



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월24일
(11) 등록번호 10-1141464
(24) 등록일자 2012년04월23일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/82 (2006.01) C07D 241/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2006-7005456</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2004년09월15일
심사청구일자 2009년09월15일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2006년03월17일</p> <p>(65) 공개번호 10-2006-0087569</p> <p>(43) 공개일자 2006년08월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/SE2004/001335</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/026123
국제공개일자 2005년03월24일</p> <p>(30) 우선권주장
0302486-6 2003년09월18일 스웨덴(SE)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
W02002053543 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제</p> <p>(72) 발명자
안데르손, 마르자나
스웨덴 에스-221 87 룬트 아스테르제네카 알앤디 룬트
한센, 페터
스웨덴 에스-221 87 룬트 아스테르제네카 알앤디 룬트
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김영, 장수길</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 9 항

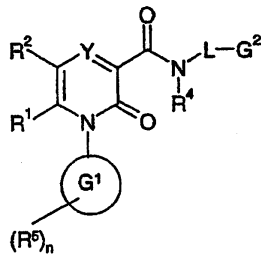
심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 중성구 엘라스타제 억제제로서의 2-피리돈 유도체 및 그의용도

(57) 요약

신규한 화학식 I의 화합물 및 그의 광학 이성질체, 라세미체 및 호변이성질체, 및 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제조 방법, 이를 함유하는 조성물 및 그의 치료 용도가 제공된다. 본 화합물은 중성구 엘라스타제의 억제제이다.

<화학식 I>



상기 식 중, R¹, R², R⁴, R⁵, G¹, G², L, Y 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

윈, 한스

스웨덴 에스-221 87 룬트 아스테르제네카 알앤디
룬트

니키티디스, 안토니오스

스웨덴 에스-221 87 룬트 아스테르제네카 알앤디
룬트

스올린, 페터

스웨덴 에스-221 87 룬트 아스테르제네카 알앤디
룬트

특허청구의 범위

청구항 1

5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

6-메틸-2-옥소-5-(5-프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

6-메틸-5-(3-메틸이속사졸-5-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

1-(3-클로로페닐)-5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

6-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-([5-(메틸술포닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-N-([5-(메틸술포닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 2-피리돈 유도체, 그의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물 및 그의 치료 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 엘라스타제(elastase)는 아마도 거의 모든 결합 조직 성분들을 분해시킬 수 있는 능력을 갖는 신체 내 가장 파괴적인 효소일 것이다. 엘라스타제에 의한 통제되지 않은 단백질 분해는 다수의 병적 상태와 관련되었다. 세린 프로테아제의 키모트립신 상과의 구성원인 인간 중성구 엘라스타제(hNE)는 중성구의 아주 큰 친화성 과립에 저장된 33-KDa 효소이다. 중성구에서, NE의 농도는 5 mM을 초과하고, 그의 총 세포량은 3 pg 이하인 것으로 추정되었다. NE는 활성화시, 일부 부분은 중성구 세포막에 결합되어 남은 채로 과립으로부터 세포의 공간으로 신속하게 방출된다(문헌[Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10] 참조). NE의 세포내 주요 생리학적 기능은 중성구에 의해 식균화된 외래 유기 분자를 분해하는 것인 한편, 세포의 엘라스타제에 대한 주요 표적은 엘라스틴(elastin)이다(문헌[Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155] 참조). NE는 거의 모든 세포의 매트릭스 및 핵심 혈장 단백질을 분해할 수 있으므로 다른 프로테아제(예를 들면, 프로테이나제 3)에 비해 독특하다(문헌[Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10] 참조). 이는 광범위한 세포의 매트릭스 단백질, 예를 들면 엘라스틴, 타입 3 및 타입 4 콜라겐, 라미닌, 피브로넥틴, 시토킨 등을 분해한다(문헌[Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980] 참조). NE는 상피 손상을 비롯한 만성 폐질환에서 관찰되는 많은 병적 변화의 주요한 공통 매개체이다(문헌[Stockley, R. A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113] 참조).

[0003] NE의 파괴적인 역할은 로렐(Laurell) 및 에릭슨(Eriksson)이 만성 기류 폐쇄 및 폐기종과 혈청 α_1 -항트립신의 결핍과의 관련성을 보고한 거의 40 년 전에 밝혀졌다(문헌[Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140] 참조). 추후, α_1 -항트립신이 인간 NE 중 가장 중요한 내인성 억제제라는 것이 밝혀졌다. 인간 NE와 내인성 항프로테아제 사이의 불균형은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)에서 주요 병원성 인자로 간주되는, 폐 조직에서 과량의 인간 NE를 유발시키는 것으로 생각된다. 과량의 인간 NE는 현저한 파괴적 프로파일을 나타내고, 정상 폐 구조의 파괴 후, 주로 폐기종에서 관찰되는 호흡 폐포공간의 비가역적 확장을 적극적으로 담당한다. α_1 -프로테이나제 억제제 결핍 마우스에서는 증가된 폐 엘라스타제 부담 및 폐기종과 관련된 폐로의 중성구 동원이 증가된다(문헌[Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280] 참조). 기관지 폐포액의 NE- α_1 프로테아제 억제제 복합체의 수치가 높은 개체들은 낮은 수치를 갖는 개체들에 비해 폐기능

이 가속적으로 현저히 떨어졌음을 나타낸다(문헌[Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267] 참조). 래트에서 기관을 통한 인간 NE의 주입은 폐 출혈, 급성기 동안 중성구 축적 및 만성기 동안 폐기중성 변화를 유발한다(문헌[Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500] 참조). 연구들은 햄스터에서 NE에 의해 유발되는 폐 출혈 및 폐기중의 급성기가 NE의 억제제의 예비처리에 의해 억제될 수 있다는 것을 밝혀냈다(문헌[Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167] 참조).

[0004] 중성구-우세 기도 염증 및 기도의 점액 폐쇄는 낭포성 섬유증 및 만성 기관지염을 비롯한 COPD의 주요 병리학적 특징이다. NE는 뮤신 생성을 손상시켜 기도의 점액 폐쇄를 일으킨다. NE는 주요 호흡 뮤신 유전자, MUC5AC의 발현을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(문헌[Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452] 참조). 기니아 피그에 NE의 에어로졸 투여는 접촉 20 분 내에 광범위한 상피 손상을 일으킨다(문헌[Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411] 참조). 나아가, NE는 시험관내 인간 호흡 상피의 섬모 운동 주파수를 감소시키며(문헌[Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667] 참조), 이는 COPD 환자에서 관찰되는 점액섬모 청소율 감소와 일치한다(문헌[Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130] 참조). NE를 기도에 주입하면 햄스터에서 점액선 과다형성이 유발된다(문헌[Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366] 참조). 또한, NE의 역할은 천식에서의 점액 과다분비와도 연관되어 있다. 알레르겐 민감화 기니아 피그 급성 천식 모델에서, NE의 억제제는 배상 세포 탈과립화 및 점액 과다분비를 방지하였다(문헌[Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196] 참조).

[0005] 또한, NE는 폐 섬유증의 발병기전을 담당하는 것으로 밝혀졌다. 폐 섬유증을 갖는 환자의 혈청에서 NE: α_1 -프로테아제 억제제 복합체가 증가하며, 이는 이러한 환자들에서의 임상적 파라미터와 상관되어 있다(문헌[Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125] 참조). 인간 폐 섬유증의 생쥐 모델에서, NE 억제제는 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 감소시켰다(문헌[Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265] 참조). 나아가, 연구자들은 NE 결핍 마우스가 블레오마이신-유도된 폐 섬유증에 저항성을 갖는다는 것을 밝혀냈다(문헌[Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S] 참조). ARDS로 진행된 환자에서 혈장 NE 수치가 증가된 것으로 관찰되며, 이는 조기 ARDS 질환 발병기전에서 NE의 중요성과 연관되었다(문헌[Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433] 참조). 항프로테아제 및 항프로테아제와 복합화된 NE는 폐암 구역에서 증가한다(문헌[Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629] 참조). 최근 연구들은 NE 유전자의 프로모터 영역에서의 다형성이 폐암 발현과 관련되어 있다는 것을 밝혀냈다(문헌[Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120] 참조).

[0006] 실험 동물들에서 내독소에 의해 유발된 급성 폐 손상은 NE의 상승된 수치와 관련되어 있다(문헌[Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018] 참조). 마우스에서 지다당류의 기관내 주사에 의해 유발된 급성 폐 염증은 NE 억제제에 의해 현저하게 억제되는 기관지 폐포액 중 NE 활성을 상승시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125]; [Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299] 참조). 또한, NE는 적출된 관류 토끼 폐에서 중앙 괴사 인자 α (TNF α) 및 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA)에 의해 유발된 급성 폐 손상의 모델에서 관찰되는 폐 미세혈관 투과성의 중성구 유도 증가에 중요한 역할을 한다(문헌[Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94] 참조).

[0007] 또한, 모노크로탈린-유도된 폐 혈관벽 비후 및 심비대에서의 NE의 역할이 제안되었다(문헌[Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419] 참조). 세린 엘라스타제 억제제는 래트 폐동맥에서의 크로탈린-유도된 폐 고혈압 및 리모델링을 역전시킨다(문헌[Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702] 참조). 최근 연구들은 세린 엘라스타제, 즉 NE 또는 혈관 엘라스타제가 기니아 피그에서 소 폐동맥의 담배 연기 유도 근육화에 중요하다는 것을 밝혀냈다(문헌[Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960] 참조).

[0008] NE는 실험 대뇌 허혈 손상(문헌[Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60] 참조), 허혈-재관류 폐 손상(문헌[Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918] 참조) 및 래트 심장에서 심근 허혈(문헌[Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570] 참조)에 핵심적 역할을 한다. 혈장에서 인간 NE 수치는 염증성 장 질환, 예를 들면 크론병 및 궤양성 직장염에서 정상 수치보다 상당히 증가된다(문헌[Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311] 참조). 또한, NE는 류마티스 관절염의 발병기전과 관계된 것으로 추정되었다(문헌[Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57] 참조). 마우스에서 콜라겐 유도 관절염의 발병은 NE 억제제에 의해 억제된다(문헌[Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32] 참조).

[0009] 따라서, 인간 NE는 가장 파괴적인 세린 프로테아제 중 하나로 알려져 있고, 다양한 염증성 질환과 연관되었다. 인간 NE의 중요한 내인성 억제제는 α_1 -항트립신이다. 인간 NE와 항프로테아제 사이의 불균형은 과량의 인간 NE를 유발하여 통제되지 않은 조직 파괴를 일으키는 것으로 여겨진다. 프로테아제/항프로테아제 균형은 산화제, 예를 들면 담배 연기에 의한 불활성화를 통해 또는 충분한 혈청 수치를 생성하지 못하는 유전적 불능의 결과로 α_1 -항트립신의 감소된 이용성에 의해 손상될 수 있다. 인간 NE는 다수의 질환, 예를 들면 폐기종, 폐 섬유증, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 허혈 재관류 손상, 류마티스 관절염 및 폐 고혈압의 촉진 또는 악화와 연관되었다.

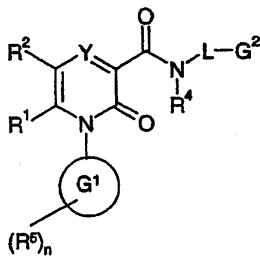
[0010] WO 02/053543은 카나비노이드 2-타입 수용체에 친화성을 갖는 피리돈 유도체를 개시하고 있다.

[0011] 본 발명은 인간 중성구 엘라스타제 및 동종 세린 프로테아제, 예를 들면 프로테이나제 3 및 췌장 엘라스타제의 억제제이며, 이에 따라 치료에 유용한 신규한 2-피리돈 유도체를 개시한다.

[0012] 발명의 개시

[0013] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



- [0014]
- [0015] 상기 식 중,
- [0016] Y는 CR³ 또는 N을 나타내고,
- [0017] R¹은 H 또는 C1-6 알킬을 나타내고,
- [0018] R²는 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타내며, 상기 방향족 고리는 OH, 할로젠, C1-6 알킬, C1-6 알콕시, NR⁵⁸COR⁵⁰, COOR⁵¹, COR⁵², CONR⁵³R⁵⁴ 및 NR⁴⁷R⁴⁸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환되며, 상기 알킬은 OH, C1-6 알콕시, CN 또는 CO₂R⁴⁹에 의해 임의로 추가로 치환되고,
- [0019] R⁴⁷ 및 R⁴⁸은 독립적으로 H, C1-6 알킬 또는 C2-6 알카노일을 나타내고,
- [0020] R³는 H 또는 F를 나타내고,
- [0021] G¹은 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타내고,
- [0022] R⁵는 H, 할로젠, C1-6 알킬, CN, C1-6 알콕시, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알콕시를 나타내고,
- [0023] R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 H 또는 C1-3 알킬을 나타내며, 상기 알킬은 하나 이상의 F 원자에 의해 임의로 추가로 치환되고,
- [0024] n은 정수 1, 2 또는 3을 나타내고, n이 2 또는 3을 나타내는 경우, 각각의 R⁵기는 독립적으로 선택되고,

- [0025] R^4 는 H 또는 C1-6 알킬을 나타내며, 상기 알킬은 OH 또는 C1-6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되거나, 또는
- [0026] R^4 및 L은 함께 연결되어 기 $-NR^4L$ 이 O, S 및 NR^{16} 으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5원 내지 7원 아자시클릭 고리를 나타내고,
- [0027] L은 결합, O, $S(O)_p$, NR^{29} 또는 C1-6 알킬을 나타내며, 상기 알킬은 O, S 및 NR^{16} 으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 임의로 포함하며, 상기 알킬은 OH 또는 OMe에 의해 임의로 추가로 치환되고,
- [0028] G^2 는
- [0029] i) 페닐 또는 페녹시,
- [0030] ii) O, S 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,
- [0031] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0032] iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17} 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0033] 로부터 선택된 모노시클릭 고리계를 나타내거나, 또는
- [0034] G^2 는 각각의 두 고리가
- [0035] i) 페닐,
- [0036] ii) O, S 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,
- [0037] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0038] iv) O, $S(O)_p$ 및 NR^{17} 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0039] 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 두 고리가 함께 융합되거나, 또는 직접 서로 결합되거나 또는 O, $S(O)_q$ 또는 CH_2 로부터 선택된 링커 기에 의해 분리된 비시클릭 고리계를 나타내며,
- [0040] 상기 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계는 CN, OH, C1-6 알킬, C1-6 알콕시, 할로젠, $NR^{18}R^{19}$, NO_2 , OSO_2R^{38} , CO_2R^{20} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{21}R^{22}$, $C(S)NR^{23}R^{24}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{31}C(=NH)NH_2$, $S(O)_sR^{25}$, $SO_2NR^{26}R^{27}$, 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알콕시, 및 SO_2R^{39} , $NR^{56}R^{57}$ 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되거나, 또는
- [0041] L이 결합을 나타내지 않는 경우, G^2 도 H를 나타낼 수 있고,
- [0042] 각각의 경우, p, q, s 및 t는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0043] R^{18} 및 R^{19} 는 독립적으로 H, C1-6 알킬, 포르밀, C2-6 알카노일, $S(O)_tR^{32}$ 또는 $SO_2NR^{33}R^{34}$ 를 나타내며, 상기 알킬기는 할로젠, CN, C1-4 알콕시 또는 $CONR^{41}R^{42}$ 에 의해 임의로 추가로 치환되고,
- [0044] R^{25} 는 H, C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내며, 상기 알킬기는 OH, CN, $CONR^{35}R^{36}$, CO_2R^{37} , $OCOR^{40}$, C3-6 시클로알킬, O, $S(O)_p$ 및 NR^{43} 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 C4-7 포화 헤테로시클릭 고리, 및 페닐, 또는 O, S 및 N 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는

5원 또는 6원 헤테로방향족 고리로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되며, 상기 방향족 고리는 할로젠, CN, C1-4 알킬, C1-4 알콕시, OH, CONR^{44, 45}, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ 및 NHCOCH₃로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되고,

- [0045] R³²는 H, C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내며,
- [0046] R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ 및 R⁵⁸은 독립적으로 H 또는 C1-6 알킬을 나타낸다.
- [0047] 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 및(또는) 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 호변이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.
- [0048] 달리 표시하지 않으면, 본 명세서에 지칭된 용어 "C1-6 알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 용어 "C1-3 알킬" 및 "C1-4 알킬"은 유사하게 해석된다.
- [0049] "하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬"의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 및 3,3,3-트리플루오로프로필을 포함한다.
- [0050] 달리 표시하지 않으면, 본 명세서에 지칭된 용어 "C1-6 알콕시"는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기에 결합된 산소 치환체를 나타낸다. 이러한 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시 및 s-부톡시를 포함한다. 용어 "C1-3 알콕시" 및 "C1-4 알콕시"는 유사하게 해석된다.
- [0051] "하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알콕시"의 예는 플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 3,3,3-트리플루오로프로폭시를 포함한다.
- [0052] 달리 표시하지 않으면, 본 명세서에 지칭된 용어 "C2-6 알카노일"은 카르보닐기를 통해 분자에 결합된 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예는 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일을 포함한다.
- [0053] 달리 표시하지 않으면, 본 명세서에 지칭된 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- [0054] O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 이속사졸, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진 및 테트라졸을 포함한다. O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 이속사졸, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진을 포함한다.
- [0055] 달리 표시하지 않으면, 본 명세서에 지칭된 용어 "C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬"은 임의로 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 3원 내지 6원 비방향족 카르보시클릭 고리를 나타낸다. 그 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐을 포함한다. 용어 "5원 또는 6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬 고리"는 유사하게 해석된다.
- [0056] 달리 표시하지 않으면, 본 명세서에 지칭된 용어 "O, S(O)_p 및 NR¹⁷로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리"는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 포함하고 임의로 카르보닐기를 포함하는 4원 내지 7원 비방향족 헤테로시클릭 고리를 나타낸다. 그 예는 테트라히드로푸란, 티오란 1,1-디옥시드, 테트라히드로피란, 4-옥소-4H-피란, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 디히드로-옥사졸, 디히드로피라졸, 1,3-디옥소란, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퍼히드로아제핀, 피롤리돈 및 피페리돈을 포함한다. 용어 "O, S 및 NR¹³으로부터 선택된 1 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리"는 유사하게 해석된다.
- [0057] "임의로 O, S 및 NR¹⁶으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 아자시클릭 고리"의

에는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린 및 피페라진을 포함한다.

