA(104.77 mg, 1.04 mmol, 144.11 uL) 및 에틸 3-(6-플루오로피리딘-3-일)프로피올레이트(59c)(100 mg, 517.67 umol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하고 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 59d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 540.1/542.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 540.2/542.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.51 (tt, J = 3.7, 7.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.15 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H).

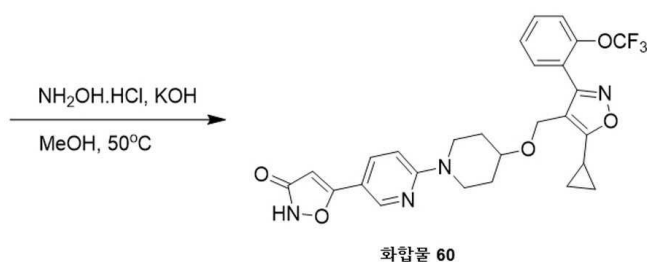
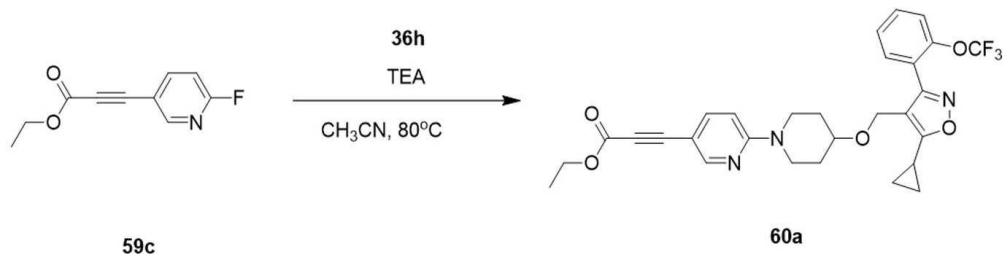
[0541]

**5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온 (화합물 59)**. 메탄올(2 mL) 중 에틸 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로피올레이트(59d)(130 mg, 240.55 umol)의 용액에 하이드록실아민 염산염(167.16 mg, 2.41 mmol) 및 KOH(242.93 mg, 4.33 mmol)를 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고 18시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 59를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 527.1/529.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 527.2/529.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.51 (td,

$J = 3.9, 7.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $3.40 - 3.24 \text{ (m, 2H)}$ ,  $2.16 \text{ (tt, } J = 5.1, 8.4 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $1.83 - 1.66 \text{ (m, 2H)}$ ,  $1.50 \text{ (dtd, } J = 3.9, 8.2, 12.5 \text{ Hz, 2H)}$ ,  $1.32 - 1.24 \text{ (m, 2H)}$ ,  $1.19 - 1.08 \text{ (m, 2H)}$ .

[0542] 실시예 60

[0543] 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온



[0544]

[0545] 에틸 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로피올레이트 (60a). 아세트니트릴(1 mL) 중 에틸 3-(6-플루오로피리딘-3-일)프로피올레이트(59c)(50 mg, 258.83  $\mu\text{mol}$ ) 및 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36h)(98.97 mg, 258.83  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 TEA(52.38 mg, 517.67  $\mu\text{mol}$ , 72.05  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 60a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$

( $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 556.2/557.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 556.1, 557.1임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 8.37 \text{ (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $7.62 - 7.54 \text{ (m, 2H)}$ ,  $7.53 - 7.47 \text{ (m, 1H)}$ ,  $7.43 - 7.35 \text{ (m, 2H)}$ ,  $6.55 \text{ (d, } J = 8.8 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $4.41 \text{ (s, 2H)}$ ,  $4.29 \text{ (q, } J = 7.3 \text{ Hz, 2H)}$ ,  $3.87 - 3.76 \text{ (m, 2H)}$ ,  $3.53 \text{ (tt, } J = 3.7, 7.6 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $3.36 - 3.26 \text{ (m, 2H)}$ ,  $2.14 \text{ (tt, } J = 5.3, 8.4 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $1.83 - 1.72 \text{ (m, 2H)}$ ,  $1.55 - 1.45 \text{ (m, 2H)}$ ,  $1.36 \text{ (t, } J = 7.1 \text{ Hz, 3H)}$ ,  $1.27 - 1.21 \text{ (m, 2H)}$ ,  $1.16 - 1.07 \text{ (m, 2H)}$ .

[0546]

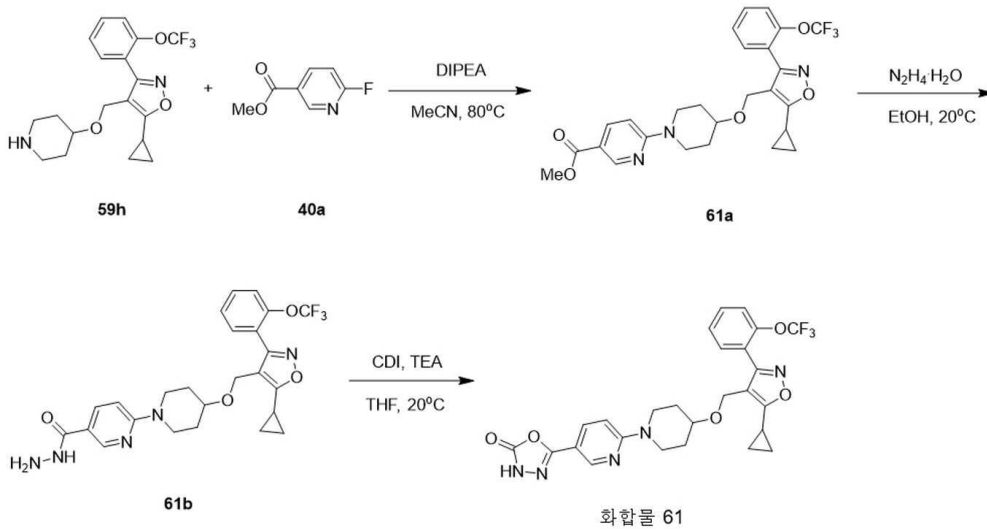
5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온 (화합물 60). 메탄올(2 mL) 중 에틸 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로피올레이트(60a)(80 mg, 144.00  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민 염산염(100.07 mg, 1.44 mmol) 및 KOH(145.43 mg, 2.59 mmol)를 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 60을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 543.2/544.2가

필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 543.2/544.2임;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 8.51 \text{ (d, } J = 2.0 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $7.74 \text{ (dd, } J = 2.0, 8.8 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $7.58 \text{ (dd, } J = 1.7, 8.1 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $7.55 - 7.46 \text{ (m, 1H)}$ ,  $7.45 - 7.32 \text{ (m, 2H)}$ ,  $6.65 \text{ (d, } J = 8.8 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $6.03 \text{ (br s, 1H)}$ ,  $4.42 \text{ (s, 2H)}$ ,  $3.93 - 3.77 \text{ (m, 2H)}$ ,  $3.60 - 3.47 \text{ (m, 1H)}$ ,  $3.39 - 3.22 \text{ (m, 2H)}$ ,  $2.15 \text{ (tt, } J = 5.3, 8.4 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $1.88 - 1.73 \text{ (m, 2H)}$ ,  $1.53 \text{ (dtd, } J = 3.7,$

8.5, 12.7 Hz, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 2H).

[0547] 실시예 61

[0548] 5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온



[0549]

[0550] 메틸 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티네이트 (61a). 아세트니트릴(5 mL) 중 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(59h)(100 mg, 261.52  $\mu\text{mol}$ ) 및 메틸 6-플루오로니코티네이트(40a)(81.14 mg, 523.05  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 DIPEA(169.00 mg, 1.31 mmol, 227.76  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 밀봉된 튜브에서, 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 물(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(PE:EA = 2:1,  $R_f$  = 0.4)로 정제하여 61a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 518.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  518.0임.

[0551]

6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노하이드라지드 (61b). 밀봉된 튜브에서, 에탄올(4 mL) 중 메틸 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티네이트(61a)(100 mg, 193.24  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.12 g, 80.65 mmol, 4.00 mL, 98% 순도)를 20°C에서 첨가한 다음, 반응물을 20°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 미정제 61b를 수득하였다.

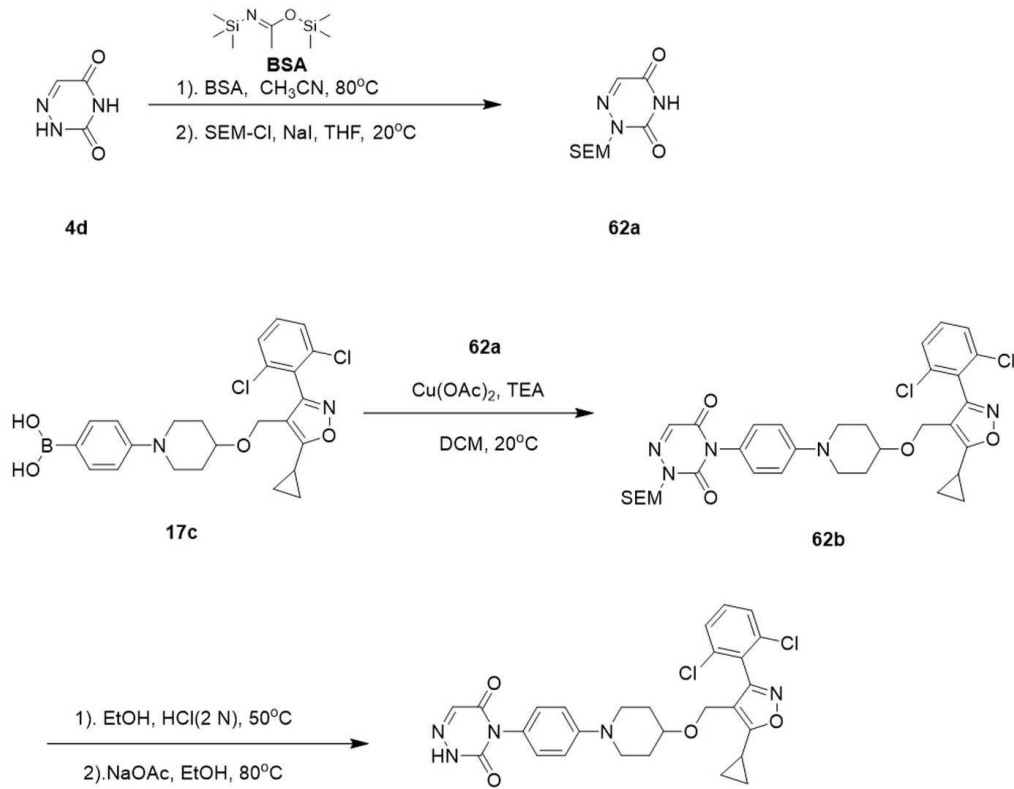
[0552]

5-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 61). THF(10 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노하이드라지드(61b)(50 mg, 96.62  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 CDI(31.33 mg, 193.24  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(29.33 mg, 289.86  $\mu\text{mol}$ , 40.34  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 35%~65%, 10분)로 정제하여 화합물 61을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 544.5가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  544.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.80 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.81 - 7.80 (d,  $J$  = 8, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.65-7.63 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.54 (tt,  $J$  = 3.7, 7.6 Hz, 1H), 3.36 - 3.2 (m, 2H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.25 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H).

[0553] 실시예 62

[0554] 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온





화합물 62

[0555]

[0556]

2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (62a). 아세트니트릴(2 mL) 중 1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(4d)(100 mg, 884.37  $\mu$ mol, 1당량)의 용액에 (E)-트리메틸실릴 N-(트리메틸실릴)아세티미데이트(359.82 mg, 1.77 mmol, 437.20  $\mu$ L)를 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징한 다음, 80°C로 가열하고 N<sub>2</sub> 분위기 하에 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 20°C로 냉각시키고, SEM-Cl(176.93 mg, 1.06 mmol, 187.83  $\mu$ L) 및 NaI(26.51 mg, 176.87  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 이 온도에서 13시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(25 mL) 및 아세트산에틸(25 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(15 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 62a를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.67 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.04 - 0.01 (m, 9H).

[0557]

4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이소자졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (62b). 디클로로메탄(4 mL) 중 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이소자졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)보론산(17c)(40 mg, 82.10  $\mu$ mol) 및 2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(62a)(29.97 mg, 123.16  $\mu$ mol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(17.90 mg, 98.53  $\mu$ mol), TEA(16.62 mg, 164.21  $\mu$ mol, 22.86  $\mu$ L), 및 분자체 4A(40 mg)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 풍선 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 부었다. 혼합물을 디클로로메탄(15 mL\*3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하여 62b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 684.2/686.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 684.3/686.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.35

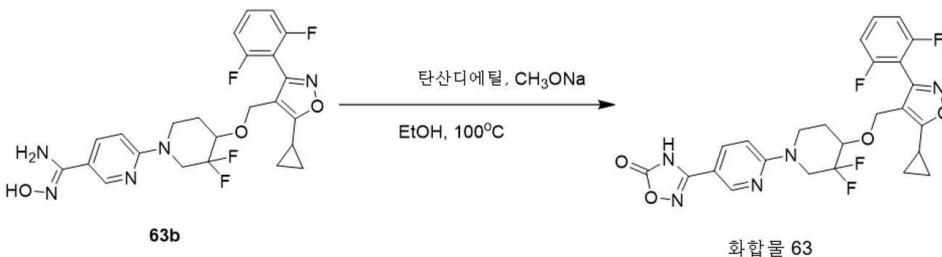
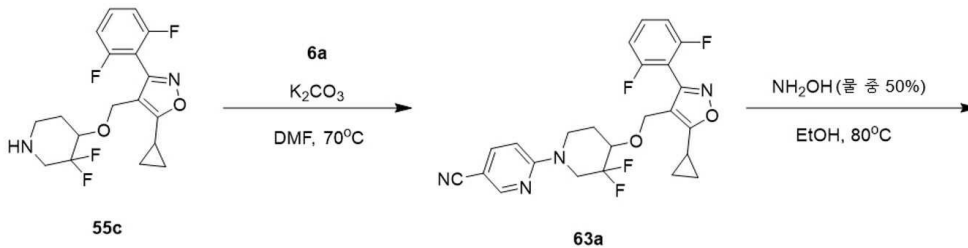


(s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (qd,  $J = 3.9, 7.7$  Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (br d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.06 - -0.01 (m, 9H).

[0558] 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 62). 에탄올(0.2 mL) 중 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(62b)(10 mg, 14.61  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 수성 HCl(2 M, 0.4 mL)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 에탄올(0.5 mL) 및 NaOAc(9.59 mg, 116.84  $\mu\text{mol}$ )를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5 mL)에 붓고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 40~70%, 8분)로 정제하여 화합물 62를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 554.1/556.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 554.2/556.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 9.31$  (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.43 (td,  $J = 3.9, 7.7$  Hz, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 2.93 (ddd,  $J = 3.1, 8.8, 12.3$  Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

[0559] 실시예 63

[0560] 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0561]

[0562] 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (63a). DMF(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(55c)(100 mg, 270.02  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(149.27 mg, 1.08 mmol) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(98.91 mg, 810.07  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(15 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 63a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 473.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 473.1임.

[0563] (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-

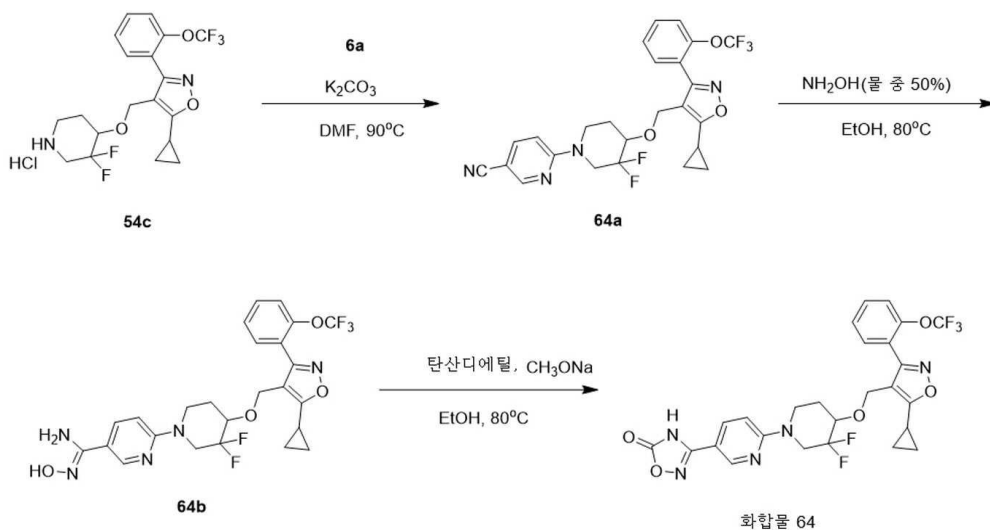
**하이드록시니코틴아미드(63b).** 에탄올(4 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)니코티노이트릴(63a)(80 mg, 169.34  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(0.8 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 63b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 506.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 506.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.15 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.66 (br dd, J = 4.3, 9.5 Hz, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

[0564] **3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 63).** 에탄올(3 mL) 중 (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(63b)(60 mg, 118.70  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(585.00 mg, 4.95 mmol, 0.6 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(106.87 mg, 593.91  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 100°C로 가열하고, H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX 150\*30mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 15%~45%, 8분)로 정제하여 화합물 63을 수득하였다.

