



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월31일

(11) 등록번호 10-1773331

(24) 등록일자 2017년08월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/12* (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 31/4015* (2006.01) *C07D 207/12* (2006.01)  
*C07D 215/227* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7025946

(22) 출원일자(국제) 2013년03월05일  
심사청구일자 2016년03월04일

(85) 번역문제출일자 2014년09월17일

(65) 공개번호 10-2014-0138736

(43) 공개일자 2014년12월04일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2013/000230

(87) 국제공개번호 WO 2013/131408  
국제공개일자 2013년09월12일

(30) 우선권주장  
61/606,632 2012년03월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
US05472961 A\*  
WO2012012410 A2\*  
US5232978 A  
US5776972 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**닥터 레디스 레보러터리즈 리미티드**  
인도 500 034 안드хра 프라데시 하이데라바드 반  
자라 힐스 로드 넘버.3 8-2-337

(72) 발명자  
**사스말 프라딧 쿠마르**  
인디아 500 049 하이데라바드 미야푸르 에스엠알  
비네이 시티 블록. 2비/플랫 706

**뱀씨크리쉬나 친타쿤타**  
인디아 500 049 하이데라바드 히마야트나가르 수  
실라와디 에이취. 넘버:3-5-940  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**백덕열**

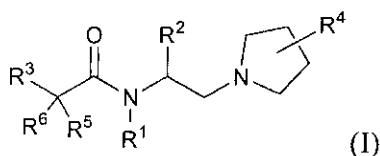
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 카파 오피오이드 수용체(KOR) 작용제인 치환된 헤테로시클릭 아세트아미드

(57) 요약

본 발명은 화학식(I)을 갖는 치환된 화합물, 이들의 입체이성질체 및/또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다:



식 중에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 본 발명은 또한 이들의 중간체를 비롯한 이들 화합물을 제조하는 방법에도 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 카파( $\kappa$ ) 오피오이드 수용체(KOR) 부위에서 효과적이다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 비제한적으로, 급성 및 만성 통증, 및 관련 질병을 비롯하여 특히 CNS에 말초에서 작용하는 다양한 중앙신경계(CNS) 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제로서 유용하다.

(72) 발명자

**포트루리 비제이**

인디아 500 072 하이데라바드 케이피에이취비 콜로  
니 쿠크아트팔리 엠아이지-II 686

**테힘 애쉬오크**

미국 07450 뉴저지 월넛 스트리스 리지우드 246 엔

**게이 용후아**

미국 92618 캘리포니아 어빈 브론즈 328

**즈항 항**

중국 101121 베이징 통즈호우 운징 베일리 수트  
242 빌딩 42

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음 화합물

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

(S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

5-(2-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-1-일-2,2-다이옥사이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N-((S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸아세트아미드-2,2,2-트리플루오로아세테이트;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

(S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트

아미드;

N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미드;

2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤조산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤즈아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤조산;

2-(3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 페녹시)아세트산;

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤조산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4] 티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;

N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-플루오로-5-(티아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

(S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드;

(S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

(S)-N-메틸-2-(3-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

N-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-2-디메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)프로판아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)프로판아미드;

(S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

N-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-t-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트;

(S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세

트아미드;

(S)-tert-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-메틸 아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트;

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-N-(1-(3-시아노페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-tert-부틸 2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트;

2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-(1-(3-(시아노메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

tert-부틸 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시) 아세트산;

(S)-메틸 3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노) 에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트;

(S)-tert-부틸 2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노) 에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)아세테이트;

(S)-2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸) 벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산 히드로클로라이드;

(S)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-(1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;

2-(5-(2-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산;

2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;

3-((5-(2-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드;

(S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메

틸아세트아미드;

(R)-2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;

(S)-3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드;

2-(3-(1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;

(S)-N-(1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 트리플루오로 아세테이트;

(S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;

2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

2-(5-(2-(((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산;

메틸 4-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트;

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;

(S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;

2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

(R)-N-(1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

(S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

(S)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-thioxo-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-thioxo-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

(S)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

(S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

(S)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

N-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;



N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-프로필아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소프로필아세트아미드;

N-시클로프로필-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소부틸아세트아미드;

N-(시클로프로필메틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(m-톨릴)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3,5-디메틸페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시클로프로필페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미

도)에틸)벤조산;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(메틸술폰닐)벤즈아미드;

N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;

N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 히드로클로라이드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;

3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;

N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;

N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-1-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드; 및

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;로부터 선택되는 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.

## 청구항 2

제1항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 통증 또는 위장관 장애 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 3

제1항에 있어서, 카파( $\kappa$ ) 오피오이드 수용체(KOR) 작용제인, 통증 또는 위장관 장애 치료용 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 환자에서  $\kappa$  오피오이드 수용체(KOR)를 결합하는데 사용되는, 통증 또는 위장관 장애 치료용 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이  $\kappa$  오피오이드 수용체 부위를 결합하는, 통증 또는 위장관 장애 치료용 화합물.

## 청구항 6

제5항에 있어서, 상기  $\kappa$  오피오이드 수용체 부위가 중앙신경계에 위치하는, 통증 또는 위장관 장애 치료용 화합물.

## 청구항 7

제6항에 있어서, 상기  $\kappa$  오피오이드 수용체 부위가 중앙 신경계에 대하여 말초에 위치하는, 통증 또는 위장관 장애 치료용 화합물.

## 청구항 8

제1항에 있어서, 환자에서 위장관 장애를 치료하는데 사용되는 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 환자에서 장폐색을 치료하는데 사용되는 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 환자에서 통증을 치료하는데 사용되는 화합물.

**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

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 카파( $\kappa$ ) 오피오이드 수용체(KOR) 작용제인 화학식(I)의 신규 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다. 본 출원은 이러한 화합물의 제조 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물에도 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 내생성 오피오이드(opioid) 계는 중앙 신경계 및 말초신경계에서  $\mu$ (뮤),  $\kappa$ (카파) 및  $\delta$ (델타)로 표시되는 3개의 주요 오피오이드 수용체 유형을 포함한다. 복수의 내생성 오피오이드 리간드를 이들 수용체에 결합시키는 것에 의해 약리학적 반응이 유도될 수 있고, 상기 주요 리간드는 엔케팔린, 엔도르핀, 및 다이노르핀이다. 외생성 오피오이드/오피에이트(opiate)는 이들 수용체에서 내생성 오피오이드 리간드의 활성을 모방하거나 및/또는 길항하는 것에 의해 활성을 발휘한다. 오피오이드 수용체의 해부학적 위치, 분포 및 기능은 광범위하고 다양(Neuropharmacology, 21, 487-497; Med. Res. Rev., 11, 357-374)하므로, 이들의 작용성(agonism) 및 길항성(antagonism)에 의해 발휘되는 약리학적 효과도 또한 다양하다.

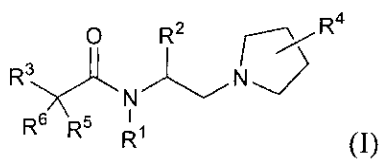
[0003] 모르핀 및 그의 유도체와 결합하는  $\mu$  수용체는 진통, 호흡 및 위장관 작용, 진정, 신경내분비 작용에 책임이 있고 또 오피에이트 의존증을 매개한다.  $\delta$  수용체는 CNS에 풍부하며 또 진통, 급식 및 다양한 호르몬 작용을 매개한다.  $\kappa$  수용체는 CNS 및 PNS에 광범위하게 분포되어 있다; 예컨대 중추적으로, 이들 수용체는 코우데이트-퓨타멘(caudate-putamen; 미상핵피각), 신경핵, 편도선, 뇌하수체의 신경엽에서 발현되고, 또 말초적으로는 이들은 감각 뉴런 DRG, 위장, 십이지장, 공장(jejunum), 올레움(oleum), 근위 및 원위 결장(Acta Neurobio Exp, 71: 129-138)에서 발현된다.  $\kappa$  수용체는 진통, 위장관 작용 예컨대 식품 흡수, 소화관 운동성, 수분 균형, 체온조절 및 다양한 신경내분비 작용에 책임이 있다(J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 463-469; Peptides 4, 797-800; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(11th Edition), Chapter 21, Pp547-590).

- [0004] 수용체 선택적 리간드를 사용한 약리작용 연구는 상기 3개 유형의 오피오이드 수용체 각각의 선택적 활성화에 의해 진통효과를 얻을 수 있음을 밝혔다. 모르핀 및 코데인과 같은 대부분의 임상적으로 사용되는 오피오이드 진통제는  $\mu$  수용체 작용제(agonist)로서 작용한다. 이들 오피오이드는 잘 공지되어 있고, 이들의 CNS 작용과 관련된 바람직하지 않고 위험할 수 있는 의존성 형성 부작용을 갖는다. 한편  $\kappa$  오피오이드 수용체는 모르핀에 의한  $\mu$  수용체 활성화와 전형적으로 관련된 의존성과 호흡 억제를 유발하지 않고도 말초적으로 작용하여 진통을 생성하는 능력으로 인하여 특별한 관심을 끌고 있다(Pharmaceutica Acta Helvtiae, 74, 2-3, Pp337-344).
- [0005] 오피오이드 수용체는 G-단백질-커플링된 수용체(GPCR)의 수퍼패밀리 멤버이다.  $\kappa$  수용체와 결합하는 작용제는 세포내 결합된 G 단백질을 활성화시켜,  $Ca^{2+}$  채널 전도성을 감소시키거나 또는 아데닐릴 사이클라제(AC)를 억제한다. 진통 이외에,  $\kappa$  선택적 작용제의 적용은 이노(Pharmacology Biochemistry and Behavior, 65, 1, Pp 53-59), 섭식장애, 감정병, 및 신경보호(Peptides 29, 12, Pp 2292-2375) 분야를 포함한다. 따라서, 상기  $\kappa$  수용체는 중요한 치료 표적을 대표한다.  $\kappa$  수용체에 대한 리간드 선택성은 중요한 약리학적 도구로 작용할 수 있다. 예를 들어, 이러한 화합물은  $\mu$  및  $\delta$  수용체뿐만 아니라  $\kappa$  수용체에 대한 다른 화합물의 상대적 특이성 및 선택성을 결정하기 위한 경쟁 에세이에서 이용될 수 있다.
- [0006] 이하의 예시적 종류의 화합물을 비롯하여 KOR 작용제로서 작용하는 다수 종류의 화합물이 이 분야에 기재되어 있다.
- [0007] US 7112598호는 2-페닐벤조티아졸린 유도체를 포함하는 KOR 작용제를 기재한다.
- [0008] US 5681830호는 카파 수용체와 같은 오피오이드 수용체와 결합하기 위한 외인성 수용체 조합물 종으로서 유용성을 갖는 디아릴메틸 피페라진 화합물을 기재한다.
- [0009] EP663401호는 선택적 KOR 작용제로서 모르핀난 유도체 및 진통제, 이노제, 항진핵제 및 뇌세포 보호제로서 이들의 용도를 기재한다.
- [0010]  $\kappa$  오피오이드 수용체(흔히 KOR로 공지됨) 조절은 관절염(Life Sciences, 57, 4, Pp 371-378), 고혈압, 통증, 특히 원래 염증성인 수술 후 통증과 같은 통증(European Journal of Pharmacology, 429, 1-3, Pp 79-91), 염증, 편두통, 위장관의 염증성 질병, 건선, 및 과민성 대장 증후군(IRS), 파킨슨병(European Journal of Pharmacology, 396, 2-3, Pp 101-107, Molecular Brain Research, 44, 1, Pp 12-20) 및 중풍의 치료에 유용한 것으로도 보고되어 있다.
- [0011] 따라서, 본 출원의 목적은 KOR 작용제 화합물을 제공하는 것이다.

## 발명의 내용

### [0012] 요약

[0013] 본 출원은 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다:

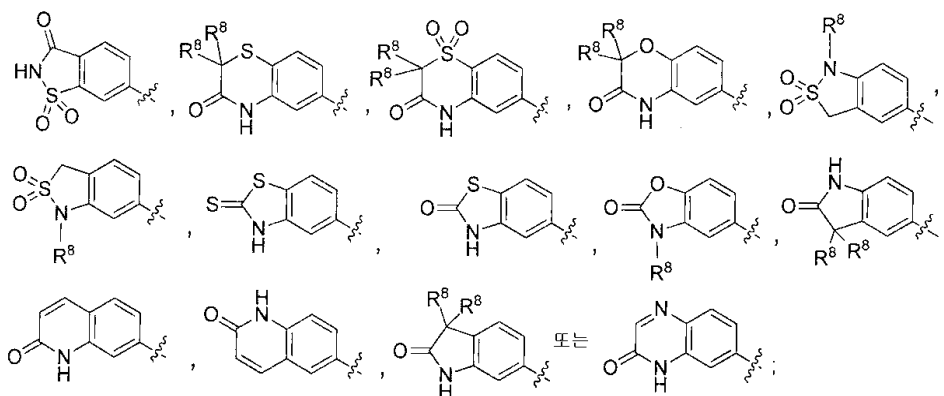


- [0014] .
- [0015] 식 중에서,
- [0016]  $R^1$ 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는  $-(CH_2)_n$ -시클로알킬이고;

[0017]  $R^2$ 는 (1) 시클로알킬, (2) 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴로부터 선택된 기이고, 이때 이러한 기는 시아노, 히드록실, 알킬, 알킬일, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시,  $-COOR^a$ ,  $-CONR^eR^f$ ,  $-O-(CH_2)_n-R^7$  또는  $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 경우에 따라 치환되고;

[0018]  $R^3$ 은





[0019]

따라 치환된 기이며;

로부터 선택된 경우에

[0020]

R<sup>3</sup> 상의 임의의 치환기는 각 경우에서 할로젠, 알킬 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0021]

R<sup>4</sup>는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 알콕시, 또는 할로알킬로부터 선택되며;

[0022]

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;


[0023]

R<sup>7</sup>은 시아노, 테트라졸릴, -COOR<sup>a</sup>, -CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> 또는 로부터 선택되며;

[0024]

R<sup>8</sup>은, 각 경우에서, 수소, 할로젠, 알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sup>9</sup>로부터 독립적으로 선택되고;


[0025]

R<sup>9</sup>는 -COOR<sup>a</sup> 또는 이며;

[0026]

R<sup>10</sup>은 수소, 시아노, -COOR<sup>c</sup>, -CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> 또는 테트라졸릴로부터 선택되고;

[0027]

R<sup>11</sup>은 (1) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 벤질,  또는 (2) 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 경우에 따라 치환된 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0028]

R<sup>a</sup> 및 R<sup>c</sup>는, 각 경우에서, 수소, 알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0029]

R<sup>b</sup>는, 각 경우에서, 수소, 알킬 또는 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0030]

R<sup>e</sup>는, 각 경우에서, 수소, 알킬, 할로알킬 또는 -S(O)<sub>2</sub>-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0031]

R<sup>f</sup>는, 각 경우에서, 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0032]

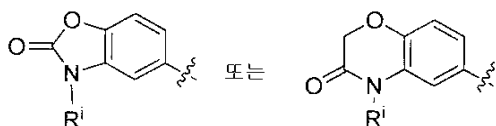
m은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

[0033]

n 및 q는, 각각 독립적으로 1 또는 2로부터 선택되며;

[0034]

단, R<sup>2</sup>가 알킬, 알콕시 또는 할로젠에 의해 경우에 따라 치환된 페닐이고, R<sup>1</sup>이 알킬이며 또 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>의 하나가 수소이면, R<sup>3</sup>은 다음 고리를 의미하지 않고



[0035]

[0036]

이때,  $R^i$ 은, 각 경우에서, 수소 또는 알킬임.

[0037]

다른 실시양태에서, 본 출원은 약학적으로 허용되는 담체 및 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0038]

일 실시양태에서, 본 출원은  $\kappa$  오피오이드 수용체(KOR) 작용제인 신규 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

[0039]

다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 수용체를 결합시키는 방법에 관한 것이다.

[0040]

다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 위장관 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0041]

다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 통증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0042]

다른 실시양태에서, 본 출원은 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 검체에 KOR 작용제를 투여하는 방법에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043]

**상세한 설명**

[0044]

'할로겐'은 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드이다.

[0045]

'히드록실'은 -OH이다.

[0046]

'알킬' 기는 1 내지 10개 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 지칭한다. 예시적 알킬기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함한다.

[0047]

'알킨일' 기는 1 내지 10개 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킨일기를 지칭한다. 예시적 알킨일기는, 비제한적으로, 에틴일, 프로프-1-인일, 부트-2-인일, 4-메틸펜트-2-인일 등을 포함한다.

[0048]

'알콕시' 기는 -O(알킬) 기를 지칭하며, 이때 알킬기는 상기 정의한 바와 같다. 예시적 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, t-부톡시, 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 알콕시기는 1 내지 10개 탄소원자를 갖는다.

[0049]

'아릴'은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 고리 계이다. 예시적 아릴 기는, 비제한적으로, 페닐, 나프틸, 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 아릴기는 전형적으로 6 내지 약 14개 탄소원자를 갖지만, 본 출원은 이것에 한정되지 않는다.

[0050]

'시클로알킬'기는 모노시클릭, 바이시클릭, 폴리시클릭, 또는 융합된/브릿지화된 고리 계일 수 있는 시클릭 알킬기를 지칭한다. 예시적 시클로알킬기는, 비제한적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 시클로알킬기는 전형적으로 3 내지 약 10개 탄소원자를 갖는다. 전형적인 브릿지화된 시클로알킬은, 비제한적으로, 아다만틸, 노르아다만틸, 바이시클로[1.1.0]부탄일, 노르보르닐(바이시클로[2.2.1]헵탄일), 등을 포함한다. '(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬'은 3 내지 6개 탄소원자를 갖는 시클로알킬기를 지칭한다.

[0051]

'할로알킬'은 적어도 하나의 할로겐 원자가 알킬기 상에서 치환된 것을 의미한다. 할로겐 및 알킬은 모두 상기

정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 할로알킬기의 대표예는, 비제한적으로, 플루오로메틸, 클로로메틸, 플루오로에틸, 클로로에틸, 디플루오로메틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디클로로에틸, 트리클로로에틸 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 할로알킬기는 전형적으로 1 내지 10개 탄소원자를 갖는다.

[0052] '할로알콕시'는 적어도 하나의 할로젠 원자가 알콕시 기 상에서 치환된 것을 의미하며, 이때 알콕시 및 할로젠기는 상기 정의한 바와 같다. 예시적 할로알콕시 기는, 비제한적으로, 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 플루오로에톡시, 클로로에톡시, 디플루오로에톡시, 트리플루오로에톡시, 퍼플루오로에톡시( $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ), 트리플루오로-*t*-부톡시, 헥사플루오로-*t*-부톡시, 퍼플루오로-*t*-부톡시( $-\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 할로알콕시기는 전형적으로 1 내지 10개 탄소원자를 갖는다.

[0053] '헤테로시클릴'은 하나 이상의 -O-, -N-, -S-,  $-\text{SO}_2$ , 또는 -CO로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖는 3 내지 10원의 포화된 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 계이다. 예시적 헤테로시클릴 기는, 하나 이상의, 비제한적으로, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지딘, 모르폴리딘, 테트라히드로-2H-피라딘, 티오모르폴리딘, 티오모르폴린-1,1-다이옥사이드, 티아졸리딘, 1,3-다이옥솔라딘, 1,4-다이옥사딘, 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 헤테로시클릴기는 전형적으로 3 내지 약 10개 탄소원자를 갖지만, 본 출원은 이것에 한정되지 않는다.

[0054] '헤테로아릴'은 하나 이상의 -O-, -N-, -S-,  $-\text{SO}_2$ , 또는 -CO로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖는 3 내지 10원의 불포화, 방향족 또는 비-방향족, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 계이며, 이때  $R_6$ 는 H, 알킬 또는 결합이다. 예시적 헤테로아릴기는, 하나 이상의, 비제한적으로, 피리딘, 티아지딘, 피라지딘, 피라졸릴, 티아졸릴, 테트라졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 이미다조티아졸릴, 인돌리지딘, 인돌릴, 퀴놀리딘, 퀴놀살리딘, 2-옥소인돌리딘, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온, 퀴놀린-2(1H)-온, 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-다이옥사이드-일, 2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온 1,1-다이옥사이드-일, 벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-티오닐, 2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온, 퀴놀살린-2(1H)-온, 2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온, 등을 포함한다. 다르게 특정하지 않는 한, 헤테로아릴기는 전형적으로 3 내지 약 10개 탄소원자를 갖는다.

[0055] '5-6원 헤테로아릴'은 5 내지 6개 고리 원자를 갖는 상기 정의한 바와 같고 모노시클릭인 헤테로아릴기이다. 예시적 헤테로아릴 기는, 하나 이상의, 비제한적으로, 피리딘, 티아지딘, 피라지딘, 피라졸릴, 티아졸릴, 테트라졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴 등을 포함한다.

[0056] 상기 KOR은 동물 또는 포유동물 또는 비-포유동물 수용체, 예컨대 인간 수용체일 수 있다.

[0057] '경우에 따라 치환된'은 치환기가 임의적이고 또 따라서 지시된 원자 또는 기가 비치환될 수 있음을 의미한다. 치환이 바람직한 경우, 이러한 치환은 지시된 원자 상의 임의 개수의 수소가 지시된 기로부터 선택된 것으로 치환되는 것을 의미하며, 단 지시된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않아야 하고, 또 상기 치환이 안정한 화합물을 초래해야 한다. 예를 들어, 화학식(I)에서, 치환기가 옥소(즉, =O)일 때, 상기 원자 상의 2개의 수소가 치환되고 또 상기 치환이 플루오로이면, 상기 원자 상의 1개 수소가 치환되는 등이다. 일개 원자 또는 기 위에 하나 이상의 치환기가 존재하면, 선택된 치환기는 서로 독립적(즉, 동일하거나 또는 상이함)이다.

[0058] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나", "하나의" 및 "상기"는 그 내용에서 분명히 지시하지 않는 한 복수도 포함하는 것이다.

[0059] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 상기 용어 '검체' 또는 '환자'는 인간 및 기타 동물, 예컨대 말, 개, 고양이, 쥐, 마우스, 양, 돼지 등과 같은 포유동물을 의미한다. 예시적 실시양태에서, 상기 검체는 본 명세서에 기재된 질병의 치료 및/또는 예방이 효능을 갖는 검체를 포함할 수 있다.

[0060] 상기 용어 '치료하는' 또는 '치료하기 위하여'는 일시적으로 또는 영구적으로 증상을 경감하거나, 원인을 제거하거나, 또는 증상의 출현을 방지하거나 또는 지연시키는 것을 의미한다.

[0061] 상기 용어 '치료'는 상술한 질환 또는 질병의 경감, 원인 제거 또는 예방하는 것을 포함한다. 인간 치료에 유용한 이외에, 이들 조합은 또한 다른 포유동물, 예컨대 말, 개, 고양이, 쥐, 마우스, 양, 돼지 등의 치료에도 유용하다.

- [0062] 본 명세서에 기재된 화합물은 전형적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 조합하여 약학적 조성물 형태로 투여된다. '조성물'은 일개 화합물 또는 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. '약학적 조성물'은 이러한 약학적 조성물이 투여되는 검체에서 적어도 하나의 생리학적 반응을 생성하는데 유용한 임의의 조성물이다.
- [0063] 참조의 용이성을 위하여, 본 출원에서는, 인간 검체에 대하여 투여된 것을 기준으로 하여 기재될 것이다. 그러나, 이러한 기재는 인간에 대한 투여에만 한정되는 것이 아니며, 특별히 확실하게 기재하지 않는 한 다른 동물에 대한 투여도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0064] '치료 유효량'은 검체의 생물학적 또는 의료 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상을 경감하고, 질병을 완화하며, 질병 진행을 느리게하거나 또는 지연시키거나, 또는 질병을 예방하는데 효과적인 본 출원의 화합물의 양이다.
- [0065] 일 실시양태에서, 상기 용어 '치료 유효량'은 검체에 투여될 때, 질환 또는 장애 또는 KOR과 관련된 질병을 적어도 부분적으로 경감시키고, 억제하거나, 예방하거나 및/또는 완화하는데 효과적인 본 출원의 화학식(I)의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0066] 다르게 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람들에게 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다.
- [0067] 하나 이상의 화학식(I)의 화합물은 본 출원의 범위 내에 드는 치료 조성물 형태로 공급될 수 있다.
- [0068] 하나 이상의 화학식(I)의 화합물은 본 출원의 범위 내에 드는 신규한 치료 조성물 형태로 공급될 수 있다.
- [0069] 하나 이상의 화학식(I)의 화합물은 본 출원의 범위 내에 드는 치료적 조성물 형태로 공급될 수 있다.
- [0070] 상기 용어 '약학적으로 허용되는 염'은 수용자에게 투여되면, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 제공(직접적으로 또는 간접적으로)할 수 있는, 산 또는 염기 염, 약학적으로 허용되는 용매화물, 또는 상기 화합물의 착물을 지칭한다. 그러나, 약학적으로 허용되는 않는 염 또한 본 출원의 범위 내에 드는 것임을 알아야 한다. 염의 제조는 공지 방법을 이용하여 실시될 수 있다.
- [0071] 예를 들어, 고려되는 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화학식(I)의 화합물을 사용하는 통상의 화학 방법에 의해 무기 또는 유기 산 및 무기 또는 유기 염기를 비롯한 산 또는 염기로부터 제조한 염을 지칭한다. 일반적으로, 이러한 염은 화합물의 자유 염기를 제조하고 또 물 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 2개의 혼합물 중에서 화학양론적 양의 적합한 산과 반응시키는 것에 의해 또 그 역으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 하나 이상의 에테르, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 이용될 수 있다.
- [0072] 상기 화학식(I)의 화합물이 염기성이면, 염은 무기 또는 유기 산을 비롯한 산으로부터 제조될 수 있다(산 부가 염). 이러한 산의 예는, 비제한적으로, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 스테아르산, 살리실산, p-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델린산, 엠보닉산(파도믹산), 질산, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이소에티온산, 히드로아이오다이드, 인산, 황산, 숙신산, 타르타르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 벤조산, 무식산, 판토텐산, p-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 술폰닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 알제닌산, β-히드록시부티르산, 갈라타르산, 및 갈락투론산, 등을 포함한다.
- [0073] 무기 염기로부터 형성된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 구리, 마그네슘, 망간 염, 제1망간, 아연, 알루미늄, 암모늄, 제2철, 제1철 염을 포함한다.
- [0074] 유기 염기로부터 유도된 염은 일급, 이급 및 삼급 아민, 치환된 아민, 예컨대 천연 산출 치환 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌-디아민 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리드, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민의 염, 등을 포함한다.
- [0075] 고체 형태의 '약학적으로 허용되는 염'은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있고, 또 수화물 형태일 수도 있

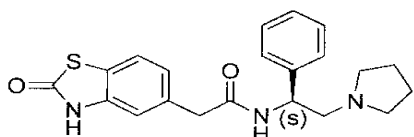
다.

[0076] 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 수화물일 수 있거나 또는 알코올과 같은 다른 용매를 포함할 수 있다. 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 물, 메탄올, 에탄올 등, 바람직하게는 물과 같은 용매 중에서 화학식(I)의 화합물을 용해시키고 또 상이한 결정화 수법을 이용하여 재결정화하는 것과 같은 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0077] 상기 용어 '입체이성질체'는 공간에서 원자의 배향에서만 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대해 사용되는 일반적 용어이다. 본 출원에 따른 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 보유하면, 상기 비대칭 중심을 갖는 화합물은 에난티오머, 부분입체이성질체 또는 순수하거나 또는 부분적으로 정제된 화합물을 생성한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는, 비제한적으로, 부분입체이성질체, 에난티오머 및 아트로프이성질체(atropisomers) 뿐만 아니라 그의 혼합물을 포함하며, 이러한 형태는 본 출원의 범위에 포함된다. 이러한 화학식(I)의 화합물의 입체이성질체 형태의 제조는 당해 분야에 공지된 방법을 적절히 변형하여 달성될 수 있다. 이들의 절대 입체화학은 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 필요한 경우, 화학식(I)의 화합물의 라세미 혼합물은 분리되어 개별 에난티오머 또는 부분입체이성질체를 분리할 수 있다. 이러한 분리는 화학식(I)의 화합물의 라세미 혼합물의 커플링과 같은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 실시되어 에난티오머적으로 순수한 화합물을 되어 부분입체 이성질체 혼합물을 형성한 다음, 개별 부분입체이성질체를 표준 방법, 예컨대 분별결정 또는 크로마토그래피에 의해 개별 부분입체이성질체를 분리한다. 상기 커플링 반응은 흔히 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기를 사용한 염의 형성이다. 상기 부분입체 이성질체 유도체는 부가된 키랄 잔류물의 분해에 의해 순수한 에난티오머로 전환될 수 있다. 상기 화합물의 라세미 혼합물은 또한 당해 분야에 잘 공지되어 있는 키랄 스테이션나리(chiral stationary) 상을 사용하는 크로마토그래피 방법에 의해 직접적으로 분리될 수 있다. 다르게는, 화합물의 임의의 에난티오머 또는 부분입체이성질체는 광학적으로 순수한 출발물질 또는 공지된 시약을 사용하여 입체선택적 합성에 의해 얻을 수 있다.

[0078] 특정 키랄 원자의 입체화학이 특정되지 않은 본 명세서에 개시된 특정 화합물의 경우, 모든 입체이성질체를 고려할 수 있고 또 본 출원의 화합물로서 포함된다. 입체화학이 실선 웨지(wedge) 또는 점선 웨지 결합에 의해 특정되거나 또는 점선이 특정 구조를 나타내는 경우, 입체이성질체는 그렇게 특정되고 규정된다. 표준 화학 문헌 설명 관행에 따라서 또 본 명세서에 사용된 바와 같이, 전체 웨지 결합은 고리 평면 위를 의미하며, 또 점선 웨지 결합 또는 점선은 고리 면 아래를 의미한다.

[0079] 또한 키랄 원자의 구조는 키랄 원자 바로 옆에 쓰여진 기호 (R) 및 (S)에 의해 (R) 또는 (S)로 표시될 수 있다. 예를 들어, 화합물 (S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드는 다음과 같이 표시될 수 있다:



[0080]

[0081] 또한 특정 개별 분자는 기하학적 이성질체(시스/트랜스)로서 존재할 수 있다. 유사하게, 본 출원의 특정 화합물은, 흔히 토오토머(tautomer)로서 공지된, 급격하게 균형을 이루는 2 이상의 구조적으로 분명한 형태의 혼합물로서 존재할 수 있다. 토오토머의 대표예는 케토-에놀 토오토머, 페놀-케토 토오토머, 니트로소-옥심 토오토머, 이민-엔아민 토오토머, 등을 포함한다. 임의 비율의 이러한 모든 이성질체 및 그의 혼합물은 본 출원의 범위 내에 포함된다.

[0082] 본 명세서에 개시된 화학식에서, 치환기에 대한 결합 및/또는 분자 단편을 화합물의 나머지에 연결하는 결합은 고리 구조에서 하나 이상의 결합을 교차하는 것으로 도시될 수 있다. 이것은, 다르게는 수소 원자가 상기 원자에 존재할 수 있는 한, 상기 결합이 고리 구조를 구성하는 원자의 어떤 원자에도 부착될 수 있음을 의미한다. 구조 중의 특정 위치에 대해 특정 치환기가 확인되어 있지 않으면, 수소(들)가 그 위치에 존재할 수 있다.

[0083] 본 명세서에 개시된 특정 화합물의 경우, 제시된 일반 구조는 치환기의 특정 세트로부터 생길 수 있는 모든 입체형태적 이성질체, 구조이성질체 및 토오토머를 포함하는 것이다.

[0084] 화학식(I)의 화합물 및 그의 염과 같은 본 출원의 화합물은 또한 다른 형태, 예컨대 이들의 입체이성질체(특정된 것 제외), 프로드릭, 수화물, 용매화물, 산 염 수화물, 또는 그의 동형(isomorphic) 결정 형태를 포함한다.



- [0085] 본 출원의 방법 및 조성물에 사용된 화합물은 프로드럭(prodrug) 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "프로드럭"은 이러한 프로드럭이 포유동물 검체에 투여될 때 생체 내에서 본 출원의 방법 및 조성물에 사용된 활성 모 약물, 예컨대 화학식(I)의 화합물, 또는 다른 화학식 또는 화합물을 방출하는 담체에 공유결합되어 있는 것을 의미하는 것이다. 상기 용어 "프로드럭"은 또한 소망하는 반응 부위에 도달하고 또 그 자체는 소망하는 활성에 대해 불활성 또는 최소 활성이지만 생체변환을 통하여 생물학적으로 활성인 대사물질로 전환될 수 있는 활성 중의 양을 최대화하도록 특별히 설계될 수 있는 화합물을 포함한다. 프로드럭은 약제의 다수의 소망하는 품질(예컨대 용해도, 생체이용성, 제조, 등)을 향상시키는 것으로 공지되어 있으므로, 본 방법에 사용된 화합물은, 필요에 따라서, 프로드럭 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 출원은 프로드럭의 전달 방법도 고려한다. 본 출원에 사용된 화합물, 예를 들어 화학식(I)의 화합물의 프로드럭은 화합물 내에 존재하는 작용기를 변형하는 것에 의해 제조될 수 있고, 상기 변형은 일반적 조작으로 또는 생체에서 떼어져서 모 화합물로 된다.
- [0086] 따라서, 프로드럭은 예를 들어, 히드록시, 아미노, 또는 카복시기가 임의 기에 결합되어 있는 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하며, 상기 프로드럭이 포유동물 검체에 투여되면, 분해되어 자유 히드록실, 자유 아미노, 또는 카복시산을 각각 형성한다. 예는, 비제한적으로, 알코올과 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체; 및 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 페닐, 벤질, 및 펜에틸 에스테르, 등과 같은 알킬, 카보시클릭, 아릴, 및 알킬아릴 에스테르를 포함한다.
- [0087] '통증'은 실제 또는 잠재의 조직 손상과 관련되거나 또는 상해의 측면에서 기재된 불쾌한 감각 또는 감정 경험의 인지 또는 상태를 지칭한다. '통증'은, 비제한적으로, 급성 및 만성 통증이라는 2개의 넓은 카테고리이다. 그 기재 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함되는, Buschmann, H.; Christoph, T; Friderichs, E.; Maul, C.; Sundermann, B; eds.; Analgesics, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim; 2002; Jain, K. K., 'A Guide to Drug Evaluation for Chronic Pain'; Emerging Drugs, 5(2), 241-257(2000) 참조. 통증의 비제한적인 예는, 예를 들어, 통각수용기성 통증, 염증성 통증, 내장성 통증, 위장 통증, 신경통, 신경병증 통증, AIDS 통증, 암 통증, 환상 통증, 및 심인성 통증, 및 통각과민에 기인한 통증, 류마티스성 관절염에 의한 통증, 편두통, 이질통증 등을 포함한다.
- [0088] 본 명세서에 사용된 바와 같은 상기 용어 '위장관 장애'는 위장관 계, 특히 위 및 소장과 대장의 병을 총괄적으로 지칭한다. 위장관 장애의 비제한적 예는, 예를 들어, 수술 후 장폐색, 산후 장폐색 및 오피오이드-유도된 장폐색, 대장염, 감소된 위장 운동성, 감소된 위장 비우기, 소장 추진력의 억제, 대장 추진력의 억제, 비-추진성 단편 수축의 증가된 진폭, 오티(Oddi) 괄약근의 수축, 증가된 항문 괄약근 톤, 직장 팽창에 의한 손상된 리플렉스 이완, 감소된 위액, 담즙, 췌장액 또는 장액 분비, 대장 내용물로부터 증가된 물 흡수, 위-식도 역류, 경증 위마비, 경련, 복부팽창, 팽창, 복부 또는 명치 통증 및 불편, 비-궤양유발성 소화불량, 위염, 변비, 또는 경구 투여된 약물 또는 영양 성분의 지연된 흡수를 비롯하여, 설사, 메스꺼움, 구토, 수술 후 구토, 오피오이드-유도된 구토, 과민성 대장 증후군, 오피오이드-대장 장애, 오피오이드 유도된 변비, 장폐색을 포함한다.
- [0089] 상기 용어 '말초'는 상기 화합물이 생리학적 계 및 중앙신경계(CNS)에 대해 외부 성분에 주로 작용하는 것을 의미한다. 바람직한 형태로서, 본 출원의 방법에 사용된 본 출원의 화합물은 예컨대 위장관 조직과 같은 말초 조직에 관하여 고수준의 활성을 나타내는 반면에, 치료 관련 투여량에서는 감소된 CNS 활성, 바람직하게는 실질적으로 CNS 활성을 갖지 않는다.
- [0090] 본 명세서에 사용된 바와 같이, '실질적으로 통과하지 않는다'는 표현은 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 약 20 중량% 미만이 혈액뇌관문을 통과하는, 바람직하게는 약 15 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 약 10 중량% 미만, 더 더욱 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 또한 더욱 바람직하게는 비-검출성, 최소허용치, 또는 심지어 0 중량%의 화합물이 치료 관련 투여량에서 혈액뇌관문을 통과하는 것을 의미한다. 선택된 화합물은 경구, 피하 또는 복강내 투여 이후 혈장 및 뇌에서 양을 측정하는 것에 의해 CNS 침투에 대해 평가될 수 있다.
- [0091] 본 명세서에 기재된 화합물은 전형적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 조합되어 약제학적 조성물 형태로 투여된다. '조성물'은 하나의 화합물 또는 화합물의 혼합물을 함유할 수 있다. '약학적 조성물'은 이러한 약학적 조성물이 투여되는 검체에서 적어도 하나의 생리학적 반응을 생성하는데 유용하거나 또는 잠재적으로 유용할 수 있는 조성물이다.
- [0092] 화학식(I)의 화합물의 약학적 조성물은 장내 투여 및/또는 비경구 투여로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 투여, 근육내 투여, 피부내 투여, 유방내 투여, 정맥내 투여, 및 기타 당해 분야에 공지된 투여방법을

포함한다. 장내 투여는 용액, 정제, 서방성 캡슐, 장용 코팅 캡슐, 시럽, 음료, 식품, 및 기타 영양 보조제를 포함한다. 투여되면, 본 발명의 약학적 조성물은 체온에 있거나 체온 부근에 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 체온 아래에 있을 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 체온 위일 수 있다.

[0093] 본 출원의 화합물은 광범위하게 상이한 투여 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 다양한 약학적으로 허용되는 불활성 담체와 하나 이상의 형태로, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 로젠지, 트로체, 경질 사탕, 분말, 스프레이, 크림, 살베(salves), 좌약, 젤리, 젤, 페이스트, 로션, 연고, 수성 현탁액, 주사 용액, 엘릭서(elixirs), 시럽, 등으로 조합될 수 있다. 이러한 담체는 하나 이상의 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질, 및 다양한 비독성 유기 용매, 등을 포함할 수 있다. 또한 경구 약학적 조성물은 감미처리 및/또는 향미처리될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량% 범위의 농도 수준에서 투여 형태에 존재할 수 있다.

[0094] 경구 투여의 경우, 정제는 하나 이상의 미세결정성 셀룰로오스, 시트르산 나트륨, 탄산 칼슘, 인산 이칼슘, 및 글리신과 같은 다양한 부형제와 함께 녹말(옥수수, 감자 또는 타피오카 녹말과 같은), 알긴산 및 특정 착물 실리케이트와 같은 다양한 붕해제와 더불어 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 결합제를 함유할 수 있다. 부가적으로, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제도 이용될 수 있다. 유사한 형태의 고체 조성물이 젤라틴 캡슐 중에 충전제로서 이용될 수 있다; 이와 관련한 예시적 물질은 락토오스 또는 밀크 슈거 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 경구 투여를 위해 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 바람직하면, 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료 및, 필요한 경우, 유화제 및/또는 현탁제와 함께 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 다양한 그의 조합물과 같은 희석제와 조합될 수 있다.

[0095] 비경구 투여(복강내 투여, 피하투여, 정맥내 투여, 피부내 투여 또는 근육내 투여 포함)의 경우, 본 출원의 화합물이 예를 들어 참깨오일 또는 땅콩 오일 또는 수성 프로필렌 글리콜에 용해된 용액이 이용될 수 있다. 수용액은, 필요에 따라 또는 바람직하면, 완충될 수 있고, 또 상기 액체 희석제는 처음에는 등장성으로 만든다. 이들 수용액은 정맥내 투여 목적에 적합할 수 있다. 오일상 용액은 관절내 투여, 근육내 투여 및/또는 피하 주사 목적에 적합할 수 있다. 이러한 용액을 멸균 상태하에서 합성하는 것은 당해 분야의 통상의 지식을 가진 사람들에게 공지된 표준 약학적 수법에 의해 달성될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 적합한 제제의 예는 오일상 또는 수성 또는 비수성 용액과 같은 용액뿐만 아니라 현탁액, 유제, 및/또는 좌약을 비롯한 이식제를 포함할 수 있다. 본 출원의 화합물은 복수의 또는 단일 투여 형태의 멸균 형상으로 배합될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 주사가 가능한 것에 흔히 사용되는 멸균 식염수 및/또는 5% 염수 텍스트로오스 용액과 같은 유체 담체에 분산될 수 있다.

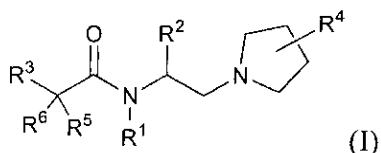
[0096] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 국소적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 피부의 염증 상태를 치료할 때는 본 발명의 화합물을 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 국소 투여의 비제한적 예는 피부내, 볼내, 또는 설하 적용을 포함한다. 국소 투여의 경우, 치료 화합물은 젤, 연고 및/또는 크림과 같은 약리적으로 불활성 국소 담체에서 적합하게 혼합될 수 있다. 이러한 국소 담체는 물, 글리세롤, 알코올, 프로필렌 글리콜, 지방 알코올, 트리글리세리드, 지방산 에스테르, 및/또는 미네랄 오일을 포함한다. 다른 가능한 국소 담체는 유동 파라핀(liquid petrolatum), 이소프로필 팔미테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올 95%, 물 중의 5% 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 물 중의 5% 소듐 라우릴 설페이트, 등, 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 또한, 계면활성제, 산 화방지제, 습윤제, 점도 안정제, 등과 같은 물질 및 그의 조합이 필요에 따라 추가될 수 있다.

[0097] 소정 치료법에 사용된 활성 화합물의 예시적 양은 이용되는 특정 화합물, 배합된 특정 조성물, 적용 양태, 특정 투여 위치 등에 따라서 다양할 수 있음은 당해 분야의 통상의 지식을 가진 사람들에게 의해 잘 인식될 것이다. 소정 투여법에 최적인 투여비율은 상술한 가이드라인에 대하여 실시된 통상의 투여량 결정 시험을 이용하여 당업자에 의해 확실하게 될 수 있다.

[0098] 일반적으로, 치료를 위한 본 출원의 화합물은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 적합한 투여량 약 0.01 내지 약 100 밀리그램/수용자의 체중 킬로그램/일로 검체에게 투여될 수 있고, 일부 실시양태에서, 약 0.5 내지 약 50 밀리그램/수용자의 체중 킬로그램/일, 또 다른 실시양태에서, 약 0.1 내지 약 20 밀리그램/수용자의 체중 킬로그램/일로 투여될 수 있다. 상기 예시적 투여량은 하루에 1회, 또는 서브도즈(sub-dose)로 수회, 예컨대 2 내지 5회 서브도즈로 적합하게 투여될 수 있고, 하루에 적합한 간격을 두고 또는 다른 적절한 스케줄로 투여될 수 있다.

[0099] 본 출원의 실시양태에 관한 자세한 것에 대해 참조할 수 있고, 그의 하나 이상의 실시예를 이하에 기재한다. 각 실시예는 본 출원의 설명을 위해 제시된 것이고, 본 출원을 제한하려는 것이 아니다. 실제로, 당업자들이라면 본 출원의 범위와 정신으로부터 벗어나지 않고도 다양한 변형과 변이가 본 출원에서 행해질 수 있음을 잘 알고 있을 것이다. 예를 들어, 일개 실시양태의 일부로서 예시되거나 기재된 특징은 다른 실시양태에서도 이용되어 더욱 다른 실시양태를 얻을 수 있다. 따라서, 본 출원은 첨부된 특허청구범위 및 이들의 등가물의 범위내에 드는 한 이러한 변형과 변이를 포괄하는 것으로 이해된다. 본 출원의 다른 목적, 특징 및 요지는 이하의 상세한 설명에 기재되고 있거나 또는 이하의 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 본 논의는 예시적 실시양태의 기재일 뿐이며 본 출원의 넓은 요지를 제한하려는 것이 아님은 당업자들에 의해 잘 이해될 것이다.