- [0058] L의 정의에서, "알킬이 임의로 0, S 및 NR¹⁶으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하는 C1-6 알킬"은 임의의 2 개의 탄소 원자가 임의로 0, S 또는 NR¹⁶에 의해 분리된 것인 1 내지 6 개의 탄소 원자로 된 직쇄 또는 분지쇄 배열을 포함한다. 따라서, 상기 정의는 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 헥사메틸렌, 에틸에틸렌, -CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂S- 및 -CH₂CH₂NR¹⁶-를 포함한다.
- [0059] 두 고리가 서로 융합되거나, 또는 직접 서로 결합되거나 또는 0, S(O)_q 또는 CH₂로부터 선택된 링커 기에 의해 분리된 비시클릭 고리계의 예는 바이페닐, 티에닐페닐, 피라졸릴페닐, 페녹시페닐, 페닐시클로프로필, 나프틸, 인다닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 이소퀴놀릴, 크로마닐, 인데닐, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 크로마닐, 이소크로마닐, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퀴누클리딜, 테트라히드로나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 모르폴린-4-일페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티에닐, 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥시닐, 1,3-벤조디옥시닐 및 3,4-디히드로-이소크로메닐을 포함한다.
- [0060] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, Y는 N을 나타낸다.
- [0061] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 R¹은 C1-6 알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 CH₃를 나타낸다.
- [0062] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 R²는 임의로 치환된 페닐을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 R²는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 R²는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 R²는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5원 헤테로방향족 고리를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 R²는 임의로 치환된 푸란, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 티오펜, 티아졸, 이속사졸, 옥사디아졸 또는 티아디아졸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 R²는 임의로 치환된 이속사졸을 나타낸다.
- [0063] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 R³는 H를 나타낸다.
- [0064] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 G¹은 페닐 또는 피리딜을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 G¹은 페닐을 나타낸다.
- [0065] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 R⁵는 할로젠, C1-6 알킬, CN, 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 R⁵는 Cl, CH₃, CN 또는 CF₃를 나타낸다.
- [0066] 한 실시양태에서, n은 정수 1을 나타낸다.
- [0067] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서 G¹은 페닐을 나타내고, R⁵는 CF₃를 나타내고, n은 정수 1을 나타낸다.
- [0068] 한 실시양태에서, R⁴는 H를 나타낸다.
- [0069] 한 실시양태에서, L은 C1-6 알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, L은 -CH₂-를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, L은 NR²⁹를 나타내고, R²⁹는 H를 나타낸다.
- [0070] 한 실시양태에서, G²는
- [0071] i) 페닐,
- [0072] ii) 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,

- [0073] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0074] iv) 0, S(O)_p 및 NR¹⁷로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0075] 로부터 선택된 임의로 치환된 모노시클릭 고리계를 나타낸다.
- [0076] 또 다른 실시양태에서, G²는 임의로 치환된 페닐을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, G²는 OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR^{26, 27}, NR^{18, 19}R (여기서, R¹⁸ 및 R¹⁹ 중 하나 이상은 S(O)_sR³² 또는 SO₂NR^{33, 34}를 나타냄), 또는 SO₂R³⁹에 의해 치환된 C1-3 알킬에 의해 치환된 페닐을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, G²는 S(O)_sR²⁵에 의해 치환된 페닐을 나타내며, R²⁵는 C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내고, s는 정수 2를 나타낸다.
- [0077] 또 다른 실시양태에서, G²는 각각의 두 고리가
- [0078] i) 페닐,
- [0079] ii) 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,
- [0080] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0081] iv) 0, S(O)_p 및 NR¹⁷로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0082] 로부터 독립적으로 선택되고, 상기 두 고리가 함께 융합되거나, 또는 직접 서로 결합되거나 또는 0, S(O)_q 또는 CH₂로부터 선택된 링커 기에 의해 분리되는 임의로 치환된 비시클릭 고리계를 나타낸다.
- [0083] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타내고, R³는 H를 나타내고, R¹은 C1-6 알킬을 나타내고, R²는 임의로 치환된 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타내고, G¹은 페닐을 나타내고, R⁵는 할로젠, C1-6 알킬, CN, 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬을 나타내고, R⁴는 H를 나타내고, L은 C1-6 알킬을 나타내고, G²는
- [0084] i) 페닐,
- [0085] ii) 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,
- [0086] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0087] iv) 0, S(O)_p 및 NR¹⁷로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0088] 로부터 선택된 임의로 치환된 모노시클릭 고리계를 나타낸다.
- [0089] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타내고, R³는 H를 나타내고, R¹은 C1-6 알킬을 나타내고, R²는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5원 헤테로방향족 고리를 나타내고, G¹은 페닐을 나타내고, R⁵는 할로젠, C1-6 알킬, CN, 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬을 나타내고, R⁴는 H를 나타내고, L은 C1-6 알킬을 나타내고, G²는 OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR^{26, 27}, NR^{18, 19}R (여기서, R¹⁸ 및 R¹⁹ 중 하나 이상은 S(O)_sR³² 또는 SO₂NR^{33, 34}를 나타냄), 또는 SO₂R³⁹에 의해 치환된 C1-3 알킬에 의해 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0090] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타내고, R³는 H를 나타내고, R¹은 메틸을 나타내고, R²는 0, S 및

N으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5원 헤테로방향족 고리를 나타내고, G^1 은 페닐을 나타내고, R^5 는 C1, CH₃, CN 또는 CF₃를 나타내고, R^4 는 H를 나타내고, L은 C1-6 알킬을 나타내고, G^2 는 OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR^{26, 27}, NR^{18, 19} (여기서, R¹⁸ 및 R¹⁹ 중 하나 이상은 S(O)_tR³² 또는 SO₂NR^{33, 34}를 나타냄), 또는 SO₂R³⁹에 의해 치환된 C1-3 알킬에 의해 치환된 페닐을 나타낸다.

[0091] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타내고, R³는 H를 나타내고, R¹은 메틸을 나타내고, R²는 임의로 치환된 이속사졸 고리를 나타내고, G^1 은 페닐을 나타내고, R^5 는 C1, CH₃, CN 또는 CF₃를 나타내고, R^4 는 H를 나타내고, L은 C1-3 알킬을 나타내고, G^2 는 OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR^{26, 27}, NR^{18, 19} (여기서, R¹⁸ 및 R¹⁹ 중 하나 이상은 S(O)_tR³² 또는 SO₂NR^{33, 34}를 나타냄), 또는 SO₂R³⁹에 의해 치환된 C1-3 알킬에 의해 치환된 페닐을 나타낸다.

[0092] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타내고, R³는 H를 나타내고, R¹은 메틸을 나타내고, R²는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5원 헤테로방향족 고리를 나타내고, G^1 은 페닐을 나타내고, R^5 는 C1, CH₃, CN 또는 CF₃를 나타내고, R^4 는 H를 나타내고, L은 C1-6 알킬을 나타내고, G^2 는 S(O)_sR²⁵에 의해 치환된 페닐을 나타내며, R²⁵는 C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내고, s는 정수 2를 나타낸다.

[0093] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³를 나타내고, R³는 H를 나타내고, R¹은 메틸을 나타내고, R²는 임의로 치환된 이속사졸 고리를 나타내고, G^1 은 페닐을 나타내고, R^5 는 C1, CH₃, CN 또는 CF₃를 나타내고, R^4 는 H를 나타내고, L은 C1-3 알킬을 나타내고, G^2 는 S(O)_sR²⁵에 의해 치환된 페닐을 나타내며, R²⁵는 C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내고, s는 정수 2를 나타낸다.

[0094] 한 실시양태에서, 화학식 I에서 Y는 CR³ 또는 N을 나타내고, R¹은 H 또는 C1-6 알킬을 나타내고, R²는 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타내며, 상기 방향족 고리는 OH, 할로젠, C1-6 알킬, C1-6 알콕시, NCOR⁵⁰, COOR⁵¹, COR⁵², CONR^{53, 54} 및 NR^{47, 48}로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환되며, 상기 알킬은 OH, CN 또는 CO₂R⁴⁹에 의해 임의로 추가로 치환되고, R⁴⁷ 및 R⁴⁸은 독립적으로 H, C1-6 알킬 또는 C2-6 알카노일을 나타내고, R³는 H 또는 F를 나타내고, G^1 은 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리를 나타내고, R⁵는 H, 할로젠, C1-6 알킬, CN, C1-6 알콕시, NO₂, NR^{14, 15}, 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알콕시를 나타내고, R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 H 또는 C1-3 알킬을 나타내며, 상기 알킬은 하나 이상의 F 원자에 의해 임의로 추가로 치환되고, n은 정수 1, 2 또는 3을 나타내고, n이 2 또는 3을 나타내는 경우, 각각의 R⁵기는 독립적으로 선택되고, R⁴는 H 또는 C1-6 알킬을 나타내며, 상기 알킬은 OH 또는 C1-6 알콕시에 의해 임의로 추가로 치환되거나, 또는 R⁴ 및 L은 기 -NR⁴L이 O, S 및 NR¹⁶으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5원 내지 7원 아자시클릭 고리를 나타내도록 함께 연결되고, L은 결합, O, NR²⁹ 또는 C1-6 알킬을 나타내며, 상기 알킬은 O, S 및 NR¹⁶으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 임의로 포함하며, 상기 알킬은 OH 또는 OMe에 의해 임의로 추가로 치환되고, G^2 는

[0095] i) 페닐 또는 페녹시,

[0096] ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,

- [0097] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0098] iv) O, S(O)_p 및 NR¹⁷로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0099]로부터 선택된 모노시클릭 고리계를 나타내거나, 또는
- [0100] G²는 각각의 두 고리가
- [0101] i) 페닐,
- [0102] ii) O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리,
- [0103] iii) C3-6 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬, 또는
- [0104] iv) O, S(O)_p 및 NR¹⁷로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하고 임의로 추가로 카르보닐기를 포함하는 C4-7 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리
- [0105]로부터 독립적으로 선택되고, 상기 두 고리가 함께 융합되거나, 또는 직접 서로 결합되거나 또는 O, S(O)_q 또는 CH₂로부터 선택된 링커 기에 의해 분리되는 비시클릭 고리계를 나타내며, 상기 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계는 CN, OH, C1-6 알킬, C1-6 알콕시, 할로젠, NR^{18, 19}, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR^{21, 22}, C(S)NR^{23, 24}, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR^{26, 27}, 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알콕시 및 SO₂R³⁹ 또는 하나 이상의 F 원자에 의해 치환된 C1-3 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되거나, 또는 L이 결합을 나타내지 않는 경우, G²도 H를 나타낼 수 있고, p, q, s 및 t는 독립적으로 정수 0, 1 또는 2를 나타내고, R¹⁸ 및 R¹⁹는 독립적으로 H, C1-6 알킬, 포르밀, C2-6 알카노일, S(O)_tR³² 또는 SO₂NR^{33, 34}를 나타내며, 상기 알킬기는 할로젠, CN, C1-4 알콕시 또는 CONR^{41, 42}에 의해 임의로 추가로 치환되고, R²⁵는 H, C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내며, 상기 알킬기는 OH, CN, CONR^{35, 36}, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, C3-6 시클로알킬, O, S(O)_p 및 NR⁴³으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 C4-7 포화 헤테로시클릭 고리, 및 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되고, 상기 방향족 고리는 할로젠, CN, C1-4 알킬, C1-4 알콕시, OH, CONR^{44, 45}, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ 및 NHCOCH₃로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 추가로 치환되고, R³²는 H, C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬을 나타내고, R^{16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 54} 및 R⁵⁵는 독립적으로 H 또는 C1-6 알킬을 나타낸다.
- [0106] 또 다른 측면에서, 구체적으로 본 발명은 본 명세서의 실시예에 기재된 임의의 화합물 또는 그들의 유리 염기 또는 그들의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0107] 특정 화합물은 하기를 포함한다:
- [0108] 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0109] 5-[4-(히드록시메틸)페닐]-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0110] 5-푸란-3-일-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,

- [0111] 6'-메톡시-2-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-6-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,6-디히드로-3,3'-비피리딘-5-카르복스아미드,
- [0112] 5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0113] 5-[4-(아세틸아미노)페닐]-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0114] 6-메틸-2-옥소-5-(1H-피롤-3-일)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0115] 5-푸란-2-일-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0116] 6-메틸-2-옥소-5-티오펜-3-일-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0117] 6-메틸-2-옥소-5-티오펜-2-일-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0118] 5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0119] 5-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0120] 5-(2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0121] 6-메틸-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0122] 6-메틸-2-옥소-5-(5-프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0123] {5-[5-(4-메탄술폰닐-벤질카르바모일)-2-메틸-6-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아세트산 에틸 에스테르,
- [0124] 5-(5-시아노메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0125] 5-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0126] 5-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0127] 5-(5-에틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0128] 5-(5-N,N-디메틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0129] 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-피라진-2-일-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0130] 6-메틸-5-옥사졸-2-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,
- [0131] 6-메틸-5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드,

- [0132] 6-메틸-2-옥소-5-(1H-피라졸-4-일)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0133] 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-5-피리미딘-2-일-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0134] 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0135] 6-메틸-5-(3-메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0136] 6-메틸-5-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0137] 6-메틸-5-(3-메틸이속사졸-5-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0138] 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0139] 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0140] N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0141] 1-(3-시아노페닐)-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0142] 1-(3-클로로페닐)-5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0143] 5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-m-톨릴-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0144] 5-(5-이소프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0145] 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0146] 5-(5-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0147] 6-메틸-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메틸술포닐-벤질아미드,
- [0148] 5-(4,5-디메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0149] 5-(5-메톡시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0150] N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0151] N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0152] N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,

- [0153] 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-(프로판-2-술포닐)-벤질아미드,
- [0154] 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-시클로프로판술포닐-벤질아미드,
- [0155] 6-메틸-5-(2-메틸-1,3-옥사졸-4-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0156] 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-5-(1,3-옥사졸-4-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0157] 5-(2-아미노-티아졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0158] 5-(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0159] 6-메틸-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0160] 5-(2-아미노-5-메틸-티아졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0161] 5-(2-히드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0162] 6-메틸-5-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0163] 6-메틸-5-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0164] 6-메틸-2-옥소-5-(1H-테트라졸-5-일)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0165] 6-메틸-5-(4-메틸-옥사졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0166] 5-(4,5-디메틸-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드,
- [0167] N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0168] 6-메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0169] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0170] N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0171] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(1-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0172] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(2-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0173] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[(2R)-2-페닐시클로프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0174] N-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,

- [0175] N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0176] 6-메틸-N-(1-나프틸메틸)-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0177] N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0178] N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0179] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(2-티에닐메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0180] N-(2-시클로헥스-1-엔-1-일메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0181] 6-메틸-2-옥소-N-(4-페녹시벤질)-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0182] N-[(2,5-디메틸-3-푸릴)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0183] N-{2-[4-(아미노술폰)페닐]에틸}-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0184] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0185] 6-메틸-2-옥소-N-페녹시-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복스아미드,
- [0186] N-[(6-플루오로-4H-1,3-벤조디옥신-8-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0187] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0188] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0189] 6-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0190] 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[(1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0191] N-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0192] N-(3-아제판-1-일프로필)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0193] N-(4-시아노벤질)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0194] 6-메틸-2-옥소-N-[3-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,
- [0195] 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산(3-메틸-이속사졸-5-일메틸)-아미드,
- [0196] 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산

(5-메탄술폰닐메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미드,

[0197] 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 ([1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미드,

[0198] 6-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-([5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드,

[0199] 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-N-([5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드, 및 그의 허용가능한 염.

[0200] 본 발명은 염, 특히 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기산 및 무기산 양쪽 모두를 사용하여 형성된 것들을 포함한다. 제약상 허용되지 않는 산의 염을 본 화합물의 제조 및 정제에 사용할 수 있지만 이러한 산 부가염은 통상 제약상 허용되는 것이다. 따라서, 바람직한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 및 벤젠술폰산으로부터 형성된 것들을 포함한다.