$[\text{M}+\text{H}]^+$  (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 532.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 532.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.50 (s, 1H), 7.82 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.71 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.84 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.31 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (br s, 1H), 1.67 (br d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.26 (br s, 2H), 1.15 (br dd, J = 2.8, 8.1 Hz, 2H).

[0565] 실시예 64

[0566] **3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온**



[0567]

[0568] **6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)니코티노이트릴 (64a).** DMF(1 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(54c)(40 mg, 87.95  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-플루오로니코티노이트릴(6a)(21.48

mg, 175.89  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (36.46 mg, 263.84  $\mu\text{mol}$ )을 15°C에서 첨가하고, 혼합물을 90°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 64a를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.40 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.22 (td,  $J$  = 8.8, 14.3 Hz, 1H), 3.82 (br d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.13 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 1H), 1.26 (br s, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 2H).

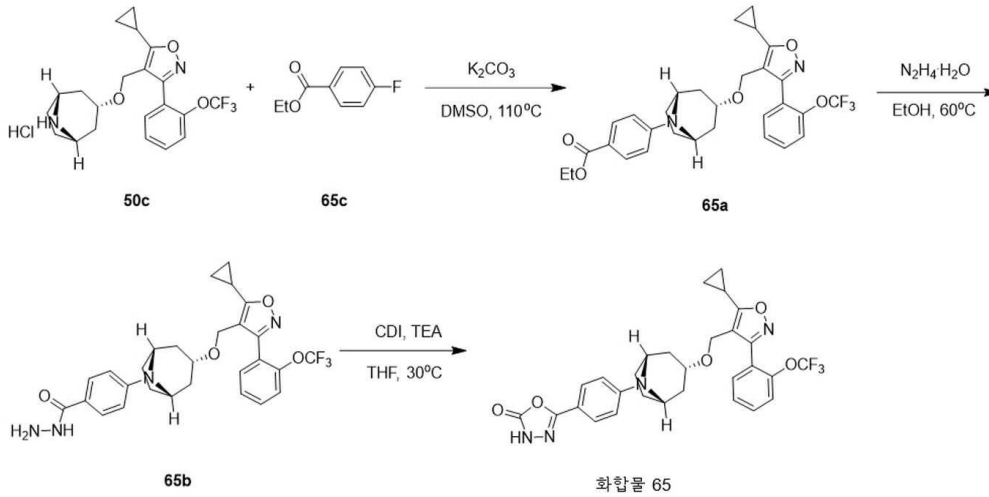
[0569] (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(64b). 에탄올(2 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)니코티노니트릴(64a)(37 mg, 71.09  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(0.4 mL, 물 중 50%)을 15°C에서 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하고 0.5시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 64b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 554.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 554.1임.

[0570] 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 64).

[0571] 에탄올(3 mL) 중 (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(64b)(20 mg, 36.13  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(195.00 mg, 1.65 mmol, 0.2 mL) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (32.54 mg, 180.67  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 15°C에서 첨가하고, 혼합물을 100°C로 가열하고 0.5시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 화합물 64를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 580.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 580.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.51 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.77 - 6.64 (m, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.82 (br d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.31 (br t,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H).

[0572] 실시예 65

[0573] 5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온



[0574]

[0575]

에틸 4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 (65a). 밀봉된 튜브에서, DMSO(5 mL) 중 4-((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(50c)(100 mg, 224.78  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (186.40 mg, 1.35 mmol) 및 에틸 4-플루오로벤조에이트(65c)(189.00 mg, 1.12 mmol, 165.79  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C로 가열하고 96시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(5 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 65a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 557.2/558.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 557.3/558.3임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 4H), 4.14 (br s, 2H), 3.42 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 6H), 1.60 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.36 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H).

[0576]

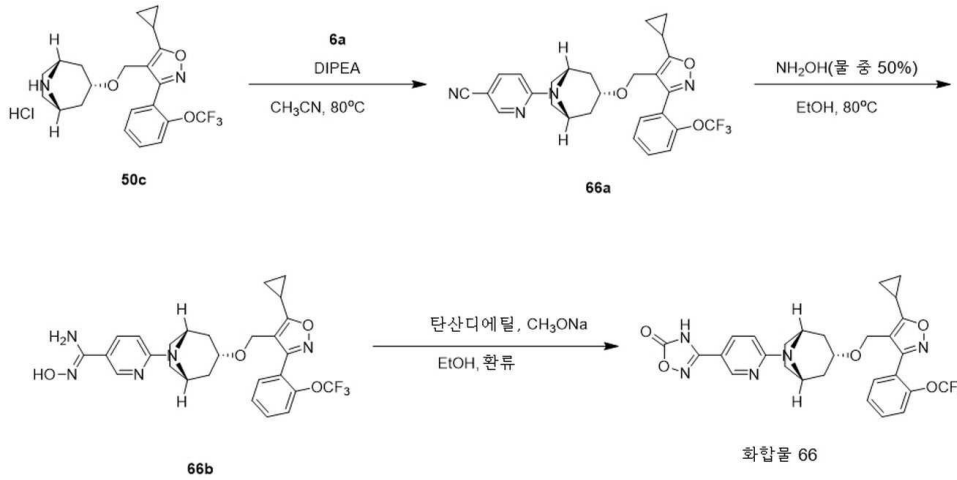
4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조하이드라지드 (65b). 에탄올(1.5 mL) 중 에틸 4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(65a)(40 mg, 71.87  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드라진 수화물(2.06 g, 41.15 mmol, 2 mL)을 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 55°C에서 36시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 65b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 543.2/544.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  543.3/544.2임.

[0577]

5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 65). THF(2 mL) 중 4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조하이드라지드(65b)(40 mg, 73.73  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물에 CDI(35.86 mg, 221.18  $\mu\text{mol}$ ) 및 TEA(29.84  $\mu\text{mol}$ , 294.90  $\mu\text{mol}$ , 41.05  $\mu\text{L}$ )를 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 50%~80%, 10분)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 65를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 569.2/570.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  569.2/570.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.37 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.71 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.44 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.12 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 6H), 1.61 (s, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

[0578] 실시예 66

[0579] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0580]

[0581] 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노니트릴 (66a).  $\text{CH}_3\text{CN}$ (1 mL) 중 4-((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(50c)(100 mg, 224.78  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(30.19 mg, 247.26  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA(87.15 mg, 674.35  $\mu\text{mol}$ , 117.46  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C로 가열하고 18시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 66a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 511.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 511.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.38 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 6.42 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.49 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.12 (tt,  $J$  = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 2H).

[0582] (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드 (66b). 에탄올(3 mL) 중 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노니트릴(66a)(70 mg, 137.12  $\mu\text{mol}$ ) 용액에 하이드록실아민(1.5 mL, 물 중 50%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 디클로로메탄(20 mL\*3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 66b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 544.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 544.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.38 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.46 (br t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.13 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 4H), 1.65 (br d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H).

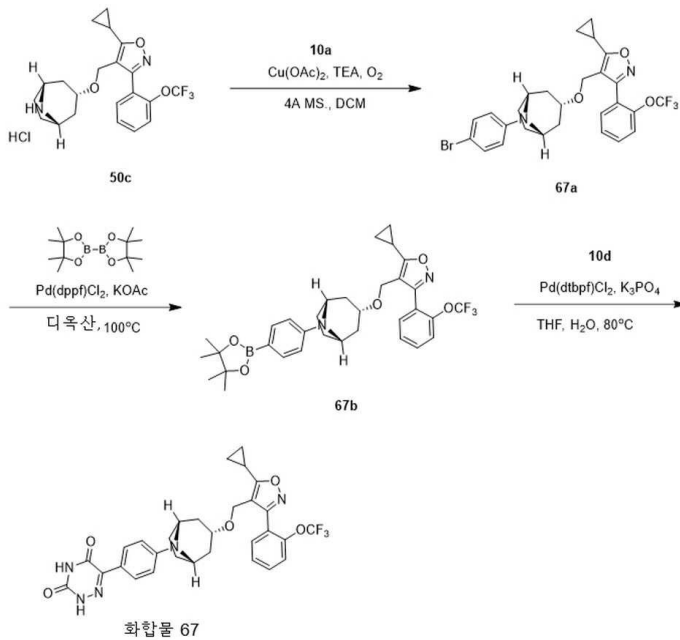
[0583] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 66). 에탄올(1 mL) 중 (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드(66b)(60 mg, 110.39  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(782.41 mg, 6.62 mmol, 802.47  $\mu\text{L}$ ) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (119.26 mg, 662.33  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*3)으로 추출하였다.



합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 150\*30mm\*5um; 이동상: [물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 15%~45%, 8분)로 정제하여 화합물 66을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 570.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 570.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.45 (br s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.53 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.49 (br s, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 6H), 1.70 (br d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

[0584] 실시예 67

[0585] 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



[0586]

[0587] 4-(((1R,3R,5S)-8-(4-브로모페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (67a). 디클로로메탄(5 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(50c)(80 mg, 195.88 umol) 및 (4-브로모페닐)보론산(10a)(59.01 mg, 293.82 umol)의 혼합물에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(42.69 mg, 235.06 umol), TEA(39.64 mg, 391.76 umol, 54.53 uL), 및 분자체 4A(10 mg)를 N<sub>2</sub> 하에 20°C에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 O<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 67a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 563.1/565.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 563.2/565.1임.

[0588]

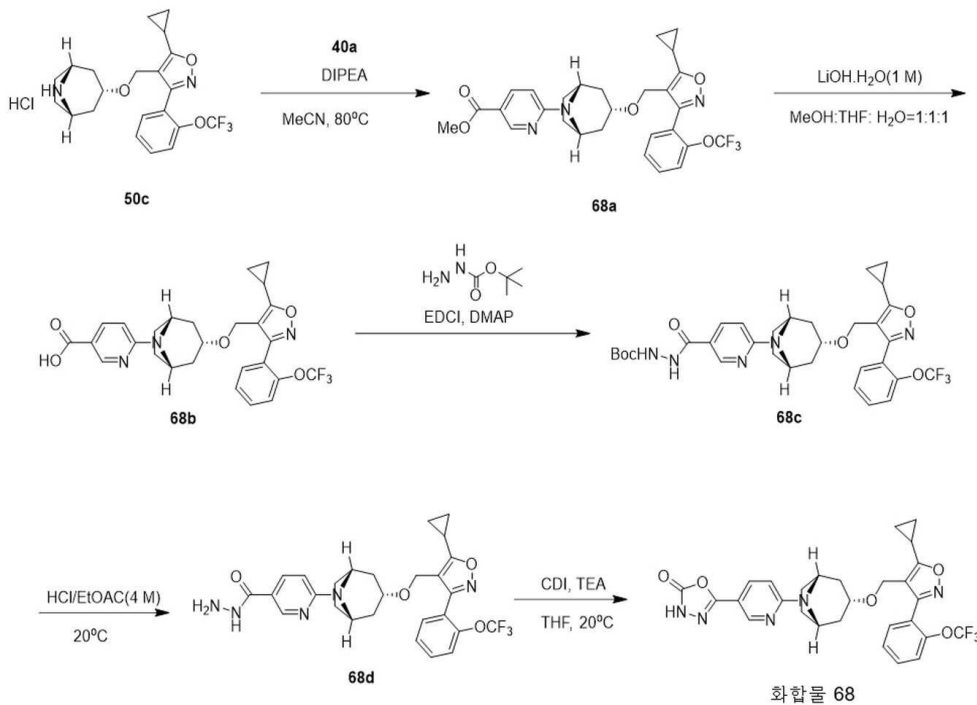
5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (67b). 1,4-디옥산(5 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-(4-브로모페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(67a)(50 mg, 88.75 umol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(67.61 mg, 266.24 umol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(6.49 mg, 8.87 umol) 및 KOAc(17.42 mg, 177.49 umol)를 N<sub>2</sub> 하에 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고 얼음물(20 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 67b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 611.3/612.3이 필요하고, LCMS 확인된 m/z,

611.3/612.3임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 6H), 1.34 (s, 12H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

[0589] 6-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 67). THF (2 mL) 및 H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(67b)(30 mg, 49.14 μmol) 및 6-브로모-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(10d)(28.30 mg, 147.43 μmol)의 혼합물에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(20.86 mg, 98.28 μmol) 및 디틸트부틸(시클로헥실)포스판;디클로로팔라듐:철(3.20 mg, 4.91 μmol)을 N<sub>2</sub> 하에 20°C에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징한 다음, 80°C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 67을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 MS 질량([M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>))에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 596.20이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 596.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.21 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (br s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 6H), 1.61 (br s, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 2H).

[0590] 실시예 68

[0591] 5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온



[0592] 메틸 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티네이트 (68a). 아세트니트릴(3 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(50c)(100 mg, 245.44 μmol) 및 메틸 6-플루오로니코티네이트(40a)(45.69 mg, 294.53 μmol)의 혼합물에 DIPEA(158.61 mg, 1.23 mmol, 213.75 μL)를 N<sub>2</sub> 하에 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 68a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z,

544.2/545.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 544.2/545.2임.

[0594] 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코틴산 (68b). H<sub>2</sub>O(1 mL), THF(1 mL), 및 메탄올(1 mL) 중 메틸 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티네이트 (68a)(60 mg, 110.39 umol)의 혼합물에 LiOH·H<sub>2</sub>O(27.79 mg, 662.33 umol)를 N<sub>2</sub> 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반하고, 1N HCl로 pH = 5로 산성화시켰다. 잔류물을 감압 하에 농축시켜 미정제 68b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 530.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 530.2임.

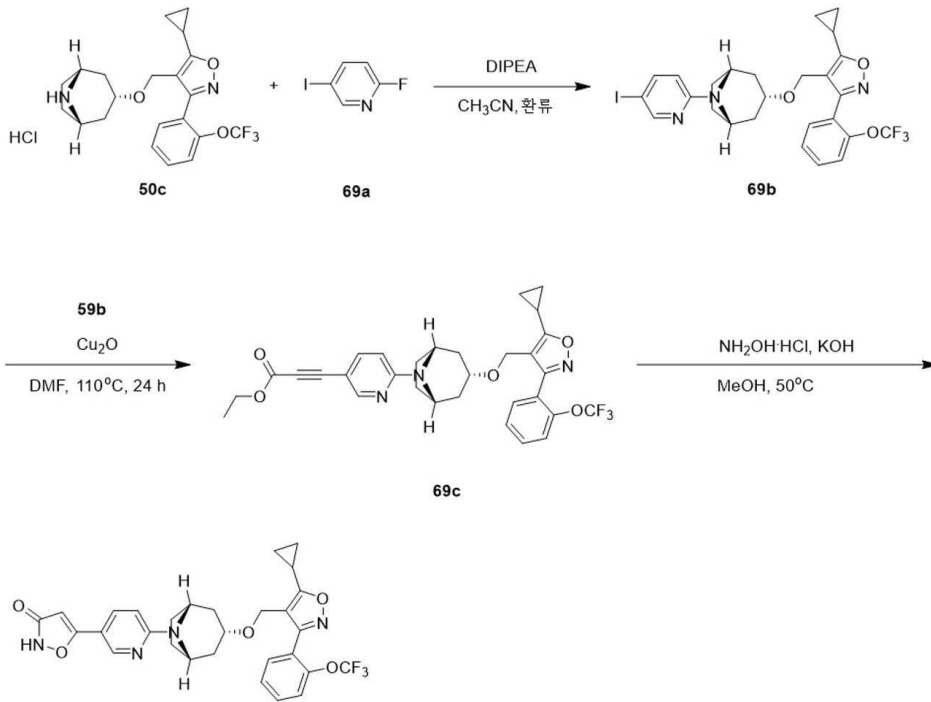
[0595] 터트-부틸 2-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노일)하이드라진카르복실레이트 (68c). DMF(2 mL) 중 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코틴산(68b)(58 mg, 109.54 umol) 및 터트-부틸 하이드라진 카르복실레이트(28.95 mg, 219.07 umol)의 혼합물에 EDCI (27.30 mg, 142.40 umol) 및 DMAP(267.64 ug, 2.19 umol)를 N<sub>2</sub> 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하고 얼음물(20 mL)에 부었다. 수성 상을 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 68c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 644.2/645.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 644.2/645.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 3H), 7.34 -7.28 (m, 2H), 6.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 4.27 -4.19 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.04 (tt, J = 5.1,8.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 6H), 1.60 (br d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 9H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H).