[0100] 본 출원은 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다:



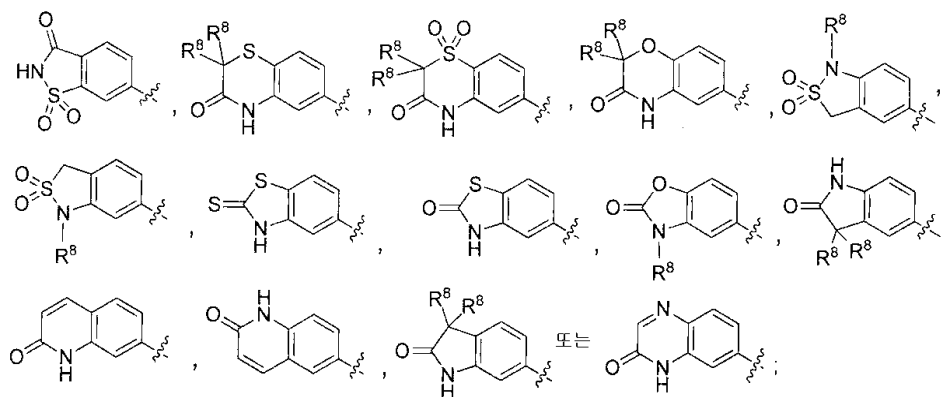
[0101]

[0102] 식 중에서,

[0103]  $R^1$ 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는  $-(CH_2)_m$ -시클로알킬이고;

[0104]  $R^2$ 는 (1) 시클로알킬, (2) 헤테로시클릴, 헤테로아릴 또는 아릴로부터 선택된 기이고, 이때 이러한 기는 시아노, 히드록실, 알킬, 알킨일, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시,  $-COOR^a$ ,  $-CONR^eR^f$ ,  $-O-(CH_2)_n-R^7$  또는  $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 경우에 따라 치환되고;

[0105]  $R^3$ 은



[0106]

따라 치환된 기이며; 로부터 선택된 경우에

[0107]  $R^3$  상의 임의의 치환기는 각 경우에서 할로젠, 알킬 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0108]  $R^4$ 는 수소, 히드록실, 할로젠, 알킬, 알콕시, 또는 할로알킬로부터 선택되며;

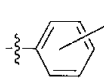
[0109]  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0110]  $R^7$ 은 시아노, 테트라졸릴,  $-COOR^a$ ,  $-CONR^eR^f$  또는 로부터 선택되며;

[0111]  $R^8$ 은, 각 경우에서, 수소, 할로젠, 알킬 또는  $(CH_2)_qR^9$ 로부터 독립적으로 선택되고;



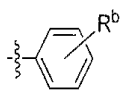
[0112]

$R^9$ 는  $-\text{COOR}^a$  또는 이며;

[0113]

$R^{10}$ 은 수소, 시아노,  $-\text{COOR}^c$ ,  $-\text{CONR}^e\text{R}^f$  또는 테트라졸릴로부터 선택되고;

[0114]

$R^{11}$ 은 (1)  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 시클로알킬, 벤질,  또는 (2) 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는  $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기에 의해 경우에 따라 치환된 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0115]

$R^a$  및  $R^c$ 는, 각 경우에서, 수소, 알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0116]

$R^b$ 는, 각 경우에서, 수소, 알킬 또는 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0117]

$R^e$ 는, 각 경우에서, 수소, 알킬, 할로알킬 또는  $-\text{S}(\text{O})_2$ -알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0118]

$R^f$ 는, 각 경우에서, 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0119]

$m$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

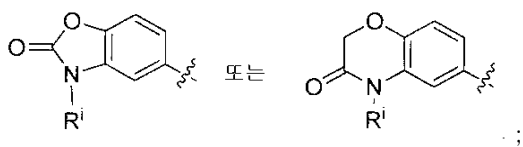
[0120]

$n$  및  $q$ 는, 각각 독립적으로 1 또는 2로부터 선택되며;

[0121]

단,  $R^2$ 가 알킬, 알콕시 또는 할로젠에 의해 경우에 따라 치환된 페닐이고,  $R^1$ 이 알킬이며 또  $R^5$  및  $R^6$ 의 하나가 수소이면,  $R^3$ 은 다음 고리를 의미하지 않고

[0122]



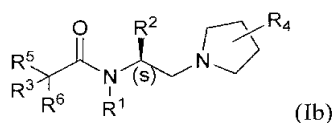
[0123]

이때,  $R^i$ 은, 각 경우에서, 수소 또는 알킬임.

[0124]

화학식(I)의 일 실시양태는 하기 화학식(Ib)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함한다:

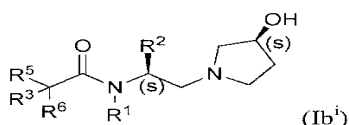
[0125]



[0126]

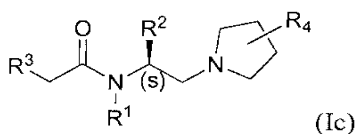
화학식(I)의 다른 실시양태는 하기 화학식(Ib<sup>i</sup>)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함한다:

[0127]

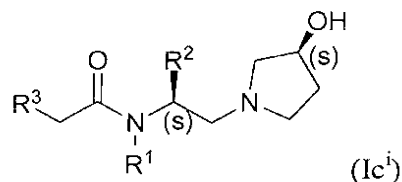


[0128]

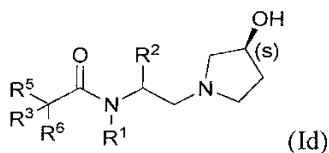
화학식(I)의 다른 실시양태는 화학식(Ic)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함한다:



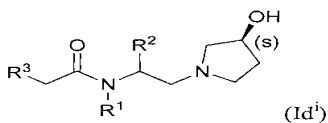
화학식(I)의 다른 실시양태는 화학식(Ic<sup>i</sup>)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함한다:



화학식(I)의 다른 실시양태는 화학식(Id)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함한다:

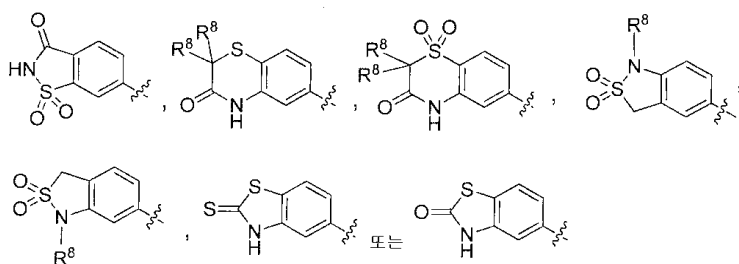


화학식(I)의 다른 실시양태는 화학식(Id<sup>i</sup>)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함한다:



화학식(I)의 다른 실시양태는 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하며, 이때

R<sup>3</sup>은

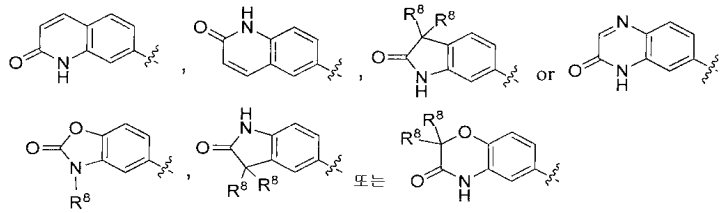


로부터 선택되고, 또

R<sup>8</sup>은 화학식(I)에서 정의된 바와 같다.

화학식(I)의 다른 실시양태는 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하며, 이때

R<sup>3</sup>은



[0142]

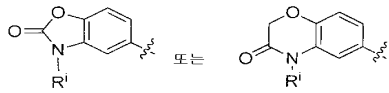
로부터 선택되고, 또

[0143]

$R^8$ 은 화학식(I)에서 정의된 바와 같다.

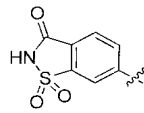
[0144]

화학식(I)의 다른 실시양태는, 화학식(Ib), (Ibi), (Ic), (Ici), (Id) 또는 (Idi)이며, 이때  $R^2$ 는 시아노, 히드록실, 알킬, 알킨일, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시,  $-\text{COOR}^a$ ,  $-\text{CONR}^e R^f$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-R^7$  또는  $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개 기에 의해 경우에 따라 치환된 페닐이고, 및 기타 모든 기는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고; 단  $R^2$ 가 알킬, 알콕시 또는 할로젠에 의해 경우에 따라 치환된 페닐이고,  $R^1$ 이 알킬이며 또  $R^5$  및  $R^6$ 이 독립적으로 알킬이면,  $R^3$ 은 다음 고리를 나타내지 않고,



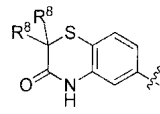
[0145]

, 이때 각 경우에서,  $R^i$ 는 수소 또는 알킬임.



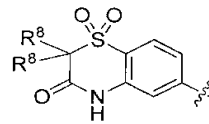
[0146]

상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.



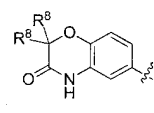
[0147]

상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.



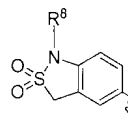
[0148]

상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.



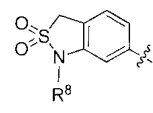
[0149]

상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.



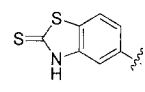
[0150]

상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.



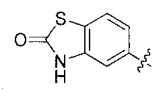
[0151]

상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.



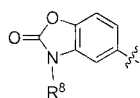
[0152]

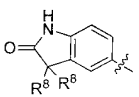
상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

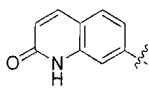


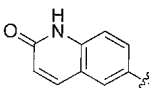
[0153]

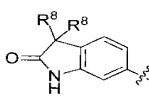
상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

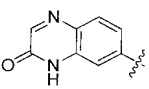
[0154] 상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

[0155] 상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

[0156] 상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

[0157] 상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

[0158] 상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

[0159] 상기 실시양태의 다른 용지에서  $R^3$ 은 이다.

[0160] 일 실시양태에서, 비제한적으로 특정 화학식(I)의 화합물은 하기 표 1에 수록된 화합물이다:

[0161] 표 1

[0162] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

[0163] N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조옥사진-6-일)아세트아미드;

[0164] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;

[0165] (S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

[0166] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

[0167] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

[0168] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;

[0169] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

[0170] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

[0171] 5-(2-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-1-일 2,2-다이옥사이드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;

[0172] N-((S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

[0173] 2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

- [0174] 2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0175] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;
- [0176] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0177] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0178] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸아세트아미드-2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0179] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0180] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0181] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0182] N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미드;
- [0183] 2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;
- [0184] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0185] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0186] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0187] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0188] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0189] 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0190] 2-(3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0191] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0192] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0193] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0194] N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0195] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0196] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;

- [0197] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0198] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0199] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0200] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0201] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0202] N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0203] N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0204] N-((S)-1-(3-플루오로-5-(티아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0205] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0206] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0207] (S)-2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0208] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0209] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드;
- [0210] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0211] (S)-N-메틸-2-(3-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0212] N-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드;
- [0213] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미드;
- [0214] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-2-디메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)프로판아미드;
- [0215] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미드;
- [0216] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)프로판아미드;
- [0217] (S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0218] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0219] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;

- [0220] 2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0221] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드
- [0222] (S)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0223] N-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0224] (S)-t-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0225] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0226] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0227] 2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0228] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0229] (S)-tert-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-메틸 아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0230] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0231] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0232] (S)-N-(1-(3-시아노페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0233] 2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0234] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0235] (S)-tert-부틸 2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0236] 2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0237] N-(1-(3-(시아노메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0238] tert-부틸 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0239] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0240] N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0241] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시) 아세트산;
- [0242] (S)-메틸 3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노) 에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)메

틸)벤조에이트;

- [0243] (S)-tert-부틸 2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노) 에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)아세테이트;
- [0244] (S)-2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸) 벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산 히드로클로라이드;
- [0245] (S)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0246] (S)-2-(3-(1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;
- [0247] 2-(5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산;
- [0248] 2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;
- [0249] 3-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드;
- [0250] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0251] (R)-2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;
- [0252] (S)-3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드;
- [0253] 2-(3-(1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;
- [0254] (S)-N-(1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0255] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 트리플루오로아세테이트;
- [0256] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세트아미도) 에틸) 페녹시) 아세트산 히드로클로라이드;
- [0257] 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0258] 2-(5-(2-(((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산;
- [0259] 메틸 4-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트;
- [0260] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0261] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도) 에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;
- [0262] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0263] 2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0264] 2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘



-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;

- [0265] 2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0266] (R)-N-(1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0267] 2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0268] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0269] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0270] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0271] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0272] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0273] (R)-N-(1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0274] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0275] (S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0276] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0277] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0278] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0279] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-thioxo-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0280] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-thioxo-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0281] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0282] (S)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0283] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0284] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0285] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0286] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b]

[1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

- [0287] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0288] (S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0289] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0290] (S)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0291] N-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0292] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0293] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0294] N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0295] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0296] 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0297] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0298] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-프로필아세트아미드;
- [0299] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소프로필아세트아미드;
- [0300] N-시클로프로필-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;
- [0301] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소부틸아세트아미드;
- [0302] N-(시클로프로필메틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;
- [0303] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0304] 2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0305] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0306] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(m-톨릴)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0307] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;

- [0308] N-((S)-1-(3,5-디메틸페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0309] 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0310] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0311] N-((S)-1-(3-시클로프로필페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0312] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0313] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0314] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드;
- [0315] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0316] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0317] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0318] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드;
- [0319] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0320] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0321] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0322] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드;
- [0323] N-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0324] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0325] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0326] 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0327] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0328] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0329] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0330] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세

트산;

- [0331] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0332] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0333] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0334] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드;
- [0335] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0336] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0337] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0338] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(메틸술폰)벤즈아미드;
- [0339] N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0340] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0341] N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0342] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0343] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0344] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0345] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0346] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0347] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0348] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0349] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0350] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0351] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;

- [0352] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0353] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조 [d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0354] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 히드로클로라이드;
- [0355] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0356] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤 리딘-1-일)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0357] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0358] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아 세트아미드;
- [0359] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6- 일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0360] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조 [c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0361] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0362] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드 록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0363] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0364] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조[c]이소티 아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0365] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아 세트아미드;
- [0366] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤 조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0367] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸 옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0368] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈 아미드;
- [0369] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤 리딘-1-일)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0370] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트 아미도)에틸)벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0371] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤 리딘-1-일)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0372] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;

- [0373] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드-2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0374] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0375] N-((S)-1-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0376] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0377] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0378] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0379] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0380] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0381] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0382] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0383] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0384] N-((S)-1-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0385] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0386] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0387] N-((S)-1-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0388] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드; 및
- [0389] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0390] 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0391] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0392] 2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0393] 2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸) 아세트아미드;
- [0394] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤조산;



- [0395] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤즈아미드;
- [0396] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0397] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0398] 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤조산;
- [0399] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0400] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0401] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0402] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0403] N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0404] N-((S)-1-(3-플루오로-5-(티아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0405] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0406] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0407] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0408] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0409] 2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;
- [0410] 2-(3-(1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;
- [0411] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;
- [0412] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드;
- [0413] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0414] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0415] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0416] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0417] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드;
- [0418] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;

- [0419] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드;
- [0420] N-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0421] 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0422] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0423] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(메틸술폰)벤즈아미드;
- [0424] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0425] N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0426] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0427] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0428] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0429] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0430] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0431] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0432] N-((S)-1-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0433] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0434] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0435] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0436] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0437] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0438] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0439] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0440] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;



- [0441] N-((S)-1-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0442] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0443] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0444] N-((S)-1-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드; 및
- [0445] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드;
- [0446] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0447] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0448] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0449] N-((S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0450] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;
- [0451] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0452] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드, 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0453] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0454] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드, 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0455] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸아세트아미드, 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0456] 2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산;
- [0457] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드)에틸)벤즈아미드;
- [0458] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0459] (S)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0460] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0461] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;

- [0462] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0463] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0464] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0465] (S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0466] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0467] (S)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0468] N-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0469] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0470] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0471] N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0472] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0473] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-프로필아세트아미드;
- [0474] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소프로필아세트아미드;
- [0475] N-시클로프로필-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;
- [0476] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소부틸아세트아미드;
- [0477] N-(시클로프로필메틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드;
- [0478] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0479] 2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0480] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0481] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(m-톨릴)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0482] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0483] N-((S)-1-(3,5-디메틸페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-

2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;

- [0484] 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0485] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0486] N-((S)-1-(3-시클로프로필페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0487] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0488] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0489] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0490] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0491] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0492] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드;
- [0493] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0494] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0495] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0496] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0497] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0498] 5-(2-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-1-일 2,2-다이옥사이드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0499] N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미드;
- [0500] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0501] (S)-N-메틸-2-(3-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0502] N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0503] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0504] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-

N-메틸아세트아미드;

- [0505] 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0506] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0507] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0508] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0509] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0510] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0511] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0512] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0513] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0514] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N,N-디에틸벤즈아미드;
- [0515] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0516] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드;
- [0517] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0518] 일 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0519] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0520] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0521] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0522] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0523] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0524] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0525] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

- [0526] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0527] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조 [d]티아졸-5-일)아세트아미드;
- [0528] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 히드로클로라이드
- [0529] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0530] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0531] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0532] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6- 일)아세트아미드;
- [0533] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤즈아미드;
- [0534] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미 도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0535] N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6- 일)아세트아미드;
- [0536] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디 히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0537] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소- 3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0538] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0539] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸 옥살린-6-일)아세트아미드;
- [0540] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트 아미도)에틸)벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트;
- [0541] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)- N,N-디메틸벤즈아미드;
- [0542] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0543] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0544] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸) 아세트아미드;
- [0545] N-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드;
- [0546] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미 드;
- [0547] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.

- [0548] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0549] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0550] (S)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0551] N-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0552] (S)-tert-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0553] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0554] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0555] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(4-메톡시벤질옥시) 페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0556] 2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0557] 2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0558] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0559] (S)-tert-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-메틸 아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0560] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0561] (S)-N-(1-(3-시아노페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0562] 2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0563] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0564] (S)-tert-부틸 2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0565] 2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0566] N-(1-(3-(시아노메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0567] tert-부틸 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트;
- [0568] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0569] (S)-메틸 3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트;



- [0570] (S)-tert-부틸-2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노) 에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)아세테이트;
- [0571] (S)-2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸) 벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산 히드로클로라이드;
- [0572] 3-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드;
- [0573] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0574] 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0575] 2-(5-(2-(((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산;
- [0576] 메틸 4-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트;
- [0577] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0578] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0579] 2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0580] 2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0581] 2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드;
- [0582] (R)-N-(1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0583] 2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드;
- [0584] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0585] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0586] N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0587] (R)-N-(1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0588] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드;
- [0589] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드;
- [0590] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산;

- [0591] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0592] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 다음과 같다:
- [0593] (S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드;
- [0594] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드;
- [0595] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산;
- [0596] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산;
- [0597] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드;
- [0598] 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염.
- [0599] 일 실시양태에서, 본 출원은 κ 오피오이드 수용체(KOR) 작용제인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.
- [0600] 다른 실시양태에서, 본 출원은 약학적으로 허용되는 담체 및 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0601] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 수용체를 결합하는 방법에 관한 것이다.
- [0602] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 위장관 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0603] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 통증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0604] 다른 실시양태에서, 상기 통증은 만성 통증 또는 급성 통증으로부터 선택된다.
- [0605] 다른 실시양태에서, 상기 통증은 통각수용기성 통증, 염증성 통증, 내장성 통증, 위통, 신경통, 신경병증 통증, AIDS 통증, 암 통증, 환상 통증, 심인성 통증, 통각과민에 의한 통증, 류마티스성 관절염으로 인한 통증, 편두통 및 이질통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0606] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 장 폐색을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0607] 다른 실시양태에서, 상기 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염은 오피오이드 수용체에 관련되거나 및/또는 그에 의해 조절될 수 있는 질환이나 질병을 치료 또는 예방하기 위해 사용하는 것에 관련된다.
- [0608] 다른 실시양태에서, 상기 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염은 KOR 작용제와 관련되거나 및/또는 조절될 수 있는 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하는데 사용하는 것에 관한 것이다.
- [0609] 다른 실시양태는 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염이 κ 오피오이드 수용체와 결합하는 방법을 제공한다.
- [0610] 다른 실시양태는 κ 오피오이드 수용체가 중앙신경계에 위치하는 방법을 제공한다.



- [0611] 다른 실시양태는  $\kappa$  오피오이드 수용체가 말초적으로 위치하는 방법을 제공한다.
- [0612] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 말초적으로 작용한다.
- [0613] 다른 실시양태에서, 본 출원은 유효량의 화학식(I)의 화합물, 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 관절염, 고혈압, 수술 후 통증, 염증, 편두통, 위장관 질병, 건선, 파킨슨병 및 중풍을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0614] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 혈액뇌관문을 '실질적으로 통과하지 않는다'.
- [0615] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 수술 후 또는 오피오이드-유도된 장폐색을 예방 또는 치료하기 위한 방법에 사용될 수 있다.
- [0616] 다르게 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 출원이 행해진 시기에 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같은 의미를 갖는다.
- [0617] 본 명세서에서 언급된 모든 문헌, 특허 출원 및 특허는 설명과 예시의 목적으로 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 예를 들어, 문헌에 기재된 구성 및 방법은 본 출원에 기재된 것과 같이 사용될 수 있다. 본 출원의 일 실시양태는 적절한 물질을 사용하여 이하의 실시예의 과정에 따라서 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 당업자들은 이들 화합물을 제조하기 위해 이하의 제조 과정의 조건 및 방법의 공지된 변형이 이용될 수 있음을 잘 알고 있을 것이다. 또한, 상세한 설명에 기재된 과정을 이용하는 것에 의해, 당업자는 본 명세서에 청구된 본 추루언의 부가적 화합물을 제조할 수 있다. 모든 온도는 특별히 다르게 언급하지 않는 한 섭씨 기준이다.
- [0618] **실시예**
- [0619] 이하의 두문자어, 약어, 용어 및 정의가 하기 반응 도식 및 실험 부분에서 사용되었다.
- [0620] AD-믹스-알파[히드로퀴닌 1,4-프탈아진디일 디에테르(0.0016몰)을 함유하는 혼합물], Boc<sub>2</sub>O(디-tert-부틸 디카보네이트), BSA(소 혈청 알부민), BOP(벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄헥사플루오로포스페이트), Bn(벤질), BnBr(벤질 브로마이드), cDNA(상보성 DNA), DCC(N,N'-디시클로헥실카보디이미드), DIEA 또는 DIPEA [(N,N-디이소프로필에틸아민)(휘니히 염기)], DMF(N,N-디메틸포름아미드), DMSO(디메틸 술폰사이드), DCM(디클로로메탄), DMAP(디메틸 아미노 피리딘), EC<sub>50</sub>(반 최대 효과 농도), EtOAc(에틸 아세테이트), 에테르/Et<sub>2</sub>O(디에틸 에테르), EDCI(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 히드로클로라이드), HOBT(1-히드록시벤조트리아졸), HCl(염산), HATU [0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트], HEPES(4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산), HTRF(균질적 시간 분해 형광), i-Pr<sub>2</sub>NEt(디이소프로필-에틸아민) MeOH(메탄올), MsCl(메탄술포닐 클로라이드), n-BuLi(n-부틸 리튬), OTBDMS(삼급 부틸디메틸실릴옥시), PyBOP(벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트), Q-Phos(펜타페닐(디-tert-부틸포스포노)페로센), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0)), PMB(p-메톡시벤질), PE(석유 에테르), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)), SEM-Cl((2-트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드), P(OMe)<sub>3</sub>(트리메틸포스파이트), TBAI(테트라부틸암모늄 아이오다이드), TBAF(테트라부틸 암모늄 플루오라이드), TEA(트리에틸아민), THF(테트라히드로푸란), TMS-Cl(트리메틸실릴 클로라이드), TFA(트리플루오로아세트산), h(시간), min(분), X-Phos(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐), TLC(박층 크로마토그래피), MS(질량 분광계), NMR(핵자기 공명), IR(적외선 분광계), Mp/mp(융점), aq(수성), psi(파운드/제곱인치).
- [0621] NMR 약어: MHz(메가헤르츠), br(넓은), apt(분명한), s(일중향), d(이중향), t(삼중향), q(사중향), dd(이중향의 이중향), m(다중향)
- [0622] 실온은 주위 온도 범위, 전형적으로 약 20℃ 내지 약 35℃로 정의된다. 얼음욕(파쇄된 얼음 및 물) 온도는 전형적으로 약 -5℃ 내지 약 0℃로 정의된다. 환류 온도는 주요 반응 용매의 비점의  $\pm 15^\circ\text{C}$ 로 정의된다. 철야는 약 8 내지 약 16시간 범위의 시간으로 정의된다. '진공에서 건조된/농축된' 또는 '감압하에서 건조된/농축된'은 전형적으로 약 0.1 mm Hg 내지 약 5 mm Hg의 압력 범위에서 고진공 펌프를 이용하는 것으로 정의된다. 염수는 포화된 수성 염화 나트륨으로 정의된다. 질소 분위기는 오일 기포기 계를 구비한 Drierite™ 컬럼을 통하여 통과

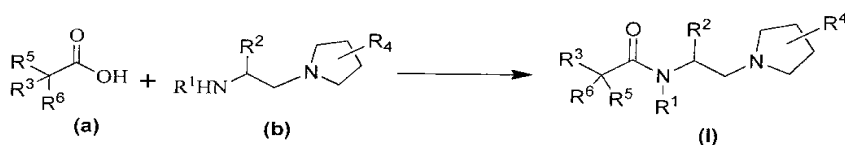
한 질소 가스의 양성 정압력으로 정의된다. 융점은 보정되지 않은 수은 온도계에 대하여 측정되었다.

[0623] 컬럼 또는 박층 크로마토그래피용의 모든 용출제를 제조하여 부피:부피(v:v) 용액으로 보고하였다. 작업 또는 생성물 분리를 위해 사용된 용매, 시약, 및 상기 용매 및/또는 시약의 양은 특정 반응 또는 단리될 생성물에 대하여 결정되는 바와 같이, 유기 화학 합성에서 통상의 지식을 가진 사람에 의해 전형적으로 사용되는 용매, 시약 및 상기 용매 및/또는 시약의 양이다. 예를 들어: 1) 반응 규모에 따라서 전형적으로 약 10 g 내지 약 1000 g 범위의 파쇄된 얼음 양; 2) 물질 양, 혼합물의 혼화성, 및 이용된 크로마토그래피 컬럼의 크기에 따르고 또 전형적으로 약 5 g 내지 약 1000 g 범위의 컬럼 크로마토그래피에 사용된 실리카겔 양; 3) 반응 크기에 따라서 전형적으로 약 10 mL 내지 약 500 mL 범위의 추출 용매 부피; 4) 반응 규모에 따라서 약 10 mL 내지 약 100 mL의 용매 또는 수성 시약 범위의 화합물 분리에 사용된 세척액; 및 5) 건조될 용매의 양 및 그의 물 함량에 따라서 약 5 g 내지 약 100 g 범위인 건조 시약(탄산 칼륨, 탄산 나트륨 또는 황산 마그네슘)

[0624] 이하의 일반적 반응도식 및 실시예는 본 출원의 다양한 실시양태를 기재한다. 본 명세서에 기재된 청구범위 내에 드는 다른 실시양태는 본 명세서에 기재된 본 출원의 상세한 내용 또는 실시 내용을 참조하면 당업자에 의해 잘 이해될 것이다. 실시예와 함께 상세한 내용은 예시적으로 간주되어야 하고, 본 출원의 범위와 정신은 실시예 다음에 기재된 특허청구범위에 의해 표시되는 것임을 알아야 한다.

[0625] 화학식(I)의 화합물은 다음 일반 반응도식에 설명된 공정에 따라 합성될 수 있고, 이때 모든 기호/변수는 다르게 기재하지 않는 한 앞서 정의한 바와 같다.

[0626] **화학식(I)의 화합물을 합성하기 위한 일반 반응도식(1)**

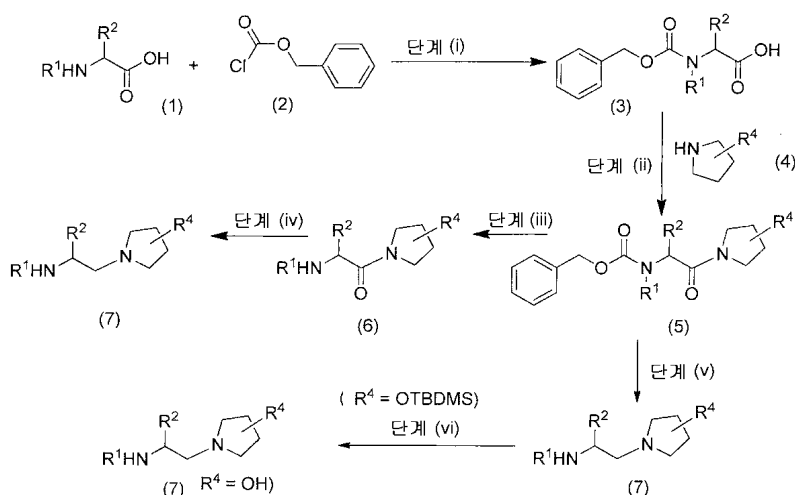


[0627]

[0628] EDCI/HOBt, HATU, BOP, PyBOP, DCC/HOBt, 등과 같은 적합한 커플링제를 사용하고, DCM, DMF 등과 같은 적합한 용매 중, DMAP, DIPEA, 트리에틸아민 등과 같은 염기 존재하 또는 부재하에서, 반응물(a)을 반응물(b)과 축합시키는 것은  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 이 명세서에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0629]  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$  상의 임의 치환기가 독립적으로 시아노를 함유하는 화학식(I)의 화합물은 당해 분야에 공지된 일반 과정을 이용하여 상응하는 테트라졸릴, 아마이드 및 또는 카복시산기(들)로 더 전환될 수 있다.  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$  상의 임의 치환기가 독립적으로 에스테르 작용기를 함유하면, 상기 일반식(I)의 화합물은 당해 분야에 공지된 일반 과정을 이용하는 것에 의해 상응하는 카복시산기로 더 전환될 수 있다.  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$  상의 임의 치환기가 독립적으로 카복시산 부분을 함유하면, 상기 일반식(I)의 화합물은 당해 분야에 공지된 일반 과정을 이용하는 것에 의해 상응하는 카복사미드, N-아실술폰아미드 및 관련 유도체로 더 전환될 수 있다.  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$  상의 임의 치환기가 독립적으로 Bn, PMB 등과 같은 벤질 기 또는 벤질 에테르(OBn, OPMB)를 함유하는 화학식(I)의 화합물에서, 벤질기는 당해 분야에 공지된 일반 과정을 이용하여 가수분해적으로 제거될 수 있다. 유사하게 NBn 또는 NPMB는 가수분해적으로 이들의 NH 기로 전환될 수 있다.  $\text{R}^4$ 가 실릴옥시기 예를 들어, OTBDMS 이면, 당해 분야에 공지된 일반 과정을 이용하는 것에 의해 더욱 탈보호(deprotected) 되어 상응하는 히드록실기로 될 수 있다.  $\text{R}^4$ 가 히드록실기이면, 당해 분야에 공지된 일반 과정에 따르는 것에 의하여 상응하는 플루오로 유도체로 더욱 전환될 수 있다.

[0630] 반응물(b)을 합성하기 위한 일반 반응도식(2)



[0631]

[0632] 단계 (i):  $R^1$  및  $R^2$ 가 명세서 중 화학식(I)의 화합물에서 정의한 바와 같은 화학식(1)의 화합물에서 질소의 보호는 적합한 용매 및 온도 조건하, 중탄산 나트륨과 같은 온화한 염기 존재하에서 벤질 클로로포르메이트(2)와 같은 보호제와 반응시키는 것에 의해 실시될 수 있다.

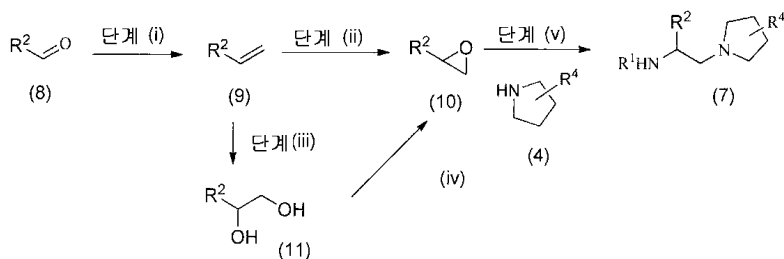
[0633] 단계 (ii): EDCI/HOBt, HATU, BOP, PyBOP, DCC/HOBt, 등과 같은 적합한 커플링제를 사용하여 DCM, DMF 등과 같은 적합한 용매 중, DMAP, DIPEA 등과 같은 염기 존재하 또는 부재하에서, 화학식(3)을  $R^4$ 에 의해 치환된 질소 함유 포화 헤테로사이클을 나타내는 화학식(4)의 화합물과 축합시키는 것은 명세서 중 화학식(I)의 화합물에서 정의한 바와 같은 화학식(5)의 화합물을 수득할 수 있다.  $R^4$ 는 명세서 중 일반 화학식(I)에서 정의한 바와 같다.

[0634] 단계 (iii): 질소의 탈보호, 즉 벤질옥시카보닐(Cbz) 기의 제거는 일반 화학식(5)의 화합물을 적합한 조건의 용매 및 온도하에 Pd/C와 같은 적합한 촉매 존재하에서 수소와 처리하는 것에 의해 수소화분해 조건하에서 실시되어 화학식(6)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0635] 단계 (iv): 일반 화학식(7)의 화합물은 적합한 조건의 용매 및 온도하에서  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$  등과 같은 적합한 환원제를 사용하여 화학식(6)의 화합물을 환원시키는 것에 의해 수득할 수 있다.

[0636] 단계 (v): 일반 화학식(7)의 화합물은 적합한 조건의 용매 및 온도하에서  $LiAlH_4$ , 등과 같은 적합한 환원제를 사용하여 화학식(5)의 화합물을 환원시키는 것에 의해 수득할 수 있다.

[0637] 반응물(b)를 합성하기 위한 일반적 반응도식(3)



[0638]

[0639] 단계 (i): 일반 화학식(9)의 화합물은  $R^2$ 가 명세서 중 화학식(I)의 화합물에 정의된 바와 같은 화학식(8)의 화합물을 THF, 에테르 등과 같은 적합한 용매 중의 NaH, 및 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드와 0-25°C의 적합한 온도에서 처리하는 것에 의해 화학식(8)의 화합물로부터 수득할 수 있다.

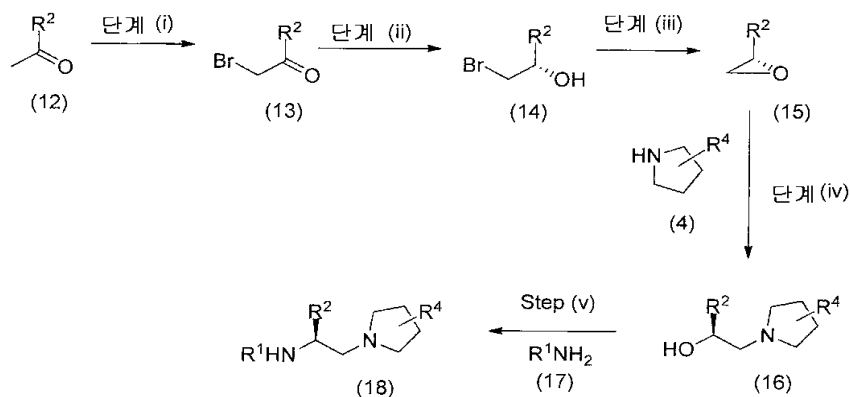
[0640] 단계 (ii): 화학식(10)의 화합물은 화학식(9)의 화합물을 DCM 등과 같은 적합한 용매 중의 m-클로로과벤조산 및  $NaHCO_3$ 과 반응시키는 것에 의해 합성될 수 있다.

[0641] 단계 (iii): 화학식(11)의 화합물은 종래 기술에 공지된 샤프리스(Sharpless)의 디히드록시화 방법의 표준 과정에 의해 화학식(10)의 화합물로부터 합성할 수 있다.

[0642] 단계 (iv): 화학식(10)의 화합물은 표준 과정에 의해 화학식(11)의 다양한 디올로부터 수득할 수 있다.

[0643] 단계 (v): 화학식(7)의 화합물은 화학식(10)의 화합물을 적합한 반응 조건하의 화학식(4)의 화합물 및  $R^1NH_2$ (이 때  $R^1$ 은 상기 정의한 바와 같음)과 반응시키는 것에 의해 수득할 수 있다.

[0644] 반응물(b)을 합성하기 위한 일반적 반응도식(4)



[0645]

[0646] 단계 (i): 일반 화학식(13)의 화합물은 문헌에 공지된 바와 같이 적합한 브롬화제를 사용하는 것에 의해 화학식(12)의 화합물(식중,  $R^2$ 는 명세서 중 일반 화학식(I)의 화합물에서 정의한 바와 같음)로부터 수득될 수 있다.

[0647] 단계 (ii): 화학식(14)의 화합물은 당해 분야에 공지된 CBS 환원 방법의 표준 과정에 의해 화학식(13)의 화합물로부터 합성할 수 있다.

[0648] 단계 (iii): 화학식(15)의 화합물은 이하의 표준 과정에 의해 화학식(14)의 화합물로부터 합성될 수 있다.

[0649] 단계 (iv): 화학식(16)의 화합물은 화학식(15)의 화합물을 적합한 반응 조건하에서 화학식(4)의 화합물과 처리시키는 것에 의해 화학식(15)로부터 수득할 수 있다.

[0650] 단계 (v): 화학식(18)의 화합물은, 화학식(16)의 화합물을 적합한 조건하에서 메실 클로라이드 등과 반응시킨 다음 당해 분야에 공지된 바와 같은 적합한 반응 조건을 이용하여 화학식(17)의 다양한 아민을 처리하는 것에 의해 수득할 수 있다.

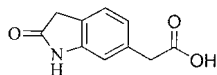
[0651] 일반 화학식(7) 또는 일반 화학식(18) 중의  $R^2$  및  $R^4$ 는 상이한 작용기에 의해 반응물(b)로 더 전환될 수 있다. 예를 들어  $R^2$ 가 브로모페닐 부분이면, 상기 브로모 기는 (a) 소노가시라 반응에 이어 아세틸렌 유도체로; (b) 시아노기 또는 보레이트 화합물로 전환될 수 있고, 이는 당해 분야에 공지된 표준 과정에 따라서 다양한 5-원 헤테로아릴 화합물로 더 전환될 수 있다. 일반 화학식(7 또는 18)의 화합물 중의  $R^2$  상의 임의 치환기가 독립적으로 에스테르 작용기를 함유하면, 이것은 상응하는 카복시산, 아마이드, 히드라지드, N-아실술폰아미드 및 관련 화합물로 전환될 수 있고, 당해 분야에 공지된 일반 과정을 이용하는 것에 의해 필요에 따라서 더욱 변형될 수 있다. 일반 화학식(7) 또는 일반 화학식(18)의 화합물(식중,  $R^4$ 는 OTBDMS 기와 같은 실릴 에테르임)은 실릴 에테르의 표준 탈보호 방법을 따르는 것에 의해 상응하는 히드록실기로 전환될 수 있다.

[0652] 실시예

[0653] 다음은 화학식(a)의 반응물의 비제한적 실시예이다.

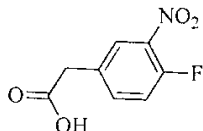
[0654] 실시예 1-a

[0655] 2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세트산



[0656]

[0657] 단계 (i): 2-(4-플루오로-3-니트로페닐) 아세트산의 합성

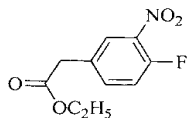


[0658]

[0659] 2-(4-플루오로페닐) 아세트산(100 g, 0.648몰)이 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(750 ml)에 현탁된 현탁액에 KNO<sub>3</sub>(65.5 g, 0.648몰)를 적가하고 또 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음으로 급랭시키고 또 여과하였다. 수득한 고체 잔류물을 건조시켜 2-(4-플루오로-3-니트로페닐) 아세트산(80 g)을 수득하였다.

[0660] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.30(bs, 1H), 8.10-8.08(d, 1H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 3.76(s, 2H); MS(ES): m/z 200(M+1).

[0661] 단계 (ii): 에틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트의 합성

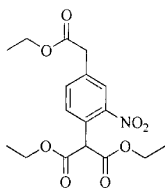


[0662]

[0663] 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세트산(80 g, 0.402몰)이 에탄올(560 ml)에 현탁된 현탁액에 SOCl<sub>2</sub>(142.3 g, 1.206몰)를 0℃에서 적가하고 또 실온에서 철야로 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 또 조 생성물을 EtOAc(500 ml)에 용해시키며, 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액(100 ml), 물(100 ml), 염수(100 ml)에 의해 순차적으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키며, 여과하고 또 농축하여 에틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트(85 g)를 수득하였다.

[0664] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01-7.99(d, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.28-7.23(m, 1H), 4.21-4.19(m, 2H), 3.67-3.58(s, 2H), 1.29-1.25(m, 3H); MS(ES): m/z 226(M-1).

[0665] 단계 (iii): 디에틸 2-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐) 말로네이트의 합성

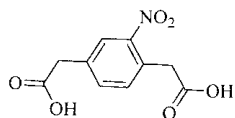


[0666]

[0667] 에틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐) 아세테이트(50 g, 0.220몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(45.6 g, 0.336몰), 디에틸 말로네이트(42.3 g, 0.264몰)가 DMF(350 ml)에 현탁된 현탁액을 60℃로 가열하고 또 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 또 조 생성물을 EtOAc(500 ml)에 용해시키며 또 물(100 ml), 염수(100 ml)에 의해 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키며, 여과하고 또 농축하여 디에틸 2-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐) 말로네이트를 수득하였다. 이 조 화합물을 정지상으로 100-200 실리카겔을 사용하고 또 용출제로서 n-헥산 중의 10% EtOAc (38 g)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0668] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.07-8.07(s, 1H), 7.70-7.67(d, 1H), 7.48-7.46(d, 1H), 5.38(s, 1H), 4.20-4.08(m, 6H), 3.88(s, 2H), 1.25-1.18(m, 9H); MS(ES): m/z 368(M+1).

[0669] 단계 (iv): 2,2'-(2-니트로-1,4-페닐렌)디아세트산의 합성

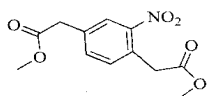


[0670]

[0671] 디에틸 2-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐) 말로네이트(38 g, 0.103몰)가 6N 수성 HCl(380 ml)에 현탁된 현탁액을 120℃에서 철야로 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(500 ml)에 용해시키고; 물(100 ml) 및 염수(100 ml)에 의해 세정하며; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고; 여과하고 또 농축하여 2,2'-(2-니트로-1,4-페닐렌)디아세트산(17 g)을 수득하였다.

[0672] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.53(bs, 1H), 8.01(s, 1H), 7.60-7.58(d, 1H), 7.49-7.47(d, 1H), 3.97(s, 2H), 3.75(s, 2H); MS(ES): m/z 262(M+23).

[0673] 단계 (v): 디메틸 2,2'-(2-니트로-1,4-페닐렌) 디아세테이트의 합성

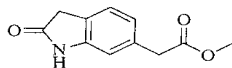


[0674]

[0675] 2,2'-(2-니트로-1,4-페닐렌)디아세트산(17 g, 0.071몰)이 0℃에서 메탄올(170 ml)에 현탁된 현탁액에 SOCl<sub>2</sub>(25 g, 1.20몰)를 적가하고 또 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 그 잔류물을 EtOAc(400 ml)에 용해시키며; 물(100 ml) 및 염수(100 ml)에 의해 세정하고; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고; 여과하고 또 농축하여 상기 표제 화합물(17.5 g)을 수득하였다.

[0676] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.06(s, 1H), 7.64-7.62(d, 1H), 7.53-7.51(d, 1H), 4.06-4.02(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.64(s, 3H), 3.61(s, 3H); MS(ES): m/z 266(M-1).

[0677] 단계 (vi): 메틸 2-(2-옥소인돌린-6-일)아세테이트의 합성

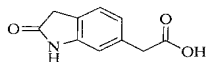


[0678]

[0679] 디에틸 디메틸 2,2'-(2-니트로-1,4-페닐렌)디아세테이트(17 g, 0.063몰)가 아세트산(170 ml)에 현탁된 현탁액에, Pd/C를 부가하고 또 수소 가스 압력을 상기 반응 혼합물에 인가하고 또 실온에서 철야로 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고; EtOAc(400 ml)에 의해 추출하며; 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액(100 ml), 물(100 ml), 염수(100 ml)에 의해 세정하며; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고; 여과하고 또 농축하여 메틸 2-(2-옥소인돌린-6-일)아세테이트(10 g)를 수득하였다.

[0680] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36(s, 1H), 7.13-7.11(d, 1H), 6.81-6.79(d, 1H), 6.72(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.60(s, 2H), 3.43(s, 2H); MS(ES): m/z 206(M+1).

[0681] 단계 (vii): 2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세트산의 합성



[0682]

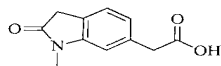
[0683] 메틸 2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세테이트(10 g, 0.048몰)가 6N 수성 HCl(180 ml)에 현탁된 현탁액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 여과하여 고체 잔류물을 얻으며, 이것을 건조시켜 2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세트산(6.5 g)을 수득하였다.

[0684] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.30(bs, 1H), 10.34(s, 1H), 7.12-7.10(d, 1H), 6.80-6.78(m, 1H), 6.73(s, 1H), 3.51(s, 2H), 3.42(s, 2H); MS(ES): m/z 192(M+1).

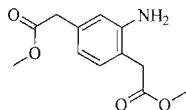
[0685] 실시예 2-a



[0686] 2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일) 아세트산



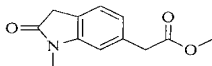
[0687]  
[0688] 단계 (i) 디메틸 2,2'-(2-아미노-1,4-페닐렌)디아세테이트의 합성



[0689]  
[0690] 실시예(1-a)의 단계 (iv)에서 수득한 디메틸 2,2'-(2-니트로-1,4-페닐렌)디아세테이트(5 g, 0.018몰)를 메탄올(50 ml)에 용해시키고 또 10% Pd-C(3 g)를 부가하였다. 그후 수소 가스를 도입하고 또 그 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 메탄올을 사용하여 세정하며 또 감압하에서 농축시켜 디메틸 2,2'-(2-아미노-1,4-페닐렌)디아세테이트(4 g)를 수득하였다.