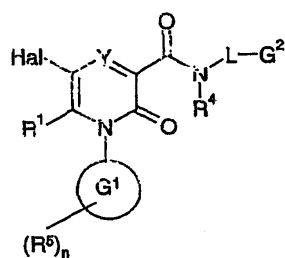
[0201] 추가의 측면에서, 본 발명은

[0202] a) 하기 화학식 II의 화합물을 친핵체 R^2 -M(여기서, R^2 는 화학식 I에 정의된 바와 같고, M은 유기 주석 또는 유기 보론산 기를 나타냄)과 반응시키거나, 또는

[0203] b) R^2 가 1,3,4-옥사디아졸-2-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일 고리를 나타내는 경우, 하기 화학식 III의 화합물을 적합한 탈수제, 예를 들면 포스포릴 클로라이드 또는 트리메틸실릴 폴리포스페이트와 반응시키거나, 또는

[0204] c) 화학식 XV의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염과 반응시키며, 원하는 경우 또는 필요에 따라 생성된 화학식 I의 화합물 또는 또 다른 그의 염을 그의 제약상 허용되는 염으로 전환시키거나, 또는 한 화학식 I의 화합물을 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환시키고, 필요에 따라 생성된 화학식 I의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

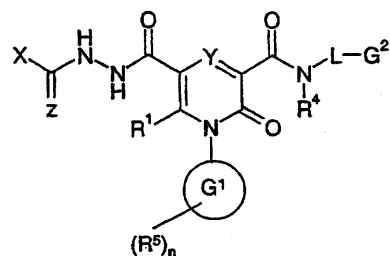
화학식 II



[0205]

[0206] 상기 식 중, R^1 , R^4 , R^5 , Y, G^1 , G^2 , L 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같고, Hal은 할로겐 원자, 바람직하게는 브로모 또는 요오드를 나타낸다.

화학식 III

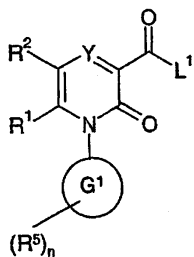


[0207]

[0208] 상기 식 중, R^1 , R^4 , R^5 , Y, G^1 , G^2 , L 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같고, Z는 O 또는 S를 나타내고, X는

C1-6 알킬 또는 NR⁴⁷R⁴⁸을 나타내고, R⁴⁷ 및 R⁴⁸은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

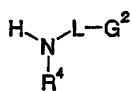
화학식 XV



[0209]

[0210] 상기 식 중, R¹, R², R⁵, n, G 및 Y는 화학식 I에 정의된 바와 같고, L¹은 이탈기를 나타낸다.

화학식 IX



[0211]

[0212] 상기 식 중, R⁴, G² 및 L은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0213] 방법 (a)에서, 반응은 적합한 온도, 일반적으로 50 °C 내지 150 °C에서 적합한 용매, 예를 들면 톨루엔 중에서 전이 금속 촉매, 예를 들면 팔라듐의 존재 하에서 수행된다. 임의로, 반응은 염기, 예를 들면 탄산칼륨의 존재 하에서 수행될 수 있다.

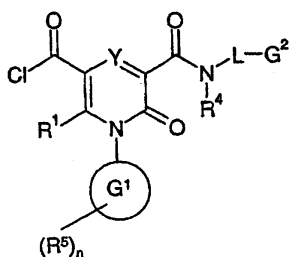
[0214] 방법 (b)에서, 반응은 적합한 온도, 일반적으로 20 °C 내지 100 °C에서 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서, 경우에 따라, 밀봉된 바이알을 사용하여 수행된다.

[0215] 당업자는 R²가 1,3,4-옥사디아졸-2-일 또는 1,3,4-티아디아졸-2-일 고리 이외의 5원 헤테로방향족 고리를 나타내는 화학식 I의 화합물도 최종 단계가 5원 헤테로방향족 고리의 고리 닫힘인 방법에 의해 제조될 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 이러한 방법들의 구체적인 예는 본 명세서의 실시예 섹션에 기재되어 있다. 이러한 방법들은 본 발명의 또 다른 측면을 형성한다.

[0216] 방법 (c)에서, 반응은 적합한 온도, 일반적으로 0 °C 내지 용매의 비등점에서, 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 또는 N-메틸피롤리딘온 중에서 수행된다. 임의로, 상기 방법은 염기 및(또는) 커플링제, 예를 들면 HATU, HOAT, HOBT 또는 DIEA의 존재 하에서 수행된다. 적합한 이탈기 L¹은 OH 및 할로젠을 포함한다.

[0217] 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

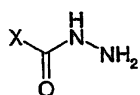
화학식 IV



[0218]

[0219] 상기 식 중, R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

화학식 V

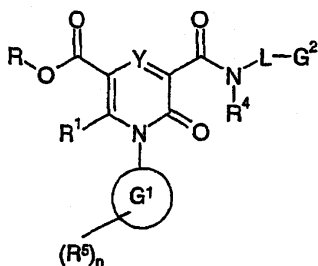


[0220]

[0221] 상기 식 중, X는 화학식 III에 정의된 바와 같다. 이 반응은 적합한 온도, 일반적으로 0 °C 내지 50 °C에서 적합한 용매, 예를 들면 1,4-디옥산 중에서 수행될 수 있다.

[0222] 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물을 수성 염기, 예를 들면 수산화나트륨과 반응시킨 후, 생성물을 염소화제, 예를 들면 티오닐 클로라이드로 후속 처리함으로써 제조될 수 있다.

화학식 VI



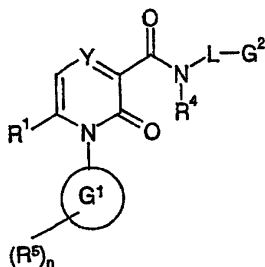
[0223]

[0224] 상기 식 중, R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같고, R은 C1-6 알킬을 나타낸다. 이 방법은 적합한 온도, 일반적으로 10 °C 내지 50 °C에서 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄 중에서 수행될 수 있다.

[0225] 화학식 VI의 화합물은 화학식 II의 화합물을 알코올, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올의 존재 하에서, 적합한 전이 금속 촉매의 존재 하에서 일산화탄소와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 방법은 적합한 온도, 일반적으로 50 °C 내지 150 °C에서 적합한 용매, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올 중에서 일산화탄소 분위기 중에서 승압, 일반적으로 2 내지 10 대기압에서 수행될 수 있다. 반응은 전이 금속 촉매, 예를 들면 팔라듐의 존재 하에서 수행된다.

[0226] 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물을 할로젠화제, 예를 들면 N-요오도숙신이미드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 VII

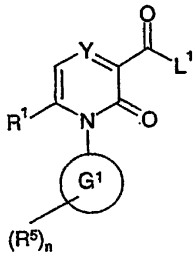


[0227]

[0228] 상기 식 중, R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 이 방법은 적합한 온도, 일반적으로 0 °C 내지 50 °C에서 적합한 용매, 예를 들면 아세토니트릴 중에서, 산, 예를 들면 트리플루오로메탄술폰산의 존재 하에서 수행된다.

[0229] 화학식 VII의 화합물은 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 IX의 아민 또는 그의 염과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

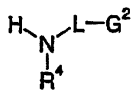
화학식 VIII



[0230]

[0231] 상기 식 중, R¹, R⁵, Y, G¹ 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같고, L¹은 이탈기를 나타낸다.

[0232] <화학식 IX>

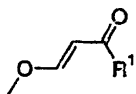


[0233]

[0234] 상기 식 중, R⁴, G² 및 L은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 상기 방법은 적합한 온도, 일반적으로 0 °C 내지 용매의 비등점에서, 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 또는 N-메틸피롤리돈 중에서 수행된다. 임의로, 상기 방법은 염기 및(또는) 커플링제, 예를 들면 HATU, HOAT, HOBT 또는 DIEA의 존재 하에서 수행된다. 적합한 이탈기 L¹은 OH 및 할로젠을 포함한다.

[0235] Y가 CR³이고, L¹이 OH이고, R³가 수소인 화학식 VIII의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 적합한 염기, 예를 들면 소듐 메톡시드의 존재 하에서, 적합한 용매, 예를 들면 에탄올 중에서 하기 화학식 XI의 화합물과 축합시킨 후, 적합한 염기, 예를 들면 수산화나트륨을 사용하여 가수분해함으로써 제조될 수 있다.

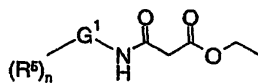
화학식 X



[0236]

[0237] 상기 식 중, R¹은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

화학식 XI



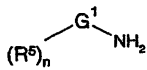
[0238]

[0239] 상기 식 중, G¹, R⁵ 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0240] 일반적으로, 화학식 X 및 XI의 화합물은 공지되어 있거나 또는 당업자에게 용이하게 이해되는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 화학식 X의 화합물은 문헌[S.M Brombridge et al., Synthetic Communications, 1993, 23, 487-494]의 방법에 따라 제조될 수 있다. 그리고, 화학식 XI의 화합물은 문헌 [Igor V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, 10331-10338]의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0241] Y가 CR³이고, L¹이 OH이고, R¹이 수소인 하기 화학식 VIII의 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물을 적합한 온도, 예를 들면 160 °C에서 화학식 XIII의 화합물과 반응시킨 후, 염기 촉진 사이클화 및 산 가수분해에 의해 제조될 수 있다.

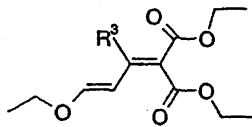
화학식 XIII



[0242]

[0243] 상기 식 중, G¹, R⁵ 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

화학식 XIII

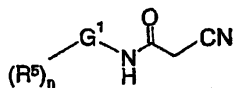


[0244]

[0245] 상기 식 중, R³는 화학식 I에 정의된 바와 같다. 화학식 XIII의 화합물은 US 3,838,155에 따라 제조될 수 있다.

[0246] Y가 CR³이고, L¹이 OH이고, R¹이 메틸이고, R³가 수소인 화학식 VIII의 화합물은 적합한 염기, 예를 들면 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄의 존재 하에서, 적합한 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 디에틸렌글리콜 모노메틸 에테르 중에서, 하기 화학식 XIV의 화합물을 4-메톡시-3-부텐-2-온과 축합시킨 후 산 가수분해함으로써 제조될 수 있다.

화학식 XIV



[0247]

[0248] 상기 식 중, G¹, R⁵ 및 n은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0249] 화학식 I의 화합물의 염은 유리 염기 또는 그의 염, 거울상이성질체, 호변이성질체 또는 보호된 유도체를 적합한 산의 하나 이상의 등가물과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 반응을 염이 불용성인 용매 또는 매질 중에서, 또는 염이 가용성인 용매 중에서 수행한 후, 용매를 진공에서 또는 동결 건조에 의해 후속적으로 제거할 수 있다. 적합한 용매는 예를 들면, 물, 디옥산, 에탄올, 2-프로판올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 또는 그의 혼합물을 포함한다. 반응은 상호교환 방법일 수 있거나 또는 이온 교환 수지 상에서 수행될 수 있다.

[0250] 화학식 I의 화합물 및 그의 중간체 화합물은 그 자체로 또는 보호된 형태로 제조될 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 예를 들면, 문헌['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

[0251] 본 발명의 화합물 및 중간체는 그들의 반응 혼합물로부터 단리될 수 있고, 경우에 따라 표준 기술을 사용하여 추가 정제될 수 있다.

[0252] 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있고, 이들 모두는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 다양한 광학 이성질체는 통상적인 기술, 예를 들면, 분별 결정 또는 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미 혼합물의 분리에 의해 단리될 수 있다. 별법으로, 개개의 거울상이성질체는 라세미화를 일으키지 않을 반응 조건 하에서 적합한 광학 활성 출발 물질의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0253] 또한, 중간체 화합물은 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있고, 정제된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 그의 혼합물로서 사용될 수 있다.

[0254] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 의약품 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

- [0255] 화학식 I의 화합물, 및 그들의 제약상 허용되는 염은 동물에서 약리학적 활성을 갖기 때문에 유용하다. 화학식 I의 화합물은 약제, 특히 인간 중성구 엘라스타제 및 동종 세린 프로테아제, 예를 들면 프로테이나제 3 및 췌장 엘라스타제의 조절제로서 활성을 가지며, 그 자체로 치료에 유용할 것으로 예상된다. 화학식 I의 화합물은 인간 중성구 엘라스타제의 억제제로서 특히 유용하다. 따라서, 이들은 염증성 질환 및 상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0256] 이러한 상태의 예로는 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 낭포성 섬유증, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 허혈-재관류 손상이 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 심근 경색, 당뇨, 죽상동맥경화를 일으키고(일으키거나) 전파시키는 내인성 및(또는) 외인성 생물학적 자극제의 조절, 간경화를 포함하며 이에 한정되지 않는 간 장애, 전신 홍반성 루푸스, T 림프구, B 림프구, 가슴샘세포를 포함하며 이에 한정되지 않는 림프 유래 염증성 질환, 자가면역 질환, 골수, 관절의 염증(특히, 류마티스 관절염, 골관절염 및 통풍), 위장관의 염증(특히, 염증성 장 질환, 궤양성 직장염, 궤장염 및 위염), 피부의 염증(특히, 건선, 습진, 피부염), 종양 전이 또는 침범, 세포의 매트릭스의 통제되지 않은 분해와 관련된 질환, 예를 들면 골관절염, 골 흡수 질환(예를 들면, 골다공증 및 파게트 질환), 이상 혈관신생과 관련된 질환, 당뇨와 관련된 강화된 콜라겐 리모델링, 치주 질환(예를 들면, 치은염), 각막 궤양, 피부 궤양, 수술 후 상태(예를 들면, 대장 연결) 및 피부 상처 치유, 중추 및 말초 신경계의 탈수초성 질환(예를 들면, 다발성 경화증), 노화관련 질환, 예를 들면 치매, 심혈관 유래 염증성 질환, 육아종 질환, 신장염 및 다발동맥염을 포함하며 이에 한정되지 않는 신장 질환, 암, 폐 고혈압, 경구 중독, 피부 접촉, 쓰임, 물림, 천식, 비염, HIV 질환 진행, 인간 기관을 포함하며 이에 한정되지 않는 기관 이식시 기관 거부의 영향을 최소화하는 데 및 프로테이나제 억제제의 대체 치료에 유용할 수 있다.
- [0257] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 중성구 엘라스타제 활성의 억제가 유의한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방용 의약 제조 용도, 및 중성구 엘라스타제 활성의 억제가 유의한 질환 또는 상태를 앓거나 또는 걸릴 위험이 있는 사람에게, 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 그 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0258] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 염증성 질환 또는 상태의 치료 또는 예방용 의약 제조 용도, 및 염증성 질환 또는 상태를 앓거나 또는 걸릴 위험이 있는 사람에게, 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 그 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0259] 특히, 본 발명의 화합물은 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 낭포성 섬유증, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 폐 고혈압, 천식, 비염, 허혈-재관류 손상, 류마티스 관절염, 골관절염, 암, 죽상동맥경화 및 위점막 손상 치료에 사용될 수 있다.
- [0260] 특히, 예방은 당해 질환 또는 상태의 이전 에피소드를 앓거나 그 위험이 증가된 것으로 간주되는 사람의 치료에 적절할 것으로 예상된다. 일반적으로, 특정 질환 또는 상태를 발현할 위험이 있는 사람은 질환 또는 상태의 가족력을 갖는 사람들, 또는 특히 질환 또는 상태에 걸리기 쉬운 것으로 유전자 시험 또는 스크리닝에 의해 확인된 사람들을 포함한다.
- [0261] 상기 치료 적응증에 대해, 투여되는 화합물의 투여량은 사용되는 화합물, 치료할 질환, 투여 방식, 환자의 연령, 체중 및 성별에 따라 좌우된다. 이러한 인자들은 담당 주치의에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 화합물이 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg(활성 성분으로 측정)의 일일 투여량으로 인간에게 투여되는 경우에 만족스러운 결과가 얻어진다.
- [0262] 화학식 I의 화합물은 그 자체로, 또는 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 희석제, 에주버트 또는 담체와 함께 포함하는 적합한 제약 제제의 형태로 사용될 수 있다. 불리한 반응, 예를 들면, 알러지 반응을 일으키는 물질을 함유하지 않는 조성물이 특히 바람직하다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는 문헌["Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.
- [0263] 본 발명에 따르면, 바람직하게는 95 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 50 중량%의 화학식 I의 화합물과 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 혼합하여 포함하는 제약 제제가 제공된다.
- [0264] 또한, 본 발명은 성분들을 혼합하는 것을 포함하는 이러한 제약 제제의 제조 방법을 제공한다.