[0596] 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노하이드라지드 (68d). 아세트산에틸(0.5 mL) 중 터트-부틸 2-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노일)하이드라진카르복실레이트(68c)(40 mg, 62.15 umol)의 혼합물에 HCl/아세트산에틸(4 mL, 4 M)를 N<sub>2</sub> 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 68d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 544.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 544.2임.

[0597] 5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (화합물 68). THF(3 mL) 중 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노하이드라지드(68d)(33 mg, 60.71 umol)의 혼합물에 CDI(19.69 mg, 121.43 umol) 및 TEA(18.43 mg, 182.14 umol, 25.35 uL)를 N<sub>2</sub> 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하고 물(10 mL)에 부었다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건)로 정제하고 동결건조시켜 화합물 68을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup>에 대해 계산된 MS 질량([M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 570.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 570.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 9.95 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.2Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 7H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.27 -1.20 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0598] 실시예 69

[0599] 5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온



화합물 69

[0600]

[0601]

5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(5-요오드피리딘-2-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (69b). 밀봉된 튜브에서, 아세토니트릴(5 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염 (50c)(200 mg, 449.57  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 DIPEA(290.51 mg, 2.25 mmol, 391.53  $\mu\text{L}$ ) 및 2-플루오로-5-요오드피리딘 (69a)(300.74 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 48시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(15 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 69b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 612.1/613.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 612.0/613.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.27 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (br t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.34 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 6H), 1.61 (br d,  $J$  = 14.6 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 2H).

[0602]

에틸 3-(6-(((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)프로피올레이트 (69c). 밀봉된 튜브에서, DMF(2 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(5-요오드피리딘-2-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(69b)(80 mg, 130.85  $\mu\text{mol}$ ) 및 에틸 프로프-2-이노에이트(128.36 mg, 1.31 mmol, 128.36 mL)의 용액에  $\text{Cu}_2\text{O}$  (3.74 mg, 26.17  $\mu\text{mol}$ , 2.67  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 아세트산에틸(30 mL)로 행구었다. 합쳐진 여액을 물(10 mL)과 염수(10 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1) 및 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸=1:1)로 정제하여 69c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 582.2/583.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 582.2/583.2임.

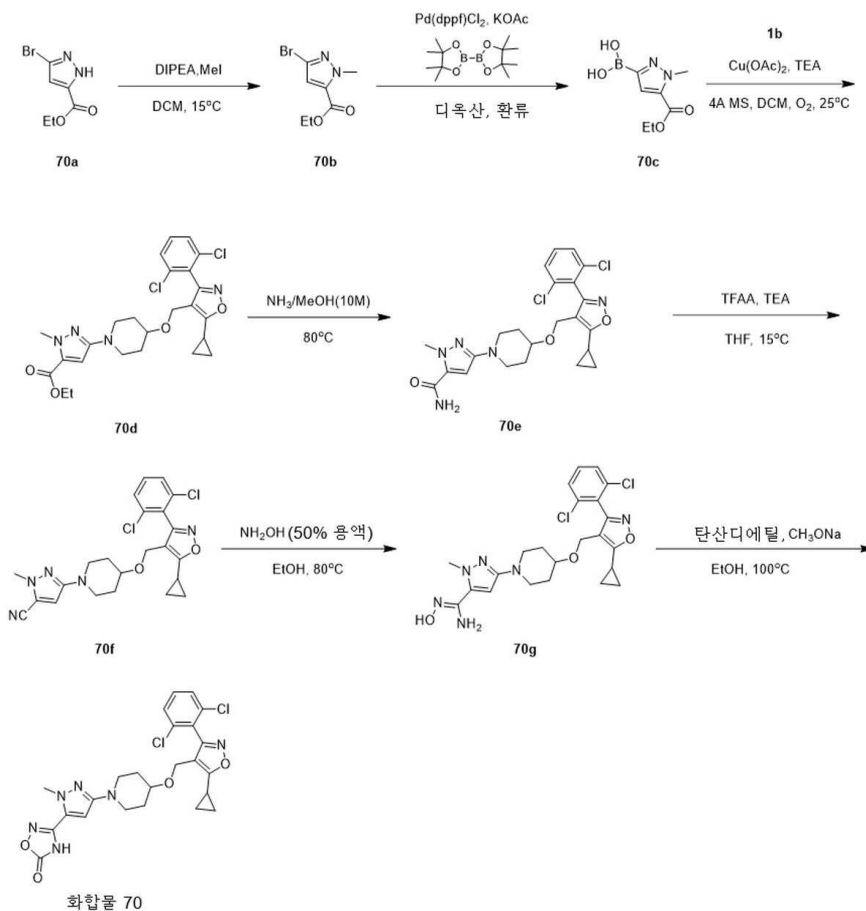
[0603]

5-(6-(((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)이속사졸-3(2H)-온 (화합물 69). 메탄올(2 mL) 중 에틸 3-(6-(((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)프로피올레이트(69c)(20 mg, 34.39  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민 염산염(23.90 mg, 343.89

umol) 및 KOH(34.73 mg, 619.00 umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃로 가열하고 18시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제한 다음, 분취-HPLC(TFA; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10um; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 35%~65%, 8분)로 재정제하여 화합물 69를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 569.2/570.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 569.2/570.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.30 (br s, 1H), 7.83 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.77 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.18 - 1.88 (m, 7H), 1.83 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 2H).

[0604] 실시예 70

[0605] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0606]

[0607] **에틸 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (70b).** 디클로로메탄(10 mL) 중 에틸 3-브로모-1H-피라졸-5-카르복실레이트(70a)(1 g, 4.57 mmol)의 용액에 DIPEA(1.18 g, 9.13 mmol, 1.59 mL) 및 MeI(1.30 g, 9.13 mmol, 568.43 uL)를 15℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL\*2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 70b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 233.0/235.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 232.9/234.9임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 6.83 (s, 1H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0608] **(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산 (70c).** 1,4-디옥산(5 mL) 중 에틸 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(70b)(200 mg, 858.14 umol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥



사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.09 g, 4.29 mmol)의 용액에 Pd(d(dppf))Cl<sub>2</sub>(125.58 mg, 171.63 umol) 및 KOAc(168.44 mg, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 가열하여 환류시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 45°C로 냉각시키고, 아세트산에틸(10 mL)로 희석하였다. 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(2 g)을 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(TFA 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 250\*50mm\*10 um; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B(%): 1%~40%, 10분)로 정제하여 70c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 199.1/198.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 199.1/198.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 3H).

[0609] **에틸 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (70d).** 디클로로메탄(5 mL) 중 5-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산(70c)(140 mg, 707.13 umol) 및 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염(1b)(259.71 mg, 707.13 umol)의 용액에, Cu(OAc)<sub>2</sub>(128.44 mg, 707.13 umol), TEA(214.66 mg, 2.12 mmol, 295.27 uL), 및 분자체 4A(50 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 O<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 헹구었다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 화합물 70d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 519.2/521.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 519.1/521.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.42 - 3.30 (m, 3H), 2.79 (ddd, J = 3.4, 9.5, 12.5 Hz, 2H), 2.17 (ddd, J = 3.4, 5.1, 8.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H)

[0610] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드 (70e).** 밀봉된 튜브에서, NH<sub>3</sub>/MeOH(15 mL, 10 M) 중 에틸 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(70d)(110 mg, 211.78 umol)의 용액을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다른 배치와 합치고, 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:MeOH = 10:1)로 정제하여 70e를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 490.1/492.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 490.1/492.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.43 - 3.29 (m, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 2H).

[0611] **3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐트릴 (70f).** THF(5 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드(70e)(80 mg, 163.14 umol)의 용액에 TEA(99.05 mg, 978.83 umol, 136.24 uL) 및 TFAA(102.79 mg, 489.42 umol, 68.07 uL)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 15°C에서 10분 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하고, 중탄산나트륨 용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 70f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 472.1/474.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 472.1/474.1임.

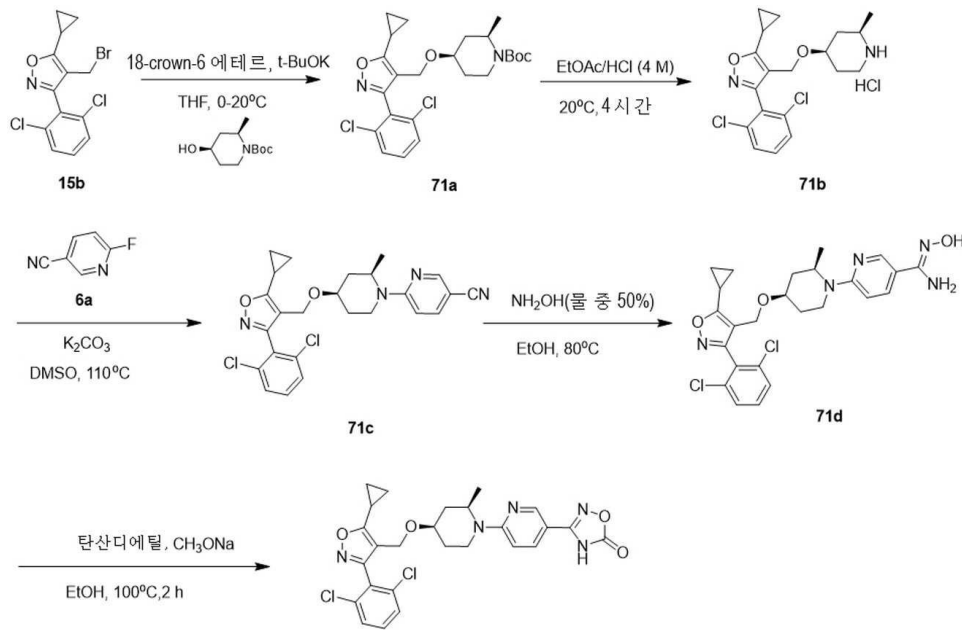
[0612] **(Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드(70g).** EtOH(2 mL) 중 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르보닐트릴(70f)(80 mg, 169.36 umol)의 용액에 하이드록실아민(1 mL, 50% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 정제하여 70g를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산

된 MS 질량은 m/z, 505.1/507.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 505.1/507.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (br s, 3H), 3.35 (m, 3H), 2.83 (br s, 2H), 2.16 (br s, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.52 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H).

[0613] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 70). 밀봉된 튜브에서, EtOH(2 mL) 중 (Z)-3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드아미드(70g)(70 mg, 138.51 umol)의 용액에 CH<sub>3</sub>ONa(149.65 mg, 831.03 umol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(981.71 mg, 8.31 mmol, 1.01 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 디클로로메탄(20 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL\*3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 분취 OBD C18 150\*40mm\*10um; 이동상: [물 (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 20%-50%, 8분)로 정제하여 화합물 70을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 531.1/533.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 517.1/519.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (br s, 3H), 3.35 (br s, 3H), 2.83 (br s, 2H), 2.16 (br s, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.52 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H).

[0614] 실시예 71

[0615] 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



화합물 71

[0616] (2R,4R)-터트-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (71a). THF(8 mL) 중 (2R,4R)-터트-부틸 4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(62 mg, 287.99 umol)의 용액에 18-CROWN-6(114.18 mg, 431.98 umol), t-BuOK(THF 중 1 M, 431.98 uL)을 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸(15b)(99.94 mg, 287.99 umol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-

TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1, R<sub>f</sub> = 0.31)로 정제하여 **71a**를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ = 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 3.69 (br d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.29 - 1.24 (m, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0618] **5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (71b)**. 아세트산에틸(2 mL) 중 (2R,4R)-터트-부틸 4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(71a)(120 mg, 249.27 μmol)의 용액에 아세트산에틸/HCl(5 mL)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 백색 고형분이 침전되었고, 반응 혼합물을 농축시켜 71b를 수득하였다.

[0619] **6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (71c)**. DMSO(3 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염(71b)(45 mg, 107.72 μmol) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(65.76 mg, 538.60 μmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(89.32 mg, 646.32 μmol)를 20°C에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 N<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1, R<sub>f</sub> = 0.50)로 정제하여 71c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 483.1/485.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z 483.2/485.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ = 8.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.08 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.14 (dt, *J* = 2.8, 13.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 5H).

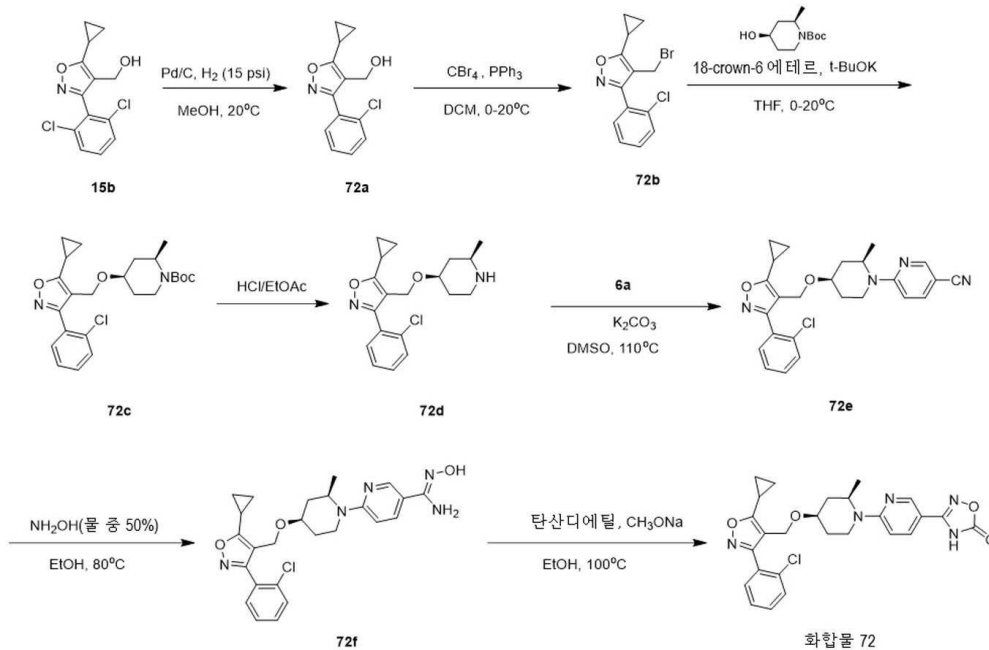
[0620] **(Z)-6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드 (71d)**. 에탄올(2 mL) 중 6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴(71c)(40 mg, 82.75 μmol)의 용액에 하이드록실아민(16.40 mg, 248.25 μmol, 2 mL, H<sub>2</sub>O 중 50%)을 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, N<sub>2</sub> 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 0:1, R<sub>f</sub> = 0.13)로 정제하여 71d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 516.2/518.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 516.2/518.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ = 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.99 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.11 (br t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.75 (br d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 1.72 (br s, 1H), 1.65 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 5H).

[0621] **3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 71)**. 에탄올(2 mL) 중 (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드(71d)(35 mg, 67.77 μmol)의 혼합물에 탄산디에틸(975.00 mg, 8.25 mmol, 1 mL) 및 CH<sub>3</sub>ONa(73.22 mg, 406.65 μmol, 0.2 mL, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 20%~55%, 10분)로 정제하여 화합물 71을 수득하

었다.  $[M+H]^+$  ( $C_{26}H_{25}Cl_2N_5O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 542.1/544.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  542.1/544.1;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  = 8.48 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.11 (br d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.15 (dt,  $J$  = 2.8, 13.1 Hz, 1H), 2.16 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 2H).

[0622] 실시예 72

[0623] 3-(6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0624]

[0625] (3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메탄올 (72a). MeOH(5 mL) 중 Pd/C(5 mg, 1.56 mmol, 10% 순도)의 혼합물에 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올(15b)(500 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, H<sub>2</sub> 하에(15 psi) 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH(10 mL)로 행구었다. 합쳐진 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 80\*40mm\*3 um; 이동상: [물(0.04% HCl)-ACN]; B(%): 27%~47%, 7분)로 정제하여 72a를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{13}H_{12}ClNO_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 250.1/252.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 250.0/252.0임.

[0626]

4-(브로모메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸 (72b). 디클로로메탄(3 mL) 중 (3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메탄올(72a)(60 mg, 240.30 umol)의 용액에 PPh<sub>3</sub>(126.05 mg, 480.59 umol)을 첨가하고, 이어서 CBr<sub>4</sub>(119.53 mg, 360.44 umol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 6시간 동안 교반하고, 물(15 mL)에 붓고, 디클로로메탄(20 mL\*3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 72b를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{13}H_{11}BrClNO$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 312.0/314.0이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 311.9/313.9임;  $^1H$ NMR (클로로포름-*d*, 400MHz):  $\delta$  = 7.54 - 7.37 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 2.13 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H).