[0691]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.88-6.86(m, 1H), 6.50-6.54(m, 1H), 6.39-6.40(m, 1H), 4.91(s, 2H), 3.60(s, 6H), 3.50(s, 4H); MS(ES): m/z 238(M+1).

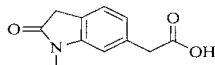
[0692] 단계 (ii) 메틸 2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세테이트의 합성



[0693]  
[0694] 물(4 ml)에 10% Pd/C(1 g) 암모늄포르메이트(10.7 g, 0.168몰)가 용해된 혼합물에 프로판올(40 ml)을 부가하고 또 그 혼합물을 1분간 교반하여 팔라듐 탄소를 활성화시켰다. 디메틸 2,2'-(2-아미노-1,4-페닐렌)디아세테이트 화합물(4 g, 0.016 몰) 및 포름알데히드(4 ml, 0.033 몰)를 상기 반응 혼합물에 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 셀라이트 층을 통하여 여과하고, 메탄올을 사용하여 세정하며, 진공에서 용매를 제거하여 잔류물을 얻으며, 이것은 에틸 아세테이트에 용해되고, 세척되며, 건조되고, 정지상으로서 230-400 실리카겔을 사용하고 또 용출제로서 n-헥산 중의 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세테이트(1.8 g)를 수득하였다.

[0695]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.26(s, 1H), 6.94-6.95(m, 1H), 6.76(s, 1H), 3.71(s, 6H), 3.50(s, 2H), 3.20(s, 3H); MS(ES): m/z 220(M+1).

[0696] 단계 (iii) 2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일) 아세트산의 합성

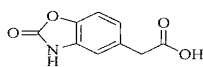


[0697]  
[0698] 메틸 2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세테이트(1.8 g, 0.008 몰)가 6N 수성 HCl(25 ml)에 현탁된 현탁액을 100 °C에서 8시간 동안 가열하였다. 그후 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 여과하여 고체를 얻으며, 이것은 잘 건조되어 2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일) 아세트산(1.2 g)을 수득한다.

[0699]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.40(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.87-6.90(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.10(s, 3H); MS(ES): m/z 206(M+1).

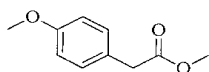
[0700] 실시예 3-a

[0701] 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트산



[0702]

[0703] 단계 (i) 메틸 2-(4-메톡시페닐)아세테이트의 합성

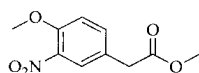


[0704]

[0705] 2-(4-메톡시페닐)아세트산(30 g, 0.180몰)이 메탄올(350 ml)에 용해된 용액에, 티오닐 클로라이드를 0℃에서 적가하고; 또 상기 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 또 포화 중탄산 나트륨으로 처리하며, 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 세척하며, 건조시키고 또 농축하여 메틸 2-(4-메톡시페닐)아세테이트(조 생성물 38 g)를 수득하였다.

[0706]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.19(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.89(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.73(s, 2H), 3.60(s, 6H); MS(ES):  $m/z$  266(M+1).

[0707] 단계 (ii) 메틸 2-(4-메톡시-3-니트로페닐) 아세테이트의 합성

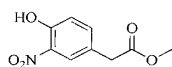


[0708]

[0709] 질산(9 ml) 및 아세트산(83 ml)의 혼합물을, 메틸 2-(4-메톡시페닐)아세테이트(33 g)가 무수 아세트산(50 ml)에 용해된 용액에 -30℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 교반하고 또 이 혼합물의 온도를 2시간에 걸쳐서 -30℃에서부터 실온으로 서서히 증가시켰다. 상기 반응 혼합물에 빙냉수를 적가하여 황색 고체를 얻으며, 이것은 여과 및 건조되어 메틸 2-(4-메톡시-3-니트로페닐) 아세테이트(42 g)를 수득하였다.

[0710]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.80(s, 2H), 7.58(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.33(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.62(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  226(M+1).

[0711] 단계 (iii) 메틸 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세테이트의 합성

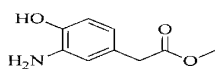


[0712]

[0713] 메틸 2-(4-메톡시-3-니트로페닐)아세테이트(42 gm, 0.186몰)가 DCM(200 ml)에 용해된 용액에 신선한 보론 트리브로마이드(27 ml, 70 g, 0.28몰)를 -70℃ 건조 얼음욕 상에서 적가하였다. 이 혼합물의 온도는 4시간에 걸쳐서 -30℃로부터 실온으로 서서히 증가시켰다. 그 후 용매를 증발시키고, 그 잔류물을 빙냉수로 세정하며 또 그렇게 하여 얻은 석출물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 이 유기층을 염수로 세정하며, 감압하에서 농축시키고 또 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세테이트(23 g)를 수득하였다.

[0714]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.88(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.46(d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.01(d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.62(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  212(M+1).

[0715] 단계 (iv) 메틸 2-(3-아미노-4-히드록시페닐) 아세테이트의 합성



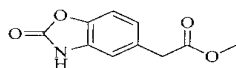
[0716]

[0717] 레이니 니켈(20 g)을, 메틸 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세테이트가 메탄올(250 ml)에 현탁된 현탁액에 실온에서 부가하고 또 그 반응 혼합물을 수소 가스 하에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통하여 여과하고, 메탄올에 의해 세정하며 또 농축하여 메틸 2-(3-아미노-4-히드록시페닐) 아세테이트(19.7 g)를 흑색 고체로 수득하였다.

[0718]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.00(bs, 1H), 6.56(d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.47(s, 1H) 6.27(d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.62(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  182(M+1).



[0719] 단계(v) 메틸 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트의 합성

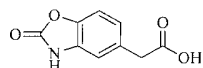


[0720]

[0721] THF 중의 메틸 2-(3-아미노-4-히드록시페닐)아세테이트(19.5 g, 0.107 몰)에, 트리포스겐(45 g, 0.15몰)을 1시간에 걸쳐 약 0℃에서 적가하였다. 그 후 용매를 증발시키고, 그 잔류물을 빙냉수로 처리하였다. 이렇게 하여 수득한 고체 석출물을 여과하고, 진공에서 건조하여 메틸 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트(10 g)를 수득하였다.

[0722]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.60(bs, 1H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.62(s, 3H); MS(ES): m/z 208(M+1).

[0723] 단계 (vi) 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트산의 합성



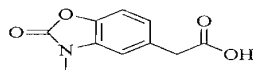
[0724]

[0725] 150 ml의 5% 수산화 나트륨을 메탄올(75 ml) 중의 메틸 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트(10 g, 0.05 몰)에 적가하고, 또 생성한 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 증발시키고 또 그 잔류물을 3N 수성 HCl로 처리하였다. 이 혼합물을 진공에서 여과하고 건조하여 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트산(7 g)을 수득하였다.

[0726]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.60(bs, 1H), 7.20(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.96(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.60(s, 2H); MS(ES): m/z 192(M+1).

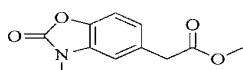
[0727] 실시예 4-a

[0728] 2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트산



[0729]

[0730] 단계 (i) 메틸 2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트의 합성

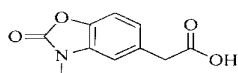


[0731]

[0732] 실시예 4-a의 단계 (v)에서 수득한, DMF(10 ml) 중의 메틸 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트(500 mg, 2.26 몰)에, 탄산칼륨(936 mg, 6.78 몰)을 실온에서 부가하고 또 그 혼합물을 10-15분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고; 여기에 메틸 아이오다이드(168 $\mu$ l, 2.71 몰)를 적가하고 또 생성한 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 이 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고 또 에틸 아세테이트에 의해 2회 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트층을 염수 및 물에 의해 각각 1회씩 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축하여 조 메틸 2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트를 수득하며, 이것은 정지상으로 230-400 메시 실리카겔을 사용하고 또 용출제로서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(311 mg)을 수득하였다.

[0733]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.26(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16(bs, 1H), 7.03-7.01(m, 1H), 4.11-4.05(q, 2H), 3.70(s, 2H), 3.32(s, 3H), 1.20-1.17(t, 3H); MS(ES): m/z 236(M+1).

[0734] 단계 (ii) 2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트산의 합성



[0735]

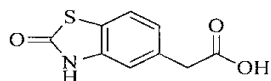
[0736] 메틸 2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세테이트(311 mg, 1.32 몰)에 6N 수성 HCl를 실온에

서 부가하고 또 그 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 의해 2회 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트층을 염수 및 물에 의해 각각 1회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켜 순수한 2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트산(200 mg)을 수득하였다.

[0737]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.50(bs, 1H), 7.23(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.10(bs, 1H), 6.99(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 3.29(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  208(M+1).

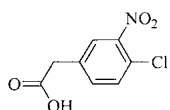
[0738] 실시예 5-a

[0739] 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트산



[0740]

[0741] 단계 (i) 2-(4-클로로-3-니트로페닐)아세트산의 합성

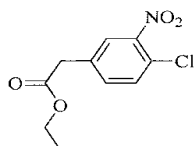


[0742]

[0743] 2-(4-클로로페닐)아세트산(30 g, 0.176몰)이  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (150 ml)에 현탁된 현탁액에  $\text{KNO}_3$ (18.7 g, 0.185몰)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하고 또 생성한 혼합물을 1.5시간 동안 교반하며 온도는  $0^\circ\text{C}$ 에서 유지시켰다. 이 반응 혼합물을 얼음으로 급랭시키고 또 여과하였다. 고체 잔류물을 건조하여 상기 표제 화합물(26 g)을 수득하였다.

[0744]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.0(s, 1H), 7.73(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.62(d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.76(s, 2H); MS(ES):  $m/z$  200(M+18).

[0745] 단계 (ii): 에틸 2-(4-클로로-3-니트로페닐)아세테이트의 합성

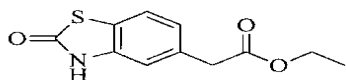


[0746]

[0747] 2-(4-클로로-3-니트로페닐)아세트산(25 g, 0.116몰)이 에탄올(125 ml)에 현탁된 현탁액에  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (25 ml)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하고 또 그 반응 혼합물을  $85^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 또 감압하에서 농축하였다. 상기 조 생성물을 EtOAc(500 ml)에 용해시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 또 농축하여 상기 표제 화합물(27 g)을 수득하였다.

[0748]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.83(s, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 4.26-4.15(m, 2H), 3.72(s, 2H), 1.27-1.23(m, 3H); MS(ES):  $m/z$  242(M-1).

[0749] 단계 (iii): 에틸 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세테이트의 합성



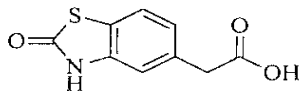
[0750]

[0751] THF(135 ml)에 에틸 2-(4-클로로-3-니트로페닐)아세테이트(27 g, 0.111), 황 분말(17.8 g, 0.555몰), 트리에틸아민(44.9 g, 0.44몰), 물(12 ml, 0.66몰)이 현탁된 현탁액을 오토클레이브에 로딩하였다; 10 kg 까지의 CO 가스 압력을 인가하고 또 그 혼합물을  $80^\circ\text{C}$ 에서 철야로 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압하에서 농축시키며, EtOAc(600 ml)에 용해시키고, 염수(100 ml)에 의해 세척하며,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 또 농축하여 조 화합물을 수득하였다. 이 조 화합물은 정지상으로 100-200 실리카겔을 사용하고 또 용출액으로서 n-헥산 중의 15% EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(10 g)을

수득하였다.

[0752]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.88(s, 1H), 11.86(s, 1H), 7.50(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 4.10-4.05(m, 2H), 3.69(s, 2H), 1.20-1.16(m, 3H); MS(ES):  $m/z$  238(M+1).

[0753] 단계 (iv): 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트산의 합성



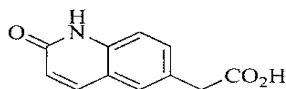
[0754]

[0755] 에틸 2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세테이트(10 g, 0.042 mol)가 메탄올(50 ml)에 현탁된 현탁액에 5% 수성 NaOH 용액(5 ml)을 부가하고 또 그 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 상기 반응 혼합물에 물(10 ml)을 부가하며 또 6N 수성 HCl을 사용하여 pH 2-3로 조정하였다; 이렇게 하여 얻은 고체 석출물을 여과하고 건조시켜 표제 화합물(8 g)을 수득하였다.

[0756]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.37(bs, 1H), 11.86(s, 1H), 7.49(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.03-7.03(m, 2H), 3.59(s, 2H); MS(ES):  $m/z$  209.9(M+1).

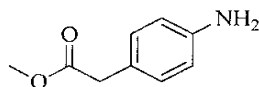
[0757] 실시예 6-a

[0758] 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트산



[0759]

[0760] 단계 (i) 메틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트의 합성

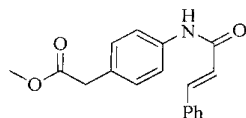


[0761]

[0762] 2-(4-아미노페닐)아세트산 (1 g, 0.0062 mol) MeOH(20 ml)에서 혼합된 혼합물에 티오닐 클로라이드(1 ml)를 0°C에서 적가하였다. 상기 반응은 12시간 동안 교반하여 온도를 서서히 0°C로부터 실온으로 증가시켰다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물에 의해 급랭시키며, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액을 사용하여 염기성화시키고 또 에틸 아세테이트를 사용하여 2-3회 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트층을 염수 및 물로 각각 2회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켜 표제 화합물(0.9 g)을 수득하였다.

[0763]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.88(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.49(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.96(s, 2H), 3.57(s, 3H), 3.43(s, 2H).

[0764] 단계 (ii) (E)-메틸 2-(4-신남아미도페닐)아세테이트의 합성

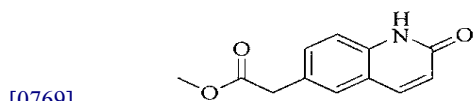


[0765]

[0766] 디클로로메탄(30 ml) 중의 메틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트(1.88 g, 0.0109 mol)에, 피리딘(1.6 ml)을 불활성 질소 분위기하에서 0°C에서 서서히 적가하였다. 이 반응 혼합물에 상기 온도에서 신나모일 클로라이드(2.7 g, 0.0163 mol)를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 디클로로메탄(60 ml)으로 희석시키고, 수성 중탄산 나트륨 용액, 염수 및 물을 사용하여 각각 1회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 상기 조 생성물을 수득하며, 이것은 다시 용출액으로 n-헥산 중의 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어 상기 표제 화합물(4.0 g)을 수득하였다.

[0767]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.19(s, 1H), 7.65-7.56(m, 5H), 7.45-7.42(m, 3H), 7.23-7.21(m, 2H), 6.85-6.81(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.61(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  296(M+1).

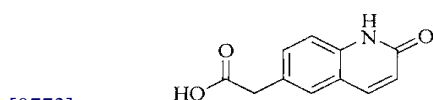
[0768] 단계 (iii) 메틸 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세테이트의 합성



[0770] 무수이고 또 새롭게 승화된  $\text{AlCl}_3$ (4.5 g, 0.0338 몰)를 불활성 질소 분위기하 실온에서 (E)-메틸 2-(4-신남아미도페닐)아세테이트(2 g, 0.0067 몰)에 부가하였다. 이 반응 혼합물을 90-100℃에서 2-3 시간 동안 가열하였다. 이 반응을 완료한 후, 이 반응 혼합물을 0℃ 빙냉수에 붓고 또 30분간 교반하였다. 고체 석출물을 얻으며, 이것을 진공에서 여과하고, 에틸 아세테이트에 의해 3-4회 세정하였다. 이 유기 층을 염수 및 물에 의해 각각 1회 세정한 다음, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 상기 표제 화합물(0.28 g)을 수득하였다.

[0771]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.67(bs, 1H), 7.85(d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.37(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.22(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.46(d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.50(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  218(M+1).

[0772] 단계 (iv) 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트산의 합성

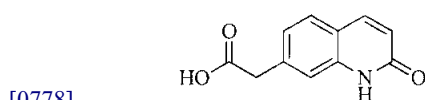


[0774] 10% 수성 수산화 나트륨 용액(10 ml)을 MeOH(10 ml) 중의 메틸 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세테이트(0.5 g, 2.46 몰)에 0℃에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 진공에서 제거하고 또 상기 반응 혼합물(수성층)을 에틸 아세테이트에 의해 2회 세정하였다. 수성층을 0℃로 냉각하고 또 3N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 고체 석출물을 수득하였다. 이 석출물을 진공에서 여과하고, 물에 의해 세정하며 또 건조시켜 순수한 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)에탄퍼옥소산 생성물(0.35 g)을 수득하였다.

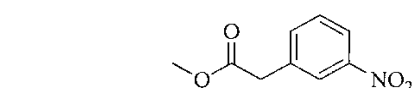
[0775]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.33(bs, 1H), 11.70(bs, 1H), 7.86(d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.38(d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.24(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.48(d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.60(s, 2H); MS(ES):  $m/z$  204(M+1).

[0776] 실시예 7-a

[0777] 2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)에탄퍼옥소산



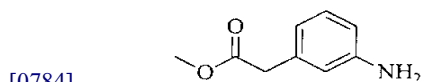
[0779] 단계 (i) 메틸 2-(3-니트로페닐)아세테이트의 합성



[0781] MeOH(20 ml) 중의 2-(3-니트로페닐)에탄퍼옥소산(1 g, 0.0055 몰)에, 티오닐 클로라이드(1 ml)를 0℃에서 서서히 적가하였다. 이 반응은 0℃-실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 휘발물질을 감압하에서 제거하고 또 그 반응 혼합물을 물에 의해 급랭시키고, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 염기성화시키며 또 에틸 아세테이트에 의해 2-3회 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트층을 염수 및 물에 의해 각각 2회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 순수한 메틸 2-(3-니트로페닐)아세테이트(0.9 g)를 수득하였다.

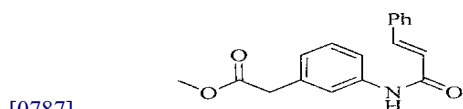
[0782]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.20(s, 1H), 8.16-8.13(m, 1H), 7.77-7.75(m, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 3.92(s, 2H), 3.65(s, 3H)

[0783] 단계 (ii) 메틸 2-(3-아미노페닐)아세테이트의 합성



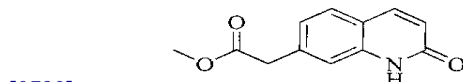
[0785] MeOH(250 ml) 중의 메틸 2-(3-니트로페닐)아세테이트(13 g, 0.0978 몰)에, 10% Pd/C(6 g)을 불활성 질소 분위기 하에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 파 장치(par apparatus)를 이용하여 1시간 동안 수소 가스 압력에 처리하였다. 반응 완료 후, 상기 반응 혼합물을 진공에서 셀라이트를 통하여 여과하고, 상기 셀라이트 층을 약간 과량의 MeOH를 사용하여 세척하며 또 상기 여액을 진공에서 농축시켜 조 메틸 2-(3-아미노페닐)아세테이트(10.5 g)를 수득하였다.

[0786] 단계 (iii) (E)-메틸 2-(3-신남아미도페닐)아세테이트의 합성



[0788] 디클로로메탄(30 ml) 중의 메틸 2-(3-아미노페닐)아세테이트(1.88 g, 0.0109 몰)에 피리딘(1.6 ml)을 불활성 질소 분위기하 0℃에서 서서히 적가하였다. 이 반응 혼합물에 동일 온도에서 신나모일 클로라이드(2.7 g, 0.0163 몰)를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 디클로로메탄(60 ml)에 의해 희석시키고, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액, 염수 및 물에 의해 각각 1회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 조 (E)-메틸 2-(3-신남아미도페닐)아세테이트 생성물을 수득하며, 이것은 다시 n-헥산 중의 40% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었다. (4.0 g)

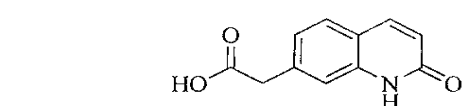
[0789] 단계 (iv) 메틸 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세테이트의 합성



[0791] (E)-메틸 2-(3-신남아미도페닐)아세테이트(2 g, 0.0067 몰)에 무수이고 새롭게 승화된  $\text{AlCl}_3$ (4.5 g, 0.0338 몰)을 불활성 질소 분위기하 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물(니트 반응)을 90-100℃에서 2-3 시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 0℃ 빙냉수에 붓고 또 30분 동안 교반하였다. 석출된 고체를 진공에서 여과하였다. 이 케이크(고체층)을 에틸 아세테이트에 의해 3-4회 세정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로부터 분리하였다. 유기층은 염수 및 물에 의해 각각 1회씩 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 순수한 메틸 2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)아세테이트를 수득하였다. (0.280 g).

[0792]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.72(bs, 1H), 7.87(d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07-7.05(m, 1H), 6.45(d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.68(s, 2H).

[0793] 단계 (v) 2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트산의 합성



[0795] MeOH(10 ml) 중의 메틸 2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)아세테이트(0.5 g, 2.46 몰)에, 10% 수성 수산화 나트륨 용액(10 ml)을 0℃에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 진공에서 제거하고 또 그 반응 혼합물(수성층)을 에틸 아세테이트에 의해 2회 세정하였다. 이 수성층을 0℃로 냉각시키고 또 3N 수성 HCl에 의해 pH 2로 산성화시켰다. 석출된 고체를 진공에서 여과하고, 물에 의해 세정하며 또 건조시켜 순수한 2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)에탄퍼옥소산(0.35 g)을 수득하

였다.

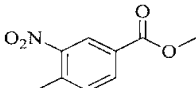
[0796]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.43(bs, 1H), 11.72(bs, 1H), 7.87(d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18(s, 1H) 7.07-7.05(m, 1H), 6.45(d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.64(s, 2H); MS(ES): m/z 204(M+1).

[0797] 실시예 8-a

[0798] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산

[0799] 

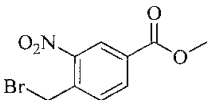
[0800] 단계 (i) 메틸 4-메틸-3-니트로벤조에이트의 합성

[0801] 

[0802] MeOH(500 ml) 중의 4-메틸-3-니트로벤조산(27 g, 0.149 몰)에 티오닐 클로라이드(33 ml, 0.447 몰)를 0℃에서 적가하였고 또 그 반응 혼합물을 0℃-실온 범위에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후 그 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물에 의해 급랭시키며, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 염기성화시키며 또 에틸 아세테이트에 의해 2-3회 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트층을 염수 및 물에 의해 각각 2회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 표제 생성물(29.7 g)을 수득하였다.

[0803]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.43(s, 1H), 8.16-8.13(m, 1H), 7.68(d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 2.60(s, 3H).

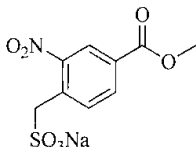
[0804] 단계 (ii) 메틸 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조에이트의 합성

[0805] 

[0806]  $\text{CCl}_4$ (450 ml) 중의 메틸 4-메틸-3-니트로벤조에이트(29.7 g, 0.152 몰)에, 벤조일 퍼옥사이드(2 g, 0.0091 몰) 및 N-브로모숙신이미드(32.5 g, 0.182 몰)를 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 90-100℃에서 15시간 동안 계속 환류시켰다. 반응 완료 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 여과하여 숙신이미드 석출물을 제거하였다. 이어 여액을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하며, 이것을 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 5% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물(23 g)을 수득하였다.

[0807]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.48(s, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 7.93-7.91(m, 1H), 4.98(s, 2H), 3.92(s, 3H).

[0808] 단계 (iii) 소듐 (4-(메톡시카보닐)-2-니트로페닐)메탄술포네이트의 합성

[0809] 

[0810] 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.3 g, 0.00087 몰)를 물(150 ml) 중의 아황산 나트륨(14.5 g, 0.113 몰) 혼합물에 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물에, MeOH(30 ml) 중의 메틸 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조에이트(24 g, 0.087 몰)를 실온에서 부가하였다. 생성한 혼합물을 90-100℃에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후, 물 및 메탄올을 진공에서 제거하였다. 잔류하는 물은 톨루엔을 사용하여 공비증류를 3-4회 처리시키고 또 그 반응 혼합물을 완전히 건조시켜 조 고체 생성물을 얻으며, 이것을 각각 아세톤, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르에 의해 각각 2회 분쇄하고, 따르고, 건조시켜 소듐 (4-(메톡시카보닐)-2-니트로페닐)메탄술포네이트(27 g)를 수득

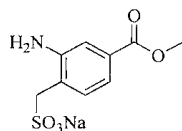


하며, 이것은 추가의 정제없이 다음 반응에 사용될 수 있다.

[0811]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.28(s, 1H), 8.14-8.12(m, 1H), 7.66(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.27(s, 2H), 3.90(s, 3H).

[0812] 단계 (iv) 소듐 (2-아미노-4-(메톡시카보닐)페닐)메탄술포네이트의 합성

[0813]

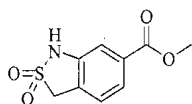


[0814] MeOH(100 ml) 중의 소듐 (4-(메톡시카보닐)-2-니트로페닐)메탄술포네이트(12 g, 0.040 몰)에 10% Pd/C(30% w/w, 3.6 g)를 불활성 질소 분위기하에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 수소 블래더(bladder)를 이용하는 것에 의해 60 psi에서 12시간 동안 수소 가스 압력에 처리하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공에서 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 상기 조 생성물을 수득하며, 이것은 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르에 의해 각각 2회 분쇄되고, 따라지며 또 건조되어 소듐 (2-아미노-4-(메톡시카보닐)페닐)메탄술포네이트를 수득하며, 이는 추가의 정제없이 다음 반응에 사용될 수 있다(9 g).

[0815]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.31(s, 1H), 7.14-7.12(m, 1H), 7.04(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.74(s, 2H).

[0816] 단계 (v) 메틸 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트 2,2-다이옥사이드의 합성

[0817]

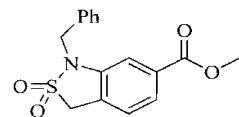


[0818]  $\text{POCl}_3$ (55 ml)를 소듐 (2-아미노-4-(메톡시카보닐)페닐) 메탄술포네이트(11 g, 0.041 몰)에 실온에서 부가하고 또 이 반응 혼합물을 140-150℃에서 2-3시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다.  $\text{POCl}_3$ 를 진공하에서 증류제거하였다. 디클로로메탄 및 디에틸 에테르를 각각 사용하는 공증류에 의해 미량의  $\text{POCl}_3$ 를 제거하였다. 이렇게 하여 수득한 상기 조 생성물은 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 디클로로메탄 중의 1% 메탄올을 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트 2,2-다이옥사이드(3 g)를 수득하였다.

[0819]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.8(s, 1H), 7.58(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.43(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 4.66(s, 2H), 3.85(s, 3H); MS(ES):  $m/z$  226(M-1).

[0820] 단계 (vi) 메틸 1-벤질-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트 2,2-다이옥사이드의 합성

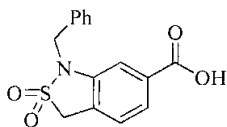
[0821]



[0822] DMF(15 ml) 중의 메틸 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트 2,2-다이옥사이드(1.8 g, 0.0079 몰)에 실온에서 탄산칼륨(2.2 g, 0.0158 몰)을 부가하고 또 10분간 교반하였다. 벤질 브로마이드(1.36 g, 0.0079 몰)를 0℃에서 부가하고 또 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 빙냉수를 상기 반응 혼합물에 부가하고 또 수성층은 에틸 아세테이트(3x100 ml)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층은 각각 염수 및 물에 의해 2회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 조 메틸 1-벤질-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트 2,2-다이옥사이드를 수득하며, 이것은 다시 석유 에테르에 의해 분쇄되어 미량의 벤질 브로마이드(1.92 g)를 제거하였다.

[0823]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.60(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.31(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 4.91(s, 2H), 4.84(s, 2H), 4.27-4.21(q, 2H), 1.26(t, 3H).

[0824] 단계 (vii) 1-벤질-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복시산 2,2-다이옥사이드의 합성

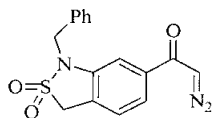


[0825]

[0826] MeOH(15 ml) 중의 메틸 1-벤질-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트-2,2-다이옥사이드(1.92 g, 0.068 몰)에, 10% 수성 수산화 나트륨 용액(15 ml)을 0℃에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 용매를 진공에서 제거하고 또 반응 혼합물(수성층)을 에틸 아세테이트에 의해 2회 세정하였다. 수성층을 0℃로 냉각시키고 또 3N 수성 HCl에 의해 pH 2로 산성화하여 고체 석출물을 수득하며, 이것은 진공에서 여과되고, 물에 의해 세정하며 또 건조되어 1-벤질-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복시산 2,2-다이옥사이드(1.2 g)를 수득하였다.

[0827]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.0(bs, 1H), 7.59(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.29(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 4.89(s, 2H), 4.83(s, 2H).

[0828] 단계 (viii) 1-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-2-디아조에탄논의 합성

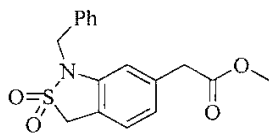


[0829]

[0830] 벤질-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복시산-2,2-다이옥사이드(0.8 g, 0.0026 몰)에  $\text{SOCl}_2$ (20 ml)를 불활성 분위기하 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 6-8 시간 동안 환류시켰다. 산을 산 클로라이드로 전환시킨 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다.  $\text{SOCl}_2$ 를 불활성 질소 분위기하의 진공에서 완전히 증류제거하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 또 디에틸 에테르(10 ml)가 불활성 분위기하 0℃에서 조 산 클로라이드에 부가하였다. 새롭게 제조된 에테르성 디아조메탄 용액(45 ml) (N-니트로소 N-메틸 우레아(1.5 g)로부터 제조) 40% 수성 KOH 용액(15 ml)을 상기 반응 혼합물에 불활성 질소 분위기하 0℃에서 서서히 부가하였다. 마지막으로, THF(10 ml)를 부가하고 또 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 계속 교반하였다. 반응 완료 후, 에테르 및 THF를 진공하의 저온에서 제거하여 상기 조 생성물을 수득하며, 이것은 다시 n-헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-2-디아조에탄논(0.7 g)을 수득하였다.

[0831]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.46-7.39(m, 5H), 7.37-7.35(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.88(s, 2H), 4.85(s, 2H).

[0832] 단계 (ix) 메틸 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트의 합성



[0833]

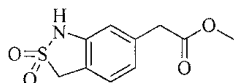
[0834] 메탄올(15 ml) 중의 1-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-2-디아조에탄논(0.8 g, 0.0024 몰)에, 트리에틸아민(3.5 ml) 중의 은 벤조에이트 용액(400 mg의 은 벤조에이트를 4 ml의 트리에틸아민에 용해시켜 제조)을 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 메탄올을 사용하여 희석시키며, 셀라이트 층을 통하여 진공에서 여과하였다. 여액을 진공하 저온에서 농축시켜 조 고체를 수득하며, 이것은 다시 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트(0.53 g)를 수득하였다.

[0835]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.45-7.43(m, 2H), 7.38-7.35(m, 2H), 7.29-7.26(m, 2H), 6.87(d, J = 8.0 Hz,



1H), 6.64(s, 1H), 4.73(s, 4H), 3.58(s, 2H), 3.53(s, 3H).

[0836] 단계 (x) 메틸 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트의 합성

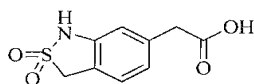


[0837]

[0838] MeOH(10 ml) 중의 메틸 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트(0.5 g, 1.51 몰)에 10% Pd/C(50% w/w, 0.25 g)를 불활성 질소 분위기하에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 70 psi에서 6-8 시간 동안 수소 가스 압력에 처리하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공에서 셀라이트를 통하여 여과하고, 또 여액을 진공에서 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트.(0.270 g)를 수득하였다.

[0839] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.48(s, 1H), 7.21(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 4.49(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.60(s, 3H).

[0840] 단계 (xi) 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산의 합성



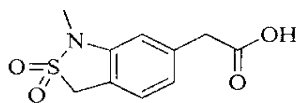
[0841]

[0842] MeOH(25 ml) 중의 메틸 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트(2.5 g, 0.011 몰)에 10% 수성 수산화 나트륨 용액(25 ml)을 0℃에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 용매를 진공에서 제거하고 또 반응 혼합물(수성층)을 에틸 아세테이트에 의해 세정하였다. 수성층을 0℃로 냉각하고, 3N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하여 고체 석출물을 수득하고 이것을 진공에서 석출하며, 물에 의해 세정하며 또 건조시켜 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산(2 g)을 수득하였다.

[0843] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>5</sub>): δ 13.10(bs, 1H), 10.80(bs, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.40(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 4.64(s, 2H).

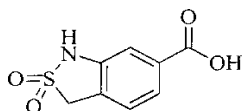
[0844] 실시예 9-a

[0845] 2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산



[0846]

[0847] 단계 (i) 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복시산 2,2-다이옥사이드의 합성



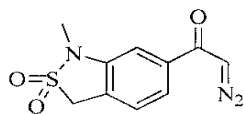
[0848]

[0849] MeOH(25 ml) 중의 메틸 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복실레이트 2,2-다이옥사이드(2.5 g, 0.011 몰)에 10% 수성 수산화 나트륨 용액(25 ml)을 0℃에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 용매를 진공에서 제거하고 또 그 반응 혼합물(수성층)을 에틸 아세테이트에 의해 2회 세정하였다. 수성층을 0℃로 냉각시키고 또 3N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 석출된 고체를 여과하고, 물에 의해 세정하며 또 건조시켜 순수한 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복시산 2,2-다이옥사이드(2 g)를 수득하였다.

[0850] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.10(bs, 1H), 10.8(bs, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.40(d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.31(s, 1H), 4.64(s, 2H).

[0851] 단계 (ii) 2-디아조-1-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)에타논의 합성

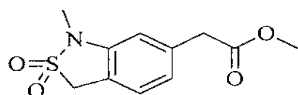


[0852]

[0853] 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-카복시산 2,2-다이옥사이드(1 g, 0.0046 몰)에  $\text{SOCl}_2$ (20 ml)를 불활성 질소 분위기하 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 6-8 시간 동안 환류시키고 또 실온으로 냉각시켰다.  $\text{SOCl}_2$ 를 불활성 질소 분위기하 진공에서 증류시켰다. 이 반응 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 또 디에틸 에테르(10 ml)를 불활성 분위기하  $0^\circ\text{C}$ 에서 상기 조 산 염화물에 부가하였다. 새롭게 제조된 에테르성 디아조메탄 용액(45 ml)(N-니트로소N-메틸 우레아(1.5 g), 40% 수성 KOH 용액(15 ml)으로부터 제조)를 상기 반응 혼합물에 불활성 질소 분위기하  $0^\circ\text{C}$ 에서 서서히 부가하였다. 마지막으로, THF(10 ml)를 부가하고 또 그 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 에테르 및 THF를 저온하 진공에서 제거하여 상기 조 생성물을 수득한 다음 n-헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-디아조-1-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)에타논을 수득하였다.(0.8 g).

[0854]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.52-7.45(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.11(s, 3H).

[0855] 단계 (iii) 메틸 2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트의 합성

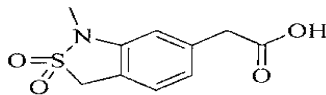


[0856]

[0857] 메탄올(15 ml) 중의 2,2-디아조-1-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)에타논(0.8 g, 0.0032 몰)에, 트리에틸아민 중의 은 벤조에이트 용액 4.6 ml(500 mg의 은 벤조에이트를 5 ml의 트리에틸아민에 용해시켜 제조)를 부가하였다. 이 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 약간 과량의 메탄올을 사용하여 회석시켰다. 고체를 짧은 패드의 셀라이트를 통하여 여과하고 또 약간 과량의 메탄올에 의해 세정하였다. 여액을 저온 진공하에서 농축시켜 조 고체를 얻은 다음, n-헥산 중의 25% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트(0.60 g)를 수득하였다.

[0858]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.26(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.85(s, 1H), 4.62(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.01(s, 3H).

[0859] 단계 (iv) 2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산의 합성



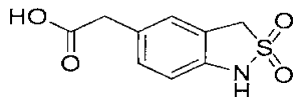
[0860]

[0861] 메틸 2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세테이트(0.42 g, 0.0016 몰)가 MeOH(15 ml)에 용해된 용액에 10% 수성 수산화 나트륨 용액(15 ml)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 진공에서 용매를 제거하고, 그 잔류물을 물에 용해시키고 또 에틸 아세테이트에 의해 2회 추출하였다. 이 수성층을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각하고 또 3N 수성 HCl를 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 석출된 고체를 여과하고 또 물에 의해 세정하며 또 건조시켜 순수한 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산(0.27 g)을 수득하였다.

[0862]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.37(bs, 1H), 7.25(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.89(m, 1H), 6.83(s, 1H), 4.61(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.01(s, 3H).

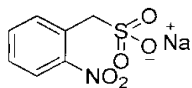
[0863] 실시예 10-a

[0864] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세트산



[0865]

[0866] 단계 (i) 소듐 (2-니트로페닐)메탄술포네이트의 합성

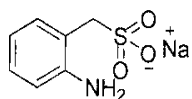


[0867]

[0868]  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (25.6 g, 1.30 당량), TBAI (600 mg, 1.62 mmol, 0.01 당량), 1-(브로모메틸)-2-니트로벤젠 (33.8 g, 1.00 당량) 및 물 (250 mL)의 혼합물을 오일욕 중, 90℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 아세톤, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르에 의해 각각 1회씩 세정하였다. 고체를 감압하 오븐에서 건조시켜 34 g(90%)의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다.

[0869]

단계 (ii) 소듐 (2-아미노페닐)메탄술포네이트의 합성



[0870]

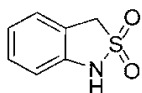
[0871] 불활성 질소 분위기 중, 소듐 (2-니트로페닐)메탄술포네이트 (3 g, 12.54 mmol, 1.00 당량)가 메탄올 (50 mL)에 용해된 용액을 팔라듐 탄소 수소 (0.5 g)에 의해 처리하였다. 이 반응 혼합물을 수소 분위기하 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하며, 진공에서 농축시켜 2 g(76%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[0872]

LC-MS: (ES, m/z): 188(M+1)

[0873]

단계 (iii) 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-다이옥사이드의 합성

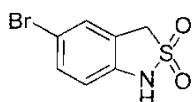


[0874]

[0875] 소듐 (2-아미노페닐)메탄술포네이트 (5.2 g, 24.86 mmol, 1.00 당량)가  $\text{POCl}_3$  (148.2 g)에 용해된 용액을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시키고, 2N 수산화 나트륨의 부가로 급랭시키며 또 생성한 염기성 용액을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 그 수성층을 모았다. 상기 용액의 pH는 2N HCl에 의해 2로 조절하였다. 고체를 여과하고, 감압하의 오븐에서 건조시켜 1.5 g(36%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[0876]

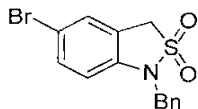
단계 (iv) 5-브로모-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-다이옥사이드의 합성



[0877]

[0878] 1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-다이옥사이드 (1.7 g, 10.05 mmol, 1.00 당량)가 아세트산 (15 mL)에 용해된 용액을  $\text{Br}_2$  (1.69 g, 10.56 mmol, 1.05 당량)가 아세트산 (1 mL)에 용해된 용액에 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시킨 다음 실리카겔을 정지상으로 사용하고 또 에틸 아세테이트/헥산 (1:10)을 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물 1.6 g(64%)을 담황색 고체로 수득하였다.

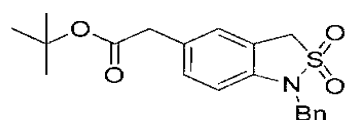
[0879] 단계 (v) 1-벤질-5-브로모-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-2,2-다이옥사이드의 합성



[0880]

[0881] 5-브로모-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸 2,2-다이옥사이드(1.5 g, 6.05 mmol, 1.00 당량) 및 탄산칼륨(1.67 g, 12.08 mmol, 2.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(15 mL)에 현탁된 현탁액에 BnBr(1.08 g, 6.31 mmol, 1.05 당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 물에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 상기 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물은 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 1.6 g(78%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

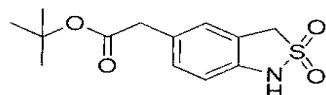
[0882] 단계 (vi) tert-부틸 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세테이트의 합성



[0883]

[0884] 불활성 질소 분위기 중, 1-벤질-5-브로모-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-2,2-다이옥사이드(600 mg, 1.77 mmol, 1.00 당량), X-Phos(170 mg, 0.36 mmol, 0.20 당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(160 mg, 0.17 mmol, 0.10 당량) 및 tert-부틸 2-(브로모징크이오(bromozincio))아세테이트(1.62 g, 6.22 mmol, 3.50 당량)가 테트라히드로푸란(40 mL)에 용해된 용액을 72℃에서 16시간 동안 교반하였다. 40 mL의 물 부가에 의해 반응을 급랭시키고, 여과하며, 3x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하며, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:20)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.37 g(56%)이 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

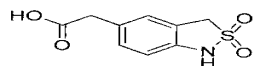
[0885] 단계 (vii) tert-부틸 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세테이트의 합성



[0886]

[0887] 불활성 질소 분위기 중, tert-부틸 2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세테이트(370 mg, 0.99 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(20 mL)에 용해된 용액에 팔라듐 탄소(50 mg)를 부가하였다. 이 반응을 수소 분위기 하 25℃에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 여과하며, 진공에서 농축시켜 상기 표제 화합물(360 mg)을 황색 오일로 수득하였다.

[0888] 단계 (viii) 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세트산의 합성

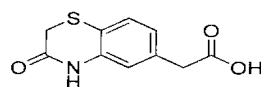


[0889]

[0890] tert-부틸 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세테이트(360 mg, 1.27 mmol, 1.00 당량) 및 트리플루오로아세트산(5 mL)이 디클로로메탄(5 mL)에 용해된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 물에 용해시켰다. 이어 상기 용액을 동결건조시켜 0.29 g의 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

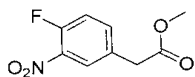
[0891] 실시예 11-a

[0892] 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산



[0893]

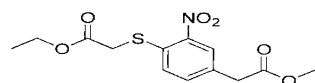
[0894] 단계 (i) 메틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트의 합성



[0895]

[0896] 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세트산(90 g, 452.26 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(400 mL) 및 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(10 mL)에 용해된 용액을 오일욕 중에서 4시간 동안 환류시켰다. 이어 1200 mL의 빙냉수 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x500 mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2x400 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 메틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트(90 g)를 갈색 오일로 수득하였다.

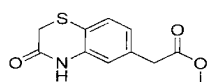
[0897] 단계 (ii) 에틸 2-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐)티오)아세테이트의 합성



[0898]

[0899] 메틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트(90 g, 422.54 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(400 mL), 트리에틸아민(85 g, 841.58 mmol, 2.01 당량) 및 에틸 2-머캅토아세테이트(65 g, 541.67 mmol, 1.28 당량)에 용해된 용액을 15℃에서 12-16시간 동안 교반하고 또 진공에서 농축시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이에 의해 80 g(조 생성물)의 메틸 2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸티오)-3-니트로페닐)아세테이트를 황색 고체로 수득하였다.

[0900] 단계 (iii) 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트의 합성

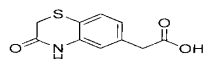


[0901]

[0902] 메틸 2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸티오)-3-니트로페닐)아세테이트(5 g, 15.97 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(100 mL) 및 Zn(5 g, 76.92 mmol, 4.82 당량), 아세트산(5 mL)에 용해된 용액을 오일욕 중 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 고체를 여과하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시키고, 400 mL의 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 2x200 mL의 염수에 의해 세정하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정에 의해 정제하여 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트(2.8 g)를 백색 고체로 수득하였다.

[0903] MS(ESI) m/z: 238(M+1).

[0904] 단계 (iv) 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산의 합성



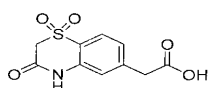
[0905]

[0906] 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트(7.8 g, 32.91 mmol, 1.00 당량)가 메탄올:물(3:1)(160 mL) 및 LiOH·H<sub>2</sub>O(7 g, 166.67 mmol, 5.06 당량)에 용해된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 100 mL의 물에 의해 세정하였다. 이 용액의 pH 값을 2N HCl에 의해 3-4로 조정하여 고체 석출물을 여과에 의해 수득하였다. 상기 조 생성물을 메탄올로부터 재결정화에 의해 정제하였다. 이로써 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(7 g)을 백색 고체로 수득하였다.

[0907] MS(ESI) m/z : 224(M+1).

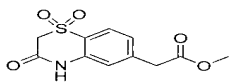
[0908] 실시예 12-a

[0909] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산



[0910]

[0911] 단계 (i) 메틸 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트의 합성

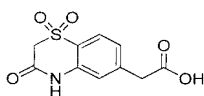


[0912]

[0913] 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트(5 g, 21.10 mmol, 1.00 당량)가 디클로로메탄(120 mL) 및 m-CPBA(11 g, 63.95 mmol, 3.03 당량)에 용해된 용액을 25℃에서 20시간 동안 교반하고, 300 mL의 디클로로메탄에 의해 희석시키고, 2x250 mL의 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 의해 세정하였다. 이 수성상을 2x150 mL의 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물은 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트: 석유 에테르(1:3)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.5 g의 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 1,1-다이옥사이드-6-일)아세테이트를 백색 고체로 수득하였다.