- [0265] 화합물은 국소로, 예를 들면, 폐 및(또는) 기도로 용액, 현탁액, HFA 에어로졸 또는 건조 분말 제제, 예를 들면, 터부할러(Turbuhaler)[®]로 알려진 흡입기 장치 중 제제의 형태로, 또는 전신으로, 예를 들면, 정제, 알약, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립 형태의 경구 투여, 또는 예를 들면, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액 형태의 비경구 투여, 또는 예를 들면, 좌약 형태의 직장 투여에 의해 투여될 수 있다.
- [0266] 본 발명의 화합물의 건조 분말 제제 및 가압화된 HFA 에어로졸은 경구 또는 비강 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입의 경우, 화합물은 바람직하게는 초미립자상이다. 바람직하게는, 초미립자상 화합물은 10 μm 미만의 질량 중간 직경을 갖고, 분산제, 예를 들면 $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ 지방산 또는 그의 염(예를 들면, 올레산), 담즙산염, 인지질, 알킬 당류, 과불소화 또는 폴리에톡실화 계면활성제, 또는 다른 제약상 허용되는 분산제의 보조로 추진제 혼합물 중에 현탁될 수 있다.
- [0267] 또한, 본 발명의 화합물은 건조 분말 흡입기에 의해 투여될 수 있다. 흡입기는 일회 또는 다회 용량 흡입기일 수 있고, 호흡 감지 건조 분말 흡입기일 수 있다.
- [0268] 초미립자상 화합물을 담체 물질, 예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류, 당 알코올, 또는 다른 폴리올과 혼합시키는 것이 가능하다. 적합한 담체로는 당, 예를 들면 락토오스, 글리코오스, 라피노오스(raffinose), 멜레지토오스(melezitose), 락티톨(lactitol), 말티톨, 트레할로오스(trehalose), 슈크로오스, 만니톨, 및 전분이 있다. 별법으로, 초미립자상 화합물은 또 다른 물질에 의해 코팅될 수 있다. 또한, 분말 혼합물은 경질 젤라틴 캡슐로 조제될 수 있고, 각각 원하는 용량의 활성 화합물을 함유한다.
- [0269] 또한, 초미립자상 분말을 흡입 절차 동안 분해되는 구체로 가공하는 것도 가능하다. 이 구형화된 분말을, 투여 단위를 원하는 투여량으로 계측한 다음, 환자에 의해 흡입되는 다회 용량 흡입기, 예를 들면, 터부할러[®]로 알려진 것의 약물 저장조에 충전시킬 수 있다. 이 시스템을 사용하여 담체 물질을 갖거나 갖지 않는 활성 화합물을 환자에게 전달한다.
- [0270] 경구 투여의 경우, 활성 화합물을 애주번트 또는 담체, 예를 들면, 락토오스, 당류, 소르비톨, 만니톨, 전분, 예를 들면 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴, 셀룰로오스 유도체, 결합제, 예를 들면 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 및(또는) 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 과라핀 등과 혼합한 다음, 정제로 압축시킬 수 있다. 코팅된 정제를 필요로 하는 경우, 앞서 기재한 바와 같이 제조된 코어를 예를 들면, 아라비아검, 젤라틴, 탈컴, 이산화티타늄 등을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 코팅할 수 있다. 별법으로, 정제를 휘발성 유기 용매에 용이하게 용해되는 적합한 중합체로 코팅할 수 있다.
- [0271] 연질 젤라틴 캡슐 제조시, 화합물을 예를 들면, 식물성 기름 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합시킬 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제에 대한 상기 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 약물의 액체 또는 반고형 제제를 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킬 수 있다.
- [0272] 경구용 액체 제제는 시럽 또는 현탁액, 예를 들면 화합물을 함유하는 용액의 형태일 수 있으며, 당과 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물 간에 균형이 존재한다. 임의로, 이러한 액체 제제는 당업자에게 공지된 증점제 또는 다른 부형제로서 착색제, 향미제, 사카린 및(또는) 카르복시메틸셀룰로오스를 함유할 수 있다.
- [0273] 또한, 본 발명의 화합물은 상기 상태의 치료에 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0274] 하기 실시예는 예시를 위한 것이며 본 발명의 범위를 이에 제한하려는 것은 아니다.

실시예

- [0275] 일반적 방법
- [0276] ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 바리안 이노바(Varian Inova) 400 MHz 또는 바리안 머큐리(Varian Mercury)-VX 300 MHz 기기 상에서 기록하였다. 클로로포름- d (δ_{H} 7.27 ppm), 디메틸설폭시드- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm), 아세트니트릴- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) 또는 메탄올- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm)의 중심 피크를 내부 기준으로 사용하였다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카겔(0.040-0.063 mm, 머크(Merck))을 사용하여 수행하였다. 달리 언급이 없으면, 출발 물질은 상업적으로 입수가 가능하였다. 모든 용매 및 시판용 시약들은 실험실 등급이고, 용인된 것으로 사용하였다.

- [0277] 하기 약어를 사용한다:
- [0278] HBTU 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트,
- [0279] HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트,
- [0280] HOBt 1-히드록시벤조트리아졸,
- [0281] HOAT 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸,
- [0282] DIEA N,N-디이소프로필에틸아민,
- [0283] NMP 1-N-메틸-2-피롤리딘온,
- [0284] DME 1,2-디메톡시에탄,
- [0285] THF 테트라히드로푸란,
- [0286] TFA 트리플루오로아세트산,
- [0287] DMF N,N-디메틸포름아미드,
- [0288] DCM 디클로로메탄.
- [0289] LC/MS 분석에 하기 방법을 사용하였다:
- [0290] 기기 아길런트(Agilent) 1100; 컬럼 워터스 시메스트리(Column Waters Symmetry) 2.1 × 30 mm, 질량 APCI; 유량 0.7 ml/min; 파장 254 nm; 용매 A: 물 + 0.1 % TFA; 용매 B: 아세트니트릴 + 0.1 % TFA; 구배 15-95 %/B 8 분; 95 % B 1 분.
- [0291] 분석용 크로마토그래피를 아세트니트릴/물/0.1 % 트리플루오로아세트산을 이동상으로 사용하여 0.7 ml/min의 유속에서 8 분간 5 % 내지 95 %의 아세트니트릴 구배로, 3.5 μm 입도를 갖는 2.1 × 30 mm 시메스트리 C₁₈-컬럼 상에서 러닝(running)하였다.
- [0292] 실시예 1 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0293] a) 에틸 3-옥소-3-([3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)프로파노에이트
- [0294] 아세톤 (700 ml) 중의 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (64.5 g, 0.40 mol) 및 트리에틸아민 (60 ml)의 얼음 냉각된 용액에 아세톤 (50 ml) 중의 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (63.6 g, 0.42 mol)를 첨가하였다. 첨가 후 (대략 30 분) 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 용매를 제거하고, 물 (1200 ml)을 첨가하였다. 생성되는 침전물을 여과시키고, 물로 2 회 완전히 세척한 다음, 건조시켜 표제 화합물을 황색 분말로 얻었다(109 g, 99 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t).
- APCI-MS m/z: 276.1 [MH⁺].
- [0295]
- [0296] b) 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산
- [0297] EtOH (250 ml) 중의 에틸 3-옥소-3-([3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)프로파노에이트 (19.2 g, 70 mmol) 및 소듐 메톡사이드 (7.6 g, 140 mmol)의 용액에 4-메톡시부트-3-엔-2-온 (90 %)(7.72 g, 77 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시킨 다음, 냉각시켰다. 물 (50 ml) 및 2 M NaOH를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출(세척)하였다. 수상을 염산을 사용하여 pH 3-4로 산성화시키고, 오렌지색 침전물이 출현하였으며, 이를 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 헵탄/EtOAc (4:1)으로부터 2 회 재결정화하여 표제 화합물을 백색 분말로 얻었다(12 g, 58 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs);
7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s).
APCI-MS m/z: 298.1 [MH⁺].

[0298]

[0299] c) 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0300]

NMP (65 ml) 중의 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (7.43 g, 25 mmol), HATU (10.5 g, 27.5 mmol), HOAT (3.75 g, 27.5 mmol) 및 DIEA (14.2 ml, 82.5 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 반응시킨 다음, 4-메틸술폰닐벤질 아민 히드로클로라이드 (5.8 g, 26 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 교반된 얼음물 (1 L)에 천천히 부었다. 분말이 형성되었으며, 물 혼합물을 시트르산 (0.5 M)을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고, 1 시간 동안 계속 교반하였다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공에서 밤새 건조시켰다. EtOAc로부터 재결정화하여 8.1 g(70 %)을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t);
7.53 (2H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s).
APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺].

[0301]

[0302] d) 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0303]

MeCN (1.5 ml) 중의 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (200 mg, 0.43 mmol)의 용액에 실온에서, 아르곤 하에서 트리플루오로메탄술폰산 (1 ml)을 첨가한 후, N-요오도숙신아미드 (97 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 45 분 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, NaHCO₃ 수용액, Na₂SO₄ 수용액 및 물로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켜 표제 화합물을 얻었다(200 mg).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d);
7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s).
APCI-MS m/z: 591.0 [MH⁺].

[0304]

[0305] e) 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0306]

페닐보론산 (25 mg, 0.20 mmol), 1,1' 비스(디페닐포스포노)페로센디클로로팔라듐(II) (4 mg, 0.005 mmol), 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (100 mg 0.17 mmol), 톨루엔 (1 ml), 에탄올 (99 %, 0.25 ml) 및 Na₂CO₃ (2 M, 0.25 ml)의 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(70 mg, 76 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.04 (1H, brt); 8.64 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.76 (1H, t);
7.58 (1H, s); 7.54-7.39 (6H, m); 7.31 (2H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 541[MH⁺].

[0307]

[0308] 실시예 2 5-푸란-3-일-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0309]

5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (실시예 1 (d), 0.0413 g, 0.07 mmol), 푸란-3-보론산 (0.009 g, 0.08 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.004 g, 3.46 nmol), DME (2 ml) 및 Na₂CO₃ (2 ml, 2 M)의 혼합물을 질소 하에서 밀봉된 바이알 중에서 80 °C에서 2 시간 동안 격렬하게 교반시켰다. Pd(PPh₃)₄ (0.004 g) 및 푸란-3-보론산 (0.005 g)의 또 다른 부분을 첨가하고, 또 다시 한 시간 동안 반응을 진행시켰다. 혼합물을 냉각시킨 다음, EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 수상을 EtOAc (10 ml)의 또 다른 부분을 사용하여 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 및 염수로

세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과시키고 증발로 조 오일을 얻고, 순수 분획을 증발시킨 후 실리카 상에서 정제하여 (헵탄:EtOAc 2:1 내지 1:1 내지 1:2) 0.023 g(62 %)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.94 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.36 (1H, s); 7.96-7.73 (7H, m); 7.54 (2H, d, J 8.14 Hz); 7.46 (1H, d, J 7.4 Hz); 6.73 (1H, s); 4.59 (2H, d, J 6.13 Hz); 3.17 (3H, s); 2.06 (3H, s).
APCI-MS m/z: 531.3 [MH⁺].

[0310]

실시예 1의 일반적 방법을 사용하여, 실시예 3 내지 6의 화합물을 제조하였다:

[0311]

실시예 3 5-[4-(히드록시메틸)페닐]-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0312]

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.04 (1H, brs); 8.64 (1H, brs); 7.88-7.77 (4H, m); 7.58-7.47 (6H, m); 7.32 (2H, brs); 4.78 (2H, s) 4.70 (2H, brs); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 571[MH⁺].

[0313]

실시예 4 6'-메톡시-2-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-6-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,6-디히드로-3,3'-비피리딘-5-카르복스아미드

[0314]

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.00 (1H, t); 8.58 (1H, s); 8.12 (1H, d); 7.89-7.74 (4H, m); 7.58-7.49 (5H, m); 6.85 (1H, d); 4.69 (2H, m); 4.00 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 572[MH⁺].

[0315]

실시예 5 5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0316]

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.93 (1H, brt); 8.56 (1H, s); 8.51 (2H, s); 7.89-7.75 (4H, m); 7.57-7.48 (4H, m); 4.69 (2H, m); 4.09 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 573[MH⁺].

[0317]

실시예 6 5-[4-(아세틸아미노)페닐]-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0318]

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.05 (1H, brt); 8.61 (1H, s); 7.89-7.73 (4H, m); 7.61-7.49 (6H, m); 7.39 (1H, s); 7.24(1H, s) 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.21 (3H, s); 2.02 (3H, s).
APCI-MS m/z: 598[MH⁺].

[0319]

실시예 7 6-메틸-2-옥소-5-(1H-피롤-3-일)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐]-벤질아미드

[0320]

5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.060 g, 0.10 mmol), 1-트리메틸실릴-1H-피롤-3-일-보론산 (0.033 g, 0.12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.005 g, 4.34 nmol), DME (2 ml) 및 Na₂CO₃ (2 ml, 2 M)의 혼합물을 질소 하에서 밀봉된 바이알 중에서 80 °C에서 2 시간 동안 격렬하게 교반시켰다. Pd(PPh₃)₄ (0.004 g) 및 1-트리메틸실릴-1H-피롤-3-일-보론산 (0.005 g)의 또 다른 부분을 첨가하고, 또 다른 한 시간 동안 반응을 진행시켰다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 수상을 EtOAc의 또 다른 부분을 사용하여 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과시키고 증발시켜 조 오일을 얻고, 순수 분획의 증발 후 이를 실리카 상에서 정제하여 (헵탄:EtOAc 2:1 내지 1:1 내지 1:2) 0.08 g(80 %)의 중간체를 백색 고체로 얻었다. 테트라부틸암모늄플루오라이드 트리히드레이트 (0.025 g, 0.08 mmol)를 함유하는 THF (10 ml) 중의 이 고체의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 실리카 (헵탄:EtOAc 2:1 내지 1:1 내지 1:2) 상에서 증발시키고 정제하여 0.02 g(47 %)의 표제 화합물을 백색 고체로 제공하였으며, 이

[0321]

는 정치시 어두워졌다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.12 (1H, t, J 5.5 Hz); 8.68 (1H, s); 8.53 (1H, bs); 7.86 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.79 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.73 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.55 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.47 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.87-6.82 (2H, m); 6.28-6.24 (1H, m); 4.74-4.60 (2H, m); 3.00 (3H, s); 2.14 (3H, s).
APCI-MS m/z: 530.1 [MH⁺].

[0322]

[0323] 실시예 2의 일반적 방법을 사용하여, 실시예 8 내지 12의 화합물을 제조하였다:

[0324] 실시예 8 5-푸란-2-일-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.85 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.84 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.77 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.56 (1H, s); 7.54 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.48 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.55-6.49 (2H, m); 4.76-4.64 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.23 (3H, s).
APCI-MS m/z: 531.1 [MH⁺].

[0325]

[0326] 실시예 9 6-메틸-2-옥소-5-티오펜-3-일-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.02 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.65 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.57 (1H, s); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.49 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.46-7.42 (1H, m); 7.27-7.25 (1H, m); 7.10 (1H, dd, J 5.0 Hz and 1.2 Hz); 4.75-4.62 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.07 (3H, s).
APCI-MS m/z: 547 [MH⁺].

[0327]

[0328] 실시예 10 6-메틸-2-옥소-5-티오펜-2-일-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.95 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.68 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.83 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.56 (1H, s); 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.48 (1H, d, J 8.5 Hz); 7.42-7.39 (1H, m); 7.12-7.08 (1H, m); 7.04-7.01 (1H, m); 4.74-4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.11 (3H, s).
APCI-MS m/z: 547 [MH⁺].

[0329]

[0330] 실시예 11 5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.93 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.41 (1H, s); 7.86 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.54 (1H, bs); 7.50 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.49-7.44 (1H, m); 4.73-4.60 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.34-2.28 (3H, ds); 2.20-2.14 (3H, ds); 1.90 (3H, s).
APCI-MS m/z: 560.1 [MH⁺].

[0331]

[0332] 실시예 12 5-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.98 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.49 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.8 Hz); 7.83 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.58 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.49 (1H, s); 4.76-4.60 (2H, m); 4.07 (3H, s); 4.02 (3H, s); 3.02 (3H, s); 1.91 (3H, s).
APCI-MS m/z: 603.1 [MH⁺].

[0333]

[0334] 실시예 13 5-(2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-5-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-

1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0335] 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.075 g, 0.127 mmol), 2,4-디-tert-부틸옥시-피리미딘-5-보론산 (0.044 g, 0.152 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.010 g, 8.69 nmol), DME (2 ml) 및 Na₂CO₃ (2 ml, 2 M 수용액)의 혼합물을 질소 하에서 밀봉된 바이알 중에서 80 °C에서 2 시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 그 다음, 2,4-디-tert-부틸옥시-피리미딘-5-보론산 (0.010 g) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.004 g)의 또 다른 부분을 첨가하였다. 추가 1 시간 경과 후, 혼합물을 냉각시킨 다음, EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 수상을 EtOAc의 또 다른 부분을 사용하여 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과시키고 증발시킨 후, 실리카 (헵탄:EtOAc 2:1 내지 1:1 내지 1:2) 상에서 여과하여 0.060 g(69 %)의 tert-부틸 보호된 중간체를 백색 고체로 얻었다. THF (5 ml) 중의 상기 고체의 용액에 TFA (5 ml)를 한번에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc를 잔여물에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 10 분 동안 교반하고, 표제 화합물을 여과에 의해 수집하였다. 0.045 g(100 %)을 회백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.31 (1H, s); 11.13 (1H, d, J 6.0); 9.91 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.24 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.65-7.59 (1H, m); 7.53 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.52 (1H, d, J 6.0 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 1.91 (3H, s).
APCI-MS m/z: 575.1 [MH⁺].