[0627]

(2R,4R)-터트-부틸 4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (72c). THF(8 mL) 중 18-CROWN-6(88.79 mg, 335.90 umol) 및 터트-부틸 (2R,4R)-4-하이드록시-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(53.03 mg, 246.33 umol)의 용액에 t-BuOK(THF 중 1 M, 335.90 uL)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하고, 4-(브로모메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸



(72b)(70 mg, 223.94  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 3.5시간 동안 교반하고, 물(5 mL)에 붓고, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 72c를 수득하였다.

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 447.2/449.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 447.3/449.2임;  $^1\text{H NMR}$  (클로로포름- $d$ , 400MHz):  $\delta$  = 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (t,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 2.95 (dt,  $J$  = 2.9, 13.2 Hz, 1H), 2.13 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (br dd,  $J$  = 3.2, 5.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.27 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

[0628] **3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (72d)**. 아세트산에틸 (2 mL) 중 (2R,4R)-터트-부틸 4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(72c)(70 mg, 156.61  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/EtOAc(5 mL, 4M)를 20°C에서 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 72d를 수득하였다.

[0629] **6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (72e)**. DMSO(3 mL) 중 3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 염산염(72d)(60 mg, 156.53  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(95.56 mg, 782.65  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (129.80 mg, 939.18  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하였다. 밀봉된 튜브에서, 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하고, 아세트산에틸(5 mL)로 희석하고 염수(20 mL\*2)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1,  $R_f$  = 0.50)로 정제하여 72e를 수득하였다.

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 449.2/451.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 449.2/451.2임;  $^1\text{H NMR}$  (클로로포름- $d$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.29 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J$  = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (br d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 3.58 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.03 (dt,  $J$  = 2.9, 13.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.08 - 1.01 (m, 5H).

[0630] **(Z)-6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드 (72f)**. 에탄올(2 mL) 중 6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴(72e)(55 mg, 122.51  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(24.28 mg, 367.53  $\mu\text{mol}$ , 1 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(5 mL)로 희석하고 염수(20 mL\*2)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1,  $R_f$  = 0.13)로 정제하여 72f를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 482.2/484.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ ,

482.3/484.2임;  $^1\text{H NMR}$  (클로로포름- $d$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.99 (br d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.09 (br t,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 3H), 1.64 (br d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 1.25 (br d,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 1.11 (br d,  $J$  = 7.0 Hz, 5H).

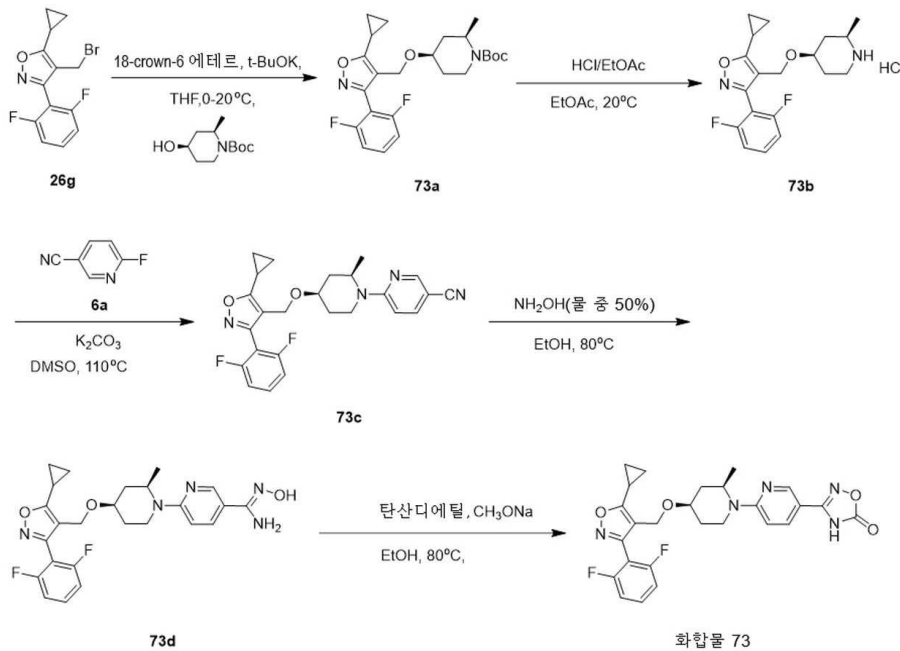
[0631] **3-(6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 72)**. 에탄올(3 mL) 중 (Z)-6-((2R,4R)-4-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드(72f)(45 mg, 93.37  $\mu\text{mol}$ ) 및 탄산디에틸(1.46 g, 12.38 mmol, 1.5 mL)의 용액에 NaOMe(1.46 g, 12.38 mmol, 1.5 mL, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 이동상:



[물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 30%-50%, 8분)로 정제하여 화합물 72를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 508.2/510.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 508.1/510.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.48 (br s, 1H), 7.76 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.59 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 5H).

[0632] 실시예 73

[0633] 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0634]

[0635] (2R,4R)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (73a). THF(5 mL) 중 (2R,4R)-tert-부틸 4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(205.61 mg, 955.03 umol)의 용액에 18-Crown-6 에테르(378.65 mg, 1.43 mmol) 및 t-BuOK(1 M, 1.91 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반한 다음, THF(5 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸(26g)(300 mg, 955.03 umol)을 20°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(15 mL)에 붓고, 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 73a를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.69 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 3.1, 13.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (s, 8H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0636]

5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (73b). EtOAc(2 mL) 중 (2R,4R)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(73a)(190 mg, 423.63 umol)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 2 mL)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 73b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 349.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 349.1임.

[0637]

6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (73c). DMSO(2.5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)

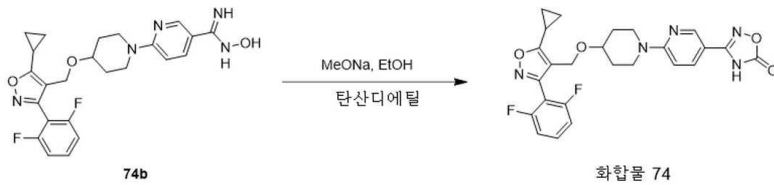
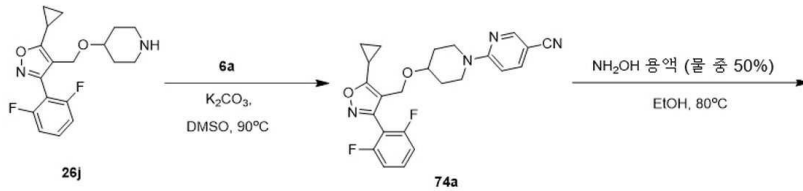
옥시)메틸)이속사졸(**73b**)(150 mg, 389.77  $\mu\text{mol}$ , HCl)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (269.34 mg, 1.95 mmol) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(237.95 mg, 1.95 mmol)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 110°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL\*2)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 **73c**를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 451.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 451.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (br d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 3.67 (t,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 3.12 (dt,  $J$  = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.73 (br t,  $J$  = 3.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 3H).

[0638] (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(73d). EtOH(3 mL) 중 6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴(73c)(70 mg, 155.39  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(10.27 mg, 155.39  $\mu\text{mol}$ , 0.5 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 73d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 484.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 484.2임.

[0639] 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 73). EtOH(3 mL) 중 (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(73d)(60 mg, 124.09  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 탄산디에틸(585.00 mg, 4.95 mmol) 및  $\text{CH}_3\text{ONa}$ (111.73 mg, 620.46  $\mu\text{mol}$ , MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 25%-55%, 8분)로 정제하여 화합물 73을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 510.1이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 510.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.49 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.03 (br t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.58 (br d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (br d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.14 (br s, 2H), 1.12 (br s, 3H).

[0640] 실시예 74

[0641] 3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0642]

[0643]

**5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-카르보니트릴 (74a).**

CH<sub>3</sub>CN(2 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 (26j)(100 mg, 299.08 μmol) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(43.82 mg, 358.89 μmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90.94 mg, 657.97 μmol)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고, 물(6 mL)에 붓고, 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL\*2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 74a를 수득하였다. [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z 437.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 437.2임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ (ppm) 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (tt, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.61-3.74 (m, 2H), 3.46 (tt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.07 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.15-1.19 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H).

[0644]

**6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N-하이드록시니코틴아미드 (74b).**

EtOH(4 mL) 중 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)티오펜-2-카르보니트릴(74a)(80 mg, 183.30 μmol)의 용액에 NH<sub>2</sub>OH(1.5 mL, 50% 수용액)를 20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 80°C로 가열하고 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물(5 mL)에 붓고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 미정제 74b를 수득하였다. [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z 470.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 470.1임.

[0645]

**3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 74).**

[0646]

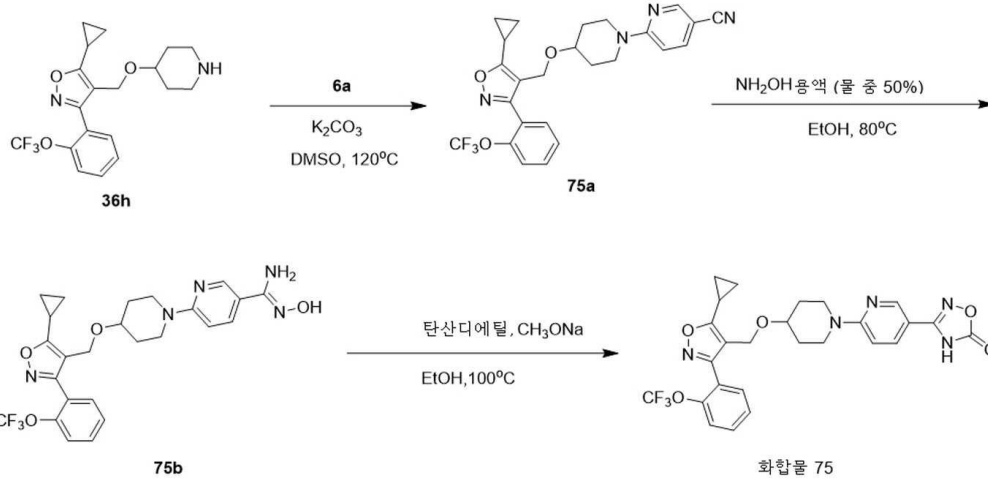
EtOH(3 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N-하이드록시니코틴아미드(74b)(30 mg, 63.90 μmol) 및 탄산디에틸(377.43 mg, 3.20 mmol, 387.11 μL)의 용액에 NaOMe(69.04 mg, 383.40 μmol, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 30분 동안 교반하고, 물(5 mL)에 붓고, 혼합물을 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 74를 수득하였다. [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z 496.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 496.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ (ppm) 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.45 (dt, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.43 (dtd, J = 12.4, 8.0, 3.7 Hz, 2H), 1.16-1.22 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H).

[0647]

실시예 75

[0648]

3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0649]

[0650]

**6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (75a)**. 밀봉된 튜브에서, DMSO(3 mL) 중 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36h)(160 mg, 418.44 μmol) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(153.27 mg, 1.26 mmol) 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(173.49 mg, 1.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고 18시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 유기상을 염수(5 mL\*3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제하여 화합물 75a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 485.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 485.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.55 (tt, J = 3.5, 7.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 2H).

[0651]

**(Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(75b)**. EtOH(1 mL) 중 6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)니코티노니트릴(75a)(100 mg, 206.41 μmol)의 용액에 하이드록실아민(0.5 mL, 50% 순도)을 첨가하였다. 밀봉된 튜브에서 혼합물을 80°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 디클로로메탄(10 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 75b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 518.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 518.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.51 (tt, J = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 3.4, 9.0, 13.0 Hz, 2H), 2.15 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.51 (tdd, J = 4.2, 8.6, 12.8 Hz, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).

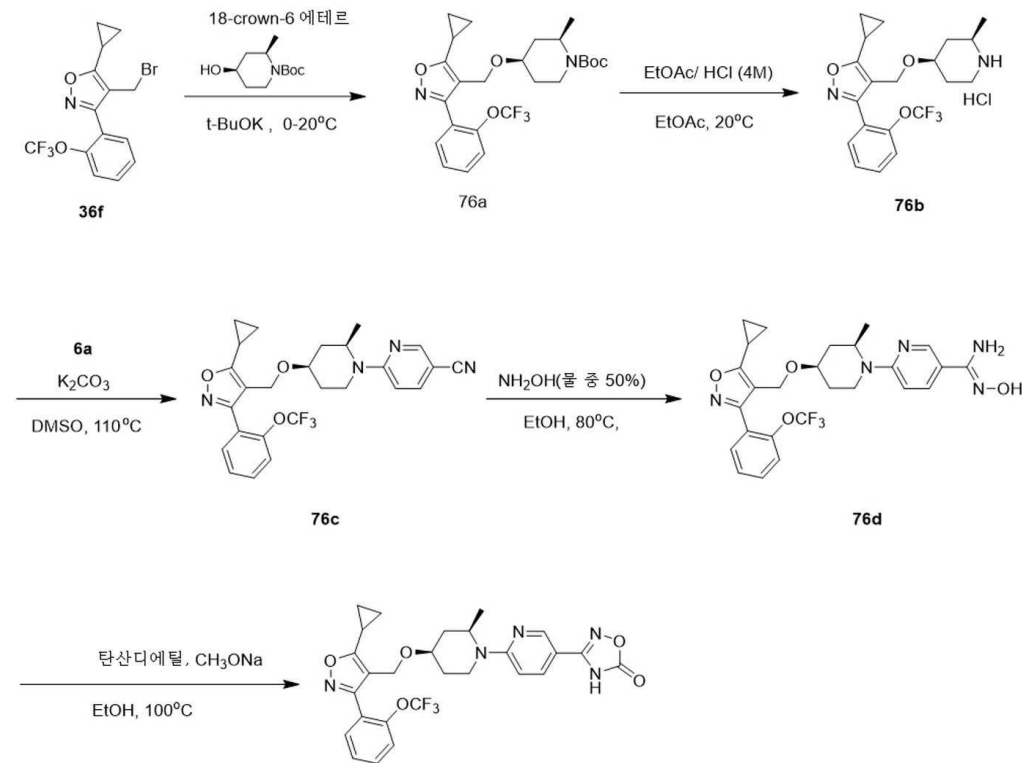
[0652]

**3-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 75)**. 밀봉된 튜브에서, EtOH(1.5 mL) 중 (Z)-6-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(75b)(90 mg, 173.91 μmol)의 용액에 NaOMe(187.91 mg, 1.04 mmol, MeOH 중 30%) 및 탄산디에틸(513.61 mg, 4.35 mmol, 526.78 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(15 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80\*40mm\*3μm; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 15%~45%, 8분)로 정제하여 화합물 75를 수득

하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{26}H_{24}F_3N_5O_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 544.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 544.1임;  $^1H$  NMR (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  = 8.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.55 (td,  $J$  = 3.7, 7.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 2H).

[0653] 실시예 76

[0654] 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



화합물 76

[0655]

[0656] (2R,4R)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (76a). THF(8 mL) 중 18-CROWN-6(164.22 mg, 621.30  $\mu$ mol) 및 (2R,4R)-tert-부틸 4-하이드록시-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(98.09 mg, 455.62  $\mu$ mol)의 용액에 t-BuOK(THF 중 1 M, 621.30  $\mu$ L)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36f)(150 mg, 414.20  $\mu$ mol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 붓고 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 76a를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{25}H_{31}F_3N_2O_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 497.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 497.3임;  $^1H$  NMR (클로로포름- $d$ , 400MHz):  $\delta$  = 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.59 (t,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 3.50 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 2.96 (dt,  $J$  = 2.9, 13.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 - 1.25 (m, 1H), 1.23 (dd,  $J$  = 2.3, 4.9 Hz, 2H), 1.11 (td,  $J$  = 3.3, 8.3 Hz, 2H), 1.06 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

[0657] 5-시클로프로필-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (76b). 아세트산에틸(2 mL) 중 (2R,4R)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(76a)(140 mg, 281.96  $\mu$ mol)의 용액에 아세트산에틸/HCl(15 mL, 4M)



을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 76b를 수득하였다.