[0914] MS(ESI) m/z : 270(M+1).

[0915] 단계 (ii) 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산의 합성



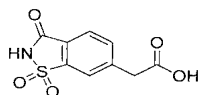
[0916]

[0917] 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 1,1-다이옥사이드-6-일)아세테이트(6.5 g, 24.16 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란:MeOH:H<sub>2</sub>O(4:1:1)(120 mL) 및 LiOH·H<sub>2</sub>O(5 g, 119.05 mmol, 4.93 당량)에 용해된 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 150 mL의 빙냉수 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 상기 용액의 pH는 2N HCl에 의해 3-4로 조정하였다. 상기 용액을 여과하여 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진 1,1-다이옥사이드-6-일)아세트산(5.5 g)을 백색 고체로 수득하였다.

[0918] MS(ESI) m/z : 256(M+1).

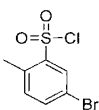
[0919] 실시예 13-a

[0920] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)아세트산



[0921]

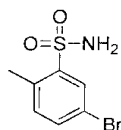
[0922] 단계 (i) 5-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드의 합성



[0923]

[0924] 1-브로모-4-메틸벤젠(40 g, 233.92 mmol, 1.00 당량)에 술푸로클로리딕산(53.8 g)을 약 30℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 60℃에서 3시간 동안 교반한 다음 300 g의 빙냉수에 부었다. 생성한 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이에 의해 5-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드(30 g)를 담황색 오일로 수득하였다.

[0925] 단계 (ii) 5-브로모-2-메틸벤젠술포나미드의 합성

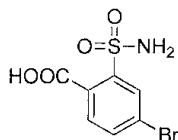


[0926]

[0927] 5-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드(14 g, 51.85 mmol, 1.00 당량)가 디옥산(300 mL) 및 NH<sub>4</sub>OH(600 mL)에 용해된 용액을 0-10℃에서 철야로 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켜 5-브로모-2-메틸벤젠술포나미드(9g)를 백색 고체로 수득하였다.



[0928] 단계 (iii) 4-브로모-2-술포모일 벤조산의 합성

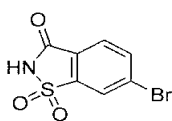


[0929]

[0930] 5-브로모-2-메틸벤젠술포나미드(9 g, 36.00 mmol, 1.00 당량) 및  $\text{KMnO}_4$ (29 g, 183.54 mmol, 4.98 당량)가 수산화 나트륨(10%)(60 mL)에 용해된 용액을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다.  $\text{NaHSO}_3$ (5 g)의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 이 고체를 여과하였다. 여액의 pH 값을 2로 조정하여 생성물 4-브로모-2-술포모일벤조산(10g)의 석출을 백색 고체로 수득하였다.

[0931] LC-MS(Es, m/z): 278, 280(M-1)<sup>-</sup>

[0932] 단계 (iv) 6-브로모벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온-1,1-다이옥사이드의 합성

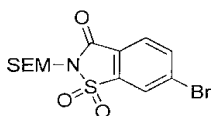


[0933]

[0934] 4-브로모-2-술포모일벤조산(4 g, 14.29 mmol, 1.00 당량)이 폴리인산(200 mL)에 용해된 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 빙냉수(100 mL) 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 이에 의해 6-브로모벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온, 1-옥사이드(3.5 g)를 백색 고체로 수득하였다.

[0935]

단계 (v) 6-브로모-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드의 합성

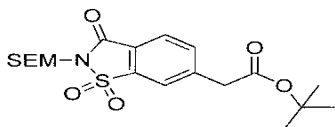


[0936]

[0937] 불활성 질소 분위기 중, 6-브로모벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드(1 g, 3.83 mmol, 1.00 당량)가 THF(10 mL)에 용해된 용액에 수소화나트륨 (310 mg, 12.92 mmol, 1.54 당량)을 0℃에서 부가하였다. 30분 후, SEM-Cl(890 mg, 7.63 mmol, 1.50 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 20-35℃에서 철야로 교반하였다. 10 mL의 물 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 3x30 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(0.8 g)을 백색 고체로 수득하였다.

[0938]

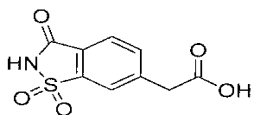
단계 (vi) tert-부틸 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)아세테이트의 합성



[0939]

[0940] 불활성 질소 분위기 중, 6-브로모-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-다이옥사이드(500 mg, 1.28 mmol, 1.00 당량), (2-tert-부톡시-2-옥소에틸)아연(II) 브로마이드(1180 mg, 4.54 mmol, 2.56 당량),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0.04 mmol, 0.23 당량) 및 Q-Phos(28 mg, 0.04 mmol, 0.40 당량)가 THF(10 mL)에 용해된 용액을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:15)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(200 mg)을 담황색 고체로 수득하였다.

[0941] 단계 (vii) 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)아세트산의 합성



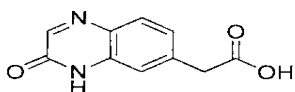
[0942]

[0943] tert-부틸 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)아세테이트(500 mg, 1.17 mmol, 1.00 당량)가 디클로로메탄(8 mL) 및 CF<sub>3</sub>COOH(800 mg, 7.02 mmol, 5.99 당량)에 용해된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻으며, 이것은 Prep-HPLC에 의해 더 정제되어 표제 화합물(170 mg)을 백색 고체로 수득하였다.

[0944] LC-MS(ES, m/z): 240(M-1)<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-NMR:(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 7.961-7.989(m, 2H), 7.830-7.890(m, 1H), 3.929(s, 2H).

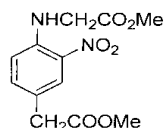
[0945] 실시예 14-a

[0946] 2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트산



[0947]

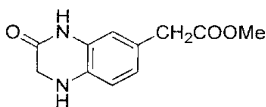
[0948] 단계 (i) 메틸 2-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐)아미노)아세테이트의 합성



[0949]

[0950] 메틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)아세테이트(6 g, 28.15 mmol, 1.00 당량), NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me HCl(3.9 g, 30.95 mmol, 1.10 당량) 및 i-Pr<sub>2</sub>NEt(10.8 g, 83.72 mmol, 3.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(100 mL)에 용해된 용액을 30℃에서 철야로 교반하였다. 50 mL의 물 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 6x100 mL의 염수에 의해 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 인가하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)에 의해 용출시켰다. 이에 의해 4 g의 메틸 2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐아미노)아세테이트를 황색 고체로 수득하였다.

[0951] 단계 (ii) 메틸 2-(3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀸옥살린-6-일)아세테이트의 합성

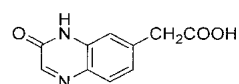


[0952]

[0953] 불활성 질소 분위기 중, 메틸 2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페닐아미노)아세테이트(2 g, 7.09 mmol, 1.00 당량), 10% 팔라듐 탄소(1 g) 및 HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>(6.7 g, 106.35 mmol, 15.00 당량)가 에탄올(60 mL)에 현탁된 현탁액을 실온에서 철야로 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여액을 진공하에서 농축하였다. 그 잔류물을 EtOAc(100 mL)에 용해시키고, 물에 의해 세정하며, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 진공하에서 농축시켰다. 그에 의해 1.5 g의 메틸 2-(3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀸옥살린-6-일)-아세테이트를 백색 고체로 수득하였다.

[0954] MS(ESI): m/z : 221(M+1).

[0955] 단계 (iii) 2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트산의 합성



[0956]

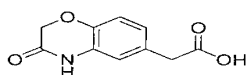


[0957] 2-(3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)아세트산(600 mg, 2.91 mmol, 1.00 당량)이 8% 수산화 나트륨(7.50 g, 5.00 당량) 용액에 용해된 용액에 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(6.78 g, 2.00 당량)를 부가하고 또 생성한 용액을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이 뜨거운 용액에 천천히 아세트산을 부가하여 pH 3-4로 만들었다. 생성한 용액을 실온으로 냉각시키고 또 석출된 생성물을 여과에 의해 수집하며 또 물에 의해 세정하였다. 생성물을 감압하의 오븐에서 건조시켰다. 이로써 510 mg의 2-(3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)아세트산을 황색 고체로 수득하였다.

[0958] MS(ES, m/z): 205(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 12.439(br, 1H), 8.148(s, 1H), 7.717-7.746(d, 1H, J=8.7Hz), 7.207-7.224(m, 2H), 3.710(s, 2H).

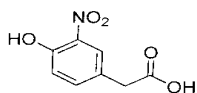
[0959] 실시예 15-a

[0960] 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트산



[0961]

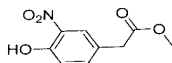
[0962] 단계 (i) 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세트산의 합성



[0963]

[0964] 250-mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에, 2-(4-히드록시페닐)아세트산(30 g, 197.37 mmol, 1.00 당량)이 아세트산(100 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. HNO<sub>3</sub>(65%)(19 g, 301.59 mmol, 1.53 당량)이 아세트산(25 mL)에 용해된 용액을 교반하면서 서서히 적가하면서 온도는 10℃를 초과하지 않게 하였다. 생성한 용액을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 또 3x50 mL의 물에 의해 세정하였다. 이로써 20 g의 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세트산을 황색 고체로 수득하였다.

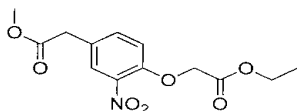
[0965] 단계 (ii) 메틸 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세테이트의 합성



[0966]

[0967] 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세트산(10 g, 50.76 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 티오닐 클로라이드(12 g, 100.84 mmol, 1.99 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2 mL의 물 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 10 g의 메틸 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세테이트를 황색 고체로 수득하였다.

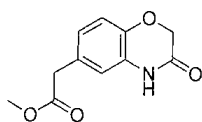
[0968] 단계 (iii) 에틸 2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-니트로페녹시)아세테이트의 합성



[0969]

[0970] 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-(4-히드록시-3-니트로페닐)아세테이트(5 g, 23.70 mmol, 1.00 당량) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15.45 g, 47.39 mmol, 2.00 당량)이 테트라히드로푸란(100 mL)에 현탁된 현탁액을 장입하였다. 이어 에틸 2-브로모아세테이트(4.75 g, 28.44 mmol, 1.20 당량)가 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해된 용액을 실온에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 50 mL의 물에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 3 g의 메틸 2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-니트로페닐)아세테이트를 담황색 고체로 수득하였다.

[0971] 단계 (iv) 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세테이트의 합성



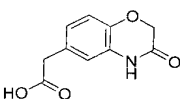
[0972]

[0973]

250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-(4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)-3-니트로페닐)아세테이트(3 g, 10.10 mmol, 1.00 당량)가 HOAc(30 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 철(1.7 g, 30.36 mmol, 3.01 당량)을 몇 회 추가하였다. 생성한 용액을 환류하에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 반응을 50 mL의 물에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 3x30 mL의 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 1.5 g의 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세테이트를 황색 고체로 수득하였다.

[0974]

단계 (v) 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트산의 합성



[0975]

[0976]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세테이트(2 g, 9.05 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 수산화 나트륨(720 mg, 18.00 mmol, 1.99 당량)이 물(20 mL)에 용해된 용액을 추가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 30 mL의 H<sub>2</sub>O에 의해 희석시켰다. 생성한 용액의 pH 값은 2-3으로 조정하고 다음 5x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)에 의해 용출시켰다. 이로써 1 g의 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트산을 황색 고체로 수득하였다.

[0977]

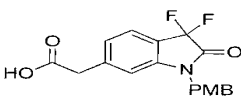
LC-MS(ES<sup>-</sup>, m/z): 206(M-1)<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 12.290(br, 1H), 10.707(s, 1H), 6.793-6.910(m, 3H), 4.559(s, 2H), 3.490(s, 2H).

[0978]

실시예 16-a

[0979]

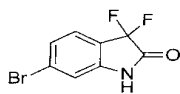
2-(3,3-디플루오로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소인돌린-6-일)아세트산



[0980]

[0981]

단계 (i) 6-브로모-3,3-디플루오로인돌린-2-온의 합성



[0982]

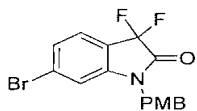
[0983]

불활성 질소 분위기에 의해 세정하고 유지시킨 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 6-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-2,3-디온(2.5 g, 11.06 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 DAST(6.26 g, 38.84 mmol, 3.51 당량)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성한 용액은 150 mL의 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 의해 급랭시켰다. 생성한 수성 용액은 3x150 mL의 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼에 적용하고 또 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50:1-25:1에 의해 용출하여 1.95 g(71%)의 6-브로모-3,3-디플루오로-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온을 황색 고체로 수득하였다.

[0984]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.91(s, 1H), 7.43-7.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.32(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.13(s, 1H).

[0985] 단계 (ii) 6-브로모-3,3-디플루오로-1-(4-메톡시벤질)인돌린-2-온의 합성

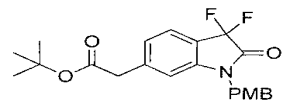


[0986]

[0987] 6-브로모-3,3-디플루오로-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온(1.36 g, 5.48 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)에 용해된 용액에 탄산칼륨(2.28 g, 16.50 mmol, 3.01 당량)을 추가하였다. 이어 1-(브로모메틸)-4-메톡시벤젠(1.328 g, 6.60 mmol, 1.20 당량)을 실온에서 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물은 50 mL의 H<sub>2</sub>O에 의해 급랭시켰다. 얻어진 수성 용액은 2x80 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모았다. 생성한 유기층을 3x100 mL의 염수에 의해 세정하고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50-1:20)를 사용하여 용출시켰다. 이에 의해 1.7 g(84%)의 6-브로모-3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온을 백색 고체로 수득하였다.

[0988] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.70-7.67(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45-7.42(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.28(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.95-6.92(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.73(s, 1H).

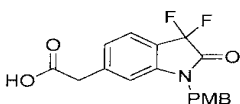
[0989] 단계 (iii) tert-부틸 2-(3,3-디플루오로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소인돌린-6-일)아세테이트의 합성



[0990]

[0991] 6-브로모-3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온(700 mg, 1.90 mmol, 1.00 당량)이 탈기된 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해된 용액에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(262 mg, 0.29 mmol, 0.15 당량), X-Phos(242 mg, 0.51 mmol, 0.27 당량)를 추가하였다. 이어, (2-tert-부톡시-2-옥소에틸)zinc(II) 브로마이드(1.48 g, 5.68 mmol, 2.99 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 질소 분위기하 70℃에서 철야로 교반하고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/20)에 의해 용출시켰다. 이로써 400 mg(52%)의 tert-부틸 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]아세테이트를 백색을 띄는 고체로 수득하였다.

[0992] 단계 (iv) 2-(3,3-디플루오로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소인돌린-6-일)아세트산의 합성



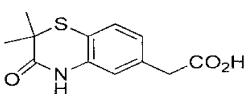
[0993]

[0994] tert-부틸 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]아세테이트(380 mg, 0.94 mmol, 1.00 당량)가 디클로로메탄(20 mL)에 용해된 용액에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 추가하였다. 생성한 용액을 35℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이 잔류물을 헥산/에테르(5/1)에 의해 분쇄시켰다. 이로써 300 mg(조 생성물) 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]아세트산을 진한 회색 고체로 수득하였다.

[0995] MS(ES, m/z): 348(M+1).

[0996] 실시예 17-a

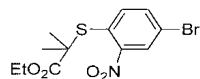
[0997] 2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산



[0998]

[0999] 단계 (i) 에틸 2-((4-브로모-2-니트로페닐)티오)-2-메틸프로파노에이트의 합성

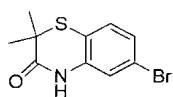
[1000]



[1001] 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠(3.7 g, 16.82 mmol, 1.00 당량)이 DMF(50 mL)에 용해된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.8 g, 41.97 mmol, 2.50 당량)를 부가한 다음, 에틸 2-메틸-2-술파닐프로파노에이트(3.5 g, 23.61 mmol, 1.40 당량)를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 용액을 200mL의 EA에 의해 희석시키고 또 여과하며 또 5x20mL의 염수에 의해 세정하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 석유 에테르: EtOAc 100:1 내지 20:1를 사용하여 플래쉬크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 4 g(68%)의 에틸 2-[(4-브로모-2-니트로페닐)술파닐]-2-메틸프로파노에이트를 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 1.23-1.32(m, 6H), 1.52-2.0(m, 10H), 4.1-4.21(m, 3H), 7.42(d, J=12 Hz, 1H), 7.62(d, J=12 Hz, 1H), 8.00(s, 1H).

[1002] 단계 (ii) 6-브로모-2,2-디메틸-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온의 합성

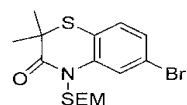
[1003]



[1004] 에틸 3-(4-브로모-2-니트로페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(4 g, 12.11 mmol, 1.00 당량)가 아세트산(50 mL)에 용해된 용액을 Fe 분말(6.4 g, 114.29 mmol, 9.43 당량)에 소량씩 부가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 200mL의 EtOAc에 의해 희석시키고 또 여과하였다. 유기층을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 석유 에테르: 에틸 아세테이트(20:1)를 사용하여 플래쉬 컬럼에 의해 정제하였다. 이로써 2.1 g(64%)의 6-브로모-2,2-디메틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-3-온을 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 1.51(s, 6H), 7.05(s, 1H), 7.13-7.19(m, 2H), 8.64(s, 1H).

[1005] 단계 (iii) 6-브로모-2,2-디메틸-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온의 합성

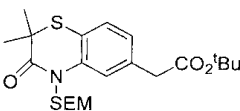
[1006]



[1007] 6-브로모-2,2-디메틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-3-온(2.6 g, 9.55 mmol, 1.00 당량)이 THF(30 mL)에 용해된 용액을 NaH(573 mg, 23.88 mmol, 2.50 당량)에 부가하였다. 30분 후, SEMCl(3.2 g, 19.16 mmol, 2.01 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 10mL의 H<sub>2</sub>O에 의해 반응을 급랭시켰다. 그 혼합물을 3x20mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 농축시켰다. 그 잔류물을 석유: 에틸 아세테이트 =100:1에 의해 실리카 컬럼에 의해 정제하였다. 이로써 3.8 g(99%)의 6-브로모-2,2-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-3-온을 오일로서 수득하였다.

[1008] 단계 (iv) tert-부틸 2-(2,2-디메틸-3-옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트의 합성

[1009]

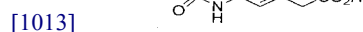


[1010] 6-브로모-2,2-디메틸-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-3-온(800 mg, 1.99 mmol, 1.00 당량), tert-부틸 2-(브로모징크이오)아세테이트(2.08 g, 7.99 mmol, 4.02 당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(274 mg, 0.30 mmol, 0.15 당량), X-Phos(286 mg, 0.60 mmol, 0.30 당량)가 THF(40 mL)에 용해된 용액을 70℃에서 철야로 교반하였다. 이 혼합물을 100mL의 EtOAc에 의해 희석시키고 또 여과하였다. 유기층을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 PE:EA(20:1)을 사용하는 실리카 컬럼에 의해 정제하였다. 이에 의해 880 mg의 tert-부틸 2-(2,2-디메틸-3-옥소-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)아세테이트를 황

색 오일로 수득하였다.

[1011]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  0.95(t, J=7.8Hz, 2H), 1.46(s, 15H), 3.54(s, 2H), 3.66(t, J=7.8Hz, 2H), 5.38(s, 2H), 6.98(d, J=6.9Hz, 1H), 7.25(d, J=8.1Hz, 1H), 7.43(s, 1H).

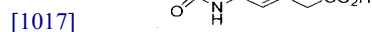
[1012] 단계 (v) 2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산의 합성



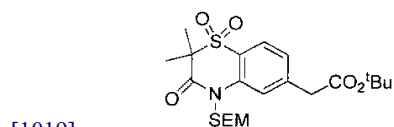
[1014] tert-부틸 2-(2,2-디메틸-3-옥소-4-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)아세테이트(200 mg, 0.46 mmol, 1.00 당량)가 DCM(4mL)에 용해된 용액을 0℃에서 TFA(2 mL)에 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 농축시켰다. 그 잔류물을 PE 및 Et<sub>2</sub>O에 의해 세정하였다. 이로써 108 mg(94%)의 2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)아세트산을 황색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 252(M+1).

[1015] 실시예 18-a

[1016] 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산

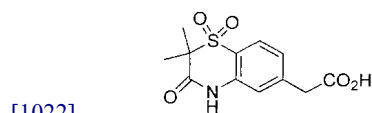


[1018] 단계 (i) tert-부틸 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트의 합성



[1020] tert-부틸 2-(2,2-디메틸-3-옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트(200 mg, 0.46 mmol, 1.00 당량)가 CH<sub>3</sub>CN(2 mL) 및 DCM(2 mL)에 용해된 용액을 RuCl<sub>3</sub>(0.58 mg)에 부가하였다. 이어 NaIO<sub>4</sub>(289 mg, 1.35 mmol, 2.96 당량)가 H<sub>2</sub>O(4 mL)에 용해된 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 혼합물을 3x10 mL의 EtOAc에 의해 추출하였다. 유기층을 3\*5 mL의 염수에 의해 세정하고 또 농축하였다. 그 잔류물을 PE:EtOAc=10:1을 사용한 Prep-TLC에 의해 정제하였다. 이로써 150 mg(70%)의 tert-부틸 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다.

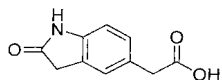
[1021] 단계 (ii) 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산의 합성



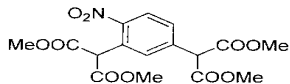
[1023] tert-부틸 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세테이트(150 mg, 0.32 mmol, 1.00 당량)가 DCM(5 mL)에 용해된 용액을 TFA(2 mL)에 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시켰다. 그 잔류물을 PE에 의해 분쇄하였다. 생성한 고체를 여과에 의해 수집하고 또 진공하에서 건조시켰다. 이로써 100 mg의 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산을 황색 고체로 수득하였다.

[1024] 실시예 19-a

[1025] 2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트산

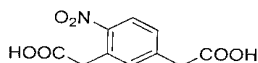


[1026] 단계 (i) 테트라메틸 2,2'-(4-니트로-1,3-페닐렌)디말로네이트의 합성



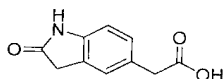
[1028] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 수소화 나트륨(18.88 g, 786.67 mmol, 5.50 당량)이 DMSO(300 mL)에 용해된 용액을 0℃에서 장입하였다. 이어 1,3-디메틸 프로판디오에이트(61.36 g, 464.45 mmol, 3.25 당량)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 0℃에서 5분간 교반한 후, 여기에 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(22.756 g, 143.04 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 100℃에서 철야로 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x300mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기 층을 염수에 의해 세정하고(1x200mL), 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:2)를 사용하여 용출시켰다. 이로써 20 g(36%)의 1,3-디메틸 2-[3-(1,3-디메톡시-1,3-디옥소프로판-2-일)-4-니트로페닐]프로판디오에이트를 담황색 고체로 수득하였다.

[1030] 단계 (ii) 2,2'-(4-니트로-1,3-페닐렌)디아세트산의 합성



[1031] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1,3-디메틸 2-[3-(1,3-디메톡시-1,3-디옥소프로판-2-일)-4-니트로페닐]프로판디오에이트(20 g, 52.18 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(40 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 수산화 나트륨(8.355 g, 208.89 mmol, 4.00 당량)이 물(20 mL)에 용해된 용액을 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 오일욕중 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액의 pH 값은 수성 염산을 사용하여 1로 조정하였다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x100mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 염수(1x100mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(0:1-1:5)에 의해 용출시켰다. 이로써 1.3 g(10%)의 2,2'-(4-니트로-1,3-페닐렌)디아세트산을 수득하였다.

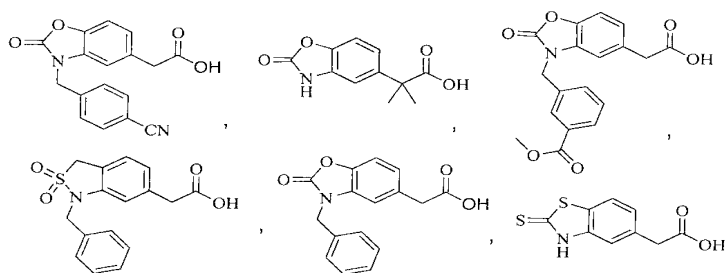
[1033] 단계 (iii) 2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트산의 합성



[1034] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,2'-(4-니트로-1,3-페닐렌)디아세트산(1.2 g, 5.02 mmol, 1.00 당량)이 아세트산(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 철(1.1238 g, 20.12 mmol, 4.00 당량)을 조금씩 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 0.56 g(58%)의 2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트산을 수득하였다.

[1036] 상기에 기재된 과정 또는 당해 분야에 공지된 과정과 실질적으로 유사하게 제조될 수 있는 화학식(a)의 산 중간체의 다른 예는 다음을 포함한다:

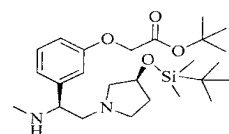




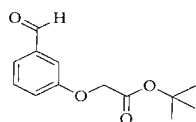
다음은 반응물 b의 비제한적 예이다:

### 실시예 1-b

**tert-부틸 2-(3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노) 에틸)페녹시)아세트 테이트**



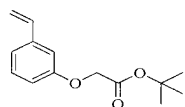
단계 (i): tert-부틸 2-(3-포밀페녹시)아세테이트의 합성



3-히드록시벤즈알데히드(20.0 g, 0.163 몰), tert-부틸 브로모아세테이트(26 ml, 0.18 몰) 및 탄산칼륨(57 g, 0.4 몰)이 DMF(270 ml)에서 혼합된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, DMF를 진공에서 제거하였다; 물을 반응 혼합물에 부가하고 또 에틸 아세테이트(2x500 ml)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 염수 용액에 의해 세정하고 또 모아진 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 그 잔류물을 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(26.1 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.98(s, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.38(m, 1H), 4.76(s, 2H), 1.43(s, 9H).

단계 (ii): tert-부틸 2-(3-비닐페녹시)아세테이트의 합성

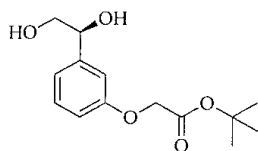


NaH(26 g, 0.11 몰)가 THF(300 ml)에 0℃에서 현탁된 현탁액에 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(45 g, 0.12몰)를 소량씩 부가하고 또 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 2-(3-포밀페녹시)아세트나이트릴(43 g, 0.12 몰)이 THF(100 ml)에 용해된 용액을 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후 이 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 부은 다음 에틸 아세테이트(500 ml)에 의해 분배시켰다; 모아진 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻는다. 그 잔류물을 실리카겔 230-400을 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(12 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.32-7.27(m, 1H), 7.25-7.0(m, 2H), 6.82-6.65(m, 2H), 5.82(d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.23(d, J = 19.6 Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 1.42(s, 9H).



[1050] 단계 (iii): (S)-tert-부틸 2-(3-(1,2-디히드록시에틸)페녹시)아세테이트의 합성

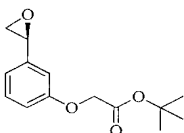


[1051]

[1052] 0℃에서, tert-부틸 알코올(250 ml), 물(250 ml), 및 AD-믹스-알파(Aldrich™)(84 g)에 tert-부틸 2-(3-비닐페녹시)아세테이트(12 g, 0.05 몰)를 부가하고 또 생성한 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 아황산 나트륨(96 g, 0.07 몰)을 부가하고 또 그 반응 혼합물을 실온에서 다른 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml)에 붓고; 수성층을 에틸 아세테이트(2x 500 ml)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 염수 용액으로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 상기 조 생성물을 얻으며, 이것을 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 50 % 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(7.6 g)을 수득하였다.

[1053] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.22-7.20(m, 1H), 6.93-6.72(m, 3H), 5.75(s, 1H) 5.21(m, 1H), 4.67(m, 1H), 4.60(s, 1H), 4.72-4.50(m, 1H), 1.42(s, 9H).

[1054] 단계 (iv): (S)-tert-부틸 2-(3-(옥시란-2-일)페녹시)아세테이트의 합성

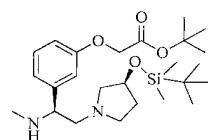


[1055]

[1056] (S)-tert-부틸 2-(3-(1,2-디히드록시에틸)페녹시)아세테이트(5 g, 0.01 몰)가 DCM(50 ml)에 용해된 용액에 트리메틸오르토아세테이트(5.7 ml, 0.04 몰) 및 클로로트리메틸실란(5.7 ml, 0.04 몰)을 실온에서 부가하였다. 질소하의 실온에서 1시간 동안 반응을 교반한 다음 진공에서 용매를 제거하고, 탄산칼륨(3.31 g, 0.02 몰) 및 메탄올(10 ml)을 부가하고, 또 질소하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응을 포화 암모늄 클로라이드 용액(50 ml)에 붓고 또 디클로로메탄(2x 200 ml)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 염수 용액에 의해 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 상기 조 생성물을 얻으며, 실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 n-헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(1.7 g)을 수득하였다.

[1057] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.28-7.24(m, 1H), 6.92-6.85(m, 3H), 4.64(s, 2H), 3.89(m, 1H), 2.81(m, 1H), 1.42(s, 9H).

[1058] 단계 (v): tert-부틸 2-(3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 피롤리딘-1-일)-1-(메틸 아미노) 에틸)페녹시)아세테이트의 합성



[1059]

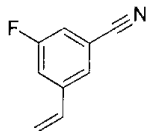
[1060] (S)-3-(옥시란-2-일) 벤조니트릴(6 g, 41.3 mmol)이 에탄올(60 ml)에 용해된 교반되는 용액에 (S)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시) 피롤리딘(12.5 g, 62.1 mmol)을 부가하였다. 반응을 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이어 에탄올을 진공에서 제거하였다. 조 반응 혼합물을 디에틸 에테르(120 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각하며 또 질소에 의해 씻어내었다. 트리에틸아민(24 ml, 132.16 mmol)을 부가한 다음 메탄술폰일 클로라이드(4.5 ml, 57.8 mmol)를 0℃에서 부가하고 0℃에서 30분간 교반하였다. 트리에틸아민(12 ml, 82.6 mmol)을 더 부가하고, 반응을 30분간에 걸쳐 실온으로 승온시키고, 이어 메틸 아민(40% w/w)(72 ml, 826 mmol)의 수성 용액 및 물(35 ml)을 부가하였다. 질소하의 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 층들을 분리시키고 또 수성층을 디에틸 에테르(3x 200 ml)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 10% 중탄산 나트륨 용액(100 ml), 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 조 생성물을 황색 오일로 수득하였다. 그 잔류물을

실리카겔 230-400 메시를 정지상으로 사용하고 또 DCM 중의 10 % MeOH를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토 그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(1.5 g)을 수득하였다.

[1061] 실시예 2-b

[1062] 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-5-플루오로벤조니트릴

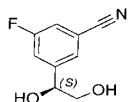
[1063] 단계 (i) 3-플루오로-5-비닐벤조니트릴의 합성



[1064]

[1065] 불활성 질소 분위기에 의해 씻겨지고 유지된 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-5-플루오로벤조니트릴 (5 g, 25.00 mmol, 1.00 당량)이 에탄올(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 TEA(5.05 g, 49.91 mmol, 2.00 당량), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(918 mg, 0.05 당량), 및 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(9.98 g, 82.53 mmol, 3.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일 욕 중 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 80 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석하였다. 생성한 혼합물을 염수(2x30 mL)에 의해 세척하며, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키며 또 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:10)에 의해 용출시켰다. 이로써 4.21 g의 3-에테닐-5-플루오로벤조니트릴을 백색 고체로 수득하였다.

[1066] 단계 (ii): (S)-3-(1,2-디히드록시에틸)-5-플루오로벤조니트릴의 합성

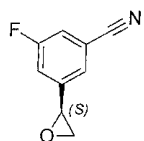


[1067]

[1068] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-에테닐-5-플루오로벤조니트릴(1 g, 6.80 mmol, 1.00 당량)이 물/t-BuOH(v/v=1:1, 50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 AD-믹스 알파(10 g)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 100 mL의 물에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x30 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 염수(2x30 mL)로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공하에서 농축시켰다. 생성한 조 고체를 PE에 의해 세정하였다. 이로써 1.3 g(조 생성물)의 3-[(1S)-1,2-디히드록시에틸]-5-플루오로벤조니트릴을 백색 고체로 수득하였다.

[1069] LC-MS: (ES, m/z): 182(M+1).

[1070] 단계 (iii): (S)-3-플루오로-5-(옥시란-2-일)벤조니트릴의 합성

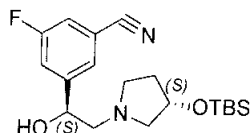


[1071]

[1072] 불활성 질소 분위기에 의해 씻겨지고 유지되는 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 3-[(1S)-1,2-디히드록시에틸]-5-플루오로벤조니트릴(4.4 g, 24.29 mmol, 1.00 당량) 및 CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(13.25 g)이 디클로로메탄(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. TMSCl(14.58 g, 134.20 mmol, 5.53 당량)을 0℃에서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 MeOH(50 mL)에 의해 희석시켰다. 이 혼합물에 탄산칼륨(16.77g, 121.5 mmol, 5.00 당량)을 0℃에서 소량씩 적가하였다. 생성한 용액을 교반하면서 실온에서 1.5 시간 동안 반응시켰다. 고체를 여과하였다. 여액을 농축한 다음 DCM(100 mL)에 용해시키고, 물(3x30 mL)에 의해 세정한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50-1:20)를 사용하여 실리카겔 컬럼에 의해 정제하였다. 이로써 0.8 g(20%)의 3-플루오로-5-[(2S)-옥시란-2-일]벤조니트릴을 백색 고체로 수득하였다.

[1073] 단계 (iv): 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-히드록시에틸)-5-플루오로벤조니트

릴



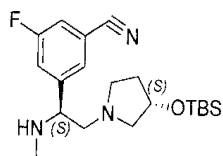
[1074]

[1075]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-플루오로-5-[(2S)-옥시란-2-일]벤조니트릴(800 mg, 4.90 mmol, 1.00 당량)이 에탄올(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 (3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘(1.97 g, 9.78 mmol, 1.99 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 석유 에테르/에틸 아세테이트(100:1)-디클로로메탄/메탄올(50:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 0.8 g(45%)의 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-히드록시에틸]-5-플루오로벤조니트릴을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 365(M+1).

[1076]

단계 (v): 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-5-플루오로벤조니트릴의 합성



[1077]

[1078]

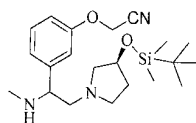
100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-히드록시에틸]-5-플루오로벤조니트릴(800 mg, 2.19 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(1.8 g, 17.79 mmol, 8.11 당량)가 디클로로메탄(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 MsCl(1.22 g, 10.70 mmol, 4.88 당량)을 0℃에서 적가하였다. 이 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어 여기에 수성 MeNH<sub>2</sub> (30%, 5 mL)를 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 철야로 교반하였다. 생성한 용액을 디클로로메탄(2x20 mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고(1x20 mL), 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(1:0-50:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 0.55 g(66%)의 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]-5-플루오로벤조니트릴을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 378(M+1).

[1079]

실시예 3-b

[1080]

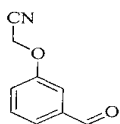
2-(3-(2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-메틸아미노)에틸) 페녹시) 아세토니트릴



[1081]

[1082]

단계 (i) 2-(3-포밀페녹시)아세토니트릴의 제조



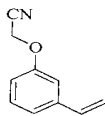
[1083]

[1084]

DMF(50 mL) 중의 3-히드록시벤즈알데히드(5.0 g, 0.04 몰), 브로모아세토니트릴(6.4 g, 0.05몰) 및 탄산칼륨(15.18 g, 0.11몰)을 질소 주입관하의 2구 둥근 바닥 플라스크에 장입하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그 후 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물로 처리하며; 또 에틸 아세테이트(2x200 mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 포화 염수 용액에 의해 세정하고; 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축하여 상기 조 생성물을 얻으며, 이것은 실리카겔 230-400 메시를 사용하고 또 n-헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 용출액으로 하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-포밀페녹시)아세토니트릴(2.1 g)을 수득하였다.

[1085]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.01(s, 1H), 7.67-7.43(m, 4H), 5.29(s, 2H).

[1086] 단계 (ii): 2-(3-비닐페녹시)아세토니트릴의 제조

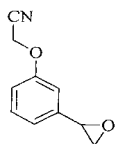


[1087]

[1088] NaH(13.3 g, 0.55몰)가 THF(200 ml)에 현탁된 현탁액에 0℃에서 메틸트리페닐 포스포늄 브로마이드(53.6 g, 0.15몰)를 소량씩 부가하고 또 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 2-(3-포밀페녹시) 아세토니트릴(19.8 g, 0.12 몰)이 THF(100 ml)에 용해된 용액에 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 붓고 또 그 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml)에 의해 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축하여 상기 조 생성물을 얻으며, 이것은 실리카겔 230-400 메시를 사용하고 또 n-헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-비닐페녹시)아세토니트릴(8.0 g)을 수득하였다.

[1089]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.36-7.18(m, 3H), 7.16-6.90(m, 1H), 5.89(d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.31(d, J = 11 Hz, 1H), 5.19(s, 2H).

[1090] 단계 (iii): 2-(3-(옥시란-2-일)페녹시)아세토니트릴의 제조

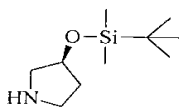


[1091]

[1092] m-클로로페벤조산(7.2 g, 41.8 몰) 및 (40 ml) 10% 수성 포화  $\text{NaHCO}_3$ 를 2-(3-비닐페녹시)아세토니트릴(1.9 g, 11.9 몰)이 디클로로메탄(40 ml)에 용해된 용액에 부가하였다. 이 반응 혼합물을 질소하 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 10 % 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  용액에 의해 회색시키고 또 디클로로메탄(2x200 ml)에 의해 추출하였다. 유기층을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 세정하고; 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축하여 상기 조 생성물을 얻으며, 이것은 실리카겔 230-400 메시를 사용하고 또 n-헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-(옥시란-2-일)페녹시)아세토니트릴(0.82 g)을 수득하였다.

[1093]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.38(m, 1H), 7.03-6.97(m, 3H), 5.17(s, 2H), 3.94-3.93(m, 1H), 3.13-3.12(m, 1H), 2.86-2.84(m, 1H).

[1094] 단계 (iv): (S)-피롤리딘-3-올로부터 (S)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘의 제조



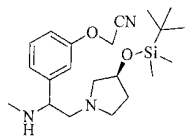
[1095]

[1096] (S)-피롤리딘-3-올(2.5 g, 0.02 몰)이 디클로로메탄(30 ml)에 용해된 용액에 이미다졸(4.85 g, 0.07 몰) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(8.6 g, 0.05 몰)를 질소하의 20-35℃에서 부가하고 또 3시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(100 ml)에 의해 반응을 회색시켰다. 유기층을 물; 포화 수성 중탄산 나트륨 및 염수에 의해 세정하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축하여 생성물을 황색 오일(5.1 g)로 수득하였다.

[1097]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  5.30(bs, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 2.90-2.84(m, 2H), 2.76-2.70(m, 1H), 2.57-2.54(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H), 1.57-1.50(m, 1H), 0.90(s, 9H), 0.14(s, 6H).

[1098] 단계 (v): 2-(3-(2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)페녹시)아세토니트

릴의 제조



[1099]

[1100]

2-(3-(옥시란-2-일)페녹시)아세토니트릴(1.6 g, 9.14 몰)이 에탄올(60 ml)에 용해된 교반되는 용액에 (S)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘(2.57 g, 12.8 몰)을 추가하였다. 이 반응 혼합물을 8시간 동안 환류시킨 다음 감압하에서 농축하였다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르(30 ml)에 용해시키고 또 0℃로 냉각하였다. 트리에틸아민(2.8 g, 27.42 몰)을 추가한 다음 메탄술폰닐 클로라이드(1.36 g, 11.88 몰)를 0℃에서 추가하고 또 0℃에서 30 분간 교반하였다. 트리에틸아민(1.85 g, 18.28 몰)의 다른 부분을 추가하고, 반응을 30분간에 걸쳐 실온으로 가온시킨 다음 메틸 아민의 수성 용액(40% w/w)(5.0 g, 161.8 몰) 및 물(10 ml)을 추가하였다. 질소하 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 층들을 분리하고 또 수성층은 디에틸 에테르(3x200 ml)에 의해 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 감압하에서 농축하여 조 생성물을 황색 오일로 얻으며, 이것은 실리카겔 230-400 메시를 사용하고 또 DCM 중의 10 % MeOH를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 더 정제되어 2-(3-(2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)페녹시)아세토니트릴을 수득하였다.

[1101]

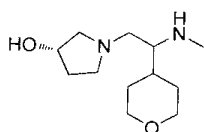
<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.32-7.29(m, 1H), 7.05-6.94(m, 3H), 5.14(s, 2H), 4.34(s, 1H), 3.61-3.59(s, 1H), 2.90-2.76(m, 2H), 2.39-2.32(m, 3H), 2.17-2.05(m, 1H), 1.57-1.54(m, 1H), 0.85-0.81(m, 9H), 0.04(s, 6H).

[1102]

실시예 4-b

[1103]

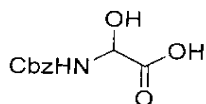
(3S)-1-(2-(메틸아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)피롤리딘-3-올



[1104]

[1105]

단계 (i) 2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-히드록시아세트산의 합성



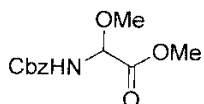
[1106]

[1107]

500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 카바메이트(30 g, 198.47 mmol, 1.00 당량) 및 2-옥소아세트산(22 g, 297.14 mmol, 1.20 당량)이 에테르(300 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이로써 상기 표제 화합물(30 g, 67%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1108]

단계 (ii) 메틸 2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-2-메톡시아세테이트의 합성



[1109]

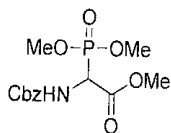
[1110]

1000-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-2-히드록시아세트산(30 g, 133.22 mmol, 1.00 당량) 및 황산(30 mL)이 메탄올(300 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 철야로 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙냉수욕에 의해 냉각하였다. 여과에 의해 고체를 수집하였다. 이로써 33 g(98%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1111]

LC-MS: (ES, m/z): 254(M+1).

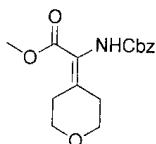
[1112] 단계 (iii) 메틸 2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-(디메톡시포스포릴)아세테이트의 합성



[1113]

[1114] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-(벤질옥시카보닐아미노)-2-메톡시아세테이트(33 g, 130.31 mmol, 1.00 당량)가 톨루엔(250 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어  $\text{PCl}_3$ (18 g, 131.39 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 생성한 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 여기에  $\text{P(OMe)}_3$ (16.2 g, 130.65 mmol, 1.10 당량)를 적가하였다. 생성한 용액을 70℃에서 2시간 동안 더 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 300 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시키고 또 유기층을 3x250 mL의 중탄산 나트륨 용액에 의해 세정하며 또 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 헥산-에틸 아세테이트(1:1)로부터 재결정화시켰다. 이로써 28 g(65%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1115] 단계 (iv) 메틸 2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-(디히드로-2H-피란-4(3H)-일리덴)아세테이트의 합성

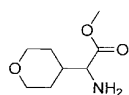


[1116]

[1117] 메틸 2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-(디메톡시포스포릴)아세테이트(28 g, 84.59 mmol, 1.00 당량) 및 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(16.5 g, 143.25 mmol, 1.70 당량)이 에틸 아세테이트(150 mL)에 용해된 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 테트라히드로피란-4-온(16.5 g, 164.80 mmol, 1.95 당량)이 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2일간 교반하였다. 500 mL의 5% 수성 시트르산 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 모아진 유기층을 2x200 mL의 염수에 의해 세정하며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 EtOAc:석유 에테르(1:8)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 표제 화합물(22 g, 85%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1118] LC-MS: (ES, m/z): 306(M+1).

[1119] 단계 (v) 메틸 2-아미노-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세테이트의 합성

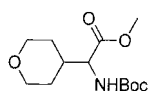


[1120]

[1121] 질소 분위기하에서, 메틸 2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-2-(옥산-4-일리덴)아세테이트(10 g, 32.75 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(200 mL)에 용해된 용액에 팔라듐 탄소(1 g)를 부가하였다. 생성한 용액을 수소 분위기하 25℃에서 철야로 교반하였다. 촉매를 여과하고 또 여액을 진공에서 농축시켰다. 이로써 5.5 g(97%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1122] LC-MS: (ES, m/z): 174(M+1).

[1123] 단계 (vi) 메틸 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세테이트의 합성



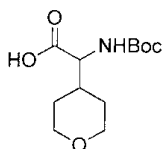
[1124]

[1125] 메틸 2-아미노-2-(옥산-4-일)아세테이트(5.5 g, 31.75 mmol, 1.00 당량), 디-tert-부틸 디카보네이트(7 g, 32.07 mmol, 1.03 당량) 및 탄산 나트륨(10.1 g, 95.28 mmol, 3.00 당량)이  $\text{H}_2\text{O}$ /디옥산(80/80 mL)에서 혼합된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 100 mL의 물로 희석시켰다. 생성한 용액을 200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 모아진 유기층은 진공에서 농축시켰다. 이로써 8 g(92%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.



[1126] LC-MS: (ES, m/z): 274(M+1).