[0336] 실시예 14 6-메틸-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0338] a) 에틸 2-메틸-5-({[4-(메틸술포닐)벤질]아미노}카르보닐)-6-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,6-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

[0339] 스테인레스강 오토클레이브 (100 ml)에 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (108.1 mg, 0.18 mmol), 아세트산팔라듐(II) (3.8 mg, 0.02 mmol), 트리페닐포스핀 (10.3 mg, 0.04 mmol), 트리에틸아민 (2 ml, 14.4 mmol) 및 에탄올 (6 ml)을 위치시켰다. 반응 혼합물을 100 °C에서 4 대기압의 일산화탄소 압력 하에서 밤새 자기 교반시켰다. 냉각 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(77.6 mg, 79 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.73 (1H, t, J 5.9 Hz); 9.20 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.69 (2H, t, J 5.9 Hz); 4.38 (2H, q, J 7.2 Hz); 3.03 (3H, s); 2.50 (3H, s); 1.42 (3H, t, J 7.2 Hz).
APCI-MS m/z: 537 [MH⁺].

[0340] b) 5-(4-메탄술포닐-벤질카르바모일)-2-메틸-6-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,6-디히드로-피리딘-3-카르복실산

[0342] THF (10 ml) 및 물 (10 ml) 중의 에틸 2-메틸-5-({[4-(메틸술포닐)벤질]아미노}카르보닐)-6-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,6-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (0.70 g, 1.30 mmol)의 용액에 NaOH (1 M, 2 ml, 2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 반응의 진행을 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 20 % 전환율이 관찰되었고, NaOH (1 M, 1 ml, 1 mmol)의 또 다른 부분을 첨가하고, 반응을 또 다른 시간 동안 진행시켰다. 에스테르의 완전한 전환이 관측될 때까지(정상적으로 3-4 시간) 이 방법을 반복하였다. 반응 산물은 95:5의 비율의 동일한 질량을 갖는 두 화합물이었다. 주요 생성물은 부제 화합물이고, 나머지는 위치이성질체였다. THF를 제거하기 위해, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔여 수용액을 산성화시킨 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과시키고 증발시켜 황색을 띤 고체로 된 조 생성물 0.60 g(90 %)을 얻고, 이를 추가 여과없이 사용하였다. 생성물 부분을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.90 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.31 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.77 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz); 4.49 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.92 (1H, bs); 4.78-4.63 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.53 (3H, s).
APCI-MS m/z: 509.2 [MH⁺].

[0343]

[0344] c) 5-(N¹-아세틸-히드라지노카르보닐)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0345]

SOCl₂ (5 ml)를 함유하는 DCM (5 ml) 중의 5-(4-메탄술포닐-벤질카르바모일)-2-메틸-6-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,6-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (0.071 g, 0.14 mmol)의 용액을 밀봉된 플라스크 중에서 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 1,4-디옥산 (5 ml, 분자체 상에서 건조) 및 아세틸히드라지드 (0.1 g, 1.35 mmol) 중에서 얻어진 고체를 10 분 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 0.041 g(52 %)의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.26 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.93-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s); 1.91 (3H, s).
APCI-MS m/z: 565.2 [MH⁺].

[0346]

[0347] d) 6-메틸-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0348]

DCM (문헌[Synthesis 1982, page 591-592]에 기재된 바와 같이 제조)(3 ml) 중의 5-(N¹-아세틸-히드라지노카르보닐)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 (0.03 g, 0.053 mmol) 및 TMS-폴리포스페이트의 용액을 밀봉된 바이알 중에서 70 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 냉각된 용액을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 수집하고, 수상을 DCM의 또 다른 부분으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시켰다. 고형 물질을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.019 g, 66 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.74 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.78 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.82 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.13 (3H, s); 2.59 (3H, s); 2.43 (3H, s).
APCI-MS m/z: 547.2 [MH⁺].

[0349]

[0350] 실시예 14의 일반적 방법을 사용하여, 실시예 15 내지 19의 화합물을 제조하였다:

[0351]

실시예 15 6-메틸-2-옥소-5-(5-프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.75 (1H, t, J 6.33 Hz); 8.78 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.86-7.83 (1H, m); 7.82 (1H, t, J 8.4 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.92 (2H, t, J 7.3 Hz); 2.42 (3H, s); 1.78 (2H, sext, J 7.3 Hz); 0.99 (3H, t, J 7.3 Hz).
APCI-MS m/z: 575.2 [MH⁺].

[0352]

[0353] 실시예 16 {5-[5-(4-메탄술포닐-벤질카르바모일)-2-메틸-6-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,6-디히드로-피리딘-3-일]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-아세트산 에틸 에스테르

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.73 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.1); 4.61 (2H, d, J 6.3 Hz); 4.30 (2H, s); 4.17(2H, q, J 7.2 Hz); 3.17(3H, s); 2.44 (3H, s); 1.22 (3H, t, J 7.2 Hz).
APCI-MS m/z: 619.2 [MH⁺].

[0354]

[0355] 실시예 17 5-(5-시아노메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.73 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.76 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.70 (2H, s); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.42 (3H, s).
APCI-MS m/z: 572.2 [MH⁺].

[0356]

[0357] 실시예 18 5-(5-아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.71 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.88 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.86-7.82 (1H, m); 7.80 (1H, d, J 8.3 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.29 (2H, s); 4.62 (2H, 6.09 Hz); 3.18 (3H, s); 2.40 (3H, s).
APCI-MS m/z: 548.2 [MH⁺].

[0358]

[0359] 실시예 19 5-(5-아미노-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.83 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.46 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2); 7.83 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.42 (2H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.21 (3H, s).
APCI-MS m/z: 564.1 [MH⁺].

[0360]

[0361] 실시예 20 5-(5-에틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0362] a) 5-히드라지노카르보닐-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0363] 표제 화합물을 실시예 14 (c) 및 38 (a)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0364] APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺]. 체류 시간 1.72 분.

[0365] b) 5-((2-[(에틸아미노)카르보닐]히드라지노)카르보닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0366] 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 5-히드라지노카르보닐-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 (0.030 g, 0.057 mmol)에 에틸 이소시아네이트 (0.016 g, 0.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 0.015 g(44 %)의 표제 화합물을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.96-9.87 (1H, m); 8.82 (1H, s); 7.88 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.84 (2H, d, J 7.9 Hz); 7.83-7.80 (1H, m); 7.77 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.52 (1H, s); 7.47 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.47-7.41 (1H, m); 4.70-4.55 (2H, m); 3.23 (2H, q, J 6.8 Hz); 3.01 (3H, s); 2.31 (3H, s); 1.11 (3H, t, J 7.1 Hz).
APCI-MS m/z: 594.2 [MH⁺].

[0367]

[0368] c) 5-(5-에틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리

단-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0369] 실시예 14 (d)에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 5-({2-[(에틸아미노)카르보닐]히드라지노}카르보닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드로부터 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.78 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.69 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.81-7.75 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.26 (2H, p, J 6.6 Hz); 3.17 (3H, s); 2.38 (3H, s); 1.18 (3H, t, J 7.1 Hz).

APCI-MS m/z: 576.3 [MH⁺].

[0370]

[0371] 실시예 21 5-(5-N,N-디메틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0372] a) 5-({2-[(N,N-디메틸아미노)카르보닐]히드라지노}카르보닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0373] THF (10 ml) 중의 5-히드라지노카르보닐-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 (0.030 g, 0.057 mmol)에 N,N-디메틸카르바모일 클로라이드 (0.0247 g, 0.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 0.020 g(60 %)의 표제 화합물을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, bs); 9.80 (1H, t, 6.2 Hz); 8.50 (1H, s); 8.48 (1H, s); 7.94-7.89 (2H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.73 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 2.8 (6H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 594.1 [MH⁺].

[0374]

[0375] b) 5-(5-N,N-디메틸아미노-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0376] 실시예 14 (d)에 기재된 일반적 방법을 사용하여 표제 화합물을 5-({2-[(N,N-디메틸아미노)카르보닐]히드라지노}카르보닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드로부터 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.69 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.80 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 3.06 (6H, s); 2.36 (3H, s).

APCI-MS m/z: 576.3 [MH⁺].

[0377]

[0378] 실시예 22 6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-5-(피라진-2-일)-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0379] 트리스(디벤질리텐-아세톤) 디팔라듐(0) (1 mg)을 아르곤 하에서 톨루엔 (1.5 ml) 중의 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (실시예 1 (d), 20 mg, 0.034 mmol), 2-(트리부틸스타닐) 피라진 (25 mg, 0.068 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.6 mg, 0.006 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 100 °C에서 밤새 교반시켰다. 냉각 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 증발시켰다. 잔여물을 톨루엔에 용해시키고, 에테르를 첨가하였다. 침전물을 증발시키고, 진공에서 건조시켰다(5 mg, 27 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.93 - 9.85 (1H, m); 8.82 - 8.77 (2H, m); 8.68 - 8.64 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 14.0 Hz); 7.91 - 7.73 (4H, m); 7.59 - 7.46 (4H, m); 4.76 - 4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z 543.3 [MH⁺].

[0380]

[0381] 실시예 23 6-메틸-5-(옥사졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산

4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0382] 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.10 g, 0.169 mmol), 2-트리부틸스타닐-옥사졸 (0.12 g, 0.33 mmol, 문헌 절차에 따라 제조), Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.012 mmol) 및 디메톡시에탄 (DME, 2.5 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 현탁액을 탈기시키고, 바이알을 밀봉한데 뒤이어, 4 시간 동안 교반하면서 가열시켰다(100 °C). LC-MS는 요오디드가 원하는 생성물로 전환되었음을 확인하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.06 g, 67 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.91 (1H, s); 8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.86 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.42 (1H, s); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.46 (3H, s).

APCI-MS m/z: 532.2 [MH⁺].

[0383]

[0384] 실시예 25 6-메틸-5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0385] 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.06 g, 0.1 mmol), 1-메틸-2-트리부틸스타닐-1H-이미다졸 (0.11 g, 0.5 mmol, 문헌 절차에 따라 제조), Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.012 mmol), DME (2 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 현탁액을 탈기시키고, 바이알을 밀봉한 데 뒤이어, 밤새 교반하면서 가열시켰다(100 °C). LC-MS는 요오디드가 원하는 생성물로 전환되었음을 확인하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.005 g, 10 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.88 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.30 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.85-7.81 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.31 (1H, s); 7.06 (1H, s); 4.66-4.55 (2H, m); 3.58 (3H, s); 3.17 (3H, s); 1.85 (3H, s).

APCI-MS m/z: 545.2 [MH⁺].

[0386]

[0387] 실시예 26 6-메틸-2-옥소-5-(1H-피라졸-4-일)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0388] 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.080 g, 0.135 mmol), 4-트리부틸스타닐-1-트리틸-1H-피라졸 (0.08 g, 0.13 mmol, 문헌 절차에 따라 제조), Pd(PPh₃)₄ (0.020 g, 0.017 mmol), DME (3 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 반응을 탈기시키고, 바이알을 밀봉하고, 반응물을 밤새 교반하면서 가열시켰다(95 °C). LC-MS는 거의 모든 출발 요오디드가 소비되어 주 생성물을 제공하였음을 보여주었다. 조 혼합물을 증발시키고, 잔여 오일을 실리카 상에서 정제하여 (헵탄:EtOAc 1:2) 0.060 g의 중간체 트리틸 보호된 생성물을 제공하였다. 중간체를 DCM (3 ml) 중에 용해시키고, TFA (3 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하면서 가열시켰다(50 °C). 메탄올 (5 ml)을 첨가함으로써 반응을 쉐킷시켰다. 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.016 g, 22 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.98 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.38 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.84-7.80 (2H, m); 7.75 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 5.76 (1H, s); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z: 531.1 [MH⁺].

[0389]

[0390] 실시예 27 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-피리미딘-2-일-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0391] 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0) (1 mg)을 아르곤 하에서 톨루엔 (1.6 ml) 중의 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (20 mg, 0.034 mmol), 2-(트리부틸-스타닐) 피리미딘 (25 mg, 0.068 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.9 mg, 0.007 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 밤새 교반시켰다. 냉각 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 증발시켰다

다. 잔여물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 순수 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 얻었다(5 mg, 27 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.91-9.85 (1H, m); 9.28 (1H, s); 8.84 (2H, d, J 5.2 Hz); 7.90 - 7.73 (4H, m); 7.57 - 7.45 (4H, m); 7.29 - 7.25 (1H, m); 4.76 - 4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.40 (3H, s).

APCI-MS m/z: 543.1 [MH⁺].

[0392]

[0393]

실시예 28 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0394]

5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.06 g, 0.1 mmol), 1-메틸-5-트리메틸스타닐-1H-피라졸 (0.07 g, 0.3 mmol, 문헌 절차에 따라 제조), Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.012 mmol), DME (2 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 현탁액을 탈기시키고, 바이알을 밀봉한 데 뒤이어, 밤새 교반하면서 가열시켰다(100 °C). LC-MS는 요오디드가 원하는 생성물로 전환되었음을 확인하였고, 용매를 진공에서 제거하였다. 실리카 (헵탄:EtOAc 1:2 내지 1:3) 상에서 여과하여 표제 화합물 (0.040 g, 75 %)을 백색 고체로 얻었고, 이를 추후 동결 건조시켰다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.89 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.31 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85-7.80 (2H, m); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.72 (3H, s); 3.17 (3H, s); 1.82 (3H, s).

APCI-MS m/z: 545.2 [MH⁺].

[0395]

[0396]

실시예 29 6-메틸-5-(3-메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0397]

5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (25 mg, 0.042 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.5 mg, 0.0022 mmol) 및 3-메틸-4-(트리부틸스타닐) 이속사졸 [D. Uchiyama에 의한 문헌[Heterocycles, 43, 6, 1301, 1996]에 기재된 바와 같이 합성] (32 mg, 0.086 mmol)을 아르곤 충전 바이알에서 DME (0.45 ml) 중에서 혼합하였다. 바이알을 밀폐하고, 교반하면서 100 °C에서 24 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물에 부었다. 혼합물을 진탕시키고, 수상을 제거하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 수득량: 12 mg, 0.022 mmol (52 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.91 (1H, t, J 6.0 Hz,); 8.24 (1H, s); 8.96 (1H, s); 7.98 - 7.77 (6H, m); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.21 (3H, s); 1.88 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.5 [MH⁺].

[0398]

[0399]

실시예 30 6-메틸-5-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0400]

5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (0.236 g, 0.4 mmol), 아세트아미드 옥심 (0.088 g, 1.2 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.014 g, 0.020 mmol), 트리에틸아민 (0.081 g, 0.8 mmol), 톨루엔 (15 ml) 및 자기 교반기 막대를 압력 안전 강철 반응기에 넣었다. 반응기를 CO를 사용하여 탈기시키고, 모든 공기기 제거되었을 때, CO의 4 대기압을 가하고, 반응기를 95 °C로 가열시켰다. 반응을 밤새 진행시켰다. LC-MS는 거의 모든 출발 요오디드가 소비되어 주 생성물을 제공하였음을 보여주었다. 조 혼합물을 증발시키고, 잔여 오일을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 건조시키고, 증발시켰다. 실리카 (헵탄:EtOAc 1:2) 상에서 여과하여 순수 물질을 백색 고체로 얻었다(0.083 g, 38 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.68 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.91 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.95 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.02 Hz); 7.86 (1H, t, J 7.16 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.86 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.47 (3H, s); 2.41 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547.0 [MH⁺].

[0401]

[0402]

실시예 31 6-메틸-5-(3-메틸이속사졸-5-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0403]

DME (0.85 ml) 중의 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (50 mg, 0.085 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5 mg, 0.0043 mmol) 및 3-메틸-5-(트리부틸스타닐)이속사졸[문헌[Tetrahedron, 47, 28, 5111, 1991]에 기재된 바와 같이 합성] (63 mg, 0.169 mmol)로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 29와 동일한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 수득량: 15 mg, 0.033 mmol (39 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.79 (1H, t, J=6.0 Hz); 8.57 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.94 - 7.79 (5H, m); 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz); 6.67 (1H, s); 4.60 (2H, d, J=6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.4 [MH⁺].

[0404]

[0405]

실시예 1 (a) 내지 1 (d) 및 2에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 실시예 32 내지 37의 화합물을 제조하였다.

[0406]

실시예 32 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.12 (1H, bt,); 8.44 (1H, s); 7.86-7.67 (4H, m); 7.56 (1H, bs.); 7.51-7.47 (3H, m); 4.76-4.66 (2H, m); 3.21-3.11 (1H, m.); 2.34 (3H, d, J 6.8 Hz); 2.20 (3H, d, J 6.8 Hz); 1.93 (3H, s); 1.27 (6H, d, J 7.0 Hz).

APCI-MS m/z: 588 [MH⁺].

[0407]

[0408]

실시예 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 33

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.15 (1H, bt,); 8.43 (1H, s); 7.86-7.83 (3H, m); 7.78 (1H, bt.); 7.57 (1H, bs.), 7.53-7.47 (3H, m); 4.73-4.69 (2H, m); 3.09 (2H, q, J 7.4 Hz); 2.34 (3H, d, J 6.9 Hz); 2.20 (3H, d, J 6.9 Hz); 1.94 (3H, s); 1.26 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 574 [MH⁺].

[0409]

[0410]

실시예 34 N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.06 (1H, bt,); 8.43 (1H, s); 7.88-7.76 (4H, m); 7.56 (1H, bs.), 7.51-7.47 (3H, m); 4.74-4.63 (2H, m);); 2.45-2.38 (1H, m); 2.33 (3H, d, J 6.7 Hz); 2.19 (3H, d, J 6.7 Hz); 1.92 (3H, s); 1.35-1.30 (2H, m); 1.07-0.99 (2H, m).