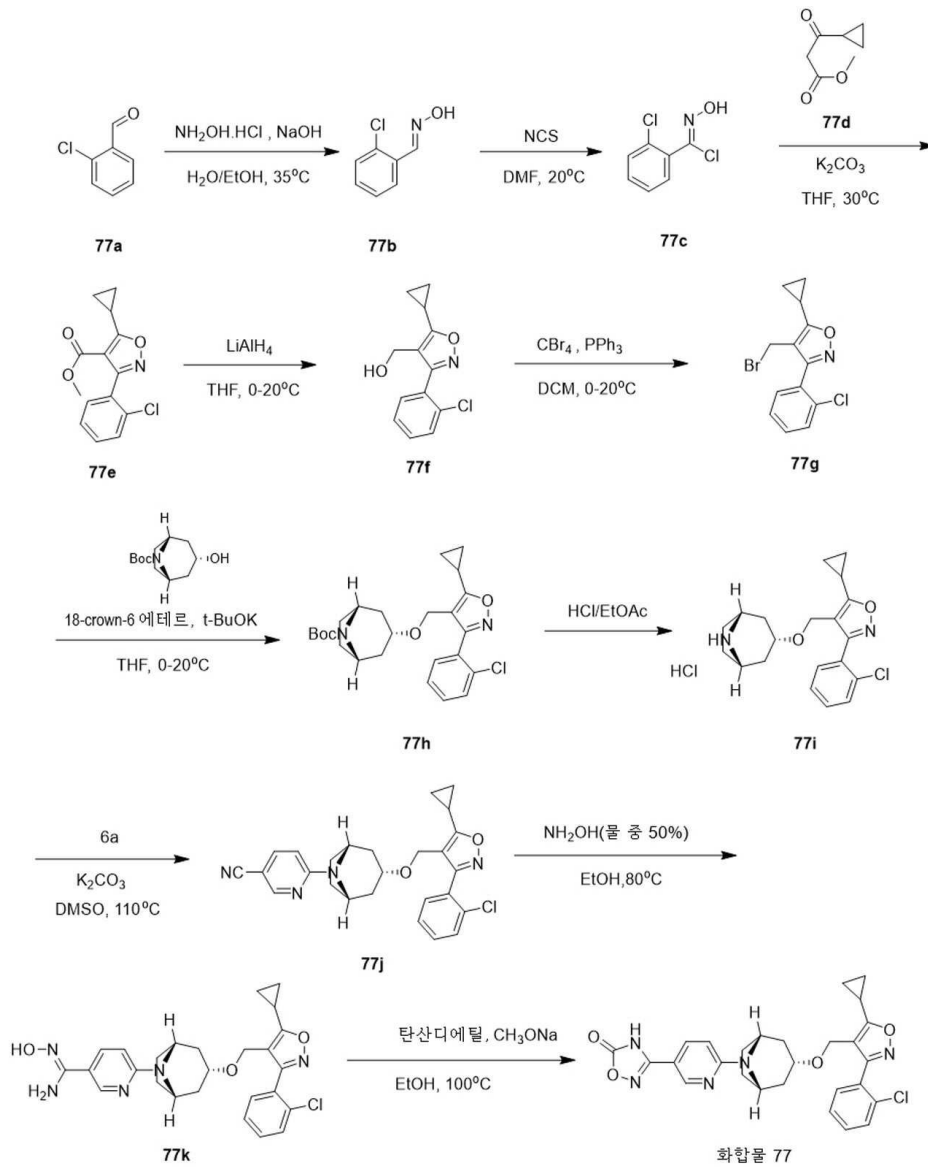
[0658] 6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (76c). DMSO(4 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((2R,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(76b)(100 mg, 231.02  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-플루오로니코티노니트릴 (6a)(141.04 mg, 1.16 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (191.58 mg, 1.39 mmol)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1,  $R_f$  = 0.50)로 정제하여 76c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 499.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 499.3임;  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 2H), 4.10 (br d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 3.68 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.13 (dt,  $J$  = 3.0, 13.2 Hz, 1H), 2.13 (tt,  $J$  = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 1.79 (br dd,  $J$  = 2.8, 13.9 Hz, 1H), 1.74 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 5H).

[0659] (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드 (76d). 에탄올(3 mL) 중 6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)니코티노니트릴(76c)(105 mg, 210.63  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민(41.74 mg, 631.90  $\mu\text{mol}$ , 1 mL, 물 중 50%)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1,  $R_f$  =0.13)로 정제하여 76d를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (br d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (br t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.11 (dt,  $J$  = 2.7, 13.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.24 (td,  $J$  = 4.7, 7.1 Hz, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 5H).

[0660] 3-(6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 76). 에탄올(3 mL) 중 (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메틸피페리딘-1-일)-N'-하이드록시니코틴아미드(76d)(100 mg, 188.14  $\mu\text{mol}$ ) 및 탄산디에틸(682.50 mg, 5.78 mmol, 0.7 mL)의 용액에 NaOMe(203.26 mg, 1.13 mmol, 0.3 mL, MeOH 중 30%)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 20%-55%, 10분)로 정제하여 화합물 76을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 558.2/559.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 558.1/559.1임;  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 8.48 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.59 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 2H), 4.13 (br d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.68 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.15 (dt,  $J$  = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.14 (tt,  $J$  = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 5H).

[0661] 실시예 77

[0662] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0663]

[0664]

(E)-2-클로로벤즈알데히드 옥심 (77b). 물(5 mL) 중  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (543.80 mg, 7.83 mmol) 및  $\text{NaOH}$ (341.45 mg, 8.54 mmol)의 용액을 에탄올(10 mL) 중 2-클로로벤즈알데히드(77a)(1 g, 7.11 mmol, 801.09  $\mu\text{L}$ )의 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을  $35^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켜 대부분의 에탄올을 제거하였다. 혼합물에 물(10 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 77b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 156.0/158.0이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 156.1/158.0임.

[0665]

(Z)-2-클로로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드 (77c).  $\text{DMF}$ (6 mL) 중 (E)-2-클로로벤즈알데히드 옥심(77b)(1 g, 6.43 mmol)의 용액에  $\text{NCS}$ (944.09 mg, 7.07 mmol)를  $20^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 첨가하였다.  $\text{DMF}$  중의 77c의 이 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 190.0/192.0이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 190.0/191.9임.

[0666]

에틸 3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-카르복실레이트 (77e).  $\text{THF}$ (12 mL) 중 메틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트(77d)(987.45 mg, 6.95 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (960.06 mg, 6.95 mmol)의 용액에  $\text{DMF}$ (6 mL) 중 (Z)-2-클로로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(77c)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을  $30^\circ\text{C}$ 에서 8시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 물(20 mL)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸(30 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 77e를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ ,

278.1/280.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 278.0/280.1임; <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>, 400MHz): δ = 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 2H).

[0667] **(3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메탄올 (77f)**. THF(15 mL) 중 에틸 3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-카르복실레이트(77e)(1.10 g, 3.96 mmol)의 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(450.97 mg, 11.88 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 1.5시간 동안 20°C로 가온시켰다. 반응 혼합물에 0°C의 물(0.451 mL)을 적가한 다음, 0°C의 15% NaOH 용액(0.451 mL)을 적가하여 킨칭시켰다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 77f를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>CINO<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 250.1/252.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 250.1/252.1임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

[0668] **4-(브로모메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸 (77g)**. 디클로로메탄(20 mL) 중 (3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메탄올(77f)(0.75 g, 3.00 mmol)의 용액에 PPh<sub>3</sub>(1.58 g, 6.01 mmol)을 첨가하고, 이어서 CBr<sub>4</sub>(1.49 g, 4.51 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하고, 물(15 mL)에 붓고, 디클로로메탄(20 mL\*3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 77g를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 2H).

[0669] **(1R,3R,5S)-터트-부틸 3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (77h)**. THF(5 mL) 중 18-CROWN-6(190.26 mg, 719.79 μmol) 및 (1R,3R,5S)-터트-부틸 3-하이드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(114.53 mg, 503.86 μmol)의 용액에 t-BuOK(THF 중 1 M, 719.79 μL)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸(77g)(150.00 mg, 479.86 μmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 붓고 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 77h를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 459.2/461.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 459.2/461.2임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 4.28 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.12 (tt, J = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 6H), 1.64 (br d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H).

[0670] **4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸 (77i)**. 아세트산에틸/HCl(10 mL, 4M) 중 (1R,3R,5S)-터트-부틸 3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(77h)(180 mg, 392.18 μmol)의 용액을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 77i를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 359.1/361.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 359.1/361.1임.

[0671] **6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노니트릴 (77j)**. DMSO(5 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸 염산염(77i)(80 mg, 202.37 μmol) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(123.54 mg, 1.01 mmol)의 용액에 을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(167.81 mg, 1.21 mmol)을 20°C에서 첨가하였다. 밀봉된 튜브에서 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(5 mL) 및 물(5 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1, R<sub>f</sub> =

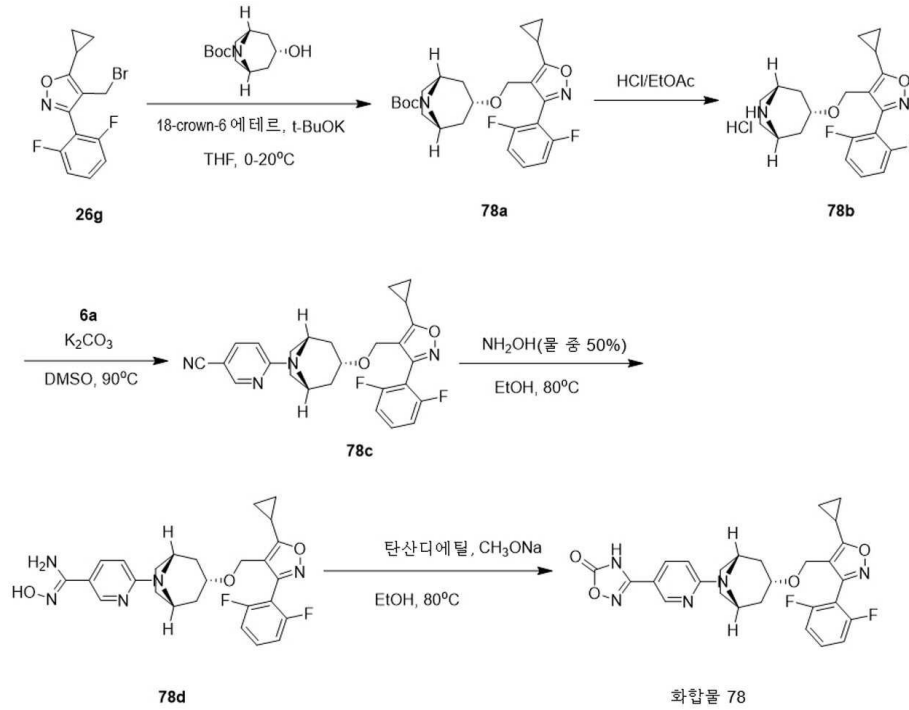
0.50)로 정제하여 77j를 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 461.2/463.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 461.2/463.2임;  $^1H$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.48 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.12 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 4H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

[0672] (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드 (77k). 에탄올(3 mL) 중 6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노니트릴(77j)(90 mg, 195.25  $\mu$ mol)의 용액에 하이드록실아민(38.69 mg, 585.74  $\mu$ mol, 1 mL, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1,  $R_f$  = 0.13)로 정제하여 77k를 수득하였다.  $^1H$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 6H), 1.67 (br s, 1H), 1.63 (br s, 1H), 1.26 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

[0673] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 77). 에탄올(3 mL) 중 (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-클로로페닐)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드(77k)(80 mg, 161.95  $\mu$ mol) 및 탄산디에틸(2.54 g, 21.47 mmol, 2.60 mL)의 용액에 NaOMe(174.97 mg, 971.69  $\mu$ mol, 0.3 mL, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10 $\mu$ m; 이동상: [물 (10 mM  $NH_4HCO_3$ )-ACN]; B(%): 25%-50%, 8분)로 정제하여 화합물 77을 수득하였다.  $[M+H]^+$  ( $C_{27}H_{26}ClN_5O_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 520.2/522.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 520.2/522.2임;  $^1H$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 8.45 (br s, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.97 (br d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 4H), 1.71 (br d,  $J$  = 14.6 Hz, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

[0674] 실시예 78

[0675] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0676]

[0677]

(1R,3R,5S)-터트-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (78a). THF(2 mL) 중 (1R,3R,5S)-터트-부틸 3-하이드록시-8-아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(100 mg, 439.95  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 1,4,7,10,13,16-헥사옥사시클로옥타데칸(174.43 mg, 659.92  $\mu\text{mol}$ ) 및 t-BuOK(THF 중 1 M, 659.92  $\mu\text{L}$ )를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반 하였다. THF(2 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸(26g)(138.20 mg, 439.95  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 혼합물에 적가하고, 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르: 아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 78a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 461.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 405.1, 483.1임.

[0678]

4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸 (78b). EtOAc(1 mL) 중 (1R,3R,5S)-터트-부틸 3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(78a)(70 mg, 152.00  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 2 mL)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 78b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 361.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 361.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 9.41 (br s, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.02 (br t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.61 (br s, 1H), 2.34 (br s, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 4H), 1.81 (br s, 2H), 1.62 (br s, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.13 (br d, J = 6.1 Hz, 2H).

[0679]

6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노니트릴 (78c). DMSO(2 mL) 중 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸 염산염(78b)(50 mg, 125.99  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(69.65 mg, 503.96  $\mu\text{mol}$ ) 및 6-플루오로니코티노니트릴(6a)(61.53 mg, 503.96  $\mu\text{mol}$ )을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(10 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(5 mL\*2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1)로 정제하여 78c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 463.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 463.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)



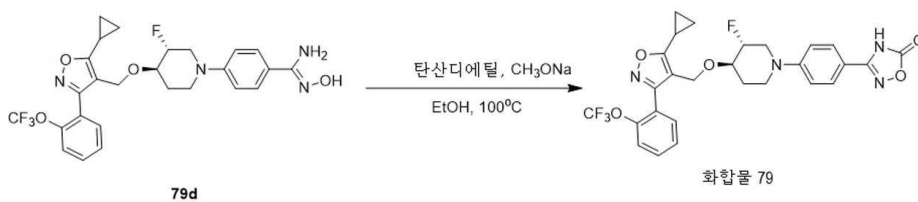
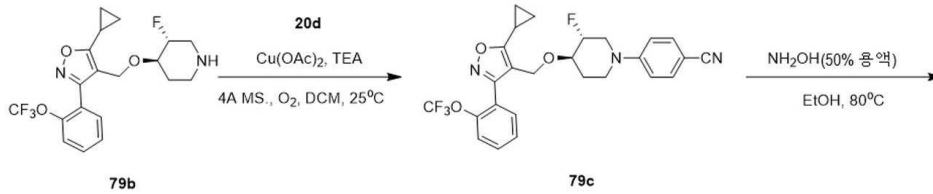
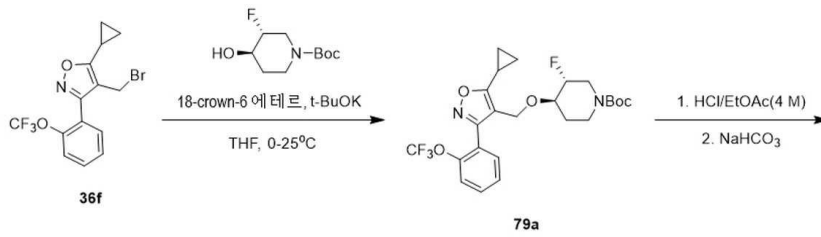
$\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.44 (tt,  $J$  = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.42 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.12 (tt,  $J$  = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

[0680] (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드 (78d). EtOH(2 mL) 중 6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)니코티노니트릴(78c)(40 mg, 86.49  $\mu$ mol)의 용액에 하이드록실아민(5.71 mg, 86.49  $\mu$ mol, 물 중 50%)을 20°C에서 첨가하고 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 78d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 496.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 496.2임.

[0681] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 78). EtOH(1.5 mL) 중 (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2,6-디플루오로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N'-하이드록시니코틴이미드아미드(78d)(30 mg, 60.54  $\mu$ mol)의 용액에 탄산디에틸(292.50 mg, 2.48 mmol) 및 CH<sub>3</sub>ONa(54.51 mg, 302.71  $\mu$ mol, MeOH 중 30%)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 화합물 78을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 522.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 522.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.44 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.02 (br t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 6.48 (br s, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 3.46 (br s, 1H), 2.11 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 1.94 (br s, 2H), 1.85 (br s, 4H), 1.66 (br d,  $J$  = 14.1 Hz, 2H), 1.22 (br s, 2H), 1.11 (br d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H).

[0682] 실시예 79

[0683] 3-(4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0684]

[0685]

(3R,4R)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (79a). THF(3 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36f)(200 mg, 552.27  $\mu\text{mol}$ ) 및 (3R,4R)-tert-부틸 3-플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (121.09 mg, 552.27  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 18-CROWN-6(218.96 mg, 828.40  $\mu\text{mol}$ )을 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 t-BuOK(THF 중 1 M, 828.40  $\mu\text{L}$ )를 적가하고, 생성된 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 화합물 79a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 501.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 445.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.33 (br s, 0.5H), 4.20 (br s, 0.5H), 3.74 (br s, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.76 (br d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

[0686]

5-시클로프로필-4-(((3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (79b). HCl/아세트산에틸(10 mL, 4 M) 중 (3R,4R)-tert-부틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(79a)(250 mg, 499.52  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 15°C에서 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(20 mL)에 용해시키고, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 79b를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 401.1/402.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 401.1/402.1임.