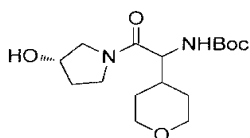
[1127] 단계 (vii) 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트산의 합성



[1128]

[1129] 메틸 2-[[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-2-(옥산-4-일)아세테이트(8 g, 29.27 mmol, 1.00 당량) 및 NaOH(2.2 g, 55.00 mmol, 1.82 당량)가 메탄올(20 mL) 및 H<sub>2</sub>O(90 mL)의 혼합물에 용해된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 수성층의 pH 값은 2N HCl을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성한 용액을 50 mL의 EtOAc에 의해 추출하고 또 유기층은 2x20 mL의 염수에 의해 세정하고 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 5 g의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하며, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1130] 단계 (viii) tert-부틸(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)카바메이트의 합성

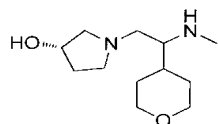


[1131]

[1132] 2-[[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-2-(옥산-4-일)아세트산(5 g, 19.28 mmol, 1.00 당량), (3S)-피롤리딘-3-올(1.67 g, 19.17 mmol, 1.02 당량), EDCI(3.67 g, 19.14 mmol, 1.06 당량) 및 HOBT(2.6 g, 19.26 mmol, 1.02 당량)이 디클로로메탄(80 mL)에 용해된 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 또 그 여액을 진공에서 농축하였다. 이로써 3 g(47%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1133] LC-MS: (ES, m/z) 329 (M+1)

[1134] 단계 (ix) (3S)-1-(2-(메틸아미노)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



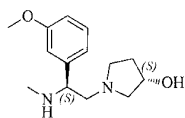
[1135]

[1136] tert-부틸 N-[2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-(옥산-4-일)-2-옥소에틸]카바메이트(3 g, 9.14 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해된 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(2 g, 52.63 mmol, 5.76 당량)를 적가하였다. 생성한 용액을 65℃에서 철야로 교반하였다. 빙냉수의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 고체를 여과제거하였다. 그 여액을 2x100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축하였다. 이로써 1.4 g(67%)의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다.

[1137] LC-MS: (ES, m/z): 229(M+1).

[1138] 실시예 5-b

[1139] (3S)-1-[(2S)-2-(3-메톡시페닐)-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올



[1140]

[1141] 단계 (i) 1-메톡시-3-비닐벤젠의 합성

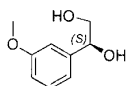


[1142]



[1143] 불활성 질소 분위기 중, 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(19.6 g, 54.90 mmol, 1.10 당량)가 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해된 용액에 -5 내지 0℃의 온도 범위에서 n-BuLi(2.5M)(22 mL, 1.10 당량)를 교반하면서 적가하였다. 상기 현탁액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 3-메톡시벤즈알데히드(6.8 g, 49.95 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(5 mL)에 용해된 용액을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 3x50 mL의 에테르에 의해 추출하고 또 모아진 유기층을 3x50 mL의 염수에 의해 세정하며, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 6 g(90%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

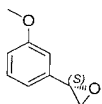
[1144] 단계 (ii) (S)-1-(3-메톡시페닐)에탄-1,2-디올의 합성



[1145]

[1146] AD-믹스-알파(25 g)가 tert-부탄올/H<sub>2</sub>O(40/40 mL)에 현탁된 현탁액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 이어 1-에테닐-3-메톡시벤젠(2.5 g, 18.63 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 20 g의 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 부가에 의해 반응을 급랭시키고 이어 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 2x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 모아진 유기층을 2x30 mL의 염수에 의해 세정하며, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 정지상인 실리카겔, 및 석유 에테르:EtOAc(3:1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.9 g의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

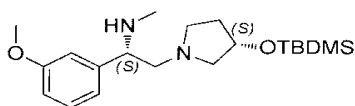
[1147] 단계 (iii) (S)-2-(3-메톡시페닐)옥시란의 합성



[1148]

[1149] 불활성 질소 분위기 중, (1S)-1-(3-메톡시페닐)에탄-1,2-디올(2.9 g, 17.24 mmol, 1.00 당량)이 무수 디클로로메탄(30 mL)에 용해된 용액에 TMS-Cl(9.4 g, 86.64 mmol, 5.00 당량)를 25℃에서 교반하면서 적가하였다. 이어 CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(10.4 g, 86.67 mmol, 5.00 당량)를 25℃에서 적가하고 또 반응을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 또 그 잔류물을 60 mL의 무수 메탄올에 용해시켰다. 이 용액에 탄산칼륨(4.8 g, 34.78 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 생성한 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 포화 NH<sub>4</sub>Cl을 사용하여 급랭시켰다. 생성한 용액을 2x50 mL의 디클로로메탄에 의해 추출하고 또 모아진 유기층을 2x25 mL의 염수에 의해 세정하며, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유(1:25)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1150] 단계 (iv) (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)-N-메틸에탄아민의 합성



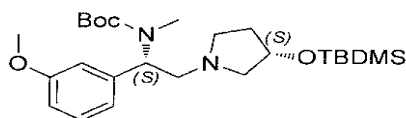
[1151]

[1152] 불활성 질소 분위기 중, (2S)-2-(3-메톡시페닐)옥시란(2 g, 13.32 mmol, 1.00 당량)이 무수 에탄올(100 mL)에 용해된 용액에 (3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘(4.02 g, 19.96 mmol, 1.50 당량)을 부가하였다. 이 반응을 8시간 동안 환류시켰다. 이어 용매를 진공에서 제거하고 또 그 잔류물을 에테르(80 mL)에 용해시켰다. 여기에 TEA(4.04 g, 39.92 mmol, 3.00 당량)를 0℃에서 적가하고, 이어 MsCl(1.98 g, 17.29 mmol, 1.30 당량)을 0℃에서 적가하였다. 이어 상기 반응을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 또 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(수성 40%)(21 mL, 20.00 당량)을 부가한 다음 20 mL의 물을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 100 mL의 에테르에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 3x25 mL의 10% 중탄산 나트륨 및 3x25 mL의 물에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 정지상인 실리카겔 및 DCM:MeOH(0.5% 암모니아 사용)를 사용하여 컬럼 크

로마토그래피에 의해 정제하여 1.6 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1153] LC-MS: (ES, m/z): 366(M+1).

[1154] 단계 (v) tert-부틸((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

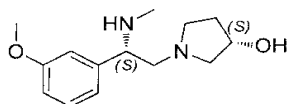


[1155]

[1156] 탄산칼륨(1.52 g, 11.01 mmol, 2.00 당량)이 물(20 mL)에 용해된 용액을 [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-메톡시페닐)에틸](메틸)아민(1.6 g, 4.39 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해된 용액에 추가하였다. 이어 Boc<sub>2</sub>O(1.3 g, 6.02 mmol, 1.10 당량)를 0℃에서 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 2x20 mL의 염수에 의해 세정하고, 건조시키고 또 진공에서 농축하였다. 그 잔류물을 정지상인 실리카겔 및 석유 에테르:EtOAc (15:1)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2g(98%)의 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

[1157] LC-MS: (ES, m/z): 466(M+1).

[1158] 단계 (vi) (S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)-N-메틸에탄아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 합성



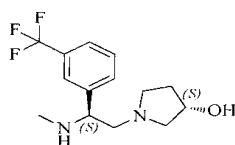
[1159]

[1160] tert-부틸 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-메톡시페닐)에틸]-N-메틸카바메이트(2 g, 4.30 mmol, 1.00 당량)가 디클로로메탄(15 mL)에 용해된 용액에 트리플루오로아세트산(10 mL)을 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시키고 또 그 잔류물을 에테르 및 n-헥산에 의해 희석시켰다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음 n-헥산으로 세정하였다. 이로써 1 g(64%)의 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

[1161] LC-MS: (ES, m/z): 251(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.487-7.539 (m, 1H), 7.142-7.168(m, 3H), 4.503-4.613(m, 2H), 3.600-3.884(br, 5H), 3.461-3.548(m, 2H), 3.203-3.237(m, 2H), 2.612(s, 3H), 2.181-2.243(m, 1H), 2.002-2.223(m, 1H).

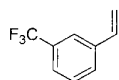
[1162] 실시예 6-b

[1163] (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]피롤리딘-3-올



[1164]

[1165] 단계 (i) 1-(트리플루오로메틸)-3-비닐벤젠의 합성

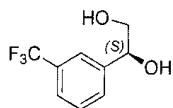


[1166]

[1167] 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(10 g, 57.43 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해된 용액에 0℃에서 n-BuLi(30 mL)를 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 여기에 PPh<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br(24.6 g, 68.86 mmol, 1.20 당량)이 테트라히드로푸란(250 mL)에 현탁된 현탁액을 0℃에서 추가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl 부가에 의해 반응을 급랭

시켰다(50 mL). 생성한 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 모아진 유기층은 1x100 mL의 염수에 의해 세정하며, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하여 석유 에테르로 용출시켰다. 이로써 4 g(40%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

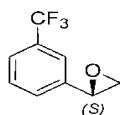
[1168] 단계 (ii) (S)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1,2-디올의 합성



[1169]

[1170] AD-믹스 a(25 g)가 tert-부탄올(90 mL) 및 물(90 mL)에 용해된 용액에 1-에테닐-3-(트리플루오로메틸)벤젠(3.1 g, 18.01 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 얼음/염육 중, 0℃에서 철야로 교반하였다. 이어 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 생성한 용액을 25 mL의 중탄산 나트륨으로 희석시키고; 2x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하며; 모아진 유기층을 1x50 mL의 염수와 1x50 mL의 H<sub>2</sub>O에 의해 세정하고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1-50:1)을 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 3.1 g(84%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

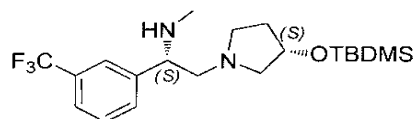
[1171] 단계 (iii) (S)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)옥시란의 합성



[1172]

[1173] 불활성 질소 분위기 중, CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(5.4 g) 및 TMS-Cl(4.9 g)을 (1S)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1,2-디올(3.1 g, 15.04 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(60 mL)에 용해된 용액에 0℃에서 부가하였다. 이 반응을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 진공에서 용매를 제거하고, 상기 조 생성물을 MeOH(20 mL)에 용해시킨 다음 탄산칼륨(4.1 g)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이 반응을 포화 암모늄 클로라이드 용액에 붓고 또 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수 및 물에 의해 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 에틸 아세테이트/석유(1:5)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 더욱 정제시켜 1.5 g(53%)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

[1174] 단계 (iv) (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-N-메틸-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민의 합성

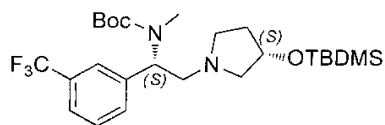


[1175]

[1176] 불활성 질소 분위기 중, (2S)-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]옥시란(201 mg, 1.07 mmol, 1.00 당량)이 에탄올(4 mL)에 용해된 용액에 (3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘(322.3 mg, 1.60 mmol, 1.50 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 또 그 잔류물을 4 mL의 에테르에 의해 희석시켰다. 여기에 triethylamine(323 mg, 3.19 mmol, 2.99 당량)을 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 MsCl(170 mg, 1.49 mmol, 1.40 당량)을 부가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, triethylamine(215 mg, 2.12 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 25℃에서 0.5 시간 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(2.22 g, 21.48 mmol, 20.00 당량, 30%)이 물(3 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 에테르에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 모아진 유기층을 10% 중탄산 나트륨, 물 및 염수에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 DCM/MeOH(30:1)을 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 더욱 정제하여 200 mg의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

[1177] LC-MS: (ES, m/z): 403(M+1)

- [1178] 단계 (v) tert-부틸((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

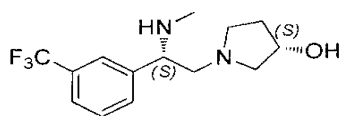


[1179]

- [1180] [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸](메틸)아민(83 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란/물(4/4 mL)에 용해된 용액에 탄산 나트륨(109 mg, 1.03 mmol, 4.99 당량)을 부가하였다. 실온에서 15분간 교반한 후, Boc<sub>2</sub>O(45 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq.)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 수성층을 3x5 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 3x10 mL의 H<sub>2</sub>O 및 3x10 mL의 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 100 mg(조 생성물)의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다.

- [1181] LC-MS: (ES, m/z): 503(M+1).

- [1182] 단계 (vi) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



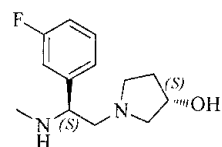
[1183]

- [1184] tert-부틸 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(780 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량)가 디클로로메탄(5 mL) 및 트리플루오로아세트산(2.5 mL)에 용해된 용액을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 상기 조 생성물을 이전의 뱃치와 모아서 다음 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 1#-Pre-HPLC-016(Waters)): 컬럼, XBridge Prep C18, 5um, 19\*150mm; 이동상, 0.05% CF<sub>3</sub>COOH를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(10.0% CH<sub>3</sub>CN 15분 이내에 31.0%까지 증가, 2분 이내에 100.0%까지 증가, 1분 이내에 10.0%까지 하강); 검출기, UV 254&220nm. 이로써 675 mg의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

- [1185] LC-MS: (ES, m/z): 289(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8.023(1H, s), 7.913-7.938(2H, m), 7.787-7.839(1H, m), 4.868-4.893(1H, m), 4.533-4.548(1H, m), 4.025-4.048(1H, m), 3.320-3.634 (4H, m), 2.630 (3H, s), 2.166-2.288 (1H, m), 2.016-2.226 (1H, m).

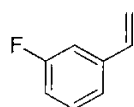
- [1186] 실시예 7-b

- [1187] (3S)-1-[(2S)-2-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올



[1188]

- [1189] 단계 (i) 1-플루오로-3-비닐벤젠의 합성



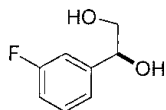
[1190]

- [1191] 불활성 질소 분위기 중, PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Br(64.2 g, 179.83 mmol, 1.20 당량)이 테트라히드로푸란(300 mL)에 현탁된 현탁액에 0℃에서 n-BuLi(2.4M)(69 mL, 1.10 당량)를 부가하였다. 30분간 교반한 후, 3-플루오로벤즈알데히드(18.6 g, 149.86 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해된 용액을 적가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을

에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 석유 에테르를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 13 g(71%)의 표제 화합물을 무색 액체로 수득하였다.

[1192]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ : 7.32-7.29(m, 1H), 7.21-7.13(m, 2H), 7.01-6.96(m, 1H), 6.75-6.71(q, J=10.8Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.79(d, J=17.6Hz, 1H), 5.33(d, J=11.2Hz, 1H).

[1193] 단계 (ii) (S)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1,2-디올의 합성

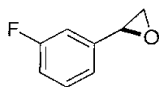


[1194]

[1195] 물(90 mL), t-BuOH(90 mL) 및 AD-믹스 알파(50 g)의 혼합물에 0℃에서 1-에테닐-3-플루오로벤젠(2.1 g, 17.19 mmol, 1.00 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 철야로 교반하였다. 고체  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 에 의해 반응을 급랭시켰다. 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 생성한 용액을 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 유기층을 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 석유 에테르/EtOAc(1:1)를 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.6 g(61%)의 상기 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1196]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta$  7.93-7.32(m, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 7.09-7.02(m, 1H), 5.38(d, J=4.5Hz, 1H), 4.76(t, J=5.7Hz, 1H), 4.76(q, J=5.7Hz, 9.9Hz, 1H), 3.45(t, J=5.7Hz, 2H).

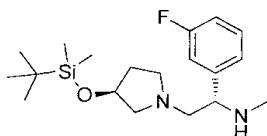
[1197] 단계 (iii) (S)-2-(3-플루오로페닐)옥시란의 합성



[1198]

[1199] 불활성 질소 분위기 중, TMS-Cl(12.58 g, 115.80 mmol, 5.00 당량) 및  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$ (13.85 g, 115.42 mmol, 5.00 당량)를 (1S)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1,2-디올(3.6 g, 23.05 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(40 mL)에 용해된 용액에 0℃에서 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하였다. 그 잔류물을 무수 메탄올(50 mL)에 용해시킨 다음 탄산칼륨(15.9 g, 115.22 mmol, 5.00 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수 및 물에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:30)에 의해 용출시켰다. 이로써 2.38 g(75%)의 표제 화합물을 담황색 오일로 수득하였다.

[1200] 단계 (iv) (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-플루오로페닐)-N-메틸에탄아민의 합성



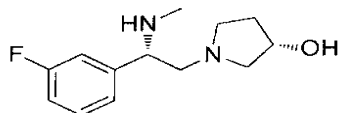
[1201]

[1202] 불활성 질소 분위기 중, (2S)-2-(3-플루오로페닐)옥시란(1.2 g, 8.69 mmol, 1.00 당량) 및 (3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘(2.62 g, 13.01 mmol, 1.50 당량)이 에탄올(20 mL)에 용해된 용액을 0.5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 에탄올을 진공에서 제거하였다. 조 반응 혼합물을 30 mL의  $\text{Et}_2\text{O}$ 에 용해시켰다. 트리에틸아민(2.64 g, 26.14 mmol, 3.00 당량) 및  $\text{MsCl}$ (1.5 g, 13.04 mmol, 1.50 당량)을 0℃에서 부가하고 또 30분간 교반하였다. 트리에틸아민(1.76 g, 17.42 mmol, 2.00 당량)을 더 부가하였다. 반응을 30분간 걸쳐 실온으로 승온시킨 다음  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ (30% aq.)(18 g, 174.19 mmol, 20.00 당량) 및 물(1.0 mL)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 5시간 동안 반응시켰다. 유기층을 분리하고 또 수성층은 2x100 mL의 에테르에 의해 추출하였다. 모아진 유기층은 2x100 mL의 중탄산 나트륨, 2x100 mL의 물 및 2x100 mL의 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상

에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔을 정지상으로 사용하고 디클로로메탄/메탄올 (30:1)을 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 더욱 정제시켰다. 이로써 1.9 g(62%)의 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

[1203] LC-MS: (ES, m/z): 353(M+1).

[1204] 단계 (v) (S)-1-((S)-2-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



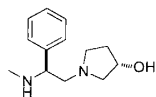
[1205]

[1206] [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-플루오로페닐)에틸](메틸)아민(650 mg, 1.84 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(10 mL)에 용해된 용액에 0℃에서 TBAF(1.0 M)(5.5 mL, 3.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하였다. 그 잔류물을 플래쉬-HPLC에 의해 정제하여 360 mg(82%) 생성물(TFA염)을 황색 오일로 수득하였다.

[1207] LC-MS: (ES, m/z): 239(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(CD3OD, 300 MHz): δ 7.67-7.60(m, 1H), 7.46-7.32(m, 3H), 4.74-4.69(m, 1H), 4.53-4.50(m, 1H), 3.96-3.82(m, 2H), 3.59-3.49(m, 1H), 3.42-3.36(m, 1H), 3.32-3.25(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.25-2.16(m, 1H), 2.06-2.01(m, 1H).

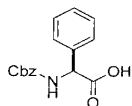
[1208] 실시예 8-b

[1209] (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸)피롤리딘-3-올



[1210]

[1211] 단계 (i) (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-페닐아세트산의 합성

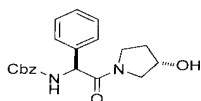


[1212]

[1213] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에, 수산화 나트륨(16 g, 400.00 mmol, 2.01 당량)이 물(400 mL)에 용해된 용액 및 (S)-2-아미노-2-페닐아세트산(30 g, 198.68 mmol, 1.00 당량)를 장입하였다. 이어 Cbz-Cl(36 g, 210.53 mmol, 1.10 당량)를 5℃에서 적가하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 수성 상의 pH 값은 진한 염산을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성한 고체는 여과에 의해 수집하였다. 고체를 감압하 오븐에서 건조시켰다. 이로써 35 g(62%)의 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-2-페닐아세트산백색 고체로 수득하였다.

[1214] MS(ESI) m/z 286 (M+1)

[1215] 단계 (ii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)카바메이트의 합성



[1216]

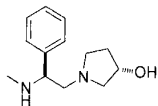
[1217] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-2-페닐아세트산(10 g, 35.09 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(200 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 DCC(8.7 g, 42.23 mmol, 1.20 당량)를 -10℃에서 부가하였다. 여기에 HOBt(5.7 g, 42.22 mmol, 1.20 당량)를 -10℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 (S)-피롤리딘-3-올(3.66 g, 42.07 mmol, 0.33 당량)을 -10℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 -10℃에서 1시간 더 교반하면서 반응시켰다. 생성한 용액을 10℃에서 철야로 교반하면서 반응시켰다. 고체를 여과하였다. 그 여액을 1x100 mL의 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 1x200 mL의 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로



로메탄:CH<sub>3</sub>OH(50:1-20:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 6.7 g의 벤질(S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸카바메이트를 백색 발포 고체로 수득하였다.

[1218] MS(ESI) m/z: 355(M+1)

[1219] 단계 (iii) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸)피롤리딘-3-올의 합성



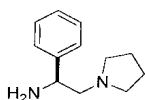
[1220]

[1221] LiAlH<sub>4</sub>(4.8 g, 126.32 mmol, 7.40 당량)가 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해된 용액에 벤질 (S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸카바메이트(6 g, 16.95 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해된 용액을 N<sub>2</sub> 하의 실온에서 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중에서 철야로 가열하여 환류시켰다. 200 mL의 물/얼음의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 고체를 여과하였다. 그 여액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 컬럼에 적용하고 또 EtOAc/석유 에테르(5:1)에 의해 용출시킨 다음 DCM/MeOH(80:1-20:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 3 g의 (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸)피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1222] MS(ESI) m/z: 221(M+1).

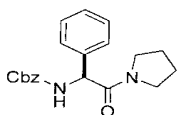
[1223] 실시예 9-b

[1224] (S)-1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에탄아민



[1225]

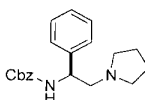
[1226] 단계 (i) (S)-벤질(2-옥소-1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트의 합성



[1227]

[1228] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-2-페닐아세트산(10 g, 35.09 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(200 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 DCC(8.7 g)를 -10℃에서 부가하였다. 여기에 HOBT(5.7 g)를 -10℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 피롤리딘(3 g, 42.25 mmol, 1.20 당량)을 -10℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 -10℃에서 1시간 더 교반하면서 반응시켰다. 생성한 용액을 10℃에서 철야로 교반하면서 반응시켰다. 고체를 여과하였다. 그 여액을 1x100 mL의 NaHCO<sub>3</sub>에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)에 의해 용출시킨 다음 디클로로메탄/메탄올(50:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 10 g(84% 수율)의 (S)-벤질 2-옥소-1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸카바메이트를 오일로 수득하였다. MS(ESI) m/z : 339(M+1).

[1229] 단계 (ii) (S)-벤질(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)카바메이트의 합성



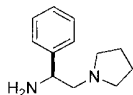
[1230]

[1231] LiAlH<sub>4</sub>(4.8 g, 126.32 mmol, 7.40 당량)가 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해된 용액에 벤질(S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸카바메이트(6 g, 16.95 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해된 용액을 N<sub>2</sub> 하의 실온에서 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중에서 철야로 환류하여 가열하였다. 200 mL의 물/얼음의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 고체를 여과하였다. 그 여액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트에 의



해 추출하였다. 모아진 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을  $\text{Al}_2\text{O}_3$  컬럼 상에 적용하고 또 EtOAc/석유 에테르(5:1)에 의해 용출시킨 다음 DCM/MeOH(80:1-20:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 3 g의 (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸)피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI)  $m/z$ : 221(M+1).

[1232] 단계 (iii) (S)-1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에탄아민의 합성



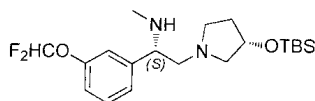
[1233]

[1234] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, (2S)-2-아미노-2-페닐-1-(피롤리딘-1-일)에틸 보리네이트(5 g, 22.92 mmol, 1.00 당량)가 수성 HCl(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 70℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 용액을 2x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 수성층을 모았다. 수성 용액의 pH 값을 수산화 나트륨에 의해 10으로 조정하였다. 생성한 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층은 100 mL의 염수에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 3 g(69% 수율)의 (1S)-1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-아민을 황색 오일로 수득하였다.

[1235]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7.46-7.35(m, 2H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.21-7.18(m, 1H), 3.98-3.37(m, 1H), 2.58-2.45(m, 3H), 2.42-2.40(m, 2H), 2.29(dd,  $J$  = 4.6 & 11.5 Hz, 1H), 2.31-2.27(m, 1H), 2.00(bs, 2H), 1.77-1.59(m, 4H); MS(ES):  $m/z$  191.4(M+1).

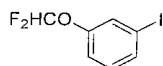
[1236] 실시예 10-b

[1237] (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-메틸에탄아민



[1238]

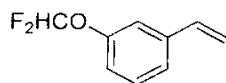
[1239] 단계 (i) 1-(디플루오로메톡시)-3-아이오도벤젠의 합성



[1240]

[1241] 불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 3-아이오도페놀(22 g, 100.00 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(100 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (65.2 g, 200.11 mmol, 2.00 당량) 및  $\text{ClF}_2\text{CCOONa}$ (30.4 g, 200.00 mmol, 2.00 당량)를 실온에서 추가하였다. 생성한 용액을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 2x200 mL의 EtOAc에 의해 세정하였다. 유기층을 모으고 또 6x150 mL의 염수에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 석유 에테르에 의해 용출시켰다. 이로써 15.5 g(57%)의 1-(디플루오로메톡시)-3-아이오도벤젠을 무색 오일로서 수득하였다.

[1242] 단계 (ii) 1-(디플루오로메톡시)-3-비닐벤젠의 합성

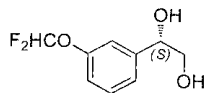


[1243]

[1244] 불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(3.17 g, 23.67 mmol, 1.10 당량)가 테트라히드로푸란/ $\text{H}_2\text{O}$ (9/1)(60 mL),  $\text{Ph}_3\text{P}$ (338 mg, 0.06 당량),  $\text{PdCl}_2$ (75 mg, 0.02 당량),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (21 g, 64.45 mmol, 3.00 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 여기에 1-(디플루오로메톡시)-3-아이오도벤젠(5.81 g, 21.52 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란/ $\text{H}_2\text{O}$ (9/1)(5 mL)에 용해된 용액을 추가하였다. 생성한 용액을 85℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각하고 또 고체를 여과하였다. 그 여액을 2x200 mL의 석유 에테르에 의해 추출하고 또 유기층을 모으며 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키

고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 석유 에테르에 의해 용출시켰다. 이로써 3.1 g(85%)의 1-(디플루오로메톡시)-3-에테닐벤젠을 황색 오일로 수득하였다.

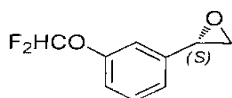
[1245] 단계 (iii) (S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에탄-1,2-디올의 합성



[1246]

[1247] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, AD-믹스 알파(25.5 g)가 tBuOH/H<sub>2</sub>O(1:1)(148 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 1-(디플루오로메톡시)-3-에테닐벤젠(3.1 g, 18.22 mmol, 1.00 당량)이 tBuOH/H<sub>2</sub>O(1:1)(10 mL)에 용해된 용액을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2-3시간 동안 교반하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>을 부가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 2x200 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 2x200 mL의 염수에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 DCM/MeOH(200:1-150/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 3.05 g(82%)의 (1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]에탄-1,2-디올을 황색 오일로 수득하였다.

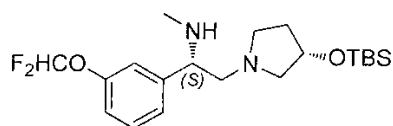
[1248] 단계 (iv) (S)-2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)옥시란의 합성



[1249]

[1250] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, (1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]에탄-1,2-디올(3.05 g, 14.94 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(50 mL), CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(9.0 g, 75.00 mmol, 5.02 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 TMSCl(8.2 g, 75.48 mmol, 5.05 당량)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 실온에서 5시간 교반한 후, 이 혼합물을 농축시켰다. 그 잔류물을 50 mL의 메탄올에 의해 희석시켰다. 여기에 탄산칼륨(10.3 g, 74.52 mmol, 4.99 당량)을 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하였다. 그 여액을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 디클로로메탄에 의해 추출하고 또 유기층을 모으고 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:70-1:50)에 의해 용출시켰다. 이로써 1.94 g(70%)의 (2S)-2-[3-(디플루오로메톡시)페닐]옥시란을 황색 오일로 수득하였다.

[1251] 단계 (v). (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-N-메틸에탄아민의 합성



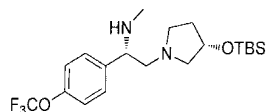
[1252]

[1253] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, (2S)-2-[3-(디플루오로메톡시)페닐]옥시란(390 mg, 2.10 mmol, 1.00 당량)이 에탄올(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 (3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘(625 mg, 3.10 mmol, 1.50 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 2.0시간 동안 가열하여 환류시킨 다음 그 용액을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 10 mL의 에테르에 의해 희석시켰다. 여기에 트리에틸아민(629 mg, 6.21mmol, 3.00 당량)을 부가하였다. 이어 MsCl(358 mg, 3.11mmol, 1.50 당량)을 0℃에서 적가하고 또 30분간 교반하였다. 이어 트리에틸아민(418 mg, 4.14 mmol, 2.00 당량) 및 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(4.3 g, 41.4mmol, 20 당량, 30%)를 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 20 mL의 물을 부가하는 것에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 수성 중탄산 나트륨, 염수에 의해 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 DCM/MeOH(70:1-50:1)에 의해 용출시켜 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

[1254] 실시예 11-b

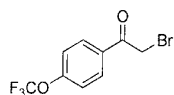
[1255] (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-N-메틸-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄아민

[1256]



[1257] 단계 (i) 2-브로모-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄올의 합성

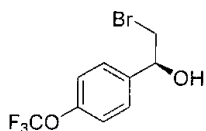
[1258]



[1259] 1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-온(15 g, 73.48 mmol, 1.00 당량)이 에테르(200 mL)에 용해된 용액에 Br<sub>2</sub>(15.2 g, 95.11 mmol, 1.20 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 수성 나트륨 티오술파이트 오산화물의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 수성 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/헥산 에테르(1:70)에 의해 용출시켰다. 이로써 11.4 g(55%)의 2-브로모-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-온을 백색 고체로 수득하였다.

[1260] 단계 (ii) (S)-2-브로모-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄올의 합성

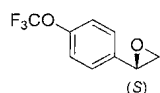
[1261]



[1262] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, (S)-Me-CBS(587 mg, 2.12 mmol, 0.10 당량), N,N-디에틸아닐린 보란(3.5 g, 21.44 mmol, 1.00 당량)이 MTBE(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 2-브로모-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-온(6 g, 21.20 mmol, 1.00 당량)이 MTBE(60 mL)에 용해된 용액을 40℃에서 3시간 동안 교반하면서 적가하였다. 부가한 후, 40℃에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 생성한 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 10mL의 메탄올의 부가로 반응을 20℃ 아래로 급랭시킨 다음 실온에서 30분간 교반하였다. 생성한 용액을 20℃ 미만의 60 mL의 수성 HCl(2.5N)에 부가하고 또 실온에서 30분간 교반하였다. 생성한 수성 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/헥산 에테르(1:100)에 의해 용출시켰다. 이로써 5.5 g(91%)의 (1S)-2-브로모-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-올을 백색 고체로 수득하였다.

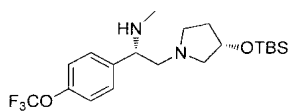
[1263] 단계 (iii) (S)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)옥시란의 합성

[1264]



[1265] 탄산칼륨(5.2 g, 37.62 mmol, 2.00 당량)을 (1S)-2-브로모-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-올(5.4 g, 18.94 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(100 mL)에 용해된 용액에 소량씩 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 20분간 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 EA에 용해시켰다. 생성한 혼합물을 2x100 mL의 염수에 의해 세정하였다. 유기층을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 2.6 g(67%)의 (2S)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]옥시란을 백색 고체로 수득하였다.

[1266] 단계 (iv) (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-N-메틸-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄아민의 합성



[1267]

[1268]

250ml 둥근바닥 플라쉬에, (2S)-2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]옥시란(2.5 g, 12.25 mmol, 1.00 당량) 및 (3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘(3.9 g, 19.37 mmol, 1.50 당량)이 에탄올(100 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중에서 철야로 교반하는 것에 의해 반응시켜 환류시켰다. 이어 이 혼합물을 농축시키고 그 잔류물을 실리카-겔(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제하여 4.1 g의 (S)-2-((S)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄올을 얻으며, 이를 DCM(150 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민(5.05 g, 49.91 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 이 생성한 용액에 MsCl(2.28 g, 20.00 mmol, 5.00 당량)이 디클로로메탄(50 mL)에 용해된 용액을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 이어 생성한 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하는 것에 의해 반응시키고 또 40% 수성 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (3.1 g)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 2x30 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 2.4 g(47%)의 [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸](메틸)아민을 황색 오일로 수득하였다.

[1269]

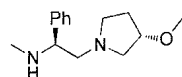
LC-MS(ES, m/z): 419(M+1).

[1270]

실시예 12-b

[1271]

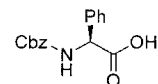
(S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-N-메틸-1-페닐에탄아민



[1272]

[1273]

단계 (i) (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-페닐아세트산의 합성



[1274]

[1275]

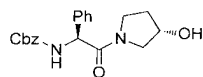
(2S)-2-아미노-2-페닐아세트산(10 g, 66.15 mmol, 1.00 당량)이 물(200 mL)에 용해된 용액에 물(100 mL)중의 수성 수산화 나트륨(5.3 g, 132.50 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 이어 CbzCl(12.4 g, 72.69 mmol, 1.10 당량)을 5℃에서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 수성층을 모았다. pH 값은 수성 HCl(1 mol/L)을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성한 수성 용액을 DCM/MeOH(10/1)에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며, 진공하에서 농축시켰다. 이로써 16.2 g(조 생성물)(86%)의 (2S)-2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-2-페닐아세트산을 백색 고체로 수득하였다.

[1276]

LC-MS(ES, m/z): 284(M-1)<sup>-</sup>

[1277]

단계 (ii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)카바메이트의 합성



[1278]

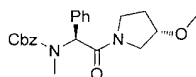
[1279]

(2S)-2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-2-페닐아세트산(5.7 g, 19.98 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(100 mL)에 용해된 용액에 DCC(4.94 g, 23.94 mmol, 1.20 당량)를 부가하였다. 이어 HOBt(3.24 g, 23.98 mmol, 1.20 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 여기에 (3S)-피롤리딘-3-올(1.91 g, 21.92 mmol, 1.10 당량)을 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 2x50mL의 수성 포화 중탄산 나트륨에 의해 세정하였다. 유기층을 분리하고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며, 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(50:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 4.2 g(59%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1280] LC-MS (ES, m/z): 355(M+1).

[1281] 단계 (iii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)(메틸)카바메이트의 합성

[1282]

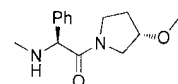


[1283] 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]카바메이트(1.1 g, 3.10 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(40 mL)에 용해된 용액에 수소화 나트륨(250 mg, 6.25 mmol, 2.01 당량)을 얼음욕 중, 0 °C에서 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 여기에 아이오도메탄(1.3 g, 9.15 mmol, 2.95 당량)을 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물/얼음의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 수성 용액을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며, 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)에 의해 용출시켰다. 이로써 730 mg(61%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]-N-메틸카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다.

[1284] LC-MS(ES, m/z): 383(M+1)

[1285] 단계 (iv) (S)-1-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-(메틸아미노)-2-페닐에탄논의 합성

[1286]

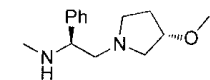


[1287] 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-2-옥소-1-페닐에틸]-N-메틸카바메이트(580 mg, 1.52 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(20 mL)에 용해된 용액에 질소 분위기하에서 팔라듐/탄소(290 mg, 10%)를 부가하였다. 생성한 용액을 25°C에서 철야로 수소화시켰다. 반응을 완료한 후, 이 반응 혼합물을 여과하였다. 그 여액을 농축하여 건조시켰다. 이로써 300 mg(80%)의 (2S)-1-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-2-(메틸아미노)-2-페닐에탄-1-온을 황색 고체로 수득하였다.

[1288] LC-MS(ES, m/z): 249(M+1).

[1289] 단계 (v) (S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-N-메틸-1-페닐에탄아민의 합성

[1290]



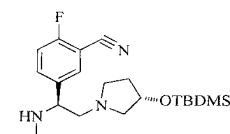
[1291] (2S)-1-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-2-(메틸아미노)-2-페닐에탄-1-온(300 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(25 mL)에 용해된 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(184 mg, 4.85 mmol, 4.01 당량)를 얼음욕 중 0°C에서 교반하면서 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물/ice at 0°C에서 물/얼음을 조심스럽게 부가하는 것에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 수성 용액을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며, 진공하에서 농축시켰다. 이로써 160 mg(57%)의 [(1S)-2-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸](메틸)아민을 황색 오일로 수득하였다.

[1292] LC-MS(ES, m/z): 235(M+1).

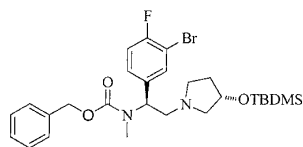
[1293] 실시예 13-b

[1294] 5-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-2-플루오로벤조니트릴

[1295]



[1296] 단계 (i) 벤질 ((S)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시) 피롤리딘-1-일)(메틸)카바메이트의 합성



[1297]

[1298]

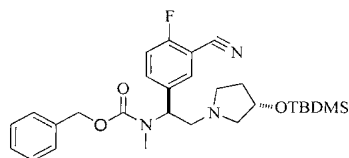
100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 적절한 출발 물질을 사용하는 것에 의해 실시예 8에 기재된 것과 유사한 적합한 과정에 따라서 수득한 [(1S)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민 (2.4 g, 5.56 mmol, 1.00 당량)이 EtOAc/H<sub>2</sub>O(40/8 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 탄산칼륨(1 g, 7.24 mmol, 1.30 당량)을 0℃에서 일부분씩 부가하였다. 이어 Cbz-Cl(1.14 g, 6.68 mmol, 1.20 당량)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 10 mL의 물에 의해 희석하였다. 생성한 수성 용액을 3x5 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 그 유기층을 모았다. 유기층을 2x15 mL의 염수에 의해 세정하고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-1:5)에 의해 용출시켰다. 이로써 2.5 g(79%)의 벤질 N-[(1S)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시] 피롤리딘-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1299]

LC-MS(ES, m/z): 565, 567(M+1).

[1300]

단계 (ii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1301]

[1302]

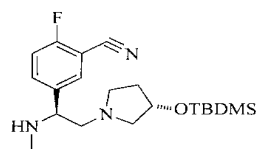
불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-1-(3-브로모-4-플루오로페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트(500 mg, 0.88 mmol, 1.00 당량)가 N,N-디메틸포름아미드(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 Zn(CN)<sub>2</sub>(207 mg)를 부가하였다. 이어 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.02 g, 0.88 mmol, 0.98 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 95℃에서 철야로 교반하였다. 20 mL의 수성 포화 FeSO<sub>4</sub>의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 고체를 여과제거하였다. 그 여액을 3x10 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 유기층을 1x20 mL의 염수에 의해 세정하고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-1:8)에 의해 용출시켰다. 이로써 350 mg(77%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1303]

LC-MS(ES, m/z): 512(M+1).

[1304]

단계 (iii) 5-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-2-플루오로벤조니트릴의 합성



[1305]

[1306]

25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)에틸]-N-메틸카바메이트(180 mg, 0.35 mmol, 1.00 당량)가 에틸 아세테이트(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 팔라듐/탄소(palladium on carbon)(60 mg, 10%)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 수소화시켰다. 반응을 완료한 후, 이 반응 혼합물을 여과하였다. 이 여액을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 Prep-TLC 상에 적용하여 DCM: MeOH(10:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 100 mg(75%)의 5-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸)-2-플루오로벤조니트릴을 황색 오일로 수득하였다.



였다.

[1307] LC-MS(ES, m/z): 378(M+1).

[1308] 실시예 14-b

[1309] (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3,5-디메틸페닐)-N-메틸에탄아민

[1310]

[1311] 단계 (i) 1-(3,5-디메틸페닐)에타논의 합성

[1312]

[1313] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 4구 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(100 mL) 중의 Mg(3.2 g, 1.20 당량)를 장입하였다. 이어 2mL의 1-브로모-3,5-디메틸벤젠 및 3 g의 요오드를 부가하였다. 반응이 개시되면, 1-브로모-3,5-디메틸벤젠(20 g, 108.07 mmol, 1.00 당량) 나머지를 부가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음 25℃로 냉각하였다. 이 용액에, N-메톡시-N-메틸아세트아미드(16.4 g, 159.04 mmol, 1.50 당량)를 부가하고 또 생성한 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 50 mL의 수성 NH<sub>4</sub>Cl 부가에 의해 반응을 급랭시키고 또 상기 용액을 에틸 아세테이트(3x120mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고(3x100 mL), 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축하여 15.18 g(95%)의 1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-온을 황색 오일로 수득하였다.

[1314] 단계 (ii) 2-브로모-1-(3,5-디메틸페닐)에타논의 합성

[1315]

[1316] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-온(13.04 g, 87.99 mmol, 1.00 당량) 및 수성의 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4.40 g)가 아세트산(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 NBS(17.23 g, 96.81 mmol, 1.10 당량)를 0℃에서 30분간에 걸쳐 소량씩 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 또 50 mL의 수성 NH<sub>4</sub>Cl을 부가하는 것에 의해 급랭시켰다. 이 용액을 에틸 아세테이트(3x50mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(3x50 mL), 수성 NaHCO<sub>3</sub>(3x50mL) 및 염수(3x50 mL)에 의해 세정하였다. 유기 용액을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸아세테이트:석유 에테르(1:80)에 의해 용출시켜 11.3 g(57%) 2-브로모-1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-온을 황색 고체로 수득하였다.

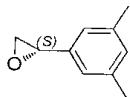
[1317] 단계 (iii) (S)-2-브로모-1-(3,5-디메틸페닐)에탄올의 합성

[1318]

[1319] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-3,3-디페닐-헥사히드로 피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사아자보롤(2.44 g, 8.80 mmol, 1.00 당량) 및 N,N-디에틸아닐린 보란(1.44 g, 8.83 mmol, 1.00 당량)이 MTBE(6 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 2-브로모-1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-온(2.00 g, 8.81 mmol, 1.00 당량)이 MTBE(6 mL)에 용해된 용액을 40℃에서 3시간에 걸쳐 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하고 또 25℃까지 냉각시켰다. 10 mL의 메탄올의 부가에 의해 반응을 급랭시키고 또 상기 용액의 pH 값은 수성 염화수소(1 mol/L)을 사용하여 3-4로 조정하였다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x10 mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고(3x10 mL), 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 2.15 g(조 생성물)의 (1S)-2-브로모-1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-올을 황색 결정으로 수득하였다.



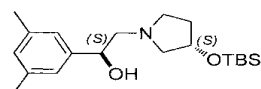
[1320] 단계 (iv) (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)옥시란의 합성



[1321]

[1322] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (1S)-2-브로모-1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-올(1.18 g, 5.15 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 탄산칼륨(1.42 g, 10.27 mmol, 1.99 당량)을 부가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1-2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 또 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 10mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 이 용액을 염수(3x10 mL)에 의해 세정하며, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켜 0.748 g(98%)의 (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)옥시란을 황색 오일로 수득하였다.

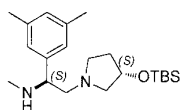
[1323] 단계 (v) (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3,5-디메틸페닐)에탄올의 합성



[1324]

[1325] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)옥시란(750 mg, 5.06 mmol, 1.00 당량) 및 (3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘(1.15 g, 5.71 mmol, 1.13 당량)이 에탄올(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액을 80℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 40 mL의 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기층을 염수(3x10 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(100:1)에 의해 용출시켜 0.99 g(56%)의 (1S)-2-[(3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일]-1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1326] 단계 (vi) (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3,5-디메틸페닐)-N-메틸에탄아민의 합성



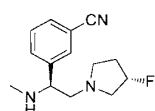
[1327]

[1328] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (1S)-2-[(3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일]-1-(3,5-디메틸페닐)에탄-1-올(990 mg, 2.83 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(1.43 g, 14.13 mmol, 4.99 당량)가 디클로로메탄(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 MsCl(0.97 g)을 부가하고 또 그 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하면서 온도는 0℃에서 유지시켰다. 이어 이 용액에 30% 수성 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(5.86 g, 56.7 mmol, 20 당량)를 부가하고 또 그 혼합물을 실온에서 철야로 교반하였다. 생성한 용액을 디클로로메탄(3x15 mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 염수에 의해 세정하고(3x15 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(100:1)에 의해 용출시켜 0.68 g(66%)의 [(1S)-2-[(3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일]-1-(3,5-디메틸페닐)에틸](메틸)아민을 황색 오일로 수득하였다.

[1329] LC-MS(ES, m/z): 363.3(M+1).

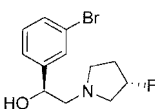
[1330] 실시예 15-b

[1331] 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)벤조니트릴



[1332]

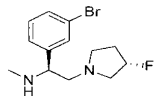
[1333] 단계 (i) (S)-1-(3-브로모페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에탄올의 합성



[1334]

[1335] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, (3S)-3-플루오로피롤리딘 히드로클로라이드(2.12 g, 16.88 mmol, 1.00 당량)가 에탄올(25 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 탄산 나트륨(1.78 g, 16.79 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 30분간 교반하고 여과하였다. 그 여액을 (2S)-2-(3-브로모페닐)옥시란(3.35 g, 16.83 mmol, 1.00 당량)에 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중에서 16 시간 동안 가열하여 환류시키고 또 농축 건조시켰다. 그 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.93 g(60%)의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다.