APCI-MS m/z: 586 [MH⁺].

[0411]

[0412]

실시예 35 1-(3-시아노페닐)-5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.88 (1H, bt,); 8.44 (1H, s); 7.90-7.86 (3H, m); 7.77 (1H, bt); 7.62-7.51 (4H, m); 4.74-4.63 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.33 (3H, d, J 5.7 Hz); 2.19 (3H, d, J 5.6 Hz); 1.93 (3H, s).

APCI-MS m/z: 517 [MH⁺].

[0413]

[0414] 실시예 36 1-(3-클로로페닐)-5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.98 (1H, bt,); 8.42 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.57-7.52 (4H, m); 7.30-7.29 (1H, m); 7.19-7.17 (1H, m); 4.68 (2H, d, J 5.6 Hz); 3.02 (3H, s); 2.32 (3H, d, J 4.0 Hz); 2.18 (3H, d, J 4.2 Hz); 1.95 (3H, s).

APCI-MS m/z: 526 [MH⁺].

[0415]

[0416] 실시예 37 5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-*m*-톨릴-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.11 (1H, bt,); 8.40 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.54-7.47 (3H, m); 7.35 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.06-7.03 (2H, m); 4.67 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.02 (3H, s); 2.46 (3H, s); 2.32 (3H, d, J 2.5 Hz); 2.18 (3H, d, J 3.0 Hz); 1.93 (3H, s).

APCI-MS m/z: 506 [MH⁺].

[0417]

[0418] 실시예 38 5-(5-이소프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0419] a) 5-히드라지노카르보닐-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0420] DCM (5 ml) 중의 실시예 14 (b)에서 얻은 화합물 (0.051 g, 0.14 mmol)을 SOCl₂ (5 ml)로 처리하고, 플라스크를 밀봉하고, LC-MS가 반응이 완결된 것으로 나타낼 때까지 2 시간 동안 자기 교반시켰다. 조 혼합물을 진공에서 증발시켜 중간체 산 클로라이드를 황색 고체로 얻었다. 상기 고체를 1,4-디옥산 (5 ml, 분자체 상에서 건조) 중에 용해시키고, 히드라진 수화물 (0.05 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반시켰고, LC-MS는 표제 화합물이 완전하게 형성되었음을 보여주었다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.036 g, 70 %).

[0421] APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺].

[0422] b) 5-(*N*¹-이소부틸-히드라지노카르보닐)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0423] 건조 THF (10 ml) 중의 단계 (a)에서 얻은 화합물 (0.025 g, 0.047 mmol)을 교반하고, 이소부티르산 무수물 (0.040 g, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15 분 동안 교반시켰고, LC-MS는 출발 물질이 원하는 아미드로 완전히 전환되었음을 보여주었다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 부제 화합물을 백색 분말로 얻었다(0.024 g, 85 %).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.25 (1H, bs); 9.89 (1H, bs); 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.84 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.63-4.56 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.55-2.49 (1H, p, J 6.8 Hz); 2.18 (3H, s); 1.08 (6H, d, J 6.8 Hz).

APCI-MS m/z: 593.2 [MH⁺].

[0424]

[0425] c) 5-(5-이소프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리

딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0426] TMS-폴리포스페이트 (3 ml, DCM 중의 PPSE, 문헌[Synthesis 1982, page 591-592]) 중의 단계 (b)에서 얻은 화합물 (0.02 g, 0.034 mmol)을 밀봉된 바이알 중에서 교반하고, 70 °C에서 3 시간 동안 가열시켰다. LC-MS는 직쇄 출발 물질이 예측된 MW를 갖는 화합물로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 냉각된 용액을 DCM (10 ml)으로 희석시키고, 물 (10 ml)로 세척하였다. 유기상을 수집하고, 수상을 DCM의 또 다른 부분 (10 ml)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 여과 증발시켜 백색 고체를 얻었다. 이 물질을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 제공하고, 이를 동결 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.015 g, 77 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.76 (1H, t, J=6.29 Hz); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.84-7.78 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.65-4.56 (2H, m); 3.30 (1H, p, J 6.9 Hz); 3.18 (3H, s); 2.41 (3H, s); 1.36 (6H, d, J 7.0 Hz).

APCI-MS m/z: 575.2 [MH⁺].

[0427]

[0428] 실시예 39 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0429] a) 5-[N¹-(포르밀-히드라진노카르보닐)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0430] 건조 THF (10 ml) 중의 실시예 38 (a)에서 얻은 화합물 (0.025 g, 0.048 mmol)을 교반하고, 혼합된 포르밀아세틸 무수물 (0.06 g, 0.68 mmol, 문헌 절차에 따라 제조)을 첨가하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반하였으며, LC-MS는 출발 물질이 완전히 전환되었음을 나타내었다. 증발시키고 제조용 HPLC 상에서 정제 한 데 뒤이어, 동결 건조하여 부제 화합물을 백색 분말로 얻었다(0.022 g, 83 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.43 (1H, s); 10.13 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.52 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.65 Hz); 7.87 (1H, d, J 8.21); 7.74 (1H, d, J 8.21 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.21 Hz); 4.63-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z: 551.2 [MH⁺].

[0431]

[0432] b) 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0433] 실시예 38 (c)에 기재된 절차를 따라 0.020 g(0.036 mmol)의 단계 (a)에서 얻은 화합물로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 제조용 HPLC 상에서 정제하고 순수 분획을 동결 건조한 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.010 g, 52 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.74 (1H, t, J 6.3 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.87-7.84 (1H, m); 7.81 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.0 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533.2 [MH⁺].

[0434]

[0435] 실시예 40 5-(5-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0436] a) N¹-[5-(4-메탄술포닐-벤질카르바모일)-2-메틸-6-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,6-디히드로-피리딘-3-카르보닐]-히드라진카르복실산 에틸 에스테르

[0437] 건조 THF (2 ml) 중의 실시예 38 (a)에서 얻은 화합물 (0.025 g, 0.048 mmol)을 교반하고, 디에틸 피로카르보네이트 (0.023 g, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 40 °C에서 3 시간 동안 교반하고, LC-MS에 의해 반응을 모니터링하였다. 혼합물을 증발시킨 다음, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 부제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.023 g, 80 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.23 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.1 Hz); 9.23 (1H, s); 8.47 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 4.14-4.01 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.16 (3H, s); 1.25-1.15 (3H, m).

APCI-MS m/z: 595.2 [MH⁺].

[0438]

[0439]

b) 5-(5-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0440]

0.015 g(0.025 mmol)의 단계 (a)에서 얻은 화합물로부터 출발하여 실시예 38 (c)에 기재된 절차를 따라 표제 화합물을 제조하였다. 반응 시간은 4 일이었다. 제조용 HPLC 상에서 정제하고 순수 분획을 동결 건조시킨 후 생성물을 백색 고체로 얻었다(0.008 g, 58 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.61 (1H, bs); 9.73 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.63 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s).

APCI-MS m/z: 549.1 [MH⁺].

[0441]

[0442]

실시예 41 6-메틸-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0443]

실시예 38 (a)의 화합물 (0.017 g, 0.0325 mmol), 톨루엔 (1 ml), NMP (0.5 ml), 트리에틸아민 (0.5 ml), 에틸 아세트아미데이트 히드로클로라이드 (0.030 g, 0.24 mmol) 및 자기 교반기 막대를 유리 바이알에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 교반하면서 100 °C에서 밤새 가열시켰다. 혼합물을 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 제조용 HPLC에 의해 정제한 데 뒤이어 순수 분획을 동결 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.005 g, 28 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.79 (1H, bs); 9.89 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.99 (1H, s); 7.97 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.41 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.2 [MH⁺].

[0444]

[0445]

실시예 42 5-(4,5-디메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0446]

CHCl₃ (1 ml) 및 피리딘 (1 ml) 중의 POCl₃ (0.030 g, 0.2 mmol)의 용액을 N-메틸아세트아미드 (0.015 g, 0.2 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 얼음물 배스에서 냉각시키고, 90 분 동안 교반하였다. 이 용액에 CHCl₃ (2 ml) 중의 5-히드라지노카르보닐-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 (실시예 38 (a), 0.040 g, 0.076 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 제조용 HPLC에 의해 정제하여 직쇄 중간체 (0.020 g)를 얻었다. 이 물질을 EtOAc (2 ml) 중에 현탁시키고, 교반하면서 4 시간 동안 가열(90 °C)시켜 세 성분들로 된 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 얻었다(0.003 g, 7 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.29 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.87-7.83 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.45 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.39 (3H, s); 1.87 (3H, s).

APCI-MS m/z: 560.2 [MH⁺].

[0447]

[0448]

실시예 43 5-(5-메톡시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0449]

a) 5-[N¹-(2-메톡시-아세틸)-히드라지노카르보닐]-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0450] 건조 THF (2 ml) 중의 실시예 38 (a)에서 얻은 화합물 (0.028 g, 0.053 mmol)을 트리에틸아민 (0.020 g, 0.20 mmol) 및 2-메톡시아세틸 클로라이드 (0.02 g, 0.18 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반시켰고, LC-MS는 출발 물질이 세 화합물로 된 혼합물로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 반응을 MeOH를 첨가함으로써 쿨링시킨 데 뒤이어, 증발시키고, 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 부제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.015 g, 47 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.29 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.3 Hz); 8.51 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.97 (2H, s); 3.36 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z: 595.2 [MH⁺].

[0451]

[0452] b) 5-(5-메톡시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0453] 실시예 38 (c)에 기재된 절차를 따라 0.015 g(0.025 mmol)의 단계 (a)에서 얻은 화합물로부터 출발하여 제조하였다. 제조용 HPLC 상에서 정제 및 순수 분획의 동결 건조 후 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.011 g, 80 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.73 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.79 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.14 Hz); 7.86-7.84 (1H, m); 7.71 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.75 (2H, s); 4.65-4.55 (2H, m); 3.39 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z: 577.2 [MH⁺].

[0454]

[0455] 실시예 44 N-[4-(이소프로필술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0456] 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.96 (1H, bt,); 9.08 (1H, s); 7.89-7.78 (4H, m); 7.55-7.45 (4H, m); 4.78-4.65 (2H, m); 3.20-3.13 (1H, m,); 2.68 (3H, s); 2.62 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z: 575 [MH⁺].

[0457]

[0458] 실시예 45 N-[4-(에틸술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0459] 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.80 - 9.71 (1H, m); 9.09 (1H, s); 7.90 - 7.74 (4H, m); 7.56 - 7.42 (4H, m); 4.79 - 4.63 (2H, m); 3.08 (2H, q, J 7.5 Hz); 2.64 (3H, s); 2.62 (3H, s); 1.27 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 561.1 [MH⁺].

[0460]

[0461] 실시예 46 N-[4-(시클로프로필술포닐)벤질]-6-메틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0462] 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.74 (1H, bt,); 9.09 (1H, s); 7.87-7.77 (4H, m); 7.54-7.45 (4H, m); 4.75-4.64 (2H, m); 2.64 (3H, s); 2.62 (3H, s); 2.46-2.39 (1H, m); 1.35-1.31 (2H, m); 1.04-0.99 (2H, m).

APCI-MS m/z: 573 [MH⁺].

[0463]

[0464] 실시예 47 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카

르복실산 4-(프로판-2-술포닐)-벤질아미드

[0465] 실시예 39에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물 (0.025 g, 64 %)을 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.75 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89-7.82 (2H, m); 7.80 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.68-4.56 (2H, m); 3.37 (1H, p, J 6.8 Hz); 2.45 (3H, s); 1.13 (6H, d, J 6.2 Hz).

APCI-MS m/z: 561.2 [MH⁺].

[0466]

[0467] 실시예 48 6-메틸-5-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-시클로프로판술포닐-벤질아미드

[0468] 실시예 39에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물 (0.023 g, 80 %)을 제조하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.74 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.89-7.80 (2H, m); 7.84 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.56 (2H, m); 2.84-2.77 (1H, m); 2.44 (3H, s); 1.12-1.05 (2H, m); 1.05-0.97 (2H, m).

APCI-MS m/z: 559.2 [MH⁺].

[0469]

[0470] 실시예 50 6-메틸-5-(2-메틸-1,3-옥사졸-4-일)-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0471] a) 5-(1-부톡시비닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0472] 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (실시예 1 (d), 101.5 mg, 0.17 mmol), 비스[1.2-비스(디페닐포스포노)에탄]-팔라듐(0) (16.5 mg, 18.3 μmol), n-부틸 비닐 에테르 (60 μl, 0.46 mmol), 트리에틸아민 (0.5 ml, 3.6 mmol) 및 DMF (6 ml)를 자기 교반기 막대가 장착된 쉬렌크(Schlenk) 용기에 위치시켰다. 상기 용기를 아르곤으로 퍼징(purging)하고, 밀봉하고, 100 °C에서 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(27.3 mg, 28 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.64 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.56 - 7.50 (3H, m); 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.69 (2H, ddd, J 22.1, 15.7, 6.2 Hz); 4.43 (1H, d, J 2.6 Hz); 4.26 (1H, d, J 2.6 Hz); 3.83 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.11 (3H, s); 1.74 (2H, quintet, J 9.2 Hz); 1.46 (2H, sextet, J 9.1 Hz); 0.98 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 563 [MH⁺].

[0473]

[0474] b) 5-아세틸-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0475] 염산 수용액 (2.0 M, 50 μl)을 DMF (0.5 ml) 중의 5-(1-부톡시비닐)-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (38 mg, 67.5 μmol)의 용액에 첨가하였다. 20 분 후, 용액을 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(17.6 mg, 51 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.75 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.08 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.70 (2H, t, J 6.0 Hz); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 507 [MH⁺].

[0476]

[0477] c) 5-브로모아세틸-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘

-3-카르복스아미드

- [0478] THF (5 ml) 중의 브롬 (34 μ l, 0.66 mmol)을 THF (10 ml) 중의 5-아세틸-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (320 mg, 0.63 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2 시간 후, 황색이 사라졌다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 유기상을 분리시키고, 증발시키고, 에틸 아세테이트/헵탄 (1/1, 2/1, 4/1)을 용리제로 사용하여 잔여물을 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다(150 mg, 41 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.67 (1H, t); 9.00 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.78 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d); 4.69 (2H, m); 4.41 (2H, s); 3.02 (3H, s); 2.42 (3H, s).**
- [0479]
- [0480] d) 6-메틸-5-(2-메틸-1,3-옥사졸-4-일)-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0481] 5-(브로모아세틸)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (90 mg, 0.15 mmol) 및 아세트아미드 (44 mg, 0.75 mmol), 크실렌 (300 μ l) 및 진한 H₂SO₄ (10 μ l)의 혼합물을 교반하면서 3 시간 동안 가열시켰다. 반응물을 물 및 CH₃CN으로 희석시키고, 제조용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다(37 mg, 45 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.08 (1H, t); 8.69 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.72 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.46 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.56 (3H, s); 2.19 (3H, s).**
- APCI-MS m/z: 546.4 [MH⁺].**
- [0482]
- [0483] 실시예 51 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-5-(1,3-옥사졸-4-일)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0484] 5-(브로모아세틸)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (실시예 50 (c), 100 mg, 0.17 mmol), 포름아미드 (135 μ l, 3.4 mmol), 크실렌 (300 μ l) 및 진한 H₂SO₄ (10 μ l)의 혼합물을 교반하면서 2 시간 동안 가열시켰다. 반응물을 물 및 CH₃CN으로 희석시키고, 제조용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다(23 mg, 31 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.95 (1H, t); 8.75 (1H, s); 7.99 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.72 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.47 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.24 (3H, s).**
- APCI-MS m/z: 523.3 [MH⁺].**
- [0485]
- [0486] 실시예 52 5-(2-아미노-티아졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드
- [0487] 5-브로모아세틸-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드 (실시예 50 (c), 0.04 g, 0.067 mmol), 티오우레아 (0.0067 g, 0.086 mmol), NaOAc (0.011 g, 0.136 mmol), EtOH (2 ml) 및 자기 교반기 막대를 마이크로파 합성용으로 설계된 튜브에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브(Discover Microwave) 장치(100 W, 90 °C)에서 20 분 동안 가열시켜, LC-MS에 따르면, 출발 물질이 단일 생성물로 완전히 전환되었음을 확인하였다. 용매를 증발시켜 조 혼합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 약간 황색을 띤 고체로 얻었다(0.026 g, 66 %).
- ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.64 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.75 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.11 (2H, bs); 6.64 (1H, s); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.17 (3H, s).**
- APCI-MS m/z: 563 [MH⁺].**
- [0488]

- [0489] 실시예 53 5-(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0490] a) 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-프로피오닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0491] DMF (45 ml) 중의 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (실시예 1 (d), 1500 mg, 2.5 mmol), 비스[1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 (0) (230 mg, 0.25 mmol), 트리에틸아민 (7.5 ml, 54 mmol) 및 에틸프로페닐 에테르(900 μ l, 7.5 mmol)의 용액을 100 °C에서 밤새 가열시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 그 다음, 조 생성물을 DMF (25 ml) 및 2 M HCl (25 ml) 중에 용해시킨 다음, 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 분리시키고, 감압 하에서 증발시키고, 에틸 아세테이트/헵탄 (2/1, 4/1, 10/1)을 용리제로 사용하여 잔여물을 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다(1.3 g, > 99 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.76 (1H, t); 9.06 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.84 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.49 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 3.00 (2H, q); 2.39 (3H, s); 1.22 (3H, t).
- [0492]
- [0493] b) 5-(2-브로모프로파노일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0494] THF (5 ml) 중의 브롬 (84 μ l, 1.61 mmol)을 THF (10 ml) 중의 6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-5-프로피오닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (700 mg, 1.34 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2 시간 후, 황색이 사라졌다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 유기상을 분리시키고, 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다(800 mg, 99 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.71 (1H, t); 8.97 (1H, d); 7.89 (2H, d); 7.85 (1H, d); 7.77 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.40 (1H, d); 5.28 (1H, q); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.36 (3H, s); 1.90 (3H, d).
- [0495]
- [0496] c) 5-(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0497] 5-(2-브로모프로파노일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (130 mg, 0.22 mmol), 아세트아미드 (262 mg, 4.4 mmol), 크실렌(300 μ l) 및 진한 H₂SO₄ (10 μ l)의 혼합물을 교반하면서 2 시간 동안 가열시켰다. 반응물을 물 및 CH₃CN으로 희석시키고, 제조용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다(45 mg, 36 %).
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.00 (1H, t); 8.54 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.54 (1H, d); 7.52 (2H, d); 7.47 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.51 (3H, s); 2.34 (3H, s); 2.11 (3H, s).
- APCI-MS m/z: 560.4 [MH⁺].
- [0498]
- [0499] 실시예 54 6-메틸-5-(5-메틸-1,3-옥사졸-4-일)-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0500] 5-(2-브로모프로파노일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (실시예 53 (b), 130 mg, 0.22 mmol), 포름아미드 (176 μ l, 4.4 mmol), 크실렌 (300 μ l) 및 진한 H₂SO₄ (10 μ l)의 혼합물을 교반하면서 2 시간 동안 가열시켰다. 반응물을 물 및 CH₃CN으로 희석시키고, 제조용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다(27 mg, 23 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.02 (1H, t); 8.57 (1H, d); 7.89 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.55 (1H, d); 7.52 (2H, d); 7.48 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.3 [MH⁺].