[0687]

4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴 (79c). 디클로로메탄(5 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(79b)(140 mg, 349.68  $\mu\text{mol}$ ) 및 (4-시아노페닐)보론산 (20d)(102.76 mg, 699.36  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (63.51 mg, 349.68  $\mu\text{mol}$ ), TEA(70.77 mg, 699.36  $\mu\text{mol}$ ), 및 분자체 4A(20 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고  $\text{O}_2$ 로 3회 퍼징한 다음 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 디클로로메탄(15 mL)으로 행구었다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜

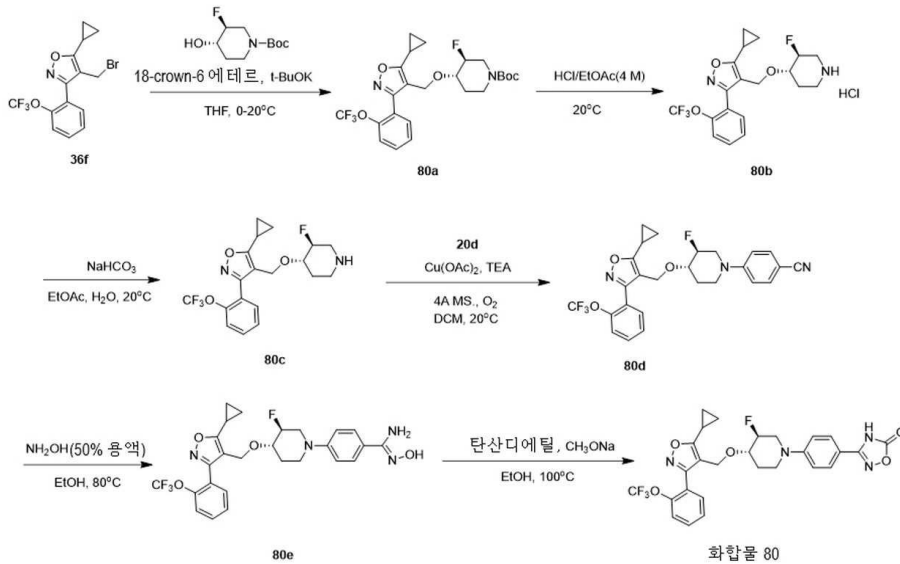
잔류물로 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 화합물 79c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 502.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 502.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.40 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.83 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.68 - 4.51 (m, 2H), 4.37 (br s, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.20 (td, J = 6.8, 13.3 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.55 (br s, 1H), 1.24 (br s, 2H), 1.13 (br d, J = 7.3 Hz, 2H).

[0688] (Z)-4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (79d). EtOH(2 mL) 중 4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴(79c)(100 mg, 199.41 μmol)의 용액에 하이드록실아민(19.94 μmol, 1 mL, 물 중 50%)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 화합물 79d를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 535.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 535.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.59 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.64 - 4.47 (m, 2H), 4.42 (dt, J = 4.4, 7.8 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 3.7, 13.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.16 (dt, J = 4.2, 8.9 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H).

[0689] 3-(4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 79). 밀봉된 튜브에서, EtOH(2 mL) 중 (Z)-4-((3R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드(79d)(100 mg, 187.09 μmol) 용액에 NaOMe(202.15 mg, 1.12 mmol, MeOH 중 30%) 및 탄산 디에틸(1.33 g, 11.23 mmol, 1.36 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3μm; 이동상: [물 (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 31%~51%, 6분)로 정제하여 화합물 79(55 mg, 97.15 μmol, 51.92% 수율, 99% 순도)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 561.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 561.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.60 4.35 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.44 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.57 (tdd, J = 4.4, 9.0, 13.4 Hz, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

[0690] 실시예 80

[0691] 3-(4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온



[0692]

[0693]

(3S,4S)-tert-butyl 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (80a). THF(2 mL) 중 18-CROWN-6(109.48 mg, 414.20  $\mu\text{mol}$ ) 및 (3S,4S)-tert-butyl 3-플루오로-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(66.60 mg, 303.75  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 t-BuOK(THF 중 1 M, 414.20  $\mu\text{L}$ )를 0°C에서 첨가하고 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-플루오로페닐)이속사졸(36f)(100 mg, 276.14  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 붓고 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 80a를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 2H), 4.39 - 4.16 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.32 - 3.00 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.74 (br s, 1H), 1.45 (s, 10H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 2H).

[0694]

5-시클로프로필-4-(((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (80b). 아세트산에틸(2 mL) 중 (3S,4S)-tert-butyl 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(80a)(110 mg, 219.79  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 HCl/EtOAc(15 mL, 4M)를 20°C에서 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 80b를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.66 - 7.38 (m, 4H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.14 (br s, 1H), 2.06 (br d,  $J$  = 19.1 Hz, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 2H), 1.24 (br s, 2H), 1.14 (br d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).

[0695]

5-시클로프로필-4-(((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (80c). 아세트산에틸(12 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1.5 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 염산염(80b)(90 mg, 206.03  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 20°C의 NaHCO<sub>3</sub>(138.47 mg, 1.65 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 80c를 수득하였다.

[0696]

4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴 (80d). 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(80c)(80 mg, 199.82  $\mu\text{mol}$ ) 및 (4-시아노페닐)보론산(20d)(44.04 mg, 299.73  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(43.55 mg, 239.78  $\mu\text{mol}$ ), 4A MS(199.82  $\mu\text{mol}$ ), 및 TEA(40.44 mg, 399.63  $\mu\text{mol}$ , 55.62  $\mu\text{L}$ )를 O<sub>2</sub> 하에 20°C에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고, O<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub>(15 psi) 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하고 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄(50 mL)으로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켰다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 2:1, R<sub>f</sub> = 0.25)로 정제하여 80d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 502.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 502.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.59 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.04 (ddd, J = 3.4, 9.2, 12.9 Hz, 1H), 2.14 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

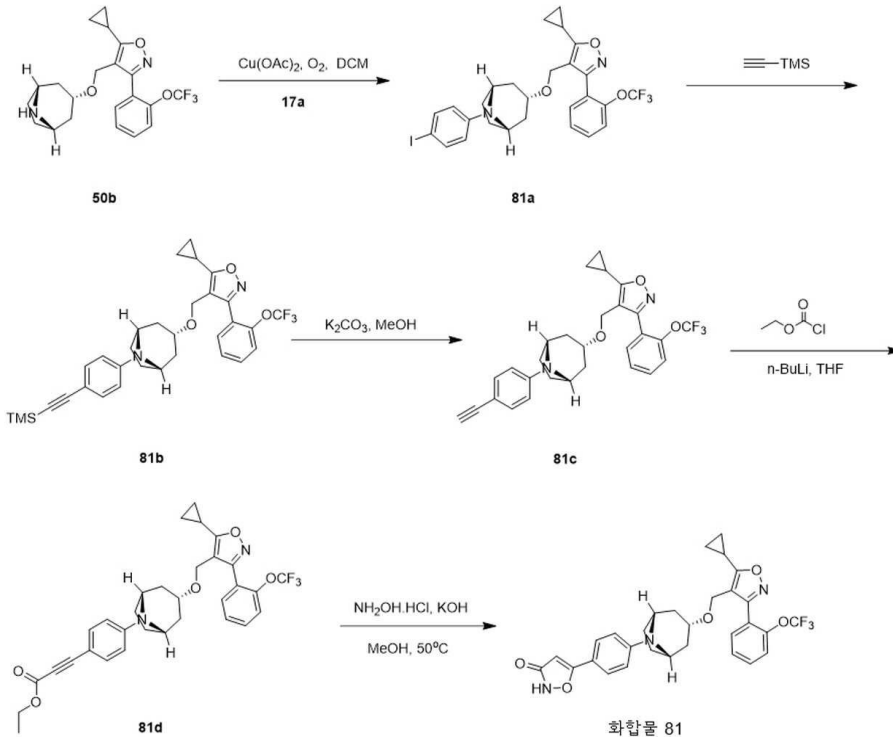
[0697] (Z)-4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (80e). 에탄올(3 mL) 중 4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)벤조니트릴(80d)(65 mg, 129.62 μmol)의 용액에 하이드록실아민(25.69 mg, 388.86 μmol, 1 mL, 물 중 50%)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1, R<sub>f</sub> =0.13)로 정제하여 80e를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.54 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 6.87 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

[0698] 3-(4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5(4H)-온 (화합물 80). 에탄올(3 mL) 중 (Z)-4-((3S,4S)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3-플루오로피페리딘-1-일)-N'-하이드록시벤즈이미드아미드 (80e)(45 mg, 84.19 μmol) 및 탄산디에틸(305.42 mg, 2.59 mmol, 313.25 μL)의 용액에 NaOMe(90.96 mg, 505.14 μmol, 0.3 mL, MeOH 중 30%)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(중성 조건: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5μm; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 25%~60%, 10분)로 정제하여 화합물 80을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 561.2/562.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 561.0/562.0임; <sup>1</sup>H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.65 - 7.50 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 3.70 (br t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.03 (br t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (br s, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H).

[0699] 실시예 81

[0700] 5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온





[0701]

[0702]

5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-요오드페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (81a). DCM(30 mL) 중 (4-요오드페닐)보론산(17a)(339.81 mg, 1.37 mmol) 및 4-(((1R,3R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(50b)(280 mg, 685.58  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{O}_2$  하에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (136.98 mg, 754.14  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하고, 혼합물을  $30^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 4:1)로 정제하여 81a를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.40-7.51 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.36-6.43 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.92 (br s, 2H), 3.32 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 6H), 1.45 (br s, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.12-1.17 (m, 2H), 0.98-1.06 (m, 2H).

[0703]

5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-((트리메틸실릴)에틸)페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)이속사졸 (81b). 5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-요오드페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(81a)(250 mg, 409.56  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (287.47 mg, 409.56  $\mu\text{mol}$ ), 및  $\text{CuI}$ (78.00 mg, 409.56  $\mu\text{mol}$ )가 담긴 플라스크를 배기하고, 질소로 3회 플러싱하였다. 그런 다음, TEA(3 mL) 및 에틸(트리메틸)실란(321.81 mg, 3.28 mmol)을 질소 하에 혼합물에 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고 질소로 다시 플러싱하고, 16시간 동안  $30^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(30 mL) 및 물(10 mL)로 희석하고, 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 상을 분리하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1,  $R_f$  = 0.61)로 정제하여 81b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 581.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 581.2임;

[0704]

5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-에틸페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (81c). MeOH(5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-((트리메틸실릴)에틸)페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)이속사졸(81b)(240 mg, 413.29  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (57.12 mg, 413.29  $\mu\text{mol}$ )을  $20^\circ\text{C}$ 에서 첨가하고, 반응 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르:아세트산에틸 = 5:1)로 정제하여 81c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 509.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 509.2임;  $^1\text{H}$  NMR (클로로포름-d, 400MHz):  $\delta$  = 7.39-7.52 (m, 2H),

7.22-7.37 (m, 4H), 6.49-6.58 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 3.62-3.71 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.04 (tt,  $J = 8.4, 5.1$  Hz, 1H), 1.78-1.91 (m, 6H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.12-1.17 (m, 2H), 0.99-1.05 (m, 2H).

[0705] **에틸 3-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)프로피올레이트 (81d)**. THF(4 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-에틸닐페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(81c)(80 mg, 157.32  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 n-BuLi(2.5 M, 188.78  $\mu\text{L}$ )를  $-78^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 에틸 카르보노클로리데이트(85.36 mg, 786.58  $\mu\text{mol}$ )를  $-78^\circ\text{C}$ 에서 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액(4 mL)으로 퀀칭시켰다.  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL) 및 아세트산에틸(20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(15 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 81d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 581.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 581.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.60 - 7.49$  (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.11 (tt,  $J = 5.0, 8.4$  Hz, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

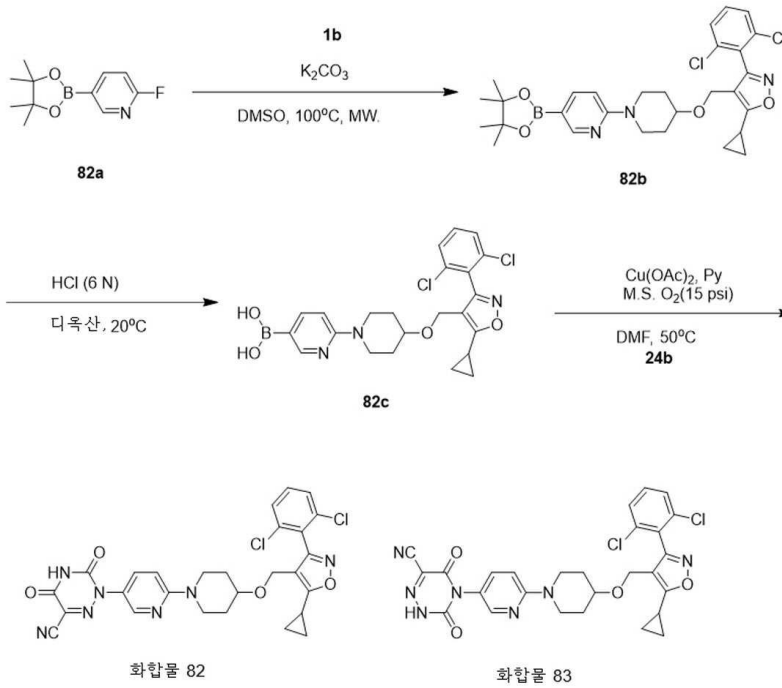
[0706] **5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온 (화합물 81)**. MeOH(2 mL) 중 에틸 3-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)프로피올레이트(81d)(40 mg, 68.90  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (47.88 mg, 688.95  $\mu\text{mol}$ ) 및 KOH(69.58 mg, 1.24 mmol)를  $20^\circ\text{C}$ 에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안  $50^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)에 붓고 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 50%~80%, 7분)로 정제하여 화합물 81을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 568.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 568.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 7.56$  (br d,  $J = 8.2$  Hz, 3H), 7.52 (br d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.72 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.12 (br d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.96 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 1.90 (br s, 2H), 1.58 (br d,  $J = 14.8$  Hz, 2H), 1.24 (br s, 2H), 1.12 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 2H).

[0707] 실시예 82

[0708] 2-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴

[0709] 실시예 83

[0710] 4-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴



[0711]

[0712]

5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (82b). DMSO (10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-((피페리딘-4-일옥시)메틸)이속사졸 염산염 (1b) (500 mg, 1.24 mmol) 및 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (82a) (552.48 mg, 2.48 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (855.81 mg, 6.19 mmol)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브에서 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취 OBD C18 150\*40mm\*10 um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 35%~98%, 8분)로 정제하여 82b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 570.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 569.1, 570.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.47 (tt, J = 3.7, 7.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.16 (tt, J = 5.1, 8.5 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 3.2, 6.6, 9.4 Hz, 2H), 1.45 (dtd, J = 3.9, 8.4, 12.6 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

[0713]

(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)보론산 (82c). 디옥산 (2.5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (82b) (280 mg, 490.96 umol)의 용액에 수성 HCl (6 M, 2.5 mL)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge C18 150\*50mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 35%~55%, 6분)로 정제하여 82c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 488.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 487.0, 488.1 임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 8.45 - 7.78 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.01 - 6.64 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.57 (br s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H), 1.19 (s, 2H), 1.17 (s, 2H).