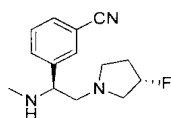
[1336] 단계 (ii) (S)-1-(3-브로모페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-N-메틸에탄아민의 합성



[1337]

[1338] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에, (S)-1-(3-브로모페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에탄올(1.25 g, 4.34 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(30 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 TEA(1.31 g, 13.02 mmol, 3.00 당량)를 부가하였다. 이어 MsCl(990 mg, 8.68 mmol, 2.00 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 이어 TEA(0.88 g, 8.713 mmol, 2.00 당량)를 더 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(수성)(4.48 g, 43.35 mmol, 9.99 당량, 30%)를 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트:석유 에테르(1:2)에 의해 용출시켰다. 이로써 1.1 g(84%)의 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1339] 단계 (iii) 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)벤조니트릴의 합성



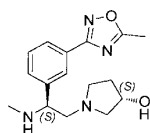
[1340]

[1341] 40-mL 밀폐 튜브에, 실시예 8에 기재된 것과 유사한 과정에 따라서 얻은 [(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(1.0 g, 3.32 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 Zn(CN)<sub>2</sub>(387 mg, 3.31 mmol, 1.00 당량) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(382 mg, 0.33 mmol, 0.10 당량)를 질소 분위기하에서 부가하였다. 생성한 용액을 질소 분위기하 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 570 mg(69%)의 상기 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

[1342] LC-MS(ES, m/z): 248(M+1).

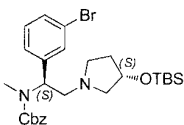
[1343] 실시예 16-b

[1344] (S)-1-((S)-2-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1345]

[1346] 단계 (i) 벤질 ((S)-1-(3-브로모페닐)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



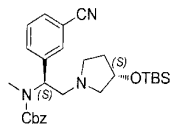
[1347]

[1348] 500-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, [(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(6.6 g, 15.96 mmol, 1.00 당량)이 에틸 아세테이트(200 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 탄산칼륨(2.8 g, 20.26 mmol, 1.29 당량)이 물(40 mL)에 용해된 용액을 부가하였다.

이어 CbzCl(3.3 g, 19.34 mmol, 1.21 당량)을 0℃에서 교반하면서 30분간에 걸쳐 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고 또 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:50)에 의해 용출시켰다. 이로써 8 g(92%)의 벤질 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트를 녹색 오일로서 수득하였다.

[1349] LC-MS (ES, m/z): 547(M+1).

[1350] 단계 (ii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

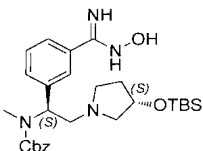


[1351]

[1352] 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트(6 g, 10.96 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(110 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 Zn(CN)<sub>2</sub>(1.29 g, 1.00 당량) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.27 g, 1.10 mmol, 0.10 당량)를 질소 가스하에서 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 100mL의 물을 부가하였다. 생성한 용액을 디클로로메탄(2x100mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 물(2x100 mL)로 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10)에 의해 용출시켰다. 이로써 4.5 g(83%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노페닐)에틸]-N-메틸카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다.

[1353] LC-MS(ES, m/z): 494(M+1)

[1354] 단계 (iii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(N-히드록시카르바미도일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

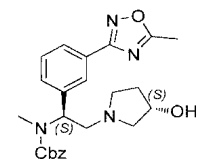


[1355]

[1356] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노페닐)에틸]-N-메틸카바메이트(2.9 g, 5.87 mmol, 1.00 당량)가 에탄올(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 NH<sub>2</sub>OH.HCl(750 mg, 14.71 mmol, 2.50 당량) 및 트리에틸아민(1.18 g, 11.66 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 4.8 g의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르바미도일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 백색의 조 고체로서 수득하였다.

[1357] LC-MS(ES, m/z): 547(M+1)

[1358] 단계 (iv) 벤질 ((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



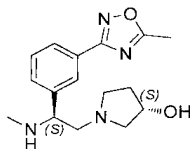
[1359]

[1360] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르바미도일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(4.8 g, 9.11 mmol, 1.00 당량)가 톨루엔(70 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 무수 아세트산(4 g, 4.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시

켰다. 그 잔류물을 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해시켰다. 이어 TBAF(7.2 g, 27.54 mmol, 5.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 36시간 더 교반하여 반응시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 250 mL의 물에 의해 희석시키고 또 생성한 용액을 디클로로메탄(5x100 mL)에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 2.78 g(70%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-[3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 조 오일로서 수득하였다.

[1361] LC-MS (ES, m/z): 437(M+1).

[1362] 단계 (v) (S)-1-((S)-2-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



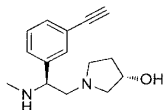
[1363]

[1364] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-[3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(400 mg, 0.92 mmol, 1.00 당량)가 진한 수성 염화 수소(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성한 용액을 디클로로메탄(4x20 mL)에 의해 세정하고 또 수성층을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 20 mL의 메탄올에 의해 희석시켰다. 상기 용액의 pH 값은 암모니아를 사용하여 8-9로 조정하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(10/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 110 mg(40%)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1365] LC-MS(ES, m/z): 303(M+1).

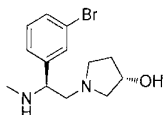
[1366] 실시예 17-b

[1367] (S)-1-((S)-2-(3-에틸일페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1368]

[1369] 단계 (i) (S)-1-((S)-2-(3-브로모페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성

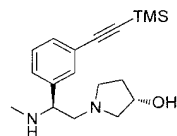


[1370]

[1371] [(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(3 g, 7.26 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(25 mL)에 용해된 용액에. 이어 수성 염화수소(물 중의 12N, 4g)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액의 pH 값은 포화 수성 중탄산 나트륨을 사용하여 8로 조정하였다. 생성한 수성 용액을 DCM:MeOH(10:1, 5x20 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 유기층을 염수(2x60mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 2.8 g(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-(3-브로모페닐)-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 갈색 조 오일로서 수득하였다.

[1372] LC-MS(ES, m/z): 299(M+1).

[1373] 단계 (ii) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-((트리메틸실릴)에틸일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올의 합성

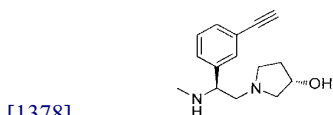


[1374]

[1375] (3S)-1-[(2S)-2-(3-브로모페닐)-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올(2.8 g, 9.36 mmol, 1.00 당량)이 TEA(15 mL)에 용해된 용액에 에틴일트리메틸실란(54 mg, 0.55 mmol, 0.03 당량) 및 CuI(200 mg, 1.05 mmol, 0.02 당량)을 질소 하에서 부가하였다. 이어 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(9.3 mg, 0.01 mmol)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕중 50℃에서 40시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼에 의해 디클로로메탄/메탄올 = 20:1에 의해 용출시킴으로써 정제하였다. 이로써 1.3 g(44%)의 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-[2-(트리메틸실릴)에틴일]페닐]에틸]피롤리딘-3-올을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1376] LC-MS(ES, m/z): 317(M+1).

[1377] 단계 (iii) (S)-1-((S)-2-(3-에틴일페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성

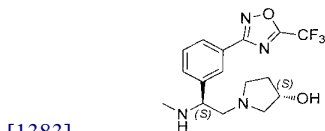


[1379] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-[2-(트리메틸실릴)에틴일]페닐]에틸]피롤리딘-3-올(1.08 g, 3.41 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 물 중의 수산화 칼륨(20%, 10 mL)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 20℃에서 2-3시간 동안 교반하였다. 이 용액의 pH 값은 수성 염화수소(2.5M)를 사용하여 8로 조정하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시키고 또 물에 의해 희석시켰다. 생성한 수성 용액을 디클로로메탄/메탄올(10:1, 5x10mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 유기층을 염수(2x30mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 디클로로메탄/메탄올/TEA(20:1:0.003,v/v/v)을 사용하는 Prep-TLC에 의해 정제하였다. 이로써 460 mg(55%)의 (3S)-1-[(2S)-2-(3-에틴일페닐)-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

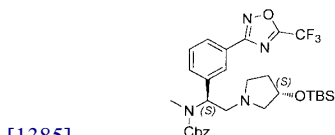
[1380] LC-MS(ES, m/z): 245(M+1).

[1381] 실시예 18-b

[1382] (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올



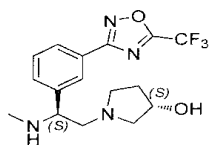
[1384] 단계 (i) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1386] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르바미미도일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1 g, 1.90 mmol, 1.00 당량)가 피리딘(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (1.2 g, 3.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)을 사용한 Prep-TLC에 의해 정제하였다. 이로써 0.39 g(34%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-[5-(트리플루오로 메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1387] LC-MS(ES, m/z): 605(M+1).

[1388] 단계 (ii) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



[1389]

[1390]

25-mL 밀폐 튜브에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1.4 g, 2.32 mmol, 1.00 당량)가 수성 진한 염화수소(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(2 g)을 Flash-Prep-HPLC에 의해 이하의 조건으로 정제하였다: (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카겔; 이동상, 0.5% 암모니아수/아세트니트릴=100:1에서 30분 내에 5% 암모니아수/아세트니트릴=100:45로 상승; 검출기, UV 254 nm. 이로써 0.8 g(97%)의 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1391]

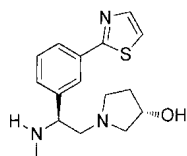
LC-MS(ES, m/z): 357(M+1).

[1392]

실시예 19-b

[1393]

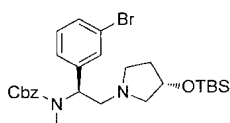
(S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올



[1394]

[1395]

단계 (i) 벤질 ((S)-1-(3-브로모페닐)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1396]

[1397]

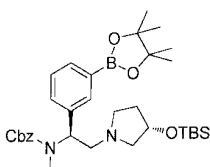
250-mL 둥근 바닥 플라스크에, [(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(6.2 g, 15.00 mmol, 1.00 당량)이 에틸 아세테이트:물(5:1)(60 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 여기에 탄산칼륨(2.7 g, 19.54 mmol, 1.30 당량)을 부가한 다음 벤질 클로로포르메이트(3.1 g, 18.17 mmol, 1.21 당량)를 얼음-물 욕 중, 5-10℃에서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 50mL의 염수에 의해 희석시켰다. 생성한 수성 용액을 에틸 아세테이트(3x100 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모으고 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 7.5 g(조 생성물)의 벤질 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1398]

LC-MS(ES, m/z): 549(M+1).

[1399]

단계 (ii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1400]

[1401]

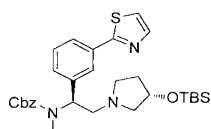
불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트(2.0 g, 3.65 mmol, 1.00 당량)가 1,4-디옥산(100 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 KOAc(720 mg, 7.34 mmol, 2.01 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(3,3,4,4-테트라메틸보롤란-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.85 g, 7.40 mmol, 2.03 당량)을



부가하였다. 이어 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(530 mg, 0.72 mmol, 0.20 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 질소 분위기의 80℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)에 의해 추출하였다. 이로써 1.95 g(90%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1402] LC-MS(ES, m/z): 595(M+1)

[1403] 단계 (iii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

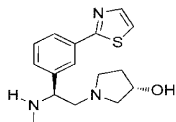


[1404]

[1405] 불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1.9g, 3.20 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란:물(5:1)(120 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 탄산칼륨(880 mg, 6.37 mmol, 1.99 당량) 및 2-브로모-1,3-티아졸(1.05 g, 6.40 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(740 mg, 0.64 mmol, 0.20 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 질소 분위기하의 오일 욕 중 80℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 용출하였다. 이로써 560 mg(32%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(1,3-티아졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1406] LC-MS(ES, m/z): 552(M+1).

[1407] 단계 (iv) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



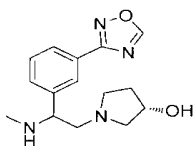
[1408]

[1409] 50-mL 밀폐 튜브에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(1,3-티아졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(560 mg, 1.01 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(1 mL) 및 수성의 진한 염화수소(6 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 진공하에서 농축시키고 또 메탄올에 의해 희석시켰다. 이 메탄올 용액의 pH 값은 암모니아수(물 중의 30%)를 사용하여 8로 조정하였다. 생성한 용액을 농축시키고 또 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올=100/1)에 의해 정제하였다. 이로써 350mg의 (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1410] LC-MS(ES, m/z): 303(M+1).

[1411] 실시예 20-b

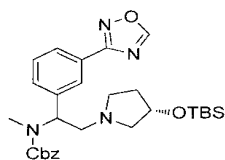
[1412] (3S)-1-(2-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1413]

[1414] 단계 (i) 벤질(1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



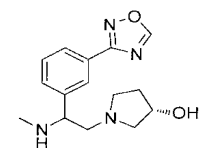


[1415]

[1416] 플래쉬 세정된 50ml 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르바미도일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(300 mg, 0.56 mmol, 1.00 당량)가 트리메틸 오르토포르메이트(8 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 보론 트리플루오라이드 에틸 에테르(2 방울)를 추가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 40 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시키고 또 생성한 용액을 물(3x10 mL) 및 중탄산 나트륨(2x10 mL)으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 또 농축하였다. 그 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트=4:1을 사용하는 prep-TLC에 의해 정제하였다. 이로써 250 mg의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1417] LC-MS(ES, m/z): 537(M+1).

[1418] 단계 (ii) (3S)-1-(2-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸) 피롤리딘-3-올의 합성



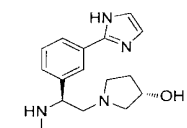
[1419]

[1420] 50mL의 밀폐 튜브에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1.5 g, 2.79 mmol, 1.00 당량)가 수성 진한 히드로클로라이드(30 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 DCM(20mL)에 용해시키고 또 Et<sub>3</sub>N에 의해 염기성화시켰다. 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 1.6 g(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸] 피롤리딘-3-올을 갈색 고체로 수득하였다.

[1421] LC-MS(ES, m/z): 289(M+1)

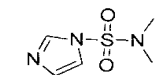
[1422] 실시예 21-b

[1423] (S)-1-((S)-2-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1424]

[1425] 단계 (i) N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드의 합성

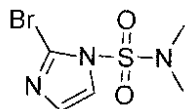


[1426]

[1427] 불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 1H-이미다졸(3 g, 44.07 mmol, 1.16 당량)이 디클로로메탄(100 mL), TEA(4.15 g, 41.01 mmol, 1.08 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 N,N-디메틸술폰아미드 클로라이드(5.46 g, 38.02 mmol, 1.00 당량)를 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 그 여액을 물(3x100mL) 및 염수(1x100mL)에 의해 세정하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(0-100/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 5.77 g(87%)의 N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드를 담황색 오일로 수득하였다.

[1428] LC-MS(ES, m/z): 176(M+1).

[1429] 단계 (ii) 2-브로모-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드의 합성

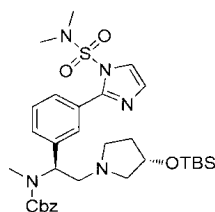


[1430]

[1431] 불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드(3.77 g, 21.52 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 n-BuLi(9.5 mL, 1.10 당량, 2.5 N)를 -78℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 -78℃에서 30분간 적가하였다. 여기에 테트라브로모메탄(7.86 g, 23.70 mmol, 1.10 당량)이 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해된 용액을 -78℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 -78℃에서 30분간 더 교반하면서 반응시켰다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 더 교반하면서 반응시켰다. 100 mL의 물/얼음의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(4x70mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 물(2x70mL) 및 염수(2x70mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(0-1/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 3.47 g(63%)의 2-브로모-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드 갈색 고체로 수득하였다.

[1432] LC-MS(ES, m/z): 254(M+1).

[1433] 단계 (iii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-(N,N-디메틸술포모일)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

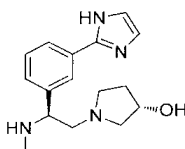


[1434]

[1435] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(2.0 g, 3.36 mmol, 1.00 당량)가 디옥산/H<sub>2</sub>O(60/10mL), 2-브로모-N,N-디메틸-1H-이미다졸-1-술폰아미드(1.27 g, 5.00 mmol, 1.50 당량), 탄산칼륨(930 mg, 6.73 mmol, 2.00 당량), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(770 mg, 0.67 mmol, 0.20 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각하였다. 100mL의 물/얼음을 부가하는 것에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(4x50 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 염수(4x50 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(0-1/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 1.1 g(51%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-[1-(디메틸술포모일)-1H-이미다졸-2-일]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1436] LC-MS(ES, m/z): 642(M+1).

[1437] 단계 (iv) (S)-1-((S)-2-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



[1438]

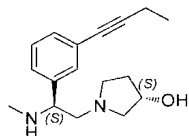
[1439] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-[3-(1H-이미다졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1.1 g, 2.62 mmol, 1.00 당량)가 수성의 진한 염화수소(30 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 생성한 용액을 디클로로메탄(4x20mL)에 의해 세정하고 또 수성층을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 800 mg의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(1H-이미다졸-2-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 갈색의 조 고체로서 수득하였

다.

[1440] LC-MS(ES, m/z): 287(M+1).

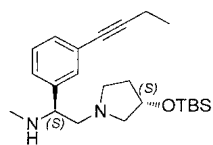
[1441] 실시예 22-b

[1442] (S)-1-((S)-2-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1443]

[1444] 단계 (i) (S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-N-메틸에탄아민의 합성

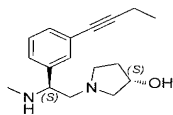


[1445]

[1446] [(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(2.5 g, 6.05 mmol, 1.00 당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>(634 mg, 0.60 mmol, 0.10 당량), PPh<sub>3</sub>(631 mg, 2.41 mmol, 0.40 당량) 및 CuI(229 mg, 1.20 mmol, 0.20 당량)가 TEA(25 mL)에 용해된 용액에 부트-1-인(1.62 g, 29.95 mmol, 4.95 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 50-mL 밀폐 튜브 중 80℃에서 60시간 동안 교반하였다. 이 용액을 농축시키고 또 그 잔류물을 실리카겔 컬럼(EA:PE=1:5) 상에 적용하였다. 이로써 1.4 g(60%)의 [(1S)-1-[3-(부트-1-인-1-일)페닐]-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민을 황색 오일로 수득하였다.

[1447] LC-MS(ES, m/z): 387(M+1)

[1448] 단계 (ii) (S)-1-((S)-2-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



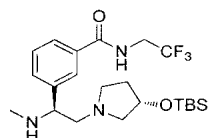
[1449]

[1450] [(1S)-1-[3-(부트-1-인-1-일)페닐]-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(1.4 g, 3.62 mmol, 1.00 당량)이 메탄올(60 mL)에 용해된 용액에 수성의 진한 염화수소(10 mL)를 0℃에서 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 의해 pH 7로 조정하였다. 이 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 수성 상을 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 prep-TLC(디클로로메탄:메탄올:암모니아 =100:10:1)에 적용하였다. 이로써 550 mg(56%)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(부트-1-인-1-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1451] LC-MS(ES, m/z): 273(M+1).

[1452] 실시예 23-b

[1453] 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[1454]

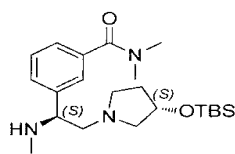
[1455] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤즈아미드

노)에틸]벤조산(2.04 g, 5.39 mmol, 1.00 당량),  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (2.67 g, 26.97 mmol, 5.00 당량) 및 DIEA(2.09 g, 16.17 mmol, 3.00 당량)가 N,N-디메틸포름아미드(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 HATU(2.26 g, 5.94 mmol, 1.10 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 물(3x50 mL), 염수(3x50 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(100:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 1.2 g(48%)의 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드를 담갈색 오일로서 수득하였다.

[1456] LC-MS(ES, m/z): 460(M+1)

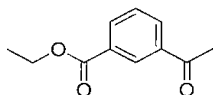
[1457] 실시예 24-b

[1458] 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드



[1459]

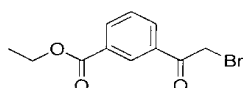
[1460] 단계 (i) 에틸 3-아세틸벤조에이트의 합성



[1461]

[1462] 1-L 등근 바닥 플라스크에, 3-아세틸벤조산(50 g, 304.58 mmol, 1.0 당량)이 에탄올(500 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 황산(30 g, 305.88 mmol, 1.00 당량, 98%)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 100 mL의  $\text{H}_2\text{O}$ 에 용해시켰다. 생성한 혼합물을 물(2x100 mL), 염수(2x100 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 53 g(조 생성물)의 에틸 3-아세틸벤조에이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

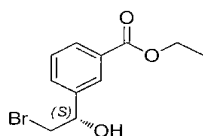
[1463] 단계 (ii) 에틸 3-(2-브로모아세틸)벤조에이트의 합성



[1464]

[1465] 1000-mL 등근 바닥 플라스크에, 에틸 3-아세틸벤조에이트(48 g, 249.73 mmol, 1.00 당량)가 MTBE(600 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 PTAP(95.9 g, 255.05 mmol, 1.02 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수성(4x400 mL), 물(3x300 mL) 및 염수(2x300 mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 63.3 g(조 생성물)의 에틸 3-(2-브로모아세틸)벤조에이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1466] 단계 (iii) (S)-에틸 3-(2-브로모-1-히드록시에틸)벤조에이트의 합성

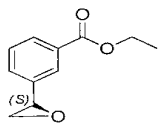


[1467]

[1468] 250-mL 등근 바닥 플라스크에, S-Met-CBS(9.2 g, 40.53 mmol, 0.50 당량) 및  $\text{DEA} \cdot \text{BH}_3$ (13.2 g, 80.98 mmol, 1.00 당량)가 MTBE(84 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 에틸 3-(2-브로모아세틸)벤조에이트(22 g, 81.15 mmol, 1.00 당량)가 MTBE(20mL)에 용해된 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 44 mL의 메탄올 및 57 mL의 수성 염화수소(3N)의 부가에 의해 0℃에서 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x200 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 물(3x100 mL), 염수(3x100 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다.

이로써 19.5 g(88%)의 에틸 3-[(1S)-2-브로모-1-히드록시에틸]벤조에이트를 황색 오일로 수득하였다.

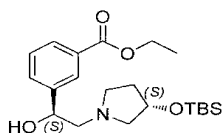
[1469] 단계 (iv) (S)-에틸 3-(옥시란-2-일)벤조에이트의 합성



[1470]

[1471] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[(1S)-2-브로모-1-히드록시에틸]벤조에이트(12 g, 43.94 mmol, 1.00 당량)가 에탄올(120 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 탄산칼륨(12 g, 86.82 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 생성한 용액을 25℃에서 30분간 더 교반하는 것에 의해 반응시켰다. 고체를 여과하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 100 mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 생성한 혼합물을 물(3x50 mL), 염수(3x50 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공하에서 농축시켰다. 이로써 7.3 g(조 생성물)의 에틸 3-[(2S)-옥시란-2-일]벤조에이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1472] 단계 (v) 에틸 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-히드록시에틸)벤조에이트의 합성

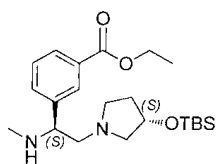


[1473]

[1474] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[(2S)-옥시란-2-일]벤조에이트(5.9 g, 30.70 mmol, 1.00 당량)가 에탄올(60 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 (3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘(7.5 g, 37.24 mmol, 1.20 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 70℃에서 15시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 80 mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 생성한 혼합물을 0.5N 수성 염화수소(2x50 mL), 물(3x30 mL) 및 염수(3x30 mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공하에서 농축시켰다. 이로써 7.0 g(조 생성물)의 에틸 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-히드록시에틸]벤조에이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1475] LC-MS(ES, m/z): 394(M+1).

[1476] 단계 (vi) 에틸 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)벤조에이트의 합성

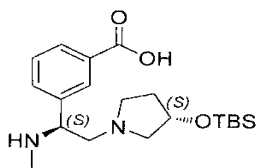


[1477]

[1478] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-히드록시에틸]벤조에이트(7.0 g, 17.78 mmol, 1.00 당량) 및 TEA(9.1 g, 89.93 mmol, 5.00 당량)가 디클로로메탄(70 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 MsCl(6.2 g, 3.00 당량)을 0℃에서 부가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하고, 또 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어 메탄아민(37.2 g, 1.20 mol, 20.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 30℃에서 20시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 100 mL의 DCM에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 물(3x50 mL) 및 염수(3x50 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공하에서 농축시켰다. 이로써 8.1 g(조 생성물)의 에틸 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조에이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1479] LC-MS(ES, m/z): 407(M+1).

[1480] 단계 (vii) 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)벤조산의 합성

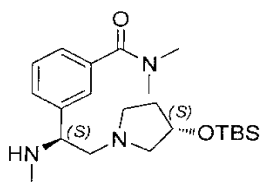


[1481]

[1482] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조에이트(2.2 g, 5.41 mmol, 1.00 당량)가 메탄올/H<sub>2</sub>O(5/1)(12 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O(1.14 g, 27.17 mmol, 5.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 2.56 g(조 생성물)의 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조산을 황색 고체로 수득하였다.

[1483] LC-MS(ES, m/z): 379(M+1).

[1484] 단계 (viii) 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드의 합성



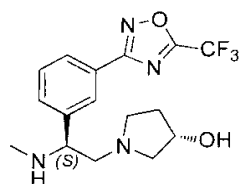
[1485]

[1486] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조산(93.1 mg, 0.25 mmol, 1.00 당량), NHMe<sub>2</sub>·HCl(40 mg, 0.49 mmol, 2.00 당량) 및 DIEA(95 mg, 0.74 mmol, 3.00 당량)가 N,N-디메틸포름아미드(4 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 HATU(140 mg, 0.37 mmol, 1.50 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 50 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시키고 또 유기층을 염수(4x50 mL)에 의해 세정하며, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 101.7 mg (조 생성물)의 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]-N,N-디메틸벤즈아미드를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1487] LC-MS(ES, m/z): 406(M+1).

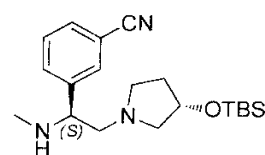
[1488] 실시예 25-b

[1489] (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올



[1490]

[1491] 단계 (i) 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)벤조니트릴의 합성



[1492]

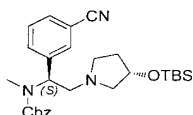
[1493] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, [(1S)-1-(3-브로모페닐)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸](메틸)아민(20 g, 48.36 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(30 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 Zn(CN)<sub>2</sub>(7.1 g, 60.68 mmol, 1.25당량) 및



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5.6 g, 4.84 mmol, 0.10 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 100℃에서 철야로 교반하였다. 50 mL의 물 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(5x10 mL)에 의해 추출하고, 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 물(2x150 mL) 및 염수(3x100 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올 (30:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 13 g(76%)의 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조니트릴을 담황색 고체로 수득하였다.

[1494] LC-MS(ES, m/z): 360(M+1).

[1495] 단계 (ii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

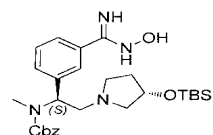


[1496]

[1497] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-(2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸)벤조니트릴(7 g, 19.47 mmol, 1.00 당량)이 에틸 아세테이트/물(50/10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 탄산칼륨(3.5 g, 25.32 mmol, 1.30 당량)을 물/얼음 욕 중, 0℃에서 교반하면서 부분씩 부가하였다. 생성한 용액을 물/얼음욕 중 0℃에서 20분간 교반하였다. 이어 벤질 카복실리테이트 (4 g, 23.45 mmol, 1.20 당량)를 물/얼음욕 중 0℃에서 적가하였다. 이어 20℃로 승온시키고 또 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음, 생성한 용액을 에틸 아세테이트(3x100 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 용액을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)에 의해 용출시켰다. 이로써 4 g(42%)의 벤질 N-(2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노페닐)에틸)-N-메틸카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다.

[1498] LC-MS (ES, m/z): 494(M+1).

[1499] 단계 (iii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(N-히드록시카르바미도일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

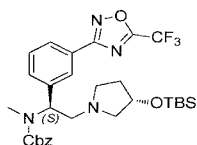


[1500]

[1501] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-(2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노페닐)에틸)-N-메틸카바메이트(3.4 g, 6.89 mmol, 1.00 당량)가 에탄올(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (1.2 g, 2.50 당량) 및 트리ethyl아민(1.4 g, 13.84 mmol, 2.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 얼음욕 중, 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 5.1 g(조 생성물)의 벤질 N-(2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르바미도일)페닐]에틸)-N-메틸카바메이트를 고체로 수득하였다.

[1502] LC-MS(ES, m/z): 527(M+1).

[1503] 단계 (iv) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1504]

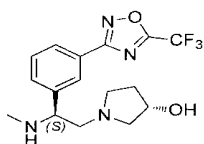
[1505] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-(2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르



밤이미도일]페닐]에틸)-N-메틸카바메이트(2 g, 3.80 mmol, 1.00 당량)이 피리딘(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에  $(CF_3CO)_2O$ (2.4 g, 11.4 mmol, 3.00 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)을 사용하는 분취(preparation) TLC에 적용하였다. 이로써 1.6 g(조 생성물)의 1-[2-(메틸아미노)-2-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸] 피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1506] LC-MS(ES, m/z): 605(M+1).

[1507] 단계 (v) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



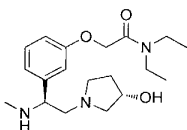
[1508]

[1509] 50-mL 밀폐 튜브에, 벤질 N-[(1S)-2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1.6g, 2.56 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(50 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 수성 진한 염화수소(8 mL)를 추가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 800 mg(87%)의 1-[2-(메틸아미노)-2-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]피롤리딘-3-올을 오일로 수득하였다.

[1510] LC-MS(ES, m/z): 357(M+1).

[1511] 실시예 26-b

[1512] N,N-디에틸-2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(메틸아미노)에틸)페녹시)아세트아미드



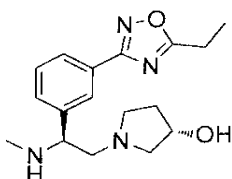
[1513]

[1514] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]페녹시]아세트산(432 mg, 1.47 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(20 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 DIEA(569 mg, 4.40 mmol, 3.00 당량),  $NEt_3$ (537 mg, 7.36 mmol, 5.00 당량) 및 HATU(615 mg, 1.62 mmol, 1.10 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(20:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 580 mg의 N,N-디에틸-2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]페녹시]아세트아미드를 담황색 오일로 수득하였다.

[1515] LC-MS (ES, m/z): 350(M+1)

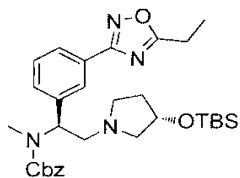
[1516] 실시예 27-b

[1517] (S)-1-((S)-2-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1518]

[1519] 단계 (i) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1520]

[1521]

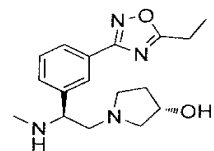
100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(N-히드록시카르바미도일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(2.3 g, 4.37 mmol, 1.00 당량)가 피리딘(30 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 프로파노일 프로파노에이트(1.7 g, 13.06 mmol, 3.00 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 110℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/헥산(0/100-1/30)를 사용하여 용출시켰다. 이로써 1.2 g(49%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 오렌지 오일로 수득하였다.

[1522]

LC-MS(ES, m/z): 565(M+1)

[1523]

단계 (ii) (S)-1-((S)-2-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



[1524]

[1525]

10-mL 둥근 바닥 플라스크에, [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]에틸](메틸)아민(230 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량)이 수성 진한 염화수소(2 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 170 mg(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 흑색 고체로 수득하였다.

[1526]

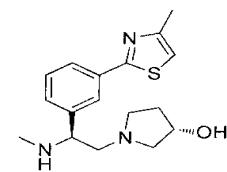
LC-MS(ES, m/z): 317(M+1).

[1527]

실시예 28-b

[1528]

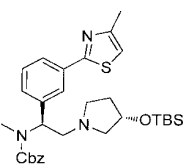
(S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)피롤리딘-3-올



[1529]

[1530]

단계 (i) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



[1531]

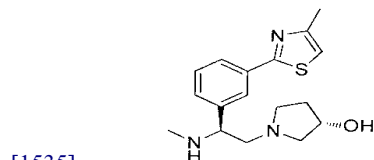
[1532]

불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(800 mg, 1.35 mmol, 1.00 당량)가 1,4-디옥산:H<sub>2</sub>O(10/2 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 2-브로모-4-메틸-1,3-티아졸(358 mg, 2.01 mmol, 1.50 당량), 탄산칼륨(376 mg, 2.72 mmol, 2.00 당량) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(316 mg, 0.27 mmol, 0.20 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생

성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)에 의해 용출시켰다. 이로써 0.32 g(42%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1533] LC-MS(ES, m/z): 566(M+1).

[1534] 단계 (ii) (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐) 에틸)피롤리딘-3-올의 합성



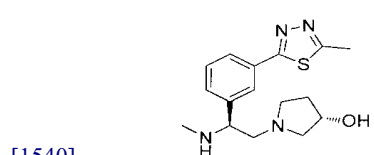
[1535]

[1536] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(160 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량)가 수성의 진한 HCl(5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 150 mg(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

[1537] LC-MS(ES, m/z): 318(M+1).

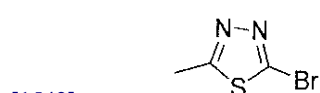
[1538] 실시예 29-b

[1539] (S)-1-((S)-2-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1540]

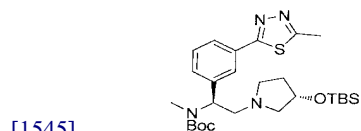
[1541] 단계 (i) 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아졸의 합성



[1542]

[1543] 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, HBr(20 mL, 10.00 당량, 40%)를 부가하였다. 5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-아민(2 g, 17.37 mmol, 1.00 당량), 물(20 mL) 및 CuBr(250 mg, 0.10 당량)를 순차적으로 부가하였다. 물(50 mL) 중의 아질산 나트륨(1.2 g, 17.39 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 교반하면서 30분간 적가하였다. 25℃에서 30분간 더 교반하였다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(2x50 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 중탄산 나트륨 수성(2x40 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 2.2 g(71%)의 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아졸을 황색 고체로 수득하였다.

[1544] 단계 (ii) tert-부틸((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



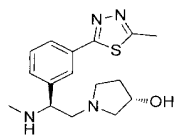
[1545]

[1546] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 50-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, N,N-디메틸포름아미드(3 mL), tert-부틸(1R)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸 N-메틸카바메이트(300 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량), 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아졸(105.48 mg, 0.59 mmol, 1.10 당량), 테트라키스(트리페닐포스판) 팔라듐(30 mg, 0.03 mmol, 0.05 당량), 인산 칼륨(228 mg, 1.07 mmol, 2.01 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(10:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 120 mg(42%)의 tert-부틸(1R)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-

(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐]에틸 N-메틸카바메이트를 담황색 오일로 수득하였다.

[1547] LC-MS(ES, m/z): 533(M+1)

[1548] 단계 (iii) (S)-1-((S)-2-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐)-2-(메틸아미노) 에틸)피롤리딘-3-올의 합성



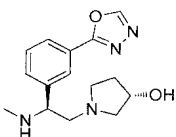
[1549]

[1550] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 수성 진한 염화수소(1.2 ml) 및 tert-부틸(1R)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐]에틸 N-메틸카바메이트(120 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 40℃에서 30분간 교반하였다. 이 용액의 pH 값은 중탄산 나트륨을 사용하여 8-9로 조정하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 72 mg(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 황색 고체로 수득하였다.

[1551] LC-MS(ES, m/z): 319(M+1).

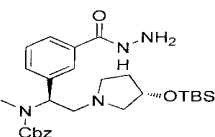
[1552] 실시예 30-b

[1553] (S)-1-((S)-2-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올



[1554]

[1555] 단계 (i) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(히드라진카보닐)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

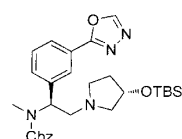


[1556]

[1557] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[(1S)-1-[(벤질옥시)카보닐](메틸)아미노]-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]벤조에이트(5.6 g, 10.36 mmol, 1.00 당량)가 에탄올(100 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 히드라진(16.3 g, 508.66 mmol, 25.00 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중, 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 100 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 물(3x50 mL) 및 염수(3x50 mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 6.0 g(조 생성물)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(히드라진카보닐)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 담황색 오일로 수득하였다.

[1558] LC-MS(ES, m/z): 527(M+1)

[1559] 단계 (ii) 벤질 ((S)-1-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)카바메이트의 합성



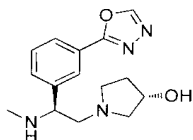
[1560]

[1561] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(히

트라진카보닐]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(1.0 g, 1.90 mmol, 1.00 당량)가  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ (15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 디클로로메탄:MeOH(100:0-100:1)을 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여 0.8 g(79%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 담갈색 오일로 수득하였다.

[1562] LC-MS(ES, m/z): 537(M+1).

[1563] 단계 (iii) (S)-1-((S)-2-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸) 피롤리딘-3-올의 합성



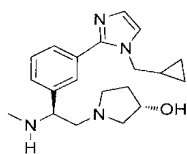
[1564]

[1565] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(612 mg, 1.14 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 TBAF(2 mL, 2.28 mmol, 2.00 당량, THF 중 1M)를 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 20 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 물(2x10 mL) 및 염수(2x10 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 Prep-TLC(디클로로메탄:메탄올 = 18:1)에 의해 정제하여 244 mg의 생성물을 얻었다. 이 생성물(244mg)이 MeOH(10mL)에 용해된 용액을 20% Pd/C(40mg) 존재하 25℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 이 혼합물을 여과(셀라이트를 통하여)하고 메탄올에 의해 세정하였다. 용매를 증발시켜 168 mg(51%)의 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]에틸]피롤리딘-3-올을 담갈색 오일로 수득하였다.

[1566] LC-MS(ES, m/z): 289(M+1).

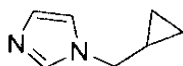
[1567] 실시예 31-b

[1568] (S)-1-((S)-2-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노) 에틸)피롤리딘-3-올



[1569]

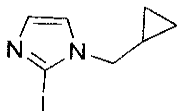
[1570] 단계 (i) 1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸의 합성



[1571]

[1572] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1H-이미다졸(3 g, 44.07 mmol, 1.00 당량) 및 수산화칼륨(11.8 g, 210.30 mmol, 5.00 당량)이 아세톤(100 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 30분간 교반하였다. 이어 (브로모메틸)시클로프로판(6.9 mL, 1.10 당량)을 25℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 30분간 더 교반하면서 반응시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 100/100 mL의 디클로로메탄/ $\text{H}_2\text{O}$ 에 의해 희석시켰다. 이 용액의 pH 값은 수성의 진한 HCl(12 mol/L)을 사용하여 2-4로 조정하였다. 수성층을 분리하고 또 그 pH 값은 수성 수산화 나트륨에 의해 9-10으로 조정하였다. 생성한 용액을 디클로로메탄(2x150 mL)에 의해 세정하고 또 유기층을 모았다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼에 가하고 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:2)에 의해 용출시켰다. 이로써 3.19 g(59%)의 1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸을 황색 오일로 수득하였다.

[1573] 단계 (ii) 1-(시클로프로필메틸)-2-아이오도-1H-이미다졸의 합성

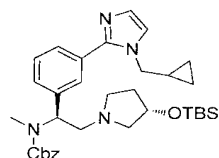


[1574]

[1575] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸(3.19 g, 26.11 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(100 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 n-BuLi(11.4 mL, 1.10 당량)를 -78℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 I<sub>2</sub>(6.6 g, 26.09 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(30 mL)에 용해된 용액을 -78℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 더 교반하는 것에 의해 반응시켰다. 10 mL의 수성 포화 NH<sub>4</sub>Cl을 부가하는 것에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트(2x100 mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 물(2x100 mL) 및 염수(2x100 mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:7)에 의해 용출시켰다. 이로써 5 g(77%)의 1-(시클로프로필메틸)-2-아이오도-1H-이미다졸을 황색 오일로 수득하였다.

[1576] LC-MS(ES, m/z): 249(M+1).

[1577] 단계 (iii) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

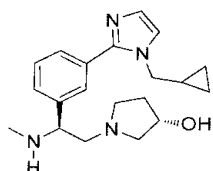


[1578]

[1579] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(500 mg, 0.84 mmol, 1.00 당량)이 1,4-디옥산/H<sub>2</sub>O(30/3 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 1-(시클로프로필메틸)-2-아이오도-1H-이미다졸(230 mg, 0.93 mmol, 1.10 당량), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(62 mg, 0.08 mmol, 0.10 당량), tert-부톡시화 칼륨(188 mg, 1.68 mmol, 2.00 당량) 및 X-Phos(80 mg, 0.17 mmol, 0.20 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 Prep-TLC에 의해 정제하였다. 이로써 270 mg(55%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-[1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1580] LC-MS(ES, m/z): 589(M+1).

[1581] 단계 (iv) (S)-1-((S)-2-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성



[1582]

[1583] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-[1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(270 mg, 0.46 mmol, 1.00 당량)이 수성의 진한 HCl(5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 200 mg(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-[1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올을 황색 오일로 수득하였다.

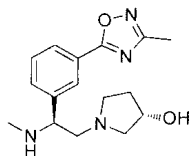


[1584] LC-MS(ES, m/z): 341(M+1).

[1585] 실시예 32-b

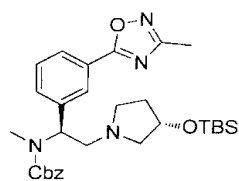
[1586] (S)-1-((S)-2-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올

[1587]



[1588] 단계 (i) 벤질 ((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트의 합성

[1589]

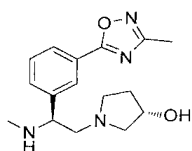


[1590] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-[(1S)-1-[(벤질옥시)카보닐](메틸)아미노]-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]에틸]벤조에이트(1.0 g, 1.85 mmol, 1.00 당량)가 톨루엔(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 (E)-N-히드록시에텐이미드아미드(2.74 g, 36.99 mmol, 20.00 당량), 탄산칼륨(1.27 g, 9.19 mmol, 4.97 당량) 및 4-디메틸아미노피리딘(23 mg, 0.19 mmol, 0.10 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 20 mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 생성한 혼합물을 물(2x10 mL) 및 염수(2x10 mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:100-1:5)에 의해 용출시켰다. 이로써 0.796 g(78%)의 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[1591] LC-MS(ES, m/z): 551(M+1).

[1592] 단계 (ii) (S)-1-((S)-2-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올의 합성

[1593]

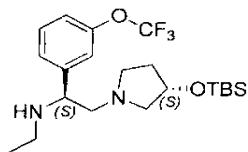


[1594] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐]에틸]-N-메틸카바메이트(400 mg, 0.73 mmol, 1.00 당량)가 수성의 진한 HCl(3 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 20mL의 물에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 DCM(3x10 mL)에 의해 세정하고 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 198 mg(조 생성물)의 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올 담황색 오일로 수득하였다.

[1595] LC-MS(ES, m/z): 303(M+1).

[1596] 실시예 33-b

[1597] (S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-N-에틸-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄아민



[1598]

[1599] 불활성 질소 가스에 의해 세정되고 유지되는 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, (1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에탄-1-올(5 g, 12.33 mmol, 1.00 당량)이 디클로로메탄(140 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 TEA(6.2 g, 61.27 mmol, 5.00 당량) 및 MsCl(4.2 g, 36.84 mmol, 3.00 당량)를 0℃에서 부가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 에탄아민(7.9 g, 175.23 mmol, 10.00 당량)을 0-5℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 물(3x50mL) 및 염수(3x50mL)에 의해 세정하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)에 의해 용출시켰다. 이로써 4 g(75%)의 [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸](에틸)아민을 담황색 오일로 수득하였다.

[1600] LC-MS(ES, m/z): 433.3(M+1).

[1601] 표 2에서와 같은 화학식(b)의 아민 중간체의 추가의 예는 적합한 출발 물질을 사용하여 앞서 기재된 과정과 실질적으로 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

표 2

실시예 번호	화학식(b)의 아민 중간체	분석 데이터
34-b		$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.36-7.28 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H).
35-b		$^1\text{H NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.32 (bs, 2H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H).
36-b		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + d_6$ -DMSO): $\delta$ 3.32 (bs, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 5H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.19-1.00 (m, 6H); MS (ES): $m/z$ 197 (M+1).
37-b		$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.19 (t, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.33-2.36 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H); MS (ES): $m/z$ 221.2 (M+1).
38-b		$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.44-7.31 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 4H); MS (ES): $m/z$ 298 (M+1).
39-b		$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.46-7.30 (m, 5H), 7.22 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.0 (s, 1H), 6.87 (dd, $J_1 = 2.6\text{ Hz}$ , $J_2 = 8.0\text{ Hz}$ , 2H), 5.07 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 10.8\text{ Hz}$ , 1H), 2.57 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$ , 3H), 2.43-2.24 (m, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.68 (s, 4H); MS (ES): $m/z$ 311 (M+1).