[0501]

[0502]

실시예 55 5-(2-아미노-5-메틸-티아졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0503]

5-(2-브로모프로파노일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로 피리딘-3-카르복사미드 (실시예 53 (b), 0.04 g, 0.067 mmol), 티오우레아 (0.0067 g, 0.086 mmol), NaOAc (0.011 g, 0.136 mmol), EtOH (2 ml) 및 자기 교반기 막대를 마이크로파 합성용으로 설계된 튜브에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브 장치(100 W, 90 °C)에서 20 분 동안 가열시켜, LC-MS에 따르면, 출발 물질이 단일 생성물로 완전히 전환되었음을 확인하였다. 용매를 증발시켜 조 혼합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC 상에서 정제하여, 순수 분획을 동결 건조시킨 후 표제 화합물을 약간 황색을 띤 고체로 얻었다(0.026 g, 66 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.90 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.32 (1H, s); 7.98 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.77 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.12 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 577.1 [MH⁺].

[0504]

[0505]

실시예 56 5-(2-히드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0506]

5-(2-브로모프로파노일)-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로 피리딘-3-카르복사미드 (실시예 53 (b), 0.06 g, 0.10 mmol), 2-아미노-2-티옥소에틸 피발레이트 (0.022 g, 0.125 mmol), EtOH (2 ml) 및 자기 교반기 막대를 마이크로파 합성용으로 설계된 튜브에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브 장치(100 W, 80 °C)에서 40 분 동안 가열시키고, LC-MS에 따르면, 출발 물질이 단일 생성물로 완전히 전환되었음을 확인하였다. 용매를 증발시켜 조 혼합물을 얻었고, 이를 실리카 상에서 정제하여 0.045 g(76 %)의 중간체 피발릴 에스테르를 얻었다. 이 화합물을 THF (2 ml) 및 물 (2 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액에 NaOH (0.2 mmol, 2 M 용액에 대해 1 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. THF를 증발시키고, 수상을 산성화시키고, 추출하고, 추출물을 증발시켰다. 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 얻고, 이를 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (0.040 g, 68 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.30 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92-7.88 (1H, d); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.88-7.78 (2H, m); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.02 (1H, J 5.8 Hz); 4.69 (2H, d, J 5.8 Hz); 4.64-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.34 (3H, s); 1.89 (3H, s)

APCI-MS m/z: 592.1 [MH⁺].

[0507]

[0508]

실시예 57 6-메틸-5-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0509]

a) 5-시아노-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0510]

NMP (2.5 ml) 중의 5-요오도-6-메틸-N-[4-(메틸술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (실시예 1 (d), 120 mg, 0.20 mmol) 및 시안화구리(I) (66.7 mg, 0.74 mmol)의 혼합물을 밤새 140 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 먼저 제조용 HPLC에 의해 정제한 다음, 디클로로메탄/메탄올 (10:0.2)을 사용하여 용리되는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(24 mg, 24 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.55 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.49 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.88 - 7.81 (3H, m); 7.77 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.56 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.16 (3H, s); 2.22 (3H, s).
APCI-MS m/z: 490 [MH⁺].

[0511]

[0512]

b) 5-(N-히드록시카르바미도일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0513]

5-시아노-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (0.040 g, 0.082 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.015 g, 0.209 mmol), NaOAc (0.017 g, 0.209 mmol), 에탄올 (3 ml), 물 (0.1 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 혼합물을 밤새 가열시켰다(90 °C). LC-MS는 한 성분이 예측된 MW를 갖는 두 성분으로 된 50:50 혼합물을 나타내었다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 단리시켜 0.012 g(28 %)의 중간체 N-히드록시아미딘을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.85 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.53 (1H, s); 8.33 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, s); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 5.88 (2H, bs); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.07 (3H, s).
APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺].

[0514]

[0515]

c) 6-메틸-5-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0516]

5-(N-히드록시카르바미도일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드 (0.011 g, 0.021 mmol), 아세트산 무수물 (0.02 g, 0.195 mmol), 톨루엔 (2 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 교반하면서 5 시간 동안 가열시켰다(110 °C). LC-MS는 출발 물질이 소비되고 예측된 MW를 갖는 생성물이 형성되었음을 확인하였다. 증발시키고 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.004 g, 35 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.77 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.90 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.87-7.79 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.67-7.53 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.69 (3H, s); 2.37 (3H, s).
APCI-MS m/z: 547.2 [MH⁺].

[0517]

[0518]

실시예 58 6-메틸-5-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0519]

5-시아노-6-메틸-N-[4-(메틸술포닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (실시예 57 (a), 0.040 g, 0.082 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.015 g, 0.209 mmol), NaOAc (0.017 g, 0.209 mmol), 에탄올 (3 ml), 물 (0.1 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 혼합물을 밤새 가열시켰다(90 °C). 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 바이알에서 트리에틸-오르토포름에이트 (3 ml) 중에 용해시키고, 자기 교반기 막대를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 교반하면서 2 시간 동안 가열시켰다(130 °C). LC-MS는 예측된 MW를 갖는 생성물이 형성되었음을 확인하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔여물을 제조용 HPLC 상에서 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.012 g, 27 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.78 (1H, s); 9.77 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.93 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.39 (3H, s).
APCI-MS m/z: 533.2 [MH⁺].

[0520]

[0521]

실시예 59 6-메틸-2-옥소-5-(1H-테트라졸-5-일)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술포닐-벤질아미드

[0522] 5-시아노-6-메틸-N-[4-(메탄술폰닐)벤질]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드 (실시예 57 (a), 0.018 g, 0.037 mmol), NaN_3 (0.020 g, 0.307 mmol), NH_4Cl (0.016 g, 0.307 mmol), NMP (1 ml) 및 자기 교반기 막대를 마이크로파 합성용으로 설계된 튜브에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브 장치 (100 W, 140 °C)에서 30 분 동안 가열시켜, LC-MS에 따르면, 니트릴이 완전히 전환되었음을 확인하였다. 조 혼합물을 아세트니트릴 (2 ml) 및 물 (2 ml) 중에 용해시키고, 산 조건 하에서 제조용 HPLC 상에서 바로 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 베이지색 고체로 얻었다(0.012 g, 61 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.79 (1H, bs); 8.02 (1H, bs); 7.93 (1H, d, J 7.89 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.88-7.85 (1H, m); 7.82 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.34 (3H, s).

APCI-MS m/z : 533.2 [MH^+].

[0523]

[0524] 실시예 60 6-메틸-5-(4-메틸-옥사졸-2-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0525] 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3,5-디카르복실산 5-아미드 4-메탄술폰닐-벤질아미드 [5-(4-메탄술폰닐-벤질카르바모일)-2-메틸-6-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,6-디히드로-피리딘-3-카르복실산 [실시예 14 (b)에 기재]의 산 클로라이드 및 암모니아로부터 제조] (0.05 g, 0.098 mmol), 1-클로로아세톤 (0.025 g, 0.27 mmol), CaCO_3 (0.015 g, 0.15 mmol), NMP (1.5 ml) 및 자기 교반기 막대를 마이크로파 합성용으로 설계된 튜브에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브 장치(100 W, 155 °C)에서 60 분 동안 가열시켜, LC-MS에 따르면 아미드가 완전히 전환되었음을 확인하였다. 조 혼합물을 아세트니트릴 (2 ml) 및 물 (2 ml) 중에 용해시키고, 제조용 HPLC 상에서 바로 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 고체로 얻었다(0.006 g, 11 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.79 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.89 (1H, s); 7.98 (1H, bs); 7.97-7.95 (1H, m); 7.92 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.79 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z : 546.2 [MH^+].

[0526]

[0527] 실시예 61 5-(4,5-디메틸-옥사졸-2-일)-6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 4-메탄술폰닐-벤질아미드

[0528] 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3,5-디카르복실산 5-아미드 4-메탄술폰닐-벤질아미드 (실시예 60 참조, 0.05 g, 0.098 mmol), 3-브로모-2-부탄온 (0.020 g, 0.20 mmol), CaCO_3 (0.015 g, 0.15 mmol), NMP (1.5 ml) 및 자기 교반기 막대를 마이크로파 합성용으로 설계된 튜브에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 CEM 디스커버 마이크로웨이브 장치 (100 W, 140 °C)에서 2 시간 동안 가열시켰다. 반응을 중단하고, 조 혼합물을 아세트니트릴 (2 ml) 및 물 (2 ml) 중에 용해시키고, 제조용 HPLC 상에서 바로 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 약간 갈색을 띤 고체로 얻었다(0.007 g, 13 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.85 (1H, s); 7.98 (1H, bs); 7.92 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.44 (3H, s); 2.33 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z : 560.2 [MH^+].

[0529]

[0530] 실시예 63 N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드

[0531] a) 에틸 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

[0532] NMP (60 ml) 중의 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (실시예 1 (b), 13.1 g, 43.9 mmol), 탄산나트륨 (5.2 g, 48.3 mmol) 및 요오도에탄 (10.6 g, 67.7 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 19 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분

배시켰다. 유기상을 수집하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 tert-부틸 메틸 에테르/메탄올 (10:0.4)을 사용하여 용리되는 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 얻었다(12.5 g, 87 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.25 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).
APCI-MS m/z: 326.1 [MH⁺].

[0533]

b) 에틸 5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

[0534]

N-요오도숙신이미드 (6.89 g, 30.6 mmol)를 질소 분위기 하에서 DCM (45 ml) 및 TFA (38 ml) 중의 에틸 6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (9.9 g, 30.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 19 시간 교반 후, 용매를 진공에서 농축시켰다. 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 에틸 아세테이트를 잔여물에 첨가하여 잔여 TFA를 중화시켰다. 유기상을 수집하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 DCM/메탄올 (10:0.2)을 사용하여 용리되는 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(11.4 g, 83 %).

[0535]

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.52 (1H, s); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.38 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.26 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).
APCI-MS m/z: 452.0 [MH⁺].

[0536]

c) 에틸 6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트

[0537]

에틸 5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (2.6 g, 5.76 mmol), 페닐트리부틸스탄난 (2.24 mg, 6.10 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (17.3 mg, 0.02 mmol), 톨루엔 (15 ml) 및 무수 DME (1.5 ml)를 자기 교반기 막대가 장착된 슈렌크 용기에 위치시켰다. 상기 용기를 아르곤으로 퍼징하고, 밀봉하고, 100 °C에서 밤새 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.8 g, 35 %).

[0538]

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.26 (1H, s); 7.72 (2H, m); 7.56 (1H, s); 7.51 - 7.36 (4H, m); 7.34 - 7.28 (2H, m); 4.37 (2H, q, J 7.1 Hz); 1.97 (3H, s); 1.37 (3H, t).
APCI-MS m/z: 402.3 [MH⁺].

[0539]

d) 6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

[0540]

2 M 수산화나트륨 수용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 THF (5 ml) 중의 에틸 6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트(0.85 g, 2.12 mmol)의 용액, 메탄올 (3 ml) 및 물 (1 ml)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 아세트니트릴 (3 ml)을 잔여물에 첨가하고, 용액을 TFA를 사용하여 산성화시켰다. 생성되는 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 아세톤으로 세척하고, 공기 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.62 g, 78 %).

[0541]

¹H NMR (CDCl₃): δ 13.75 (1H, s); 8.59 (1H, s); 7.87 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.61 (1H, s); 7.54 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.51 - 7.40 (3H, m); 7.31 (2H, m); 2.08 (3H, s).
APCI-MS m/z: 374.2 [MH⁺].

[0542]

e) N-(시클로헥실메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0543]

NMP 중의 (시클로헥실메틸)아민 (135 μl, 0.3 M, 0.04 mmol)을 NMP(160 μl) 중의 6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-

[0544]

(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (12 mg, 0.03 mmol), HATU (15 mg, 0.04 mmol), HOAT (7 mg, 0.04 mmol) 및 DIEA (13 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 17 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔여물을 아세트니트릴/물(50/50) 중에 용해시켜 총 부피가 1.6 ml가 되게 하고, 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다(7 mg, 50 %).

- [0545] RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.0 분
- [0546] APCI-MS m/z: 469.1 [MH⁺].
- [0547] 실시예 63에 기재된 일반적 절차 및 적합한 아민을 사용하여, 실시예 64 내지 90의 화합물을 제조하였다.
- [0548] 실시예 64 6-메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0549] RT (C₁₈, UV 220 nm): 4.6 분
- [0550] APCI-MS m/z: 486.2 [MH⁺].
- [0551] 실시예 65 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0552] RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.2 분
- [0553] APCI-MS m/z: 440.2 [MH⁺].
- [0554] 실시예 66 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0555] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 분
- [0556] APCI-MS m/z: 516.2 [MH⁺].
- [0557] 실시예 67 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(1-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0558] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.8 분
- [0559] APCI-MS m/z: 477.2 [MH⁺].
- [0560] 실시예 68 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(2-페닐에틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0561] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.7 분
- [0562] APCI-MS m/z: 477.2 [MH⁺].
- [0563] 실시예 69 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[(2R)-2-페닐시클로프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0564] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.9 분
- [0565] APCI-MS m/z: 489.2 [MH⁺].
- [0566] 실시예 70 N-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0567] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.8 분
- [0568] APCI-MS m/z: 489.2 [MH⁺].
- [0569] 실시예 71 N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드

로피리딘-3-카르복스아미드

- [0570] RT (C₁₈, UV 220 nm): 4.7 분
- [0571] APCI-MS m/z: 484.2 [MH⁺].
- [0572] 실시예 72 6-메틸-N-(1-나프틸메틸)-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0573] RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.0 분
- [0574] APCI-MS m/z: 513.2 [MH⁺].
- [0575] 실시예 73 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0576] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 분
- [0577] APCI-MS m/z: 507.2 [MH⁺].
- [0578] 실시예 74 N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0579] RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.0 분
- [0580] APCI-MS m/z: 515.2 [MH⁺].
- [0581] 실시예 75 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-(2-티에닐메틸)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0582] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 분
- [0583] APCI-MS m/z: 469.1 [MH⁺].
- [0584] 실시예 76 N-(2-시클로헥스-1-엔-1-일메틸)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0585] RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.2 분
- [0586] APCI-MS m/z: 481.3 [MH⁺].
- [0587] 실시예 77 6-메틸-2-옥소-N-(4-페녹시벤질)-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0588] RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.3 분
- [0589] APCI-MS m/z: 555.2 [MH⁺].
- [0590] 실시예 78 N-[(2,5-디메틸-3-푸릴)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0591] APCI-MS m/z: 481.4 [MH⁺].
- [0592] 실시예 79 N-{2-[4-(아미노술폰)페닐]에틸}-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0593] RT (C₁₈ UV 220 nm): 5.8 분
- [0594] APCI-MS m/z: 556.1 [MH⁺].
- [0595] 실시예 80 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피