[0714]

2-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 82) 및 4-(6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 83). DMF (3 mL) 중 (6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)보론산 (82c) (80 mg, 163.88 umol) 및 3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (45.26 mg, 327.75 umol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub> (35.72 mg, 196.65 umol), 분자체 4A (30 mg), 및 피리딘 (25.93 mg, 327.75 umol)을 20

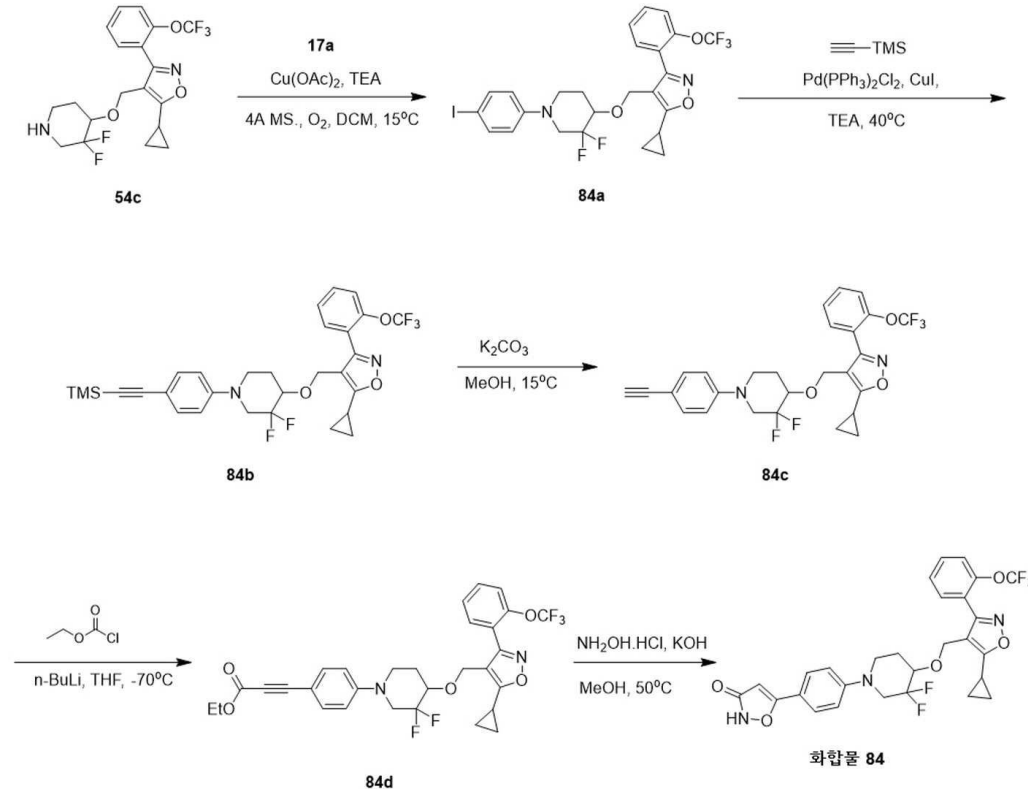
℃에서 첨가하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 분위기 하에, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 아세트산에틸(15 mL\*3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 화합물 82(미정제) 및 화합물 83(미정제)을 수득하였다.

[0715] 화합물 82(미정제)를 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 25%-55%, 8분)로 재정제하여 화합물 82를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 580.1가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 580.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.27 (br t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.71 (br d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H).

[0716] (화합물 83)(미정제)를 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 20%-55%, 10분)로 재정제하여 화합물 83을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 580.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 580.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.29 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.52 (td, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H).

[0717] 실시예 84

[0718] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온



[0719]

[0720] 터트-5-시클로프로필-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-요오드페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (84a). 디클로로메탄(5 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(54c)(400 mg, 956.12 umol) 및 (4-요오드페닐)보론산

(17a)(473.90 mg, 1.91 mmol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(173.66 mg, 956.12 umol), TEA(193.50 mg, 1.91 mmol, 266.16 uL), 및 분자체 4A(20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 O<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 디클로로메탄(15 mL)으로 행구고, 합쳐진 여액을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:0 내지 30:1)로 정제하여 84a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 621.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 621.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.61 - 7.45 (m, 4H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 6.63 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.59 (br dd, J = 5.1, 9.0 Hz, 1H), 3.38 - 3.20 (m, 2H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 4.6, 8.9 Hz, 1H), 1.71 (br dd, J = 3.9, 9.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

[0721] **5-시클로프로필-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-((트리메틸실릴)에틸)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (84b)**. TEA (5 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-요오드페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(84a)(350 mg, 564.20 umol) 및 에틸(트리메틸)실란(554.14 mg, 5.64 mmol, 781.59 uL)의 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(396.01 mg, 564.20 umol) 및 CuI(107.45 mg, 564.20 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고, 40°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 아세트산에틸(40 mL)로 희석하였다. 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(1 g)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼; 용리액: 0-10% 아세트산에틸/석유 에테르; 구배 속도: 30 mL/분)로 정제하여 84b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 591.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 591.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.60 (br dd, J = 4.7, 9.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.26 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.13 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 3.9, 9.4, 13.7 Hz, 1H), 1.71 (br dd, J = 4.1, 9.7 Hz, 1H), 1.25 (qd, J = 3.3, 5.1 Hz, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 0.24 (s, 9H).

[0722] **5-시클로프로필-4-(((1-(4-에틸페닐)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (84c)**. 메탄올(1 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-((트리메틸실릴)에틸)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(84b)(300 mg, 507.91 umol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(70.20 mg, 507.91 umol)을 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(20 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 화합물 84c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 519.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 519.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 6.78 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.68 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.27 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.73 (br s, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.13 (br d, J = 5.4 Hz, 2H).

[0723] **에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트 (84d)**. THF (2 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1-(4-에틸페닐)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (84c) (100 mg, 192.87 umol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M, 385.75 uL)를 -70°C에서 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, THF (1 mL) 중 에틸 카르보노클로리데이트(104.66 mg, 964.37 umol, 91.80 uL)를 혼합물에 적가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, 포화 염화암모늄 용액(5 mL)으로 퀴팅시키고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로





85d를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 10.46 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

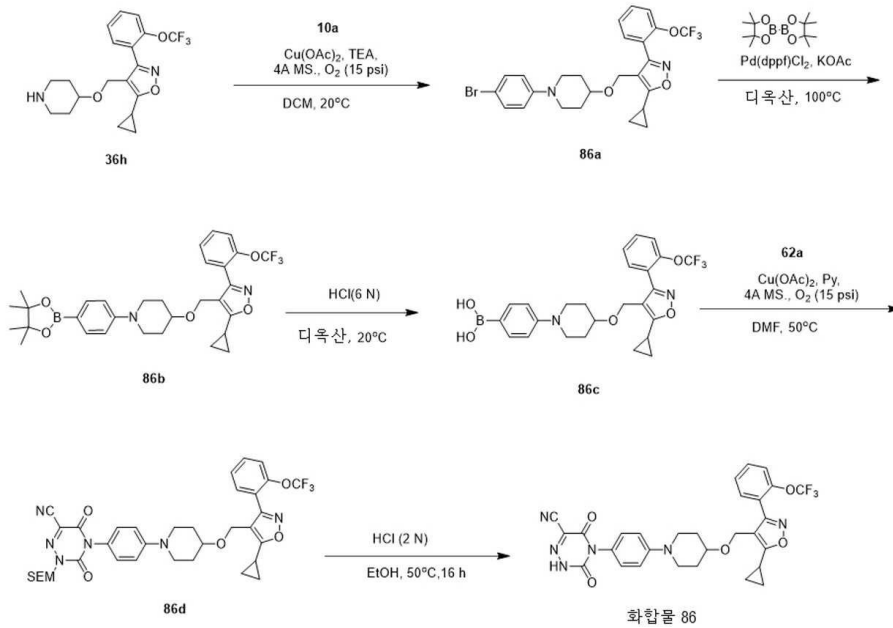
[0729] **3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (85b).** 1,1,3,3-테트라메틸우레아(5.81 g, 50.00 mmol, 6 mL) 중 6-브로모-4-(2-(트리메틸실릴)에톡시메틸)-2H-1,2,4-트리아진-3,5-디온(1.00 g, 3.10 mmol)의 용액에 CuCN(555.88 mg, 6.21 mmol, 1.36 mL)을 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 탈기하고, N<sub>2</sub>로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 170℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 부은 다음 아세트산에틸(150 mL)을 첨가하고, 이어서 슬러리를 여과하고, 여액을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(50 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL\*2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하여 화합물 85b를 수득하였다; [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 267.10이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 266.9임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 5.42 - 5.36 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.06 - 0.00 (m, 9H).

[0730] **2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (85a).** DMF (4 mL) 중 3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (85b)(32.05 mg, 119.45 μmol) 및 4-(((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(86a)(40 mg, 79.64 μmol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(14.46 mg, 79.64 μmol), 4A MS(10 mg), Py(12.60 mg, 159.27 μmol, 12.86 μL)를 O<sub>2</sub> 하에 20℃에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, O<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 하에(15 psi) 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올=50:1, R<sub>f</sub> = 0.50)로 정제하여 85a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 725.3이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 725.3임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.91 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.25 (td, J = 2.7, 5.2 Hz, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

[0731] **2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 85).** 에탄올(1 mL) 중 2-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (85a)(20 mg, 27.59 μmol)의 용액에 수성 HCl(2 M, 2.00 mL)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 25%~55%, 6분)로 정제하여 화합물 85를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 595.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z 595.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (br s, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H).

[0732] 실시예 86

[0733] 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴



[0734]

[0735]

**4-(((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (86a).**

DCM (7 mL) 중 4-브로모페닐)보론산(10a)(275.73 mg, 1.37 mmol) 및 5-시클로프로필-4-((피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(36h)(350 mg, 915.33 μmol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(199.50 mg, 1.10 mmol), TEA(185.24 mg, 1.83 mmol), 및 분자체 4A(70 mg)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 O<sub>2</sub> 분위기 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30 mL)로 희석하고, 여과하고, 여액을 H<sub>2</sub>O(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 86a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 537.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 537.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.58 (dd, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.42 (tt, J = 3.8, 8.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 3.3, 9.1, 12.4 Hz, 2H), 2.15 (tt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H).

[0736]

**5-시클로프로필-4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (86b).**

디옥산(16 mL) 중 4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(86a)(400 mg, 744.37 μmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(567.07 mg, 2.23 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(54.47 mg, 74.44 μmol), 및 KOAc(146.10 mg, 1.49 mmol)를 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 45°C로 냉각시킨 다음, 아세트산에틸(20 mL) 및 3-메르캅토프로필-관능화된 실리카 겔(500 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 50:1 내지 3:1)로 정제하여 86b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 585.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 584.3, 585.3임.

[0737]

**(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)보론산 (86c).**

디옥산(2.5 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(86b)(300 mg, 513.32 μmol)의 용액에 20°C의 수성 HCl(6 M, 2.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 40~70%, 6분)로 정제하여 화합물 86c를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 503.1이고, LCMS 확인된 m/z,

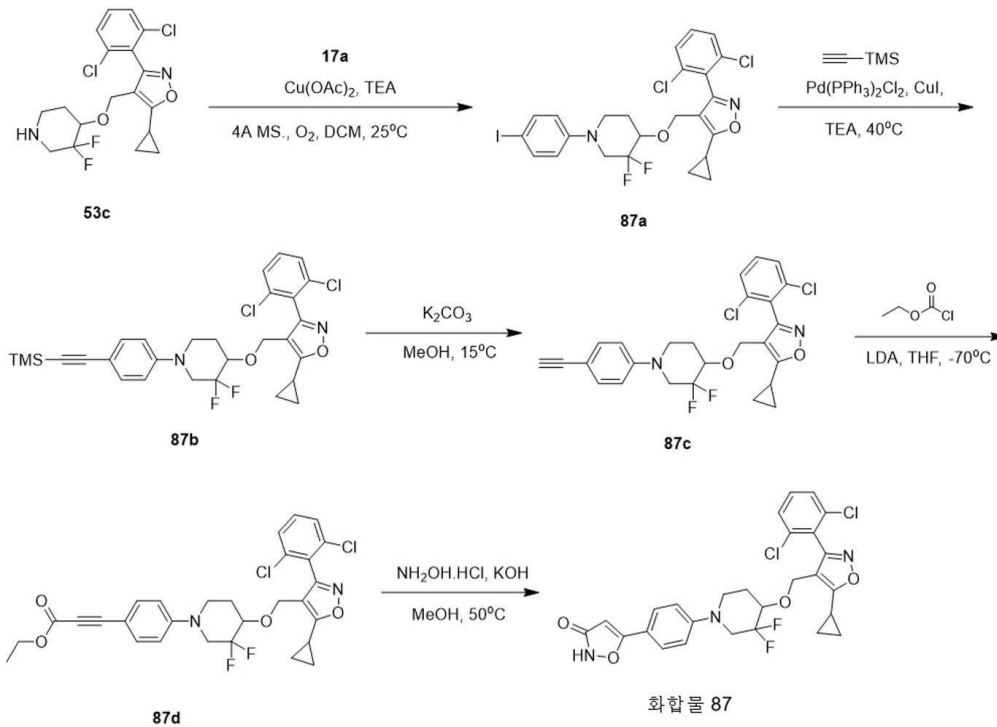
502.2, 503.2임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d4) δ = 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 6.88 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.47 (tt, J = 3.8, 8.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.89 (ddd, J = 3.0, 9.1, 12.3 Hz, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.18 - 1.16 (m, 2H), 1.15 (s, 2H).

[0738] 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (86d). DMF (3 mL) 중 (4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)보론산(86c)(60 mg, 119.45 umol) 및 3,5-디옥소-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴(29.97 mg, 123.16 umol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub>(26.04 mg, 143.34 umol), 분자체 4A(20 mg), 및 피리딘(18.90 mg, 238.91 umol)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 O<sub>2</sub> 분위기 하에 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)에 붓고 DCM(15 mL\*3)으로 추출하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 30:1)로 정제하여 86d를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 724.2이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 725.4임.

[0739] 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 86). EtOH (0.5 mL) 중 4-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)피페리딘-1-일)페닐)-3,5-디옥소-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴(86d)(20 mg, 27.59 umol)의 용액에 20°C의 HCl(2M, 1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B(%): 25%-55%, 8분)로 정제하여 화합물 86을 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 595.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 595.0임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.57 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.07 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 3H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H).

[0740] 실시예 87

[0741] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온



[0742]

[0743]

**터트-부틸 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-요오드페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (87a).** 디클로로메탄(10 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(53c)(500 mg, 1.24 mmol) 및 (4-요오드페닐)보론산(17a)(614.57 mg, 2.48 mmol)의 용액에 Cu(OAc)<sub>2</sub> (225.21 mg, 1.24 mmol), TEA (250.93 mg, 2.48 mmol, 345.16 uL), 및 분자체 4A(10 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 O<sub>2</sub>로 3회 퍼징하고 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄(20 ml\*2)으로 행구었다. 합쳐진 여액을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 1:0 내지 30:1)로 정제하여 87a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 605.0/607.0이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 605.1/607.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (tt, J=3.5, 7.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H).

[0744]

**5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-((트리메틸실릴)에틸)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸 (87b).** N<sub>2</sub> 하에 밀봉된 튜브에서, TEA (2 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-요오드페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(87a, 150 mg, 247.83 umol) 및 에틸(트리메틸)실란(243.42 mg, 2.48 mmol, 343.33 uL)의 용액에 CuI (47.20 mg, 247.83 umol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(173.96 mg, 247.83 umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물에 N<sub>2</sub>를 10초 동안 버블링한 다음, 40°C로 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 아세트산에틸(15 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 87b를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 575.1/577.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 575.1/577.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.45 - 7.27 (m, 5H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 4.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.76 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.59 (br dd, J = 4.6, 9.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.15 (tt, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.34 - 0.05 (m, 9H).



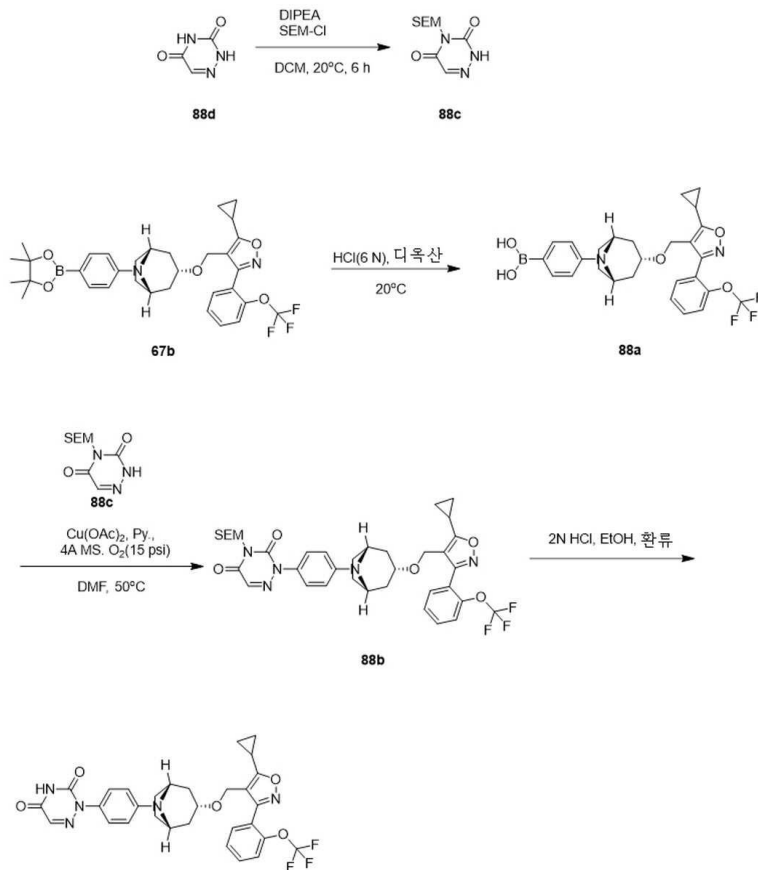
[0745] 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(4-에티닐페닐)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(87c). 메탄올 (5 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((3,3-디플루오로-1-(4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(87b, 230 mg, 399.62  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (55.23 mg, 399.62  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 18시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 5:1)로 정제하여 87c를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 503.1/505.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 503.0/505.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.87 (ddd,  $J$  = 4.2, 9.7, 13.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H), 1.15 (qd,  $J$  = 2.9, 8.4 Hz, 2H).