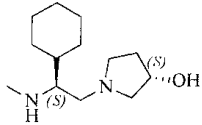
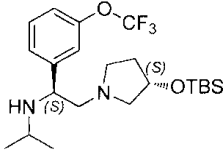
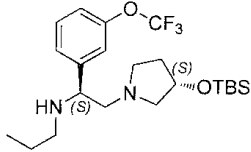
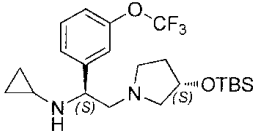
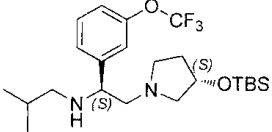
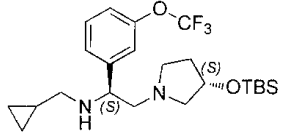
[1602]

40-b		$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.75-7.52 (m, 4H), 4.84-4.58 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H); LC-MS: (ES, $m/z$ ): 305 (M+1).
41-b		$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.82-7.62 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.74 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.83-1.56 (m, 4H); MS (ES): $m/z$ 216.2 (M+1)
42-b		$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): $\delta$ 7.64 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.21-7.20 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 4H); MS (ES): $m/z$ 271 (M+1).

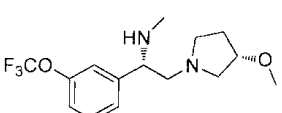
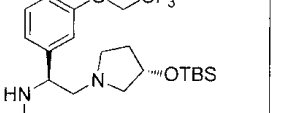
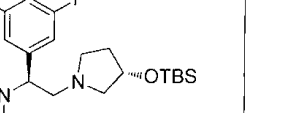
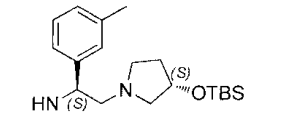
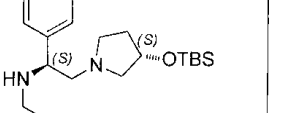
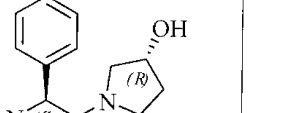
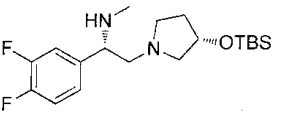
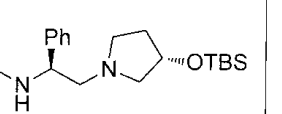
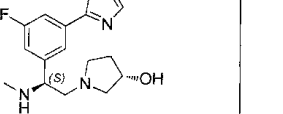
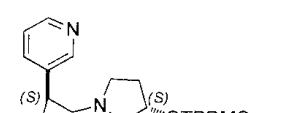
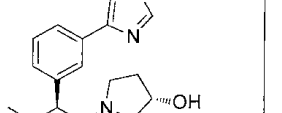
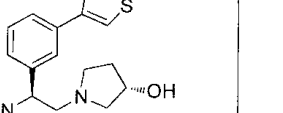
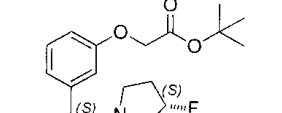
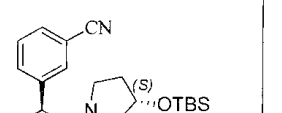
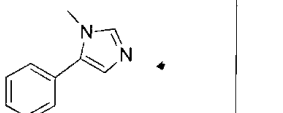
[1603]

[1604] 표 3에서와 같은 화학식(b)의 아민 중간체의 추가의 예는 적합한 출발 물질을 사용하여 앞서 기재된 과정과 실질적으로 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

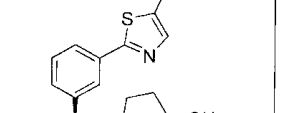
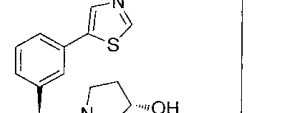
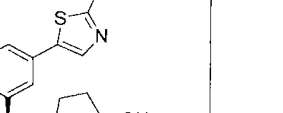
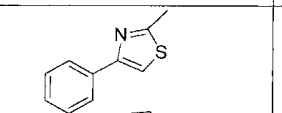
표 3

실시예 번호/ 구조 / 특징화		
 MS (ES): m/z 227 (M+1) 실시예 번호 43-b	 LC-MS (ES, m/z): 447 (M+1) 실시예 번호 44-b	 LC-MS (ES, m/z): 447 (M+1) 실시예 번호 45-b
 LC-MS (ES, m/z): 445 (M+1) 실시예 번호 46-b	 LC-MS (ES, m/z): 461 (M+1) 실시예 번호 47-b	 LC-MS (ES, m/z): 459 (M+1) 실시예 번호 48-b

[1605]

 <p>LC-MS (ES, m/z): 319 (M+1) 실시예 번호 49-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 433 (M+1) 실시예 번호 50-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 371 (M+1) 실시예 번호 51-b</p>
 <p>LC-MS (ES, m/z): 349 (M+1) 실시예 번호 52-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): (M+1) 487 실시예 번호 53-b</p>	 <p>MS (ES): m/z 207.1(M+1). 실시예 번호 54-b</p>
 <p>LC-MS (ES, m/z): 371 (M+1) 실시예 번호 55-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 349 (M+1) 실시예 번호 56-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 322 (M+1) 실시예 번호 57-b</p>
 <p>LC-MS (ES, m/z): 336 (M+1) 실시예 번호 58-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 301 (M+1) 실시예 번호 59-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 304 (M+1) 실시예 번호 60-b</p>
 <p>LC-MS (ES, m/z): 353.2 (M+1) 실시예 번호 61-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 360.2 (M+1) 실시예 번호 62-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 301 (M+1) 실시예 번호 63-b</p>

[1606]

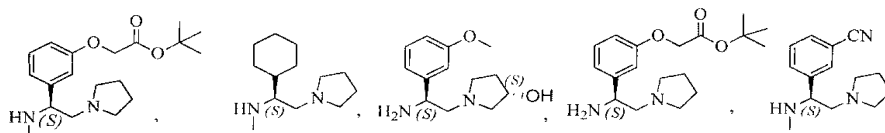
 <p>LC-MS (ES, m/z): 318 (M+1) 실시예 번호 64-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 304 (M+1) 실시예 번호 65-b</p>	 <p>LC-MS (ES, m/z): 318 (M+1) 실시예 번호 66-b</p>
 <p>LC-MS (ES, m/z): 318 (M+1) 실시예 번호 67-b</p>		

[1607]

[1608]

상기 기재한 과정과 실질적으로 유사한 과정에 의해 제조될 수 있는 화학식(b)의 아민 중간체의 다른 예는 다음

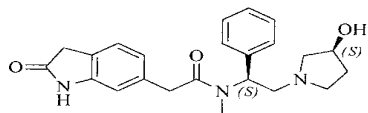
을 포함한다:



다음은 화학식(I)의 화합물의 비제한적 실시예이다.

### 실시예 1

**N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드**

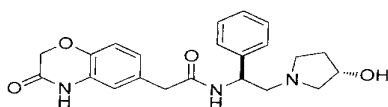


2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트산(4 g, 20.9 mmol)이 디클로로메탄에 용해된 용액에 DCM(30 mL) 중의 디시클로헥산 카보다이미드(4.2 g, 20.9 mmol) 및 1-히드록시 벤조트리아졸(2.7 g, 20.9 mmol)을 실온에서 부가하고 그 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸)피롤리딘-3-올(4.5 g, 20.9 mmol)을 부가하고 또 그 내용물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 또 그 여액을 DCM(50 mL)에 의해 희석시켰다. 유기층을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액(50 mL), 염수 용액(250 mL)에 의해 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에 거 건조시키고 또 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이 조 생성물을 DCM 중의 10% MeOH를 사용하는 실리카겔(230-400 메시) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 소망하는 화합물을 크림 컬러 고체(3g)로 수득하였다.

용점: 166-168°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.43(s, 1H), 7.42-7.26(m, 5H), 7.18(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.81(m, 2H), 5.93(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.96(s, 1H), 4.26(s, 1H), 3.88-3.84(m, 1H), 3.74-3.70(m, 1H), 3.49(s, 2H), 3.14(s, 1H), 2.92-2.76(m, 6H), 2.45-2.40(m, 2H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.58(s, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 2938, 2793, 2769, 1713, 1618, 1462, 1383; MS(ESI): m/z 394.0(M+1).

### 실시예 2

**N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)아세트아미드**



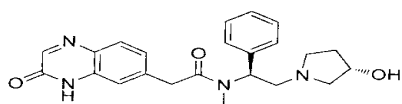
8-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)아세트산(50 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량), (3S)-1-[(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]피롤리딘-3-올(52.2 mg, 0.25 mmol, 1.05 당량), EDCI(48.7 mg, 0.25 mmol, 1.05 당량), HOBT(34.2 mg, 0.25 mmol, 1.05 당량), DIEA(46.7 mg, 0.36 mmol, 1.50 당량) 및 테트라히드로푸란(3 mL)을 장입하였다. 생성한 용액을 28°C에서 철야로 교반하였다. 상기 조 생성물(100 mg)은 다음 조건(Waters)으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18, 5 $\mu\text{m}$ , 19\*150mm; 이동상, 0.03%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 를 갖는 물 및  $\text{CH}_3\text{CN}$ (8분 이내에 15.0%  $\text{CH}_3\text{CN}$ 부터 34.0%까지, 2분 이내에 100.0% 까지, 2분 이내에 15.0%까지 하강); 검출기, UV 254&220nm. 이로써 61.4 mg(64%)의 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다.

MS(ESI) m/z: 396(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$  10.7(s, 1H), 8.46(d, 1H, J= 8.4Hz), 7.29(m, 4H), 7.22(m, 1H), 6.81-6.86(m, 3H), 4.75-4.88(br, 2H), 4.51(s, 2H), 4.15(br, 1H), 3.29-3.42(m, 4H), 2.32-2.72(m, 4H), 1.95(m, 1H), 1.51(m, 1H).

### 실시예 3



- [1622] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴옥살린-6-일)아세트아미드



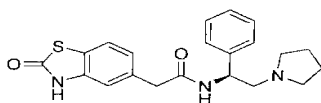
[1623]

- [1624] 2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴옥살린-6-일)아세트산(50 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란/DMF(1 mL/1 mL), EDCI(49.4 mg, 0.26 mmol) 및 HOBt(34.7 mg, 0.26 mmol, 1.05 당량)에 용해된 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 여기에 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸]피롤리딘-3-올(56.6 mg, 0.26 mmol, 1.05 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 3.0시간 동안 더 부가하여 반응시켰다. 용액 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 다음 조건(1#-Pre-HPLC-016(Waters))에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18, 5μm, 19\*150mm; 이동상, 0.03% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(15분 이내에 10.0% CH<sub>3</sub>CN부터 34.0%까지, 2분 이내에 100.0% 까지, 1분 이내에 10.0%까지 하강); 검출기, UV 254&220nm. 이로써 N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴옥살린-6-일)아세트아미드(45 mg)를 백색 고체로 수득하였다.

- [1625] LC-MS(ES, m/z) 407 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 12.43(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.74(d, J=8.7Hz, 1H), 7.38-7.22(m, 7H), 5.88(s, 1H), 4.84(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.55 (s, 1H).

#### [1626] 실시예 4

- [1627] (S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드



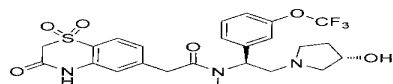
[1628]

- [1629] 8-mL 바이알에, 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트산(40 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량, 반응도식 6에서 얻음)이 테트라히드로푸란(1 mL)에 용해된 용액, (1S)-1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-아민(36 mg, 0.19 mmol, 0.99 당량), EDCI(40 mg, 0.21 mmol, 1.09 당량) 및 HOBt(28 mg, 0.21 mmol, 1.08 당량)를 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 철야로 교반하였다. 1 mL의 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 부가하는 것에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 8x2 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이는 Prep-TLC에 의해 정제하였다.

- [1630] LC-MS(ES, m/z) 382(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 11.823(1H, s), 8.527(1H, d, J=8.1 Hz), 7.457(1H, d, J=8.4Hz), 7.380-7.120(5H, m), 7.036(2H, d, J=5.1 Hz), 4.955-4.875(1H, m), 3.550-3.440(2H, m), 2.880-2.690(1H, m), 2.680-2.550(5H, m), 1.770-1.5 (4H, m).

#### [1631] 실시예 5

- [1632] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드의 합성



[1633]

- [1634] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 5-mL 밀폐 튜브에, 2-(1,1,3-트리옥소-3,4-디히드로-2H-1-[6],4-벤조티아진-6-일)아세트산(50 mg, 0.20 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(1 mL), EDCI(41.4 mg, 0.22 mmol, 1.10 당량), HOBt(29.1 mg, 0.22 mmol, 1.10 당량), 트리에틸아민(20.8 mg, 0.21 mmol, 1.05 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸]피롤리딘-3-올-2,2,2-트리플루오로아세테이트(82.6 mg, 0.21 mmol, 1.05 당량)를 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 30 mL의 디클로로메탄에 의해 희석시키고, 1x10 mL의 중탄산 나

트륨에 의해 세정하였다. 이 수성 용액을 3x30 mL의 디클로로메탄에 의해 세정하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(70 mg)을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, prep C18 5um; 19\*150mm; 이동상, 0.03% NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN; 비율: 15%-60%; 시간: 10 분; 검출기, UV 254 nm. 이로써 25.7 mg(24%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

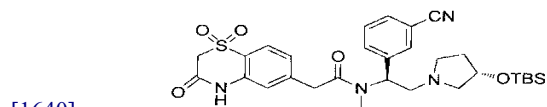
[1635] LC-MS: (ES, m/z): 542(M+1); <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO) δ 11.23(d, J=10.5Hz, 1H), 7.78-7.73(m, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.37-7.28(m, 3H), 7.22-7.17(m, 1H), 7.12(s, 1H), 5.85(s, 1H), 4.75-4.71(m, 3H), 4.20(s, 1H), 4.05-3.83(m, 2H), 2.91-2.64(m, 6H), 2.50-2.42(m, 1H), 1.98-1.94(m, 1H), 1.58-1.49(m, 1H).

[1636] 실시예 6

[1637] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드

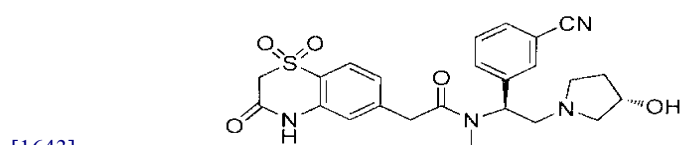


[1639] 단계 (i): N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드의 합성



[1641] 10-mL 밀봉 튜브에, 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(76.5 mg, 0.30 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(2 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 EDCI(63.4 mg, 0.33 mmol, 1.10 당량), HOBt(44.6 mg, 0.33 mmol, 1.10 당량), 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조니트릴(118.8 mg, 0.33 mmol, 1.10 당량)을 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 50 mL의 디클로로메탄에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 1x10 mL의 중탄산 나트륨에 의해 세정하였다. 수성 용액을 2x50 mL의 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1642] 단계 (ii) N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드의 합성

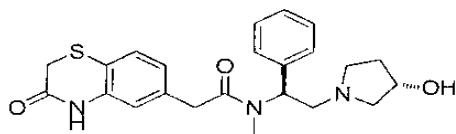


[1644] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드(30 mg, 0.05 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(1 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 TBAF(39.4 mg, 0.15 mmol, 3.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(150 mg)을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, prep C18 5um; 19\*150mm; 이동상, 0.05% NH<sub>4</sub>O 및 CH<sub>3</sub>CN; 비율: 10%-50%; 시간; 0-10 분; 검출기, UV 254 nm. 이로써 17.2 mg(71%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1645] LC-MS: (ES, m/z): 483(M+1); <sup>1</sup>H-NMR: (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.23(s, 1H), 7.85-7.76(m, 3H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 5.82-5.80(m, 1H), 4.73-4.70(m, 3H), 4.18(s, 1H), 4.02-3.87(m, 2H), 2.98-2.81(m, 4H), 2.79-2.60(m, 3H), 2.49-2.32(m, 2H), 2.02-1.89(m, 1H), 1.58-1.50(m, 1H).

[1646] 실시예 7

[1647] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드의 합성



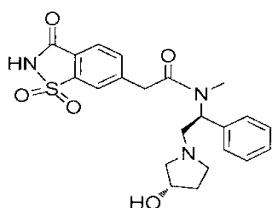
[1648]

[1649] 10-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)아세트산(실시예 21-a, 20 mg, 0.09 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(1 mL)에 용해된 용액, (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸]피롤리딘-3-올(20 mg, 0.09 mmol, 1.01 당량), EDCI(17.2 mg, 0.09 mmol, 1.00 당량) 및 HOBt(12 mg, 0.09 mmol, 0.99 당량)를 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 1 mL의 물에 의해 희석시키며, 6x5 mL의 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18, 5um, 19\*150mm; 이동상, 0.03% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(15분 이내에 10.0% CH<sub>3</sub>CN부터 34.0%까지, 2분 이내에 100.0% 까지, 1분 이내에 10.0%까지 하강); 검출기, UV 254 & 220nm. 이로써 23 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1650] LC-MS(ES, m/z): 426(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 1.5(1H, s), 1.9(1H, m), 2.5(2H, m), 2.6(8H, m), 3.6(2H, m), 4.1(1H, s), 4.5(1H, s), 5.8(1H, m), 6.8(2H, m), 7.3(6H, m), 10.5(1H, s).

[1651] 실시예 8

[1652] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드



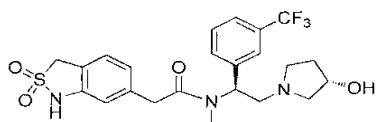
[1653]

[1654] 10-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-6-일)아세트산(30 mg, 0.12 mmol, 1.00 당량)이 테트라히드로푸란(1 mL)에 용해된 용액, EDCI(26.3 mg, 0.14 mmol, 1.10 당량), HOBt(18.5 mg, 0.14 mmol, 1.10 당량), DIEA(24.1 mg, 0.19 mmol, 1.50 당량) 및 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸]피롤리딘-3-올(30.1 mg, 0.14 mmol, 1.10 당량)을 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 철야로 교반하였다. 형성된 석출물을 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄에 의해 세정하며 또 감압하 오븐에서 건조시켰다. 이로써 16.5 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1655] LC-MS(ES, m/z) 444(M+1); <sup>1</sup>H-NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 9.864(s, 1H), 9.355(s, 1H), 7.236-7.967(m, 8H), 6.146-6.178(m, 1H), 5.461-5.548(m, 1H), 3.866-4.079(m, 3H), 3.686-3.606(m, 3H), 3.606(m, 1H), 2.894(m, 3H), 2.273(m, 1H), 1.764-2.082(m, 2H).

[1656] 실시예 9

[1657] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드



[1658]

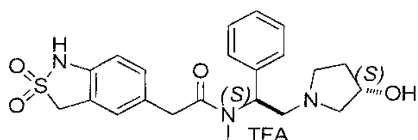
[1659] 10-mL 밀봉 튜브에, 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산(34 mg, 0.15 mmol, 1.00

당량)이 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 EDCI(32 mg, 0.17 mmol, 1.10 당량), HOBt(22 mg, 0.16 mmol, 1.10 당량), 트리에틸아민(16 mg, 0.16 mmol, 1.05 당량) 및 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]피롤리딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세트산(62 mg, 0.15 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 20 mL의 디클로로메탄에 의해 희석시키고, 1x10 mL의 중탄산 나트륨에 의해 세정하였다. 이 수성 용액을 2x30 mL의 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 모아진 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(70 mg)을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, prep C18 5um; 19\*150mm; 이동상, 0.03% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O 및 CH<sub>3</sub>CN; 비율:10%-29%; 시간:0-9 분; 검출기, UV 254 nm. 이로써 31.6 mg(40%)의 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로 수득하였다.

[1660] LC-MS: (ES, m/z): 498(M+1); <sup>1</sup>H-NMR: (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.44-10.36(m, 1H), 7.63-7.47(m, 4H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.85-6.83(m, 1H), 6.75(s, 1H), 5.91-5.86(m, 1H), 4.48(s, 2H), 4.19(s, 1H), 3.85-3.68(m, 2H), 3.11-3.07(m, 1H), 2.94-2.80(m, 2H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H).

[1661] 실시예 10

[1662] 5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-1-움 2,2-다이옥사이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트



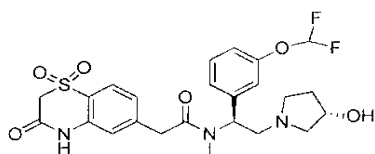
[1663]

[1664] 20-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(2,2-다이옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)아세트산(80 mg, 0.35 mmol, 1.00 당량), HOBt(50 mg, 0.37 mmol, 1.05 당량), EDCI(74 mg, 0.39 mmol, 1.05 당량) 및 (S)-1-((S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸)피롤리딘-3-올(74 mg, 0.34 mmol, 1.10 당량)이 테트라히드로푸란(5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제((1#-Pre-HPLC-016(Waters): 컬럼, XBridge Prep C18, 5um, 19\*150mm; 이동상, 0.05% TFA를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(15분 이내에 10.0% CH<sub>3</sub>CN부터 30%까지, 2분 이내에 100.0% 까지, 1분 이내에 10.0%까지 하강); 검출기, UV 254&220nm)하여 16.6 mg(11%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1665] LC-MS: (ES, m/z) 430(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 7.373-7.449(m, 3H), 7.184-7.283(m, 4H), 6.823-6.849(m, 1H), 6.252-6.299(m, 1H), 4.585(s, 1H), 4.399(s, 2H), 3.738-3.883(m, 6H), 3.400-3.576(m, 2H), 2.787(s, 3H), 1.800-2.400(br, 2H).

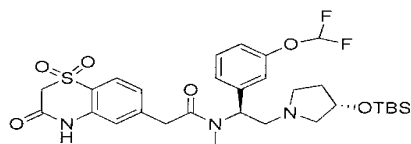
[1666] 실시예 11

[1667] N-((S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-다이옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드



[1668]

[1669] 단계 (i) N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-(1,1-다이옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드의 합성



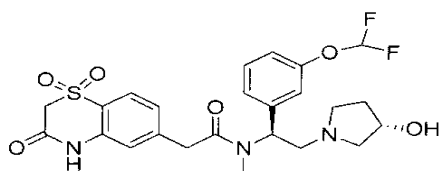
[1670]

[1671]

불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(482 mg, 1.89 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 EDCI(397 mg, 2.07 mmol, 1.10 당량) 및 HOBt(279 mg, 2.06 mmol, 1.10 당량)를 0-5℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 20분간 교반하였다. 여기에 [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(디플루오로메톡시) 페닐]에틸](메틸)아민(754 mg, 1.88 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)에 용해된 용액을 0-5℃에서 부가하였다. 생성한 용액을 0-25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 중탄산 나트륨(수성) 및 염수에 의해 세정하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(60/1-40/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 1.16 g(96%)의 상기 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

[1672]

단계 (ii) N-((S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드



[1673]

[1674]

불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 100-mL 플라스크에, 앞 단계에서 수득한 N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드, (553 mg, 0.87 mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(8 mL), TBAF·3H<sub>2</sub>O(549 mg, 2.00 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액에 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 유기층을 모으며 또 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(300 mg)을 다음 조건(브릿지)에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, RP C18 5um; 19\*150mm; 이동상, 0.03% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 및 CH<sub>3</sub>CN; 비율: 20%-52%; 시간: 0-10 분; 검출기, UV 254 nm. 이로써 151 mg(34%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1675]

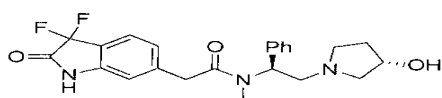
LC-MS(ES, m/z): 524(M+1) ; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 7.84(d, J= 8.0Hz, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.27(d, J= 8.0Hz, 1H), 7.22-7.20(m, 2H), 7.18-7.10(m, 2H), 6.83(t, J= 74.0Hz, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 4.87(s, 2H), 4.83(s, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.06-3.99(m, 1H), 3.91-3.87(m, 1H), 3.10-2.94(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.84-2.78(m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H).

[1676]

실시예 12

[1677]

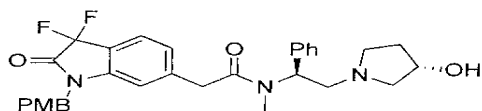
2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드



[1678]

[1679]

단계 (i) 2-(3,3-디플루오로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드의 합성



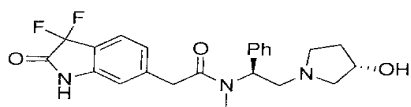
[1680]

[1681]

8-mL 밀봉 튜브에, N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중의 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]아세트산(280 mg, 0.81 mmol, 1.00 당량)을 장입하였다. 여기에 EDCI(310 mg, 1.62 mmol, 2.01 당량) 및 HOBt(163 mg, 1.21 mmol, 1.50 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 0℃에서 30분간 교반하였다. 이어 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에틸]피롤리딘-3-올(178 mg, 0.81 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올/암모니아(50:1:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 330 mg(74%)의 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]-N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-N-메틸아세트아미드를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1682]

단계 (ii) 2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드의 합성



[1683]

[1684]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, CH<sub>3</sub>CN(8 mL) 중의 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]-N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-N-메틸아세트아미드(300 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량)를 장입하였다. 이어 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>(900 mg, 1.64 mmol, 3.01 당량)가 물(4 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 생성한 용액을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 고체는 여과 제거하고 또 에틸 아세테이트에 의해 세정하였다. 그 여액을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(100/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 13 mg(6%)의 2-(3,3-디플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-N-메틸아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다.

[1685]

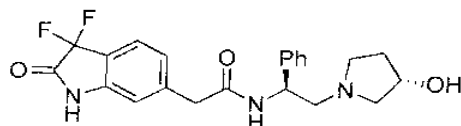
MS(ES, m/z): 430(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.18(s, 1H), 7.58(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.20(m, 5H), 7.05(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00-6.85(m, 1H), 5.85(s, 1H), 5.20-4.60(m, 1H), 4.18(s, 1H), 3.95(d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.75(d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.15-3.00(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.90-2.78(m, 1H), 2.78-2.60(m, 4H), 2.50-2.30(m, 2H), 2.05-1.85(m, 1H), 1.50(bs, 1H); F-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): -110(s, 2F).

[1686]

실시예 13

[1687]

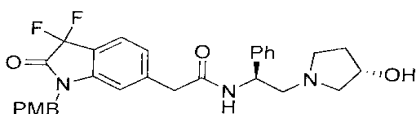
2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드



[1688]

[1689]

단계 (i) 2-(3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드의 합성



[1690]

[1691]

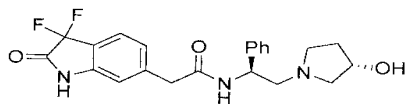
2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]아세트산(300 mg, 0.86 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해된 용액에 EDCI(332 mg, 1.73 mmol, 2.01 당량), HOBt(175 mg, 1.30 mmol, 1.50 당량)를 부가하였다. 10분간 교반한 후, (3S)-1-[(2S)-2-아미노-2-페닐에틸]피롤리딘-3-올(190 mg, 0.92 mmol, 1.07 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 또 진공에서



농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올=50:1에 의해 용출시켰다. 이로써 370 mg(80%)의 2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]-N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 536(M+1)

[1692]

단계 (ii) 2-(3,3-디플루오로-2-옥소인돌린-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드의 합성



[1693]

[1694]

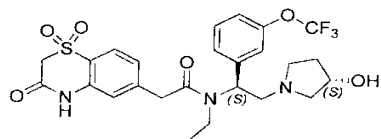
2-[3,3-디플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]-N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]아세트아미드(370 mg, 0.69 mmol, 1.00 당량)가 CH<sub>3</sub>CN(8 mL)/물(4 mL)에 용해된 용액에 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>(1.14 g, 2.08 mmol, 3.01 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 고체를 여과 제거하였다. 그 여액을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 디클로로메탄/메탄올(100/1)에 의해 용출시켰다. 이로써 14.1 mg(5%)의 2-(3,3-디플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-N-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 416 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.17(s, 1H), 8.58(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.18(m, 5H), 7.05(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 4.89(s, 1H), 4.16(s, 1H), 3.63-3.42(dd, J = 14.4, 21.5 Hz, 2H), 2.84-2.59(m, 3H), 2.46-2.30(m, 2H), 2.05-1.85(m, 1H), 1.50(bs, 1H); F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): -110(s, 2F).

[1695]

#### 실시예 14

[1696]

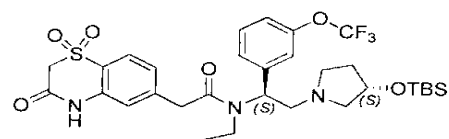
2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드



[1697]

[1698]

단계 (i) N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸아세트아미드의 합성



[1699]

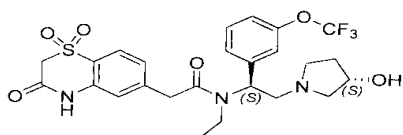
[1700]

불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(62.0 mg, 0.24 mmol, 1.05 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(10 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 이어 EDCI(67 mg, 0.35 mmol, 1.51 당량) 및 HOBt(46 mg, 0.34 mmol, 1.47 당량)를 0℃에서 부가하였다. 5분간 교반한 후, [(1S)-2-[(3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸](에틸)아민(100 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 60mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 물(3x20mL), 염수(2x20mL), 10% 암모니아 수성(4x20mL) 및 염수(3x20mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 143 mg(조 생성물)의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 670(M+1).

[1701]

단계 (ii) 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드의 합성





[1702]

[1703]

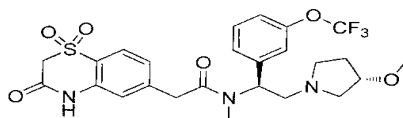
50-mL 둥근 바닥 플라스크에, N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸아세트아미드(459 mg, 0.69 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 여기에 수성의 진한 HCl(1.5 mL)을 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 50mL의 H<sub>2</sub>O에 의해 희석시켰다. 이 용액의 pH 값은 수성의 포화 중탄산 나트륨을 사용하여 7-8로 조정하였다. 생성한 용액을 디클로로메탄(5x20mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 혼합물을 염수(3x20mL)에 의해 세정하였다, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 다음 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: (인텔플래쉬-1): 컬럼, C18; 이동상, 5분에서 H<sub>2</sub>O:MeCN=100:0, 이어 40분 이내에 H<sub>2</sub>O:MeCN=50:50로 증가; 검출기, UV 254 nm. 이로써 25 mg의 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-에틸-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 556(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 400Hz) δ 11.23(s, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.50-7.14(m, 6H), 5.69(m, 1H), 4.70-4.74(m, 3H), 4.16(m, 1H), 4.01-4.05(m, 1H), 3.79-3.90(m, 1H), 3.22-3.32(m, 2H), 2.99(m, 1H), 2.80-2.82(m, 1H), 2.67-2.68(m, 1H), 2.33-2.51(m, 2H), 1.91-1.96(m, 1H), 1.52(m, 1H), 0.88-0.92(m, 2H), 0.67-0.70(m, 1H)

[1704]

실시예 15

[1705]

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드



[1706]

[1707]

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(200 mg, 0.78 mmol, 1.10 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(30 mL)에 용해된 용액에 EDCI(204 mg, 1.06 mmol, 1.49 당량), HOBT(140 mg, 1.04 mmol, 1.45 당량)를 부가하였다. 이어 [(1S)-2-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸] (메틸)아민(227 mg, 0.71 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 10mL의 물의 부가에 의해 반응을 급랭시켰다. 생성한 수성 용액을 3x30 mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 모으고 또 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에 적용하고 또 디클로로메탄/메탄올(10:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 28.9 mg(7%)의 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다.

[1708]

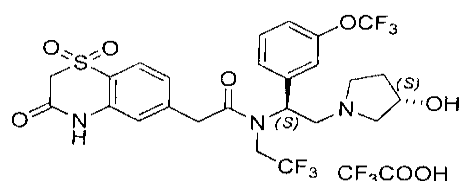
MS(ES, m/z): 556(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.23(1,1H), 7.76(m, 7H), 5.82(t, J=7.2Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.99-3.81(m, 3H), 3.32-2.33(m, 12H), 1.99-1.91(m, 1H), 1.63(s, 1H).

[1709]

실시예 16

[1710]

2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트



[1711]

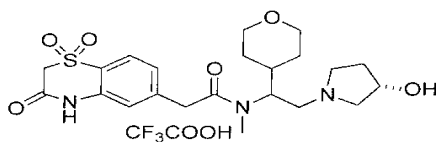
[1712]

2,2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(1 g, 3.92 mmol 1.00 당량)을

실온에서 10mL의 포스포릴 트리클로라이드에 부가하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 85℃에서 30분간 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 5ml THF에 용해시켰다. 생성한 용액을 [(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸](2,2,2-트리플루오로에틸)아민(1.9 g, 3.90 mmol, 1.00 당량)이 THF(10mL)에 용해된 용액에 질소 가스하 0℃에서 교반하면서 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 그 잔류물을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: (Waters): 컬럼, SunFire Prep C18, 19\*150mm 5um; 이동상: 0.05% TFA를 갖는 물 및 MeCN(30분 이내에 30% MeCN로부터 70%까지, 2분 이내에 100% 까지); 검출기, UV 254 nm. 이로써 14 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): (M+1) 610; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.20(s, 1H), 7.76(d, J=8.1Hz, 1H), 7.39-7.55(m, 4H), 7.08-7.15(m, 2H), 5.57(br, 1H), 4.72(s, 2H), 4.41-4.58(m, 3H) 3.78-4.16(m, 5H), 3.65(t, J=6.3Hz, 1H), 2.02(br, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 1.55-1.64(m, 2H), 1.22(s, 1H).

[1713] 실시예 17

[1714] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸아세트아미드-2,2,2-트리플루오로아세테이트



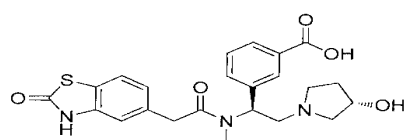
[1715]

[1716] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(127 mg, 0.50 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)에 용해된 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 히드로클로라이드(105 mg, 0.55 mmol, 1.10 당량), 1-히드록시벤조트리졸(74 mg, 0.55 mmol, 1.10 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 물/얼음욕 중 0℃에서 30분간 교반하였다. 이어 (3S)-1-[2-(메틸아미노)-2-(옥산-4-일)에틸]피롤리딘-3-올(120 mg, 0.53 mmol, 1.05 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 1시간 동안 더 교반하면서 반응시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(150 mg)을 다음 조건에 따라서 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카겔; 이동상, CH<sub>3</sub>CN/0.5% 수성 TFA = 1:100에서 22분 이내에 CH<sub>3</sub>CN/0.5% 수성 TFA=35:100로 증가; 검출기, UV 254 nm. 이로써 60 mg(21%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1717] MS(ES, m/z): 466 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 7.82-7.84(d, J=8Hz, 1H), 7.22-7.24(d, J=8Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 4.71-4.88(m, 1H), 4.56-4.69(m, 1H), 4.43-4.45(m, 1H), 3.78-4.01(m, 5H), 3.42-3.67(m, 5H), 3.19-3.22(m, 1H), 3.02(s, 3H), 1.92-2.45(m, 2H), 1.67-1.88(m, 2H), 1.35-1.45(m, 2H), 1.21-1.25(m, 1H).

[1718] 실시예 18

[1719] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산



[1720]

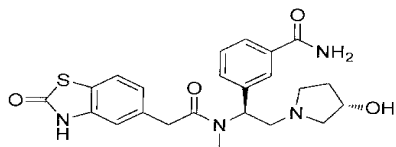
[1721] 8.0-mL 밀봉 튜브에, N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노페닐)에틸]-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트아미드(200 mg, 0.36mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(1.0mL) 및 메탄올(1.0mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 물(2.0mL) 및 수산화 칼륨 (245.3mg, 4.37mmol, 12.04 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 75℃에서 15시간 동안 교반하고 또 자연적으로 실온으로 냉각시켰다. 이 용액의 pH 값은 수성 염화수소(2 mol/L)을 사용하여 2로 조정하고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge, C18, 15cm; 이동상, 물(0.2% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 함유) 및 아세트ونی트릴(5% 아세트ونی트릴에서 10분 이내에 25% 까지 상승, 1분 이내에 100% 까지 상승,

1분 이내에 5% 까지 하강); 검출기, UV220/254 nm. 이로써 70 mg(42%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1722] MS(ES, m/z): 456(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  7.85-7.84(m, 2H), 7.53-7.44(m, 3H), 7.10(s, 1H), 7.04-6.95(m, 1H), 5.91(t, J=8.0Hz, 1H), 4.21-4.17(m, 1H), 3.87(d, J=15.6Hz, 1H), 3.73(d, J=16.0Hz, 1H), 3.16(t, J=8.0Hz, 1H), 2.84-2.72(m, 3H), 2.62-2.54(m, 3H), 2.47-2.39(m, 2H), 1.98-1.93(m, 1H), 1.54-1.45(m, 1H)

[1723] 실시예 19

[1724] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드



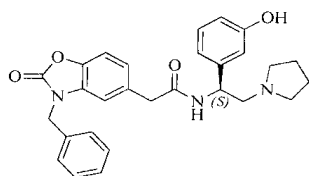
[1725]

[1726] 8.0-mL 밀봉 튜브에, N-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)ox-y]피롤리딘-1-일]-1-(3-시아노페닐)에틸]-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트아미드(80mg, 0.15mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(0.4mL) 및 메탄올(0.4mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 물(0.8mL) 및 수산화 칼륨 (98.1mg, 1.7mmol, 12.04 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 50℃에서 15분간 교반하였고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge, C18, 15cm; 이동상, 물(0.2%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  함유) 및 아세트니트릴(7% 아세트니트릴에서 10분 이내에 25% 까지 상승, 1분 이내에 100% 까지 상승, 1분 이내에 7% 까지 하강); 검출기, UV220/254 nm. 이로써 32 mg(48%)의 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드를 백색 고체로 수득하였다.

[1727] MS(ES, m/z): 455(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.80-11.79(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.80-7.73(m, 2H), 7.45-7.32(m, 4H), 7.08-6.95(m, 2H), 5.88-5.82(m, 1H), 4.92-4.83(m, 1H), 4.18-4.05(m, 1H), 3.86-3.81(m, 1H), 3.70-3.64(m, 1H), 3.08(t, J=11.4Hz, 1H), 2.82-2.55(m, 6H), 2.38-2.22(m, 3H), 1.95-1.82(m, 1H), 1.48-1.35(m, 1H)

[1728] 실시예 20

[1729] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드



[1730]

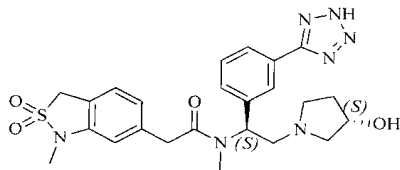
[1731] 실온의 메탄올에서 (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드를 수소화분해하여 표제 화합물을 64% 수율로 백색 고체로 수득하였다.

[1732] 융점: 104-106℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.00(bs, 1H), 9.36(bs, 1H), 8.45(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.33(m, 6H), 7.13-7.07(m, 3H), 6.74(d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.66(d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 4.84(d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.50(d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.72(s, 1H), 2.59-2.38(m, 4H), 1.66(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275, 3064, 2970, 1774, 1659, 1589, 1550, 1492, 1466, 1384, 1350; MS(ESI) m/z: 472.0(M+1).

[1733] 실시예 21

[1734] N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-

1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미드



[1735]

[1736]

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미드를 문헌에 공지된 표준 과정에 따라서 나트륨 아지드와 처리하는 것에 의해 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1737]

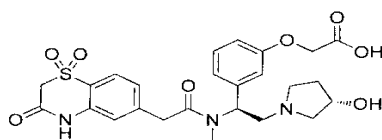
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.92(s, 1H), 7.86(d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.24(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.17(d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.95(d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 5.93-5.89(m, 1H), 4.61(bs, 1H), 4.60(s, 2H), 4.17-4.16(m, 1H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.45-2.32(m, 1H), 2.31-2.29(m, 1H), 1.97-1.92(m, 1H), 1.53-1.50(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 1641, 1402, 1321, 1217, 1139, 1056; MS(ESI)  $m/z$ : 512(M+1).

[1738]

실시예 22

[1739]

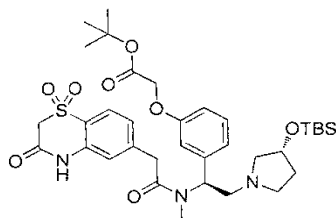
2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산



[1740]

[1741]

단계 (i) tert-부틸 2-(3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트의 합성



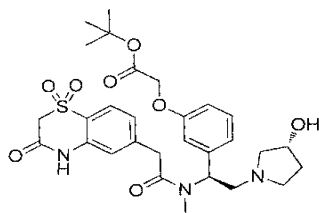
[1742]

[1743]

불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트산(300 mg, 1.18 mmol, 1.10 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 여기에 EDCI(309 mg, 1.61 mmol, 1.50 당량)를 0-5°C에서 부가하였다. 여기에 HOBT(217 mg, 1.61 mmol, 1.50 당량)를 0-5°C에서 부가하였다. 이 혼합물에 tert-부틸 2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]페녹시] 아세테이트(500 mg, 1.08 mmol, 1.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 150 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 3x50 mL의 물 및 2x50 mL의 염수에 의해 세정하였다. 생성한 혼합물을 3x50 mL의 10% 암모니아 및 3x50 mL의 염수에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 700 mg(93%)의 표제 화합물을 담황색 조 고체로 수득하였다.

[1744]

단계 (ii) 메틸 2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트의 합성



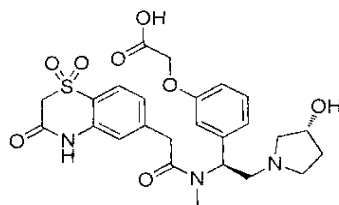
[1745]

[1746]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 2-(3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)에틸)페녹시)아세트레이트(400 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(15 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 여기에 진한 HCl(1.5 mL)을 0-5℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이로써 366 mg(118%)의 표제 화합물을 담황색 조 고체로 수득하며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[1747]

단계 (iii) 2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산의 합성



[1748]

[1749]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 2-(3-((S)-1-(2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트레이트(100 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량)가 메탄올/물(15 mL/2.5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 여기에 LiOH.H<sub>2</sub>O(77 mg, 1.84 mmol, 10.00 당량)를 얼음/염 옥 중, 0℃에서 조금씩 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 60 mL의 H<sub>2</sub>O에 의해 희석시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세트레이트(3x30 mL)에 의해 세정하고 또 이 용액의 pH 값은 수성의 진한 염화수소를 사용하여 2-3로 조정하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(170 mg)을 다음 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다(X-Bridge): 컬럼(5 nm 19\*150mm); 이동상, 0.2% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액 및 CH<sub>3</sub>CN, 10분 이내에 3% CH<sub>3</sub>CN에서부터 20%까지 증가; 검출기, 220nm&254nm. 20 mg 생성물을 수득하였다. 이로써 20 mg(21%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1750]

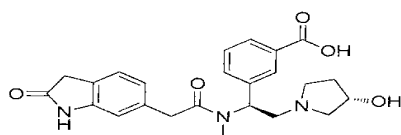
MS(ES, m/z): 532.1(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.47(brs, 1H), 7.71-7.77(m, 1H), 7.13-7.27(m, 3H), 6.79-6.88(m, 3H), 5.79-5.83(m, 1H), 4.69(s, 2H), 4.59-4.62(m, 2H), 4.18-4.19(m, 1H), 3.81-3.88(m, 2H), 3.14(t, J=11.2Hz, 1H), 2.74-2.89(m, 5H), 2.65-2.68(m, 1H), 2.41-2.43(m, 2H), 1.95-2.00(m, 1H), 1.53-1.56(m, 1H).

[1751]

실시예 23

[1752]

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸) 벤조산



[1753]

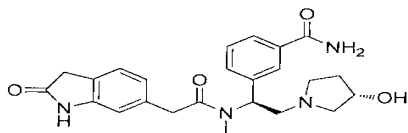
[1754]

8.0-mL 밀봉 튜브에, N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드(200mg, 0.38mmo, 1.00 당량)가 진한 HCl(2.0mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 100℃에서 5시간 동안 교반하고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 Prep-TLC에 의해 정제하고 또 디클로로메탄-메탄올(3:1)에 의해 용출시켰다. 이로써 60 mg(37%)의 표제 화합물을 백색을 띠

는 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 438(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  10.31(s, 1H), 7.87-7.84(m, 2H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.11(d, J=7.5Hz, 1H), 6.82-6.74(m, 2H), 5.98-5.96(m, 1H), 5.08-5.02(m, 1H), 4.28-4.20(m, 1H), 3.83-3.78(m, 1H), 3.70-3.59(m, 1H), 3.43(s, 2H), 2.98-2.80(m, 3H), 2.71(s, 3H), 2.65-2.58(m, 2H), 2.08-1.92(m, 1H), 1.66-1.44(m, 1H)

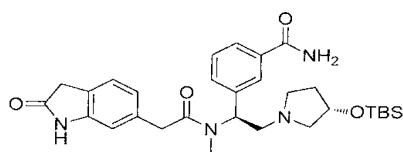
[1755] 실시예 24

[1756] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드



[1757]

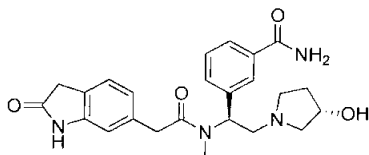
[1758] 단계 (i) 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드의 합성



[1759]

[1760] 8.0-mL 밀봉 튜브에, N-[(1R)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥실시클로펜틸]-1-(3-시아노페닐)에틸]-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트아미드(150 mg, 0.28mmol, 1.00 당량)가 DMSO(2.0mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어서 탄산칼륨(11.7 mg, 0.08mmol, 0.30 당량)을 추가하였다. 여기에 과산화 수소 (물 중의 30%, 0.15mL)를 0-10℃에서 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 18℃에서 3시간 동안 교반하고 또 20mL의 물에 의해 희석하였다. 생성한 수성 용액을 3x10mL의 에틸 아세테이트에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 유기층을 2x20mL의 염수에 의해 세정한 다음, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 120mg의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. MS(ES, m/z): 437(M+1).