리딘-3-카르복스아미드

- [0596] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.4 분
- [0597] APCI-MS m/z: 529.1 [MH⁺].
- [0598] 실시예 81 6-메틸-2-옥소-N-페녹시-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복스아미드
- [0599] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.6 분
- [0600] APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺].
- [0601] 실시예 82
N-[(6-플루오로-4H-1,3-벤조디옥신-8-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0602] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.6 분
- [0603] APCI-MS m/z: 539.2 [MH⁺].
- [0604] 실시예 83 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸]-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0605] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.0 분
- [0606] APCI-MS m/z: 485.2 [MH⁺].
- [0607] 실시예 84 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[3-(1H-피라졸-1-일)프로필]-1-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0608] RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.7 분
- [0609] APCI-MS m/z: 481.1 [MH⁺].
- [0610] 실시예 85 6-메틸-N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0611] RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.4 분
- [0612] APCI-MS m/z: 467.2 [MH⁺].
- [0613] 실시예 86 6-메틸-2-옥소-5-페닐-N-[(1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-[3-(트리플루오로-메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0614] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 분
- [0615] APCI-MS m/z: 529.1 [MH⁺].
- [0616] 실시예 87 N-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸]-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0617] RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.4 분
- [0618] APCI-MS m/z: 511.1 [MH⁺].
- [0619] 실시예 88 N-(3-아제판-1-일프로필)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0620] RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.0 분

- [0621] APCI-MS m/z: 512.3 [MH⁺].
- [0622] 실시예 89 N-(4-시아노벤질)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0623] RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.4 분
- [0624] APCI-MS m/z: 488.2 [MH⁺].
- [0625] 실시예 90
6-메틸-2-옥소-N-[3-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-4-일)프로필]-5-페닐-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복스아미드
- [0626] RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.0 분
- [0627] APCI-MS m/z: 497.2 [MH⁺].
- [0628] 실시예 91 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일메틸)-아미드
- [0629] a) 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산프로프-2-인일아미드
- [0630] SOCl₂ (10 ml)를 DCM (10 ml) 중의 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (실시예 1 (b), 1.0 g, 3.36 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 용액을 1 시간 동안 자기 교반하였으며, 이때 LC-MS는 완전한 전환을 나타내었다. 조 혼합물을 진공에서 증발시켜 중간체 산 클로라이드를 황색 고체로 얻었다. 이 고체를 1,4-디옥산 (10 ml, 분자체 상에서 건조) 및 프로파르길아민 (0.23 g, 4.17 mmol) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (1 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반시켰고, LC-MS는 생성물이 완전히 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔여물을 실리카 상에서 정제하여 순수 분획을 증발시킨 후 부제 화합물을 황색을 띤 고체로 얻었다(0.93 g, 83 %).
- ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.82 (1H, t, J 7.4 Hz); 8.36 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.91 (1H, s); 7.90 (1H, d); 7.82 (1H, t, J 8.1 Hz); 7.73 (1H, d, J 8.1 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.10-4.04 (2H, m); 3.11 (1H, t, J 2.4 Hz); 2.02 (3H, s).
- APCI-MS m/z: 335.1 [MH⁺].
- [0631]
- [0632] b) 6-메틸-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일메틸)-아미드
- [0633] 단계 (a)에서 얻은 화합물 (0.050 g, 0.15 mmol)을 자기 교반 하에서 EtOAc (15 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액에 N-히드록시아세트이미도일 클로라이드 (0.15 g, 1.6 mmol), 물 (0.3 ml) 및 KHCO₃ (0.16 g, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 일 동안 교반하였으며, 이때 LC-MS는 90 % 전환율을 나타내었다. 반응을 중단시키고, 혼합물을 EtOAc (25 ml)와 물 (25 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 세척하고(물, 염수), 건조시켰다. 여과 증발시켜 조 혼합물을 얻었고, 이를 크로마토그래피에 의해 실리카 상에서 정제하였다. 순수 분획을 동결 건조시켜 부제 화합물을 백색 분말로 얻었다(0.031 g, 53 %).
- ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.86 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.91 (1H, s); 7.90 (1H, d); 7.81 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.6 Hz); 6.15 (1H, s); 4.58 (2H, d, 5.9 Hz); 2.17 (3H, s); 2.03 (3H, s).
- APCI-MS m/z: 392.2 [MH⁺].
- [0634]
- [0635] c) 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일메틸)-아미드
- [0636] 단계 (b)에서 얻은 화합물 (0.019 g, 0.048 mmol)을 DCM (1.5 ml) 및 TFA (1.5 ml) 중에 용해시켰다. 자기 교반기 막대 및 N-요오도숙신이미드 (0.011 g, 0.048 mmol)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 90 분 동안 실온

에서 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 전환되었음을 나타내었다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 조 물질을 실리카 상에서 정제하여 5-요오드화 중간체 (0.014 g)를 얻었다. 이 중간체를 바이알에서 DME (2.5 ml) 중에 용해시키고, 5-트리메틸스타닐-1-메틸-1H-피라졸 (0.02 g, 0.082 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.010 g, 8.7 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 교반하면서 1 시간 동안 가열시켰다(130 °C). 지금 LC-MS는 요오디드가 예측된 MW를 갖는 생성물로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 증발시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.008 g, 35 %, 2 단계).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.82 (1H, t, J=6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.88-7.78 (2H, m); 7.53(1H, d, J 1.9 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.16 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 2.17 (3H, s); 1.82 (3H, s).

APCI-MS m/z: 472.1 [MH⁺].

[0637]

[0638]

실시예 92 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (5-메탄술폰닐메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미드

[0639]

a) 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산

[0640]

에틸 5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 63 (b), 0.77 g, 1.7 mmol), DME (25 ml), 5-트리메틸스타닐-1-메틸-1H-피라졸 (0.49 g, 2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.10 g, 0.087 mmol) 및 자기 교반기 막대를 압력 안전 유리 용기에 위치시켰다. 상기 용기를 밀봉하고, 밤새 교반하면서 가열시켰다(130 °C). LC-MS는 생성물이 완전히 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 냉각시킨 다음, EtOAc (50 ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 추가로 Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과시키고 증발시킨 데 뒤이어, 실리카 상에서 여과시켜 중간체 에스테르를 얻었다. 이 물질을 THF (10 ml) 및 물 (5 ml) 중에 용해시키고, NaOH (2 M, 1 ml, 2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. THF를 증발시키고, 수용액을 생성물이 침전된 경우 산성화시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 증발시켜 카르복실산을 황색을 띤 고체로 얻었다(0.3 g, 47 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.80 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.90-7.85 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.36 (1H, d, J 1.8 Hz); 3.73 (3H, s); 1.86 (3H, s).

APCI-MS m/z: 363.3 [MH⁺].

[0641]

[0642]

b) 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 시아노메틸 아미드

[0643]

단계 (a)에서 얻은 화합물 (0.2 g, 0.53 mmol)을 1,4-디옥산 (5 ml), HBTU (0.19 g, 0.5 mmol) 및 DIEA (0.32 g, 2.5 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 아미노아세토니트릴 히드록로라이드 (0.55 g, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 크로마토그래피에 의해 실리카 상에서 정제하여 아미드를 백색 고체로 얻었다(0.15 g, 72 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.75 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.22 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.25 Hz); 7.88-7.81 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.34 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.31 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.72 (3H, s); 1.83 (3H, s).

APCI-MS m/z: 416.2 [MH⁺]. 체류 시간 2.2 분.

[0644]

[0645]

c) 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (N-히드록시카르밤이미도일메틸)-아미드

[0646]

단계 (b)에서 얻은 화합물 (0.21 g, 0.5 mmol), 히드록실아민 히드록로라이드 (0.070 g, 1 mmol), NaOAc (0.080 g, 1 mmol), EtOH (2 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 교반하면서 3 시간 동안 가열시켰다(90 °C). LC-MS는 니트릴이 질량 449 및 465([MH⁺])를 갖는 두 화합물

의 혼합물로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 증발시키고 제조용 HPLC 상에서 정제하여 90 %의 원하는 화합물을 함유하는 두 생성물의 혼합물을 얻었다. 이 물질을 추가 정제없이 사용하였다.

- [0647] APCI-MS m/z : 449.2 [MH^+].
- [0648] d) 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (5-메탄술폰닐메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미드
- [0649] 단계 (c)에서 얻은 화합물 (0.019 g, 0.042 mmol)을 바이알에서 1,4-디옥산 (건조, 1 ml) 및 CH_3CN (건조, 1 ml) 중에 용해시켰다. 2-메탄술폰닐아세틸클로라이드 (문헌 절차에 따라 제조, 0.015 g, 0.095 mmol)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 물질을 단리시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여, 동결 건조 후, 필요로 하는 중간체 (0.011 g)를 얻었다. 이 고체를 바이알에서 1,4-디옥산 (2 ml) 중에 용해시키고, 아세트산 (5 방울)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 교반하면서 5 시간 동안 가열시켰다(90 °C)(LC-MS에 의해 반응을 모니터링함). 반응이 완결된 때, 혼합물을 냉각시키고, 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 조 혼합물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 순수 분획을 동결 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.008 g, 35 %, 2 단계).
- 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.93 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.93 Hz); 7.88-7.82 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.9 Hz); 5.18 (2H, s); 4.70 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.72 (3H, s); 3.19 (3H, s); 1.83 (3H, s).
- APCI-MS m/z : 551.2 [MH^+].
- [0650]
- [0651] 실시예 93 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 ([1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸)-아미드
- [0652] 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (N-히드록시카르바미도일메틸)-아미드 (실시예 92 (c), 0.017 g, 0.038 mmol), 트리에틸-오르토포름에이트 (1 ml), 및 자기 교반기 막대를 바이알에 위치시켰다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 교반하면서 3 시간 동안 가열시켰다(130 °C). LC-MS는 예측된 MW를 갖는 생성물로 출발 물질이 완전히 전환되었음을 보여주었다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔여물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 순수 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.009 g, 53 %).
- 1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.92 (1H, t, J 5.9 Hz); 9.54 (1H, s); 8.21 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.0 Hz); 7.88-7.82 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.69 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.72 (3H, s); 1.83 (3H, s).
- APCI-MS m/z : 459.1 [MH^+].
- [0653]
- [0654] 실시예 94 6-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-[[5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸]-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드
- [0655] a) 5-(메틸티오)피리딘-2-카르보니트릴
- [0656] NMP (60 ml) 중의 5-브로모-피리딘-2-카르보니트릴 (2.63 g, 13.7 mmol), 소듐 메탄티올레이트 (1.44 g, 20.5 mmol), 탄산칼륨 (3.79 g, 27.4 mmol)을 밀봉된 플라스크 중에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 물로 수회 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(2.0 g, 99 %).
- 1H NMR (CD_3OD): δ 8.54 (1H, d, J 2.3 Hz); 7.83 - 7.71 (2H, m); 2.60 (3H, s).
- [0657]
- [0658] b) 5-(메틸술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴
- [0659] 5-(메틸티오)피리딘-2-카르보니트릴 (2.0 g, 13.3 mmol)을 DCM (20 ml) 중에 용해시키고, -15 °C로 냉각시키고, 온도를 -15 °C 내지 -10 °C에서 유지하면서 3-클로로피콕시벤조산 (6.75 g, 27.4 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가를 완결한 때에, 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 2 M KOH 및 DCM을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 2 M KOH, 물 및 염수로 2 회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시

키고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(2.15 g, 89 %).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 9.22 (1H, d, J 2.3 Hz); 8.54 (1H, dd, J 8.1, 2.3 Hz); 8.13 (1H, d, J 8.3 Hz); 3.27 (3H, s).

[0660]

c) {[5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸}아민 히드로클로라이드

[0661]

5-(메틸술폰닐)피리딘-2-카르보닐 (2.15 g, 11.8 mmol)을 메탄올 (230 ml) 중에 용해시켰다. 6 M HCl (1 ml) 및 탄소상 10 % 팔라듐 (234 mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에서 밤새 교반시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과함으로써 제거하고, 용매를 증발시키고, 물을 첨가하고, 용액을 동결 건조시켜 표제 화합물을 황색 분말로 얻었다(2.34 g, 89 %).

[0662]

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 9.10 (1H, d, J 2.2 Hz); 8.36 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Hz); 7.68 (1H, d, J 8.8 Hz); 4.29 (2H, s); 3.22 (3H, s).

[0663]

d) 6-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-([5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0664]

HBTU (30 mg, 0.079 mmol)를 NMP (0.25 ml) 중의 {[5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸}아민 히드로클로라이드 (20 mg, 0.090 mmol), 6-메틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2-옥소-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-피리딘-3-카르복실산 (실시예 92 (a), 27 mg, 0.072 mmol) 및 DIEA (23 μl , 0.31 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 밤새 교반시켰다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(8 mg, 20 %).

[0665]

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 9.01 (1H, d, J 2.2 Hz); 8.37 (1H, s); 8.28 (1H, dd, J 8.4, 2.3 Hz); 7.93 - 7.80 (3H, m); 7.73 - 7.60 (2H, m); 7.57 (1H, d, J 2.0 Hz); 6.38 (1H, d, J 2.0 Hz); 4.83 (2H, s); 3.79 (3H, s); 3.18 (3H, s); 1.94 (3H, s).

APCI-MS m/z : 546.1 [M^+].

[0666]

실시예 95 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-N-([5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0667]

a) 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산

[0668]

에틸 5-요오도-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (실시예 63 (b), 0.72 g, 1.6 mmol), DME (20 ml), 3,5-디메틸이속사졸릴-4-보론산 (0.28 g, 2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.036 g, 0.039 mmol), PPh_3 (0.062 g, 0.23 mmol), 2 M Na_2CO_3 (10 ml) 및 자기 교반기 막대를 압력 안전 유리 용기에 위치시켰다. 상기 용기를 밀봉하고, 교반하면서 밤새 가열시켰다(120 °C). LC-MS는 필요로 하는 생성물이 완전히 형성되었음을 나타내었다(에스테르의 가수분해 포함). 혼합물을 냉각시키고, 수상을 산성화시키고, 유기상을 EtOAc (50 ml)로 희석시키고, 상들을 분리시켰다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 추가로 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 여과시키고 증발시켜 조 혼합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC에 의해 정제하여 카르복실산을 황색을 띤 고체로 얻었다(0.27 g, 43 %).

[0669]

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.93 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.89-7.85 (2H, m); 2.35 (3H, m); 2.15-2.10 (3H, m); 1.85 (3H, s).

APCI-MS m/z : 393.1 [MH^+].

[0670]

b) 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-N-([5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸)-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드

[0671]

실시예 94에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-메틸-2-옥소-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산으로부터 제조하였다.

[0672]

¹H NMR (CD₃OD): δ 9.01 (1H, d, J 1.8 Hz); 8.31 (1H, s); 8.28 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Hz);
 7.92 - 7.80 (3H, m); 7.70 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.62 (1H, d, J 8.2 Hz); 4.82 (2H, s); 3.18 (3H,
 s); 2.34 (3H, d, J 2.2 Hz); 2.18 (3H, d, J 2.0 Hz); 1.93 (3H, s).
 APCI-MS m/z: 561.1 [MH⁺].

[0673]

스크린

[0674]

인간 중성구 엘라스타제 켄칭된-FRET 분석시험

[0675]

본 분석시험은 혈청으로부터 정제된 인간 중성구 엘라스타제 (HNE)(문헌[Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841] 참조)를 사용한다. HNE를 50 mM NaOAc, 200 mM NaCl 중에서, pH 5.5에서, 첨가된 30 % 글리세롤과 함께 -20 °C에서 저장하였다. 사용된 프로테아제 기질은 엘라스타제 서브스트레이트 V 플루오로제닉(Elastase Substrate V Fluorogenic), MeOSuc-AAPV-AMC (칼라비오캠 아트(Calbiochem art). 324740; 문헌[Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64] 참조)였다. 기질을 DMSO 중에서 -20 °C에서 저장하였다. 분석시험 첨가는 다음과 같다: 시험 화합물 및 대조군을 흑색 96-웰 평바닥 플레이트 (그레이너(Greiner) 655076)(100 % DMSO 중 1 μl)에 첨가한 후, 분석시험 완충제 중에서 0.01 % 트리톤(Triton)X-100을 사용하여 30 μl HNE를 첨가하였다. 분석시험 완충제 구성성분은 100 mM 트리스(pH 7.5) 및 500 mM NaCl이었다. 효소 및 화합물을 실온에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 분석시험 완충제 중에 30 μl의 기질을 첨가하였다. 실온에서 30 분 인큐베이션 후 60 μl 정지 용액 (140 mM 아세트산, 200 mM 소듐 모노클로로아세테이트, 60 mM 아세트산나트륨, pH 4.3)을 첨가함으로써 분석시험을 중지시켰다. 왈락(Wallac) 1420 빅터(Victor) 2 기기 상에서 다음의 설정에서 형광을 측정하였다: 여기 380 nm, 방출 460 nm. 모델 205를 사용하는 Xlfit 곡선 적합을 사용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0677]

상기 스크린에서 시험한 경우, 실시예의 화합물은 30 μM 미만의 인간 중성구 엘라스타제 활성의 억제에 대한 IC₅₀ 값을 제공하였으며, 이는 본 발명의 화합물이 유용한 치료 성질을 가질 것으로 예상된다는 점을 시사한다.

[0678]

표본 결과를 하기 표에 나타낸다.

[0679]

화합물	인간 중성구 엘라스타제의 억제 IC ₅₀ (nM)
실시예 2	46
실시예 5	48
실시예 1	47
실시예 32	3
실시예 36	17
실시예 46	7
실시예 91	12