[0746] 에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트 (87d). THF (1 mL) 중 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((1-(4-에티닐페닐)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)메틸)이속사졸(87c, 50 mg, 99.33  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 LDA(THF 중 1 M, 119.20  $\mu\text{L}$ )를 -70°C에서 적거한 다음, 동일한 온도에서 에틸 카르보노클로리데이트(21.56 mg, 198.66  $\mu\text{mol}$ , 18.91  $\mu\text{L}$ )를 적가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, LDA(1 M, 119.20  $\mu\text{L}$ ) 및 에틸 카르보노클로리데이트(21.56 mg, 198.66  $\mu\text{mol}$ , 18.91  $\mu\text{L}$ )를 -70°C의 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 염화암모늄 용액(5 mL)으로 퀴칭시키고, 아세트산에틸(10 mL\*2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)로 정제하여 87d를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 575.1/577.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 575.0/577.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.47 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (br d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (br d,  $J$  = 11.9 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.70 (br dd,  $J$  = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 1.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (br s, 2H), 1.15 (br dd,  $J$  = 3.1, 8.4 Hz, 2H).

[0747] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)이속사졸-3(2H)-온 (화합물 87). 메탄올(1 mL) 중 에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)페닐)프로피올레이트(87d, 20 mg, 34.76  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 하이드록실아민 염산염(24.15 mg, 347.57  $\mu\text{mol}$ ) 및 KOH(35.10 mg, 625.62  $\mu\text{mol}$ )를 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물(10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; B(%): 27%~47%, 6분)로 정제하여 화합물 87을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ )에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 562.1/564.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 562.0/564.0임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.61 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.74 (br s, 1H), 1.29 (br s, 2H), 1.16 (br dd,  $J$  = 2.9, 8.4 Hz, 2H).

[0748] 실시예 88

[0749] 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온



화합물 88

[0750]

[0751]

4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (88c). DCM(10 mL) 중 2H-1,2,4-트리아진-3,5-디온(1 g, 8.84 mmol)의 용액에 DIEA(3.43 g, 26.53 mmol, 4.62 mL) 및 SEM-Cl(1.47 g, 8.84 mmol, 1.57 mL)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(20 mL)에 붓고 DCM(20 mL\*2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(10 mL\*2)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르/아세트산에틸 = 50/1 내지 5/1) 및 분취-TLC(SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 88c를 수득하였다. [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 244.1이 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 244.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 10.11 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.04 - -0.02 (m, 9H).

[0752]

(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)보르산 (88a). 디옥산(2 mL) 중 5-시클로프로필-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)메틸)-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸(67b)(250 mg, 409.52 μmol)의 용액에 수성 HCl(6 M, 2 mL)을 20°C에서 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 50°C로 가열하였다. 혼합물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 분취 OBD C18 150\*40mm\*10um; 이동상: [물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B(%): 55%~80%, 8분)로 정제하여 88a를 수득하였다. [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)에 대해 계산된 MS 질량은 m/z, 529.2/530.2가 필요하고, LCMS 확인된 m/z, 529.1/530.1임; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ = 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 6.78 - 6.68 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 6H), 1.56 (br d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.18 - 1.13 (m, 4H).

[0753]

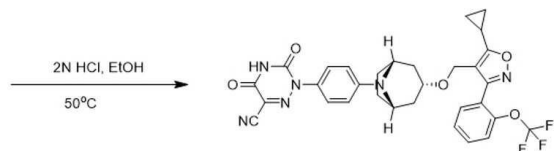
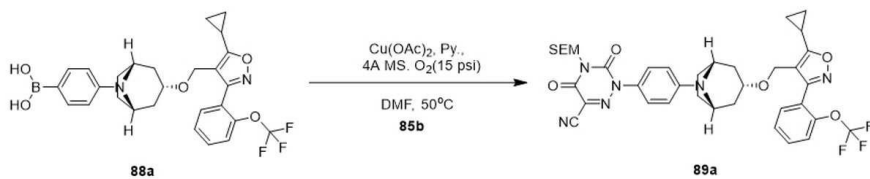
2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (88b). DMF(2 mL) 중 4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(88c)(27.63 mg, 113.57 μmol) 및 (4-

((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)보론산(88a)(40 mg, 75.71  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (13.75 mg, 75.71  $\mu\text{mol}$ ), 4A MS (20 mg), Py(11.98 mg, 151.42  $\mu\text{mol}$ , 12.22  $\mu\text{L}$ )를  $\text{O}_2$  하에  $20^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고  $\text{O}_2$ 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을  $\text{O}_2$  하에(15 psi)  $50^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올=50:1,  $R_f=0.50$ )로 정제하여 88b를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{Si}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 726.3/727.3이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 726.4/727.3임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.27 - 1.22 (m, 4H), 1.13 - 1.10 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

[0754] 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온 (화합물 88). 에탄올(1 mL) 중 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-디온(88b)(20 mg, 27.55  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $20^\circ\text{C}$ 의 수성 HCl(2N, 2.00 mL)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안  $50^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 35%-70%, 10분)로 정제하여 화합물 88을 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 596.2/597.2이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  596.1/597.1임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 8.49 (br s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.73 (br d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.41 (br s, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 6H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.09 (m, 2H).

[0755] 실시예 89

[0756] 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴



화합물 89

[0757]

[0758] 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (89a). DMF (2 mL) 중 3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴(2)(30.47 mg, 113.57  $\mu\text{mol}$ ) 및 (4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)보론산(88a)(40 mg, 75.71  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (13.75 mg, 75.71  $\mu\text{mol}$ ), 4A MS (20 mg), 및 피리딘(11.98 mg, 151.42  $\mu\text{mol}$ ,

12.22  $\mu\text{L}$ )을  $\text{O}_2$  하에  $20^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고,  $\text{O}_2$ 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을  $\text{O}_2$  하에(15 psi)  $50^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 물(5 mL) 및 아세트산에틸(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 아세트산에틸(5 mL\*4)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL\*2)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄:메탄올=50:1,  $R_f=0.50$ )로 정제하여 89a를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 751.3/752.3이 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$ , 751.3/752.3임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  = 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.42 (br s, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.04 - -0.01 (m, 9H).

[0759] 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴 (화합물 89). 에탄올(1 mL) 중 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐)-3,5-디옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카르보니트릴(89a)(20 mg, 26.64  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $20^\circ\text{C}$ 의 수성 HCl(2 M, 2.00 mL)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안  $50^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 이동상: [물 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B(%): 30%~60%, 10분)로 정제하여 화합물 89를 수득하였다.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ )에 대해 계산된 MS 질량은  $m/z$ , 621.2/622.2가 필요하고, LCMS 확인된  $m/z$  621.2/622.2임;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  = 60 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 6H), 1.58 (br d,  $J$  = 14.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

[0760] 생물학적 실시예

[0761] 실시예 B1. FXR 세포 검정 및 FXR 생화학적 검정

[0762] 세포 기반 FXR 검정을 사용하여 활성화된(리간드-결합된) 전장 인간 FXR 단백질과 스테로이드 수용체 공활성제 펩티드(SCRP) 도메인을 함유하는 핵 융합 단백질 간의 단백질-단백질 상호작용을 검출하였다. 이러한 접근법에서, 안정적으로 형질감염된 차이나이즈 햄스터 난소(CHO-K1) 세포 내에서  $\beta$ -gal 효소의 2개의 약한 상보성 단편을 발현시켰다.  $\beta$ -gal 효소의 상보성 단편(ProLink, PK; 및 효소 수용체, EA)을 전장 FXR의 C-말단 및 SRCP에 각각 번역적으로 융합시켰다. 상보성은 SRCP-EA와 ProLink-표지된 FXR 간의 단백질-단백질 상호작용에 의해 유도되었다. FXR-SRCP 결합 후,  $\beta$ -gal 성분의 2개의 단편은 기질 분자를 가수분해하고 화학발광 신호를 생성할 수 있는 기능적 효소를 형성한다.

[0763] SRCP-EA 및 ProLink-표지된 FXR을 함유하는 CHO-K1 세포를 384-웰 마이크로플레이트에 도말하고  $37^\circ\text{C}$ 에서 밤새 인큐베이션하였다. 양성 대조군 FXR 작용제인 GW4064(0~10 마이크로몰) 또는 시험 화합물(0~10 마이크로몰)을 도말된 세포에 첨가하고,  $37^\circ\text{C}$ 에서 6시간 동안 인큐베이션하였다(최종 DMSO 비히클 농도는 1%임). 50% (v/v) 검출 시약(19:5:1, 세포 검정 완충액:기질 시약 1:기질 시약 2, DiscoverX)을 첨가한 다음, 주변 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 검정 신호를 생성하였다. Envision 판독기(PerkinElmer Life and Analytical Sciences, 신호 = 화학발광)를 사용하여 마이크로플레이트를 분석하였다.  $\text{EC}_{50}$  값은 GraphPad Prism에 비선형 회귀 곡선을 피팅하여 계산하였는데, 이는 아래 표 2에 나타나 있다.

[0764] 신규한 FXR 화합물의 기능적 효능을 측정하기 위해, FXR에 대한 무세포 공동 활성화제 동원 검정을 개발하였다. 이 검정에서, 신규한 FXR 화합물을 재조합 인간 FXR의 리간드 결합 도메인(LBD)에 결합시켰다. 이러한 리간드를 가진 동종이량체 복합체가 공동활성화제 단백질 스테로이드 수용체 공동활성화제 1(SRC-1)을 동원하는 능력을 시간-분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET)을 사용하여 측정하였다.

[0765] SF9 곤충 세포에서 단백질을 발현하기 위한 발현 벡터 내로 인간 FXR의 LBD(아미노산 244~476)를 클로닝하였다. 정제된 FXR LBD를 시험 화합물(0~10 마이크로몰) 및 SRC-1의 표지된 핵 수용체 상호작용 도메인과 함께 TR-FRET

공동조절제 완충액 G(Eurofins)에서 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다(최종 DMSO 비히클 농도는 1.2%임). Envision TR-FRET 판독기(PerkinElmer Life and Analytical Sciences)를 사용하여 검정물을 분석하였다. 각 농도에서 화합물 활성은 투여량 반응 곡선을 생성하는 천연 FXR 리간드 작용제인 케노테옥시콜산(CDCA)의 최대 활성의 백분율로서 정의하였다. EC50 값은 GraphPad Prism에 비선형 회귀 곡선을 피팅하여 계산하였는데, 이는 아래 표 2에 나타나 있다.

표 2

| 실시예 번호 | EC <sub>50</sub> FXR-세포 발광/ $\mu$ M | EC <sub>50</sub> FXR-생화학 TR-FRET/ $\mu$ M | 실시예 번호 | EC <sub>50</sub> FXR-세포 발광/ $\mu$ M | EC <sub>50</sub> FXR-생화학 TR-FRET/ $\mu$ M |
|--------|-------------------------------------|---|--------|-------------------------------------|---|
| 1      | 1.125                               | 3.184                                     | 39     | 0.1544                              | 0.0161                                    |
| 2      | 0.6912                              | 2.885                                     | 40     | 0.3407                              | 0.076                                     |
| 3      | 0.0970                              | 0.0036                                    | 41     | 0.2442                              | 0.0584                                    |
|        | 0.0498                              | 0.0029                                    | 42     | 10                                  | 0.1393                                    |
| 4      | 1.467                               | 0.2197                                    | 43     | 0.2482                              | 0.0112                                    |
| 5      | 2.53                                | 0.031                                     | 44     | 0.3705                              | 0.0213                                    |
| 6      | 0.3724                              | 0.0044                                    | 45     | 10                                  | 0.6096                                    |
| 7      | 1.231                               | 0.1046                                    | 46     | 10                                  | 0.0746                                    |
| 8      | 2.108                               | 0.0281                                    | 47     | 0.0767                              | 0.0037                                    |
| 9      | 1.595                               | 0.1746                                    | 48     | 0.3359                              | 0.0416                                    |
| 10     | 0.4086                              | 0.0091                                    | 49     | 0.1492                              | 0.0117                                    |
| 11     | 0.2801                              | 0.0219                                    | 50     | 0.0538                              | 0.0032                                    |
| 12     | 0.4371                              | 0.0737                                    | 51     | 1.292                               | 0.325                                     |
| 13     | 0.0823                              | 0.0035                                    | 52     | 1.626                               | 0.143                                     |
| 14     | 0.064                               | 0.0085                                    | 53     | 0.0943                              | 0.009                                     |
| 15     | 5.514                               | 0.8924                                    | 54     | 0.7145                              | 0.0376                                    |
| 16     | 0.1954                              | 0.024                                     | 55     | 0.8524                              | 0.1744                                    |
| 17     | 4.734                               | 6.067                                     | 56     | 0.8871                              | 0.0431                                    |
| 18     | 0.0184                              | 0.0029                                    | 57     | 0.4973                              | 0.0847                                    |
| 19     | 0.8395                              | 0.1221                                    | 58     | 11.66                               | 0.4206                                    |
| 20     | 0.3975                              | 0.1135                                    | 59     | 0.264                               | 0.0179                                    |
| 21     | 0.3434                              | 0.0793                                    | 60     | 0.7794                              | 0.1041                                    |
| 22     | 0.418                               | 0.0633                                    | 61     | 1.921                               | 0.2981                                    |
| 23     | 0.0277                              | 0.0031                                    | 62     | >10                                 | 6.348                                     |
| 24     | 2.3136                              | 0.5515                                    |        | 4.734                               | 6.067                                     |
| 25     | 0.7793                              | 0.0091                                    | 63     | 2.658                               | 0.2149                                    |
| 26     | 0.5618                              | 0.1112                                    | 64     | 2.308                               | 0.07                                      |
| 27     | 0.9597                              | 0.2268                                    | 65     | 0.9543                              | 0.0221                                    |
| 28     | 1.608                               | 0.1495                                    | 66     | 0.2471                              | 0.003                                     |
| 29     | 3.1904                              | 0.2307                                    | 67     | 0.0657                              | 0.0127                                    |
| 30     | 3.6206                              | 0.2963                                    | 68     | 0.1681                              | 0.0264                                    |
| 31     | 0.2712                              | 0.045                                     | 69     | 0.0576                              | 0.0095                                    |
| 32     | 0.1946                              | 0.0126                                    | 70     | >10                                 | 0.2331                                    |
| 33     | 0.7016                              | 0.1418                                    | 71     | 0.0247                              | 0.0021                                    |
| 34     | 0.7847                              | 0.1534                                    | 72     | 0.0549                              | 0.0045                                    |
| 35     | 0.3238                              | 0.0435                                    | 73     | 0.3501                              | 0.0476                                    |
| 36     | 0.1125                              | 0.0188                                    | 74     | 1.45                                | 0.1069                                    |
| 37     | 0.2745                              | 0.0494                                    | 75     | 0.3823                              | ND  |
| 38     | 0.2632                              | 0.0286                                    | 76     | 0.1958                              | ND  |

[0766]



| 실시예<br>번호 | EC <sub>50</sub> FXR-<br>세포<br>발광/ $\mu$ M | EC <sub>50</sub> FXR-<br>생화학 TR-<br>FRET/ $\mu$ M |
|-----------|--|---|
| 77        | 0.0695                                     | ND  |
| 78        | 0.1538                                     | ND  |
| 79        | 0.3117                                     | ND  |
| 80        | 0.6415                                     | ND  |
| 81        | 0.1745                                     | ND  |
| 82        | 1.831                                      | ND  |
| 83        | 5.249                                      | ND  |
| 84        | 1.534                                      | ND  |
| 85        | 0.7548                                     | ND  |
| 86        | 22.93                                      | ND  |
| 87        | 0.2612                                     | ND  |
| 88        | 0.4604                                     | ND  |
| 89        | 1.0023                                     | ND  |

[0767]

[0768]

ND: 미결정

[0769]

본 명세서에 언급된 특허, 특허 출원, 및 과학적 문헌을 포함하는 모든 간행물은, 특허, 특허 출원, 또는 과학적 문헌을 포함하는 각각의 개별 간행물이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로서 통합되는 것으로 나타낸 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0770]

전술한 개시가 비록 이해의 명확성을 위해 예시 및 실시예로서 일부 상세히 설명되었지만, 특정 사소한 변경 및 변형이 전술한 교시에 비추어 실시될 것이라는 것은 당업자에게 명백하다. 따라서, 본 설명 및 실시예는 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.