[1761] 단계 (ii) 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드의 합성



[1762]

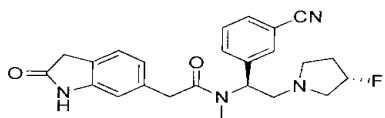
[1763] 8.0 mL 밀폐 튜브에, 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸 실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드(110mg, 0.20mmol, 1.00 당량)가 메탄올(1.0mL) 및 진한 염화수소(0.25mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 18℃에서 30분간 교반하고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 다음 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge, C18, 15cm; 이동상, 물(0.2%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  함유) 및 아세트오닐트릴(5% 아세트오닐트릴에서 10분 이내에 28%로 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 5%로 하강); 검출기, UV220/254 nm. 이로써 13 mg(15%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1764] MS(ES, m/z): 437(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  10.35(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.85(s, 2H), 7.47-7.32(m, 3H), 7.06(d, J=6.0Hz, 1H), 6.78-6.65(m, 2H), 5.93-5.82(m, 1H), 4.95-4.80(m, 1H), 4.19-4.05(m, 1H), 3.80-3.52(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.14-3.02(m, 1H), 2.95-2.67(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.55(s, 1H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.05-1.75(m, 1H), 1.56-1.32(m, 1H).

[1765] 실시예 25



[1766] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



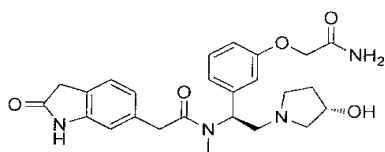
[1767]

[1768] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(155 mg, 0.81 mmol, 1.00 당량) 이 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 EDCI(186 mg, 0.97 mmol, 1.20 당량) 및 HOBt(132 mg, 0.98 mmol, 1.20 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 20분간 교반하였다. 이어 3-[(1S)-2-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]벤조니트릴(200 mg, 0.81 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성한 용액을 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 에틸 아세테이트층을 수성 포화 중탄산 나트륨 및 염수로 세정하였다. 에틸 아세테이트층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 prep-TLC(디클로로메탄:MeOH=15:1)에 의해 정제하였다. 이로써 160 mg(49%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1769] MS(ES, m/z): 443(M+23); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300 MHz): δ 10.33(s, 1H), 7.81-7.67(m, 2H), 7.67-7.50(m, 2H), 7.18-7.07(m, 1H), 6.88-6.78(m, 1H), 6.78-6.67(m, 1H), 5.90-5.77(m, 1H), 5.29-4.99(m, 2H), 3.95-3.65(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.15-3.00(m, 1H), 2.93-2.79(m, 3H), 2.79-2.33(m, 5H), 2.18-1.92(m, 1H), 1.92-1.70(m, 1H).

[1770] 실시예 26

[1771] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[1772]

[1773] 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 또 유지되는 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드)에틸)페녹시)아세트산(100 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(6 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 HATU(90 mg, 0.24 mmol, 1.10 당량) 및 DIEA(83 mg, 0.64 mmol, 5.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어 AcONH<sub>4</sub>(33 mg, 0.43 mmol, 10.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 더 교반하는 것에 의해 반응시켰다. 생성한 혼합물을 농축시키고 또 조 생성물(100 mg)을 다음 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다(prepare HPLC): 컬럼, X-Bridge, 19\*150 nm; 이동상, 0.05% 암모니아를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(5% CH<sub>3</sub>CN 12분 이내에 19% 까지 증가, 2분 이내에 100%까지 증가, 2분 이내에 5%로 하강); 검출기, UV 254 nm&220 nm. 20 mg 생성물을 수득하였다. 이로써 20 mg(20%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1774] MS(ES, m/z): 467.1(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10.32-10.36(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.25(t, J=8.4Hz, 1H), 7.12(t, J=7.6, 1H), 6.80-6.89(m, 5H), 5.82-5.87(m, 1H), 4.91(s, 2H), 4.35-4.38(m, 2H), 4.20(brs, 1H), 3.76-3.82(m, 1H), 3.59-3.67(m, 1H), 3.43-3.45(m, 2H), 3.15(brs, 1H), 2.64-2.82(m, 6H), 2.33-2.52(m, 2H), 1.95-2.00(m, 1H), 1.52-1.54(m, 1H).

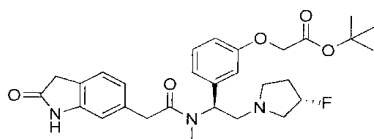
[1775] 실시예 27

[1776] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



CN(C)C(=O)Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)OCC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC(=O)NC3=O)CC(=O)N(C)C[C@H](C1=CC=C(C=C1)OCC(=O)O)[C@@H](C1CCNCC1)F

- 141 -



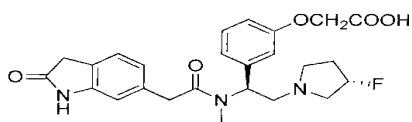
[1789]

[1790]

25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(250 mg, 1.31 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(10 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 EDCI(204 mg, 1.06 mmol, 1.50 당량), HOBT(144 mg, 1.07 mmol, 1.50 당량) 및 tert-부틸 2-(3-[2-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]페녹시)아세테이트(136 mg, 0.39 mmol, 1.00 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 50 mL의 디클로로메탄에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 암모니아(10%)(1x20 mL), H<sub>2</sub>O(3x20 mL) 및 (3x20 mL)에 의해 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 430 mg의 tert-부틸 2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-1-[N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트아미도]에틸]페녹시]아세테이트를 갈색 조 오일로 수득하였다.

[1791]

단계 (ii) 2-(3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산의 합성



[1792]

[1793]

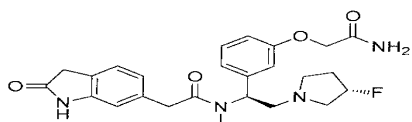
25-mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-1-[N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트아미도]에틸]페녹시]아세테이트(100 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량)가 디클로로메탄(5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(80 mg)을 이하의 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge prep C18; 이동상, 물 및 CH<sub>3</sub>CN(10% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 80%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%로 하강); 검출기, 254&220. 17.3 mg 생성물을 수득하였다. 이로써 17.3 mg(19%)의 2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-1-[N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트아미도]에틸]페녹시]아세트산을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 470(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 10.34(s, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.09-7.18(m, 1H), 6.79-6.87(m, 4H), 6.72-6.73(m, 1H), 5.79-5.83(m, 1H), 5.08-5.23(m, 1H), 4.62(s, 2H), 3.65-3.77(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.06-3.12(m, 1H), 2.71-2.86(m, 6H), 2.65-2.67(m, 1H), 2.33-2.36(m, 1H), 2.01-2.08(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H)

[1794]

실시예 30

[1795]

N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[1796]

[1797]

10-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산(100 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(3 mL), HATU(89 mg, 0.23 mmol, 1.10 당량), DIEA(137 mg, 1.06 mmol, 5.00 당량), 암모니아 수성(1.5 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(3 mL)을 하기 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge prep C18; 이동상, 물 및 CH<sub>3</sub>CN(10% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 80%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, 254&220. 9 mg 생성물을 수득하였다. 이로써 9 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

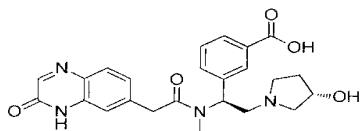
[1798]

MS(ES, m/z): 469(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 10.32 (s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.23-

7.27(m, 1H), 7.09-7.11(m, 1H), 6.81-6.89(m, 4H), 6.72-6.73(m, 1H), 5.80-5.84(m, 1H), 5.08-5.23(m, 1H), 4.38(s, 1H), 3.65(m, 2H), 3.42-3.44(m, 2H), 3.06-3.11(m, 1H), 2.66-2.95(m, 7H), 7.40(s, 1H), 2.31-2.40(m, 1H), 1.65-2.18(m, 2H)

[1799] 실시예 31

[1800] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산



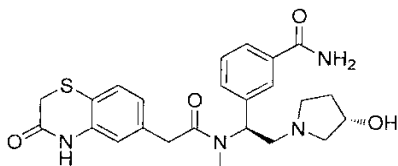
[1801]

[1802] 8-mL 바이알에, N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드(100 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량)가 진한 HCl(2 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 오일욕 중 75℃에서 철야로 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 하기 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge, C18, 15cm; 이동상, 물(0.5% 중탄산 암모늄 함유) 및 CH<sub>3</sub>CN(5% 아세토니트릴 12분 이내에 32%까지 증가, 1분 이내에 100% 까지 증가, 1분 이내에 5% 까지 하강); 검출기, UV220/254 nm. 이로써 8 mg의 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다.

[1803] MS(ES, m/z): 451(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 12.09-12.49(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.85-7.67(m, 3H), 7.55-7.44(m, 2H), 7.22-7.21(m, 2H), 5.91-5.87(m, 1H), 4.64-4.91(m, 1H), 4.16(s, 1H), 3.83-4.00(m, 2H), 3.13-3.07(m, 1H), 2.86-2.64(m, 6H), 2.48-2.34(m, 2H), 1.96-1.91(m, 1H), 1.53-1.50(m, 1H).

[1804] 실시예 32

[1805] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4] 티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드



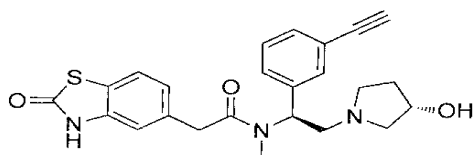
[1806]

[1807] 8.0-mL 밀봉 튜브에, N-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(3-시아노페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드(60mg, 0.11mmol, 1.00 당량)가 테트라히드로푸란(0.4mL) 및 메탄올(0.4mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 물(0.8mL) 및 수산화칼륨 (59.6mg, 1.06mmol, 10.00 당량)을 추가하였다. 생성한 용액을 50℃에서 7시간 동안 교반하였고 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카겔; 이동상, H<sub>2</sub>O/MeCN=100:5 에서부터 15분 이내에 H<sub>2</sub>O/MeCN=100:25로 증가; 검출기, UV 254 nm. 이로써 35 mg(70%)의 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드를 백색 고체로 수득하였다.

[1808] MS(ES, m/z): 533(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10.49(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.72(m, 2H), 7.38-7.36(m, 3H), 7.19(d, J=7.8Hz, 1H), 6.85-6.80(m, 2H), 5.86-5.78(m, 1H), 4.72-4.65(m, 1H), 4.18-4.06(m, 1H), 3.75-3.56(m, 2H), 3.34(s, 2H), 3.11-2.90(m, 1H), 2.86-2.60(m, 6H), 2.28-2.16(m, 1H), 1.95-1.82(m, 1H), 1.48-1.32(m, 1H).

[1809] 실시예 33

[1810] N-((S)-1-(3-에틸일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드



[1811]

[1812]

2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트산(50 mg, 0.24 mmol, 1.10 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해된 용액에, EDCI(62.6 mg, 0.33 mmol, 1.51 당량) 및 HOBt(44 mg, 0.33 mmol, 1.50 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 20℃에서 30분간 교반하였다. 여기에 (3S)-1-[(2S)-2-(3-에틸일페닐)-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올(53 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해된 용액을 교반하면서 적가하였다. 생성한 용액을 20℃에서 1.5 시간 동안 더 교반하면서 반응을 농축시키고 또 그 잔류물을 하기 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge, C18, 15cm; 이동상, 물(0.5% 중탄산암모늄 함유) 및 CH<sub>3</sub>CN(5% CH<sub>3</sub>CN 12분 이내에 45%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, UV 220/254 nm. 이로써 22.4 mg(24%)의 표제 화합물을 백색을 띄는 고체로 수득하였다.

[1813]

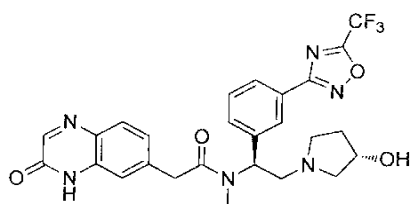
MS(ES, m/z): 436(M+1), <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.49-7.64(d, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.08-7.00(m, 2H), 5.84-5.78(m, 1H), 4.18-4.17(m, 2H), 3.89-3.70(m, 2H), 3.09-3.00(m, 1H), 2.81-2.69(m, 5H), 2.42-2.35(m, 2H), 2.12-1.83(m, 1H), 1.59-1.41(m, 1H).

[1814]

#### 실시예 34

[1815]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴놀옥살린-6-일)아세트아미드



[1816]

[1817]

2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴놀옥살린-6-일)아세트산(70 mg, 0.34 mmol, 1.20 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(3mL)에 용해된 용액에, EDCI(60 mg, 0.31 mmol, 1.10 당량) 및 HOBt(42 mg, 0.31 mmol, 1.10 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 이어 1-[2-(메틸아미노)-2-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]피롤리딘-3-올(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(2mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 생성한 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)을 사용하는 Prep-TLC에 의해 정제하였다. 이로써 41.4 mg(27%)의 N-[(1S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-[3-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]에틸]-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴놀옥살린-6-일)아세트아미드를 백색 고체로 수득하였다.

[1818]

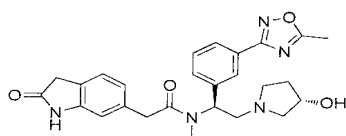
MS(ES, m/z): 543(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8.098(s, 1H), 7.989-7.921(m, 2H), 7.765-7.603(m, 4H), 7.225-7.130(m, 2H), 5.939-5.888(m, 1H), 4.795-4.715(m, 1H), 4.180(s, 1H), 4.026-3.832(m, 2H), 3.323-2.368(m, 9H), 1.989-1.898(m, 1H), 1.537-1.462(m, 1H).

[1819]

#### 실시예 35

[1820]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[1821]

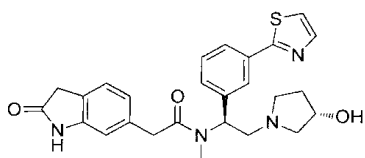
[1822]

2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(44.89mg, 0.23mmol, 1.00당량)이 N,N-디메틸포름아미드(2.0m

L)에 용해된 용액에, EDCI(67.41mg, 0.35mmol, 1.50 당량) 및 HOBt(47.52mg, 0.35mmol, 1.50당량)를 부가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 20분간 교반하였다. 여기에 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올 디-히드로클로라이드(80 mg, 0.21 mmol, 0.91 당량) 및 트리에틸아민(172mg, 1.70mmol, 7.24당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 20mL의 물/얼음을 부가하여 반응을 급랭시켰다. 생성한 수성 용액을 디클로로메탄(3x15mL)에 의해 추출하고 또 유기층을 모았다. 생성한 유기층을 염수(1x20mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 그 잔류물을 하기 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: X-Bridge, C18, 19\*150mm; 이동상: 물(0.2%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  함유) 및 아세토니트릴(5% 아세토니트릴 10분 이내에 45%까지 상승, 1분 이내에 100%까지 상승, 1분 이내에 5% 까지 하강); 검출기: UV 220/254 nm. 이로써 50 mg(46%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 476(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  10.35(s, 1H), 7.91-7.88(m, 2H), 7.65-7.45(m, 2H), 7.10(d, J=7.2Hz, 1H), 5.95-5.90(m, 1H), 4.88(d, J=3.9Hz, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 3.84-3.79(m, 1H), 3.69-3.64(m, 1H), 3.42(s, 2H), 3.16-3.08(m, 1H), 2.84-2.77(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.42-2.30(m, 2H), 2.02-1.86(m, 1H), 1.53-1.40(m, 1H).

## [1823] 실시예 36

## [1824] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



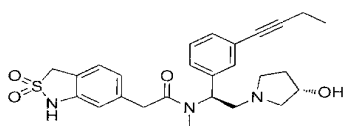
[1825]

8-mL 밀봉 튜브에, 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(40 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이어 EDCI(45 mg, 0.23 mmol, 1.20 당량) 및 HOBt(32 mg, 0.24 mmol, 1.20 당량)를 부가하였다. 이어 트리에틸아민(60 mg, 0.59 mmol, 3.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 이어 (3S)-1-[(2S)-2-(메틸아미노)-2-[3-(1,3-티아졸-2-일)페닐]에틸]피롤리딘-3-올(60 mg, 0.20 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 더 교반하는 것에 의해 반응시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시키고 또 그 잔류물을 하기 조건에 따라 prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge, C18, 15cm; 이동상, 물(0.5% 중탄산 암모늄 함유) 및 아세토니트릴(10% 아세토니트릴 12분 이내에 45%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, UV220/254nm. 이로써 10 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

MS(ES, m/z): 477(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 300MHz):  $\delta$  7.76-7.73(m, 3H), 7.52-7.50(m, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.07-7.05(m, 1H), 6.87-6.82(m, 2H), 6.04-5.98(m, 1H), 4.27-4.25(m, 1H), 3.82-3.67(m, 2H), 3.37-3.35(m, 1H), 3.28-3.22(m, 2H), 2.95-2.83(m, 2H), 2.77-2.72(m, 4H), 2.55-2.38(m, 2H), 2.06-2.03(m, 1H), 1.47-1.52(m, 1H).

## [1828] 실시예 37

## [1829] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드



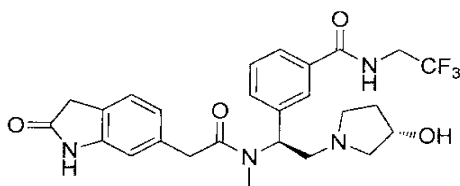
[1830]

25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트산(70 mg, 0.31 mmol, 1.10 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(10 mL), EDCI(84 mg, 0.44 mmol, 1.50 당량), HOBt(60 mg, 0.44 mmol, 1.50 당량)에 용해된 용액을 장입하였다. 생성한 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 이어 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(부트-1-인-1-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올(80 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 3시간 더 교반하는 것에 의해 반응시켰다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그

잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)을 사용하는 Prep-TLC에 의해 정제하였다. 이렇게 하여 60mg 조 생성물을 초래하였다. 상기 조 생성물을 다음 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다(Waters): 컬럼, X-Bridge Prep C18 19\*150 nm; 이동상, 0.08%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 을 갖는 물 및  $\text{CH}_3\text{CN}$ (10%  $\text{CH}_3\text{CN}$  8분 이내에 42%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, 254&220 nm. 이로써 45 mg(32%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 482(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.17-7.31(m, 5H), 6.84(d, J=7.5Hz, 1H), 6.73-6.75(m, 1H), 5.77-5.83(m, 1H), 4.47(m, 2H), 4.18(brs, 1H), 3.78-3.84(m, 1H), 3.63-3.69(m, 1H), 3.03-3.11(m, 1H), 2.62-2.83(m, 5H), 2.59(s, 1H), 2.34-2.49(m, 4H), 1.91-1.99(m, 1H), 1.47(brs, 1H), 1.16(t, J=7.5Hz, 3H).

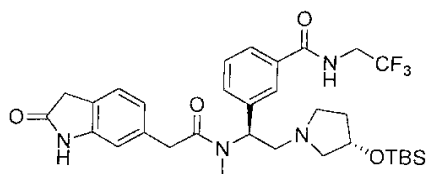
[1832] 실시예 38

[1833] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[1834]

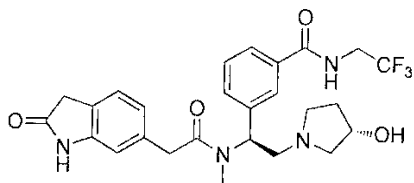
[1835] 단계 (i) 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드의 합성



[1836]

[1837] 5-mL 바이알에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(100 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량)가 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(42 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량), HOBt(44.2 mg, 0.33 mmol, 1.50 당량) 및 EDCI(62.5 mg, 0.33 mmol, 1.50 당량)를 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 용액을 20 mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 생성한 혼합물을 암모니아(5%, 2x10 mL), 염수(3x10 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 139g의 표제 화합물을 황색 오일로 수득하며, 이것은 다음 정제 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다. MS(ES, m/z): 633(M+1).

[1838] 단계 (ii) 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드의 합성



[1839]

[1840] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트아미도]에틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(138.5 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(3 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 수성의 진한 염화수소(0.3 mL)를 추가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 하기 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge.prep C18 5um OBD 19\*150mm; 이동상, 0.5%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 갖는 물 및  $\text{CH}_3\text{CN}$ (5%  $\text{CH}_3\text{CN}$  8분 이내에 52%까지 증가); 검출기, UV 254,220 nm. 이로써

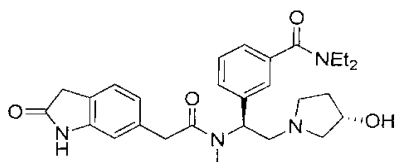


6 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1841] MS(ES, m/z): 519(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.35(s, 1H), 9.13-9.09(m, 1H), 7.8(s, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.10-7.13(m, 1H), 6.83-6.73(m, 2H), 5.94-5.89(m, 1H), 5.20-5.13(m, 1H), 4.91-4.89(m, 1H), 4.20-4.08(m, 3H), 3.84-3.80(m, 1H), 3.67-3.3.63(m, 1H), 3.42(s, 2H), 3.12-3.08(m, 1H), 2.85-2.81(m, 2H), 2.76-2.74(m, 2H), 2.63(s, 1H), 2.52-2.50(m, 2H), 1.98-1.95(m, 1H), 1.52(m, 1H).

[1842] 실시예 39

[1843] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드

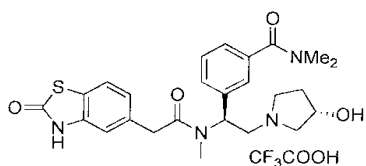


[1844]

[1845] 10-mL 둥근 바닥 플라스크에 불활성 질소 분위기에 의해 세정되고 유지되는, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-[N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트아미도]에틸]벤조산(200 mg, 0.46 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 혼합물에 HATU(225 mg, 0.59 mmol, 1.20 당량), DIEA(381 mg, 2.95 mmol, 6.00 당량) 및 디에틸아민(180 mg, 2.46 mmol, 5.00 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 다음 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다(Waters): 컬럼, X-Bridge prep C18; 이동상, 0.5% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(10% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 80%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, 254&220. 이로써 5 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 493(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 10.33-10.36(m, 1H), 7.33-7.41(m, 2H), 7.20-7.24(m, 2H), 7.10-7.19(m, 1H), 6.74-6.81(m, 2H), 5.88(m, 1H), 4.70-4.90(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.77-3.81(m, 1H), 3.64-3.68(m, 1H), 3.40-3.41(m, 4H), 3.04-3.10(m, 3H), 2.70-2.79(m, 5H), 2.33-2.38(m, 2H), 1.93-1.96(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.00-1.14(m, 6H).

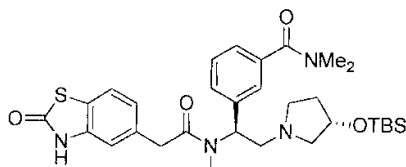
[1846] 실시예 40

[1847] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드-2,2,2-트리플루오로아세테이트



[1848]

[1849] 단계 (i) 3-((S)-2-((S)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드의 합성



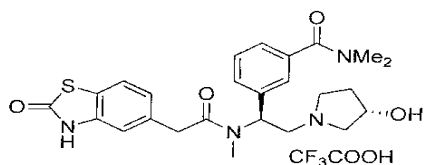
[1850]

[1851] 8-mL 밀봉 튜브에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]-N,N-디메틸벤즈아미드(100mg, 0.25mmol, 1.00당량)가 N,N-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해된 용액을 부가하였다. 이 용액에 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트산(52.3 mg, 0.25 mmol, 1.00 당량), EDCI(73 mg, 0.38 mmol, 1.50 당량) 및 1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-올(51.3 mg, 0.38 mmol, 1.50 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 50mL의 에틸 아세테이트에 의해 희석시켰다. 이



어 생성한 용액을 암모니아(1x10 mL), 염수(3x30 mL)에 의해 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키며 또 진공에서 농축시켰다. 이로써 80 mg(54%)의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. MS(ES, m/z): 597(M+1).

- [1852] 단계 (ii) 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세트에이트의 합성



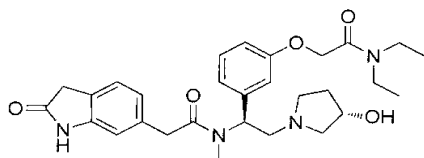
[1853]

- [1854] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-[(1S)-2-[(3S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]피롤리딘-1-일]-1-[N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트아미도]에틸]-N,N-디메틸벤즈아미드(80 mg, 0.13 mmol, 1.00 당량)가 메탄올(2 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 하기 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다. 컬럼, X-Bridge prep C18; 이동상, 물(0.5% TFA) 및 CH<sub>3</sub>CN(5% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 38%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 5%까지 하강); 검출기, 254&220 nm. 이로써 17 mg(26%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

- [1855] MS(ES, m/z): 483(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.89 (s, 1H), 10.08-9.61(m, 1H), 7.58-6.91(m, 7H), 6.28-6.13(m, 1H), 5.63-5.43(m, 1H), 4.52-4.33(m, 1H), 4.18-4.02(m, 1H), 3.93-3.57(m, 5H), 3.08-2.91(s, 3H), 2.83-2.61(m, 6H), 2.42-2.23(s, 1H), 2.13-1.72(m, 1H).

- [1856] 실시예 41

- [1857] N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

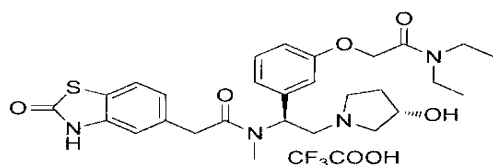


[1858]

- [1859] 10-mL 바이알에, DMF(1 mL) 중의 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(54.8 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량)을 부가하였다. 이 용액에 HOBt(58.1 mg, 0.43 mmol, 1.50 당량) 및 EDCI(82.2 mg, 0.43 mmol, 1.50 당량)를 부가한 다음, N,N-디에틸-2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸]페녹시]아세트아미드(100.0 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량)를 부가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 생성한 용액 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 하기 조건에 따라서 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge prep C18; 이동상, 0.5% NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O 를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(15% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 45% 까지 증가, 1분 이내에 100% 까지 증가, 1분 이내에 15%까지 하강); 검출기, UV 254,220 nm. 이로써 26 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 541(M+1) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 10.35-10.31(m, 1H), 7.24-7.20(t, J=8.0Hz, 1H), 7.12-7.10(d, J=7.2Hz, 1H), 6.85-6.68(m, 5H), 5.83-5.80(m, 1H), 4.88(s, 1H), 4.73(s, 2H), 4.18(s, 1H), 3.80-3.75(m, 1H), 3.66-3.62(m, 1H), 3.42(s, 2H), 3.35-3.25(m, 4H), 3.02(t, 1H), 2.89-2.78(m, 2H), 2.76-2.63(m, 4H), 2.37-2.36(s, 2H), 1.98-1.93(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.16-1.12(t, J=7.2Hz, 3H), 1.04-1.01(t, J=7.2Hz, 3H)

- [1860] 실시예 42

- [1861] N-((S)-1-(3-(2-(디에틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드



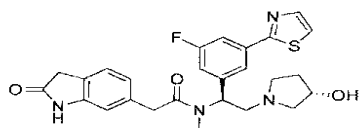
[1862]

[1863] 10-mL 바이알에, 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)아세트산(60.0 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 HOBt(58.1 mg, 0.43 mmol, 1.50 당량), EDCI(82.2 mg, 0.43 mmol, 1.50 당량), 및 N,N-디에틸-2-[3-[(1S)-2-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1-(메틸아미노)에틸] 페녹시]아세트아미드(100 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량)를 부가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, 생성한 용액 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 하기 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X-Bridge prep C18; 이동상, 0.5% TFA를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(10% CH<sub>3</sub>CN 6분 이내에 28%까지 증가, 5분 이내에 28% 지속, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, UV 254, 220 nm. 이로써 15 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES, m/z): 541 [M+H-CF<sub>3</sub>COOH]<sup>+</sup>

[1864] <sup>1</sup>H-NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.90(s, 1H), 9.97-9.51(m, 1H), 7.51-7.49(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.12-6.99(m, 2H), 6.87-6.76(m, 3H), 6.11(brs, 1H), 5.58-5.49(m, 1H), 4.76(s, 2H), 4.48-4.41(m, 1H), 4.07-3.98(m, 1H), 3.89-3.49(m, 5H), 3.37-3.18(m, 5H), 2.74(s, 3H), 2.34-1.84(m, 2H), 1.16-1.12(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05-1.01(t, J=7.2 Hz, 3H)

[1865] 실시예 43

[1866] N-((S)-1-(3-플루오로-5-(티아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



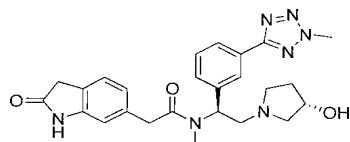
[1867]

[1868] 8-mL 둥근 바닥 플라스크에, (S)-1-((S)-2-(3-플루오로-5-(티아졸-2-일)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)피롤리딘-3-올(60 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해시킨 용액을 장입하였다. 이 용액에 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(35.3 mg, 0.18 mmol, 1.10 당량), EDCI(48.4 mg, 0.25 mmol, 1.50 당량), HOBt(34 mg, 0.25 mmol, 1.50 당량) 및 TEA(51 mg, 0.50 mmol, 3.00 당량)를 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 그 잔류물을 하기 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다(X-Bridge Prep-HPLC): 컬럼, Prep C18 19\*150 mm; 이동상, 0.5% NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O을 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(5% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 35%까지 증가, 1분 이내에 100%까지 증가, 1분 이내에 5%까지 하강); 검출기, 254&220 nm. 이로써 28.5 mg(41%)의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1869] MS(ES, m/z): 495(M+1); <sup>1</sup>H-NMR:(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10.33(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.65(s, 2H), 7.41-7.12(m, 2H), 6.84-6.80(m, 2H), 5.90(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.83-3.67(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.18-3.06(m, 1H), 2.87-2.63(m, 5H), 2.40-2.27(m, 2H), 2.02-1.95(m, 1H), 1.53-1.48(m, 1H).

[1870] 실시예 44

[1871] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[1872]

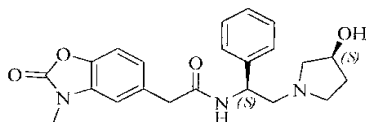
[1873] 8-mL 플라스크에 (3S)-1-[(2S)-2-[3-(2-메틸-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]-2-(메틸아미노)에틸]피롤리딘-3-올(160 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량) 및 2-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)아세트산(101 mg, 0.53 mmol, 1.00 당량)이 N,N-디메틸포름아미드(2mL)에 용해된 용액을 장입하였다. 이 용액에 EDC(152 mg) 및 1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-올(107 mg, 0.79 mmol, 1.50 당량)을 부가하였다. 생성한 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성한 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물(100 mg)을 하기 조건에 따라 Prep-HPLC에 의해 정제하였다(X-Bridge): 컬럼, prep C18 19\*150mm; 이동상, 0.5% 암모니아를 갖는 물 및 CH<sub>3</sub>CN(10% CH<sub>3</sub>CN 10분 이내에 45%까지 증가; 1분 이내에 100%까지 증가; 1분 이내에 10%까지 하강); 검출기, 254,220. 이로써 17 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1874] MS(ES, m/z): 476(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.366(1H, s), 7.943-7.972(2H, d, J=8.7Hz), 7.475-7.537(2H, m), 7.095-7.121(1H, d, J=7.8Hz), 6.800-6.840(2H, m), 5.95(1H, m), 4.907-4.921(1H, d, J=4.2Hz), 4.431(3H, s), 4.19(1H,m), 3.801-3.852(1H, d, J=15.3Hz), 3.642-3.693(1H, d, J=15.3Hz), 3.394-3.423(2H, s), 3.142(1H, m), 2.731-2.829(5H, m), 2.652(1H, s), 2.383-2.425(2H, m), 1.94(1H, m), 1.55(1H, m).

[1875] 하기 실시예 45-228은 적합한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 1-44에 언급된 것과 유사한 적합한 과정에 의해 제조하였다;

[1876] **실시예 45**

[1877] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

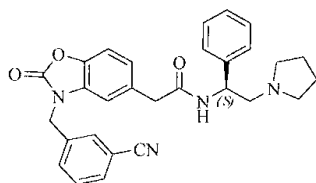


[1878]

[1879] 융점: 105-106°C; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.49(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.29(m, 3H), 7.24-7.20(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.04-7.03(m, 1H), 4.89-4.88(bs, 2H), 4.66(bs, 1H), 4.12(bs, 1H), 3.55-3.50(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.73(d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.55-2.54(m, 2H), 2.30(bs, 2H), 1.91-1.90(m, 1H), 1.49-1.48(m, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3286, 2945, 1766, 1651,1494, 1384; MS(ESI): m/z 396(M+1).

[1880] **실시예 46**

[1881] (S)-2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

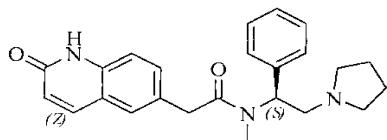


[1882]

[1883] 융점: 109-110°C; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.48(bs, 1H), 7.9(s, 1H), 7.79(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57(m, 1H), 7.29-7.21(m, 6H), 7.11(s, 1H), 7.06(d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 4.92(m, 1H), 3.52(s, 2H), 2.63-2.54(m, 2H), 2.50(bs, 4H), 1.63(bs, 4H) ; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3293, 3061, 2962,2794, 2230, 1769, 1643, 1385, 1246; MS(ESI): m/z 481.22(M+1).

[1884] **실시예 47**

[1885] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

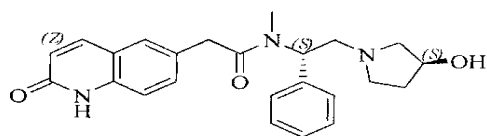


[1886]

[1887]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.69(bs, 1H), 7.83(d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.40-7.23(m, 7H), 6.48(d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.93-5.90(m, 1H), 3.91-3.98(m, 1H), 3.78-3.74(m, 1H), 3.18(s, 1H), 2.74(s, 3H), 2.67(s, 1H), 2.51-2.50(m, 4H), 1.64(bs, 4H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3447, 2963, 1655, 1430, 1365, 1265, 1120;  $\text{MS(ESI) m/z}$ : 390(M+1).

[1888] 실시예 48

[1889] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드

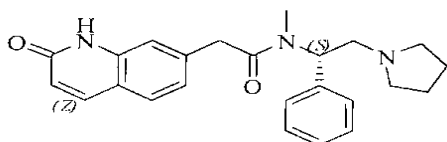


[1890]

[1891]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.69(bs, 1H), 7.85(d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.39-7.23(m, 7H), 6.47(d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 5.92(bs, 1H), 4.70(bs, 1H), 4.15(bs, 1H), 3.85-3.76(m, 2H), 3.18-3.16(m, 2H), 2.73(bs, 3H), 2.63(s, 2H), 2.51-2.50(m, 2H), 1.90(s, 1H), 1.50(s, 1H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3333, 2905, 1219, 1109, 1026;  $\text{MS(ESI) m/z}$ : 406(M+1).

[1892] 실시예 49

[1893] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

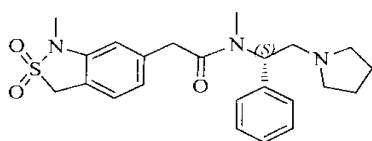


[1894]

[1895] 융점: 170-172°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.70(s, 1H), 7.86(d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.57(d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.35-7.25(m, 5H), 7.19(s, 1H), 7.06(d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.44(d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 6.0-5.80(bs, 1H), 3.91-3.80(m, 2H), 2.81(s, 1H), 2.73(s, 3H), 2.64(s, 1H), 2.44(s, 4H), 1.63(s, 4H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 2964, 2794, 1656, 1560, 1413, 1282, 1122;  $\text{MS(ESI) m/z}$ : 390(M+1).

[1896] 실시예 50

[1897] (S)-N-메틸-2-(3-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드



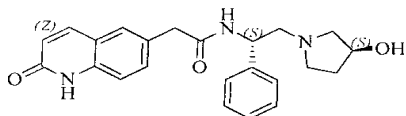
[1898]

[1899] 융점: 154-156°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.34-7.22(m, 6H), 6.91(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 5.87(d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.86-3.74(m, 2H), 3.32-3.08(m, 1H), 2.98(s, 3H), 2.74-3.63(m, 3H), 2.57-2.43(m, 5H), 1.59-1.65(m, 4H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3329, 2926, 2850, 2791, 1625, 1585, 1500, 1444,

1400, 1323, 1205; MS(ESI) m/z: 428(M+1).

[1900] 실시예 51

[1901] N-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드

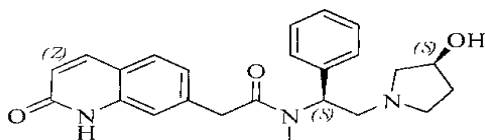


[1902]

[1903] 융점: 196-198°C; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.67(bs, 1H), 8.51(bs, 1H), 7.78(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 6H), 6.45(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97(bs, 1H), 4.80-4.60(bs, 1H), 4.19(bs, 1H), 3.53(q, J = 12.5 Hz, 2H), 3.40(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79-2.65(m, 2H), 2.35(bs, 2H), 1.96(bs, 1H), 1.59(bs, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3032, 2806, 1660, 1604, 1546, 1425, 1382, 1261, 1220, 1153, 1095; MS(ESI) m/z: 392(M+1).

[1904] 실시예 52

[1905] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미드

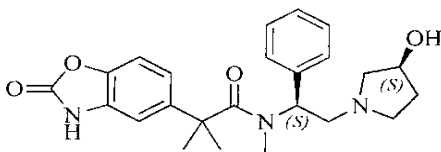


[1906]

[1907] 융점: 176-177°C; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.70(bs, 1H), 7.86(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.29(bs, 5H), 7.19(s, 1H), 7.06(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.44(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84(bs, 1H), 4.73-4.69(bs, 1H), 4.15(bs, 1H), 3.92-3.75(m, 2H), 3.06-3.01(m, 1H), 2.85(bs, 1H), 2.63-2.72(m, 3H), 2.50(bs, 2H), 2.31(bs, 2H), 1.91(bs, 1H), 1.50(bs, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3338, 3184, 3057, 2964, 2918, 2769, 1666, 1631, 1415, 1346, 1274, 1138; MS(ESI) m/z: 406(M+1).

[1908] 실시예 53

[1909] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-2-디메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)프로판아미드

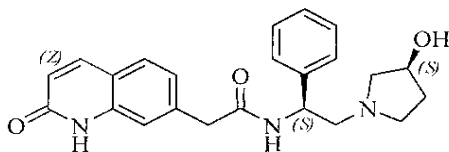


[1910]

[1911] <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.30-7.22(m, 5H), 7.05-6.99(m, 3H), 5.07-5.05(m, 1H), 3.55-3.51(m, 1H), 2.82-2.76(m, 2H), 2.69-2.67(m, 2H), 2.42-2.40(d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.39-2.34(m, 1H), 2.24-2.21(m, 3H), 2.19(s, 3H), 1.64-1.60(bs, 1H), 1.49(s, 6H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2972, 2798, 1776, 1496, 1467, 1388, 1350, 1257, 1147, 1074; MS(ESI) m/z: 424(M+1).

[1912] 실시예 54

[1913] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)아세트아미드

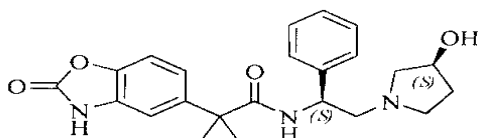


[1914]

[1915] 융점: 174-176°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.72(s, 1H), 8.54(d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.84(d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.55(d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.27(m, 4H), 7.24-7.19(m, 2H), 7.11(dd,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 8.0 Hz, 1H), 6.43(dd,  $J_1$  = 1.6 Hz,  $J_2$  = 8.0 Hz, 1H), 4.89(q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.7(bs, 1H), 4.13-4.08(m, 1H), 3.54(q,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 2.77-2.67(m, 2H), 2.59-2.54(m, 1H), 2.44-2.40(m, 1H), 2.33-2.29(m, 2H), 1.93-1.88(m, 1H), 1.51-1.49(m, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3061, 2964, 2806, 1658, 1604, 1552, 1415, 1346, 1276, 1219, 1149; MS(ESI)  $m/z$ : 392(M+1).

[1916] 실시예 55

[1917] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)프로판아미드

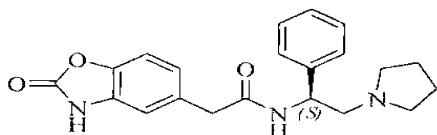


[1918]

[1919]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.6(bs, 1H), 7.52-7.50(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 6H), 7.28-7.17(m, 2H), 4.93-4.90(m, 1H), 4.09-4.12(m, 1H), 2.94-2.67(m, 4H), 2.54-2.30(m, 3H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.52-1.48(s, 3H), 1.47-1.43(s, 3H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 3084, 2929, 2810, 1766, 1664, 1494, 1467, 1259, 1159; MS(ESI)  $m/z$ : 410(M+1).

[1920] 실시예 56

[1921] (S)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸) 아세트아미드

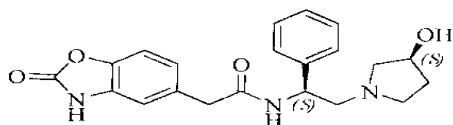


[1922]

[1923] 융점: 129-130°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.0-11.0(bs, 1H), 8.44(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.28(m, 5H), 7.23-7.19(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.96-6.91(m, 1H), 4.91-4.85(m, 1H), 3.45(s, 2H), 2.76-2.67(m, 2H), 2.42(bs, 4H), 1.62(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2796, 1764, 1658, 1535, 1261; MS(ESI)  $m/z$ : 366.2(M+1).

[1924] 실시예 57

[1925] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



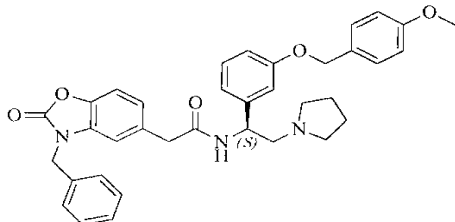
[1926]

[1927] 융점: 210-211°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.5-11.0(bs, 1H), 8.49(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.16(m, 6H), 7.17(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.97(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.89(q,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.13(bs,

1H), 3.52-3.42(m, 2H), 2.76-2.68(m, 2H), 2.60-2.50(m, 2H), 2.43-2.40(m, 1H), 2.33-2.30(m, 1H), 1.96-1.91(m, 1H), 1.50-1.40(m, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3420, 3120, 1640, 1339, 1219; MS(ESI) m/z: 382.0(M+1).

[1928] 실시예 58

[1929] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(4-메톡시벤질옥시) 페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

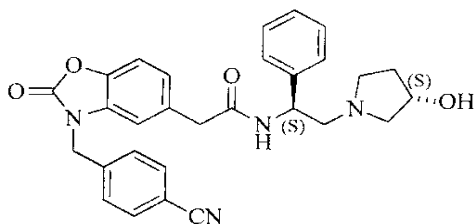


[1930]

[1931] 융점: 72-74℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.45(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36-7.39(m, 7H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.11(s, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.95-6.93(m, 3H), 6.85(d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.97(s, 2H), 4.94(s, 2H), 4.90(bs, 1H), 3.76(s, 3H), 3.47(s, 2H), 2.50(bs, 4H), 2.45(bs, 2H), 1.63(bs, 4H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3313, 3034, 2962, 2794, 1774, 1664, 1610, 1585, 1514, 1492, 1465; MS(ESI) m/z: 591.8(M+1).

[1932] 실시예 59

[1933] 2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드

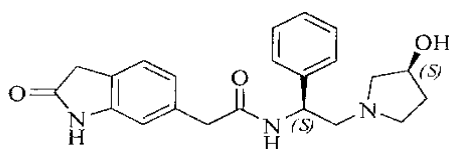


[1934]

[1935] 융점: 194-194℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.47-8.45(m, 1H), 7.84-7.82(m, 2H), 7.53-7.51(m, 2H), 7.31-7.21(m, 6H), 7.08-7.06(m, 2H), 5.20-5.18(m, 2H), 4.90-4.80(m, 1H), 4.71-4.61(m, 1H), 4.13-4.20(m, 1H), 3.50-3.38(m, 4H), 2.80-2.71(m, 2H), 2.67-2.33(m, 2H), 1.91-1.89(m, 1H), 1.50-1.50(m, 1H); IR(Neat, cm<sup>-1</sup>): 3304, 2943, 2230, 1768, 1495; MS(ESI): m/z 497(M+1).

[1936] 실시예 60

[1937] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[1938]

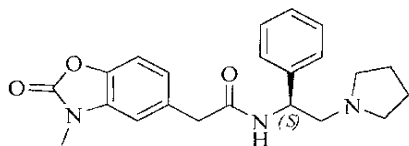
[1939] 융점: 207-209℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35(s, 1H), 8.49(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.22(m, 5H), 7.08(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81(s, 2H), 4.90(s, 1H), 4.84(s, 1H), 4.16(s, 1H), 3.47-3.32(m, 4H), 2.77-2.67(m, 3H), 2.50(bs, 1H), 2.38(bs, 2H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.53(bs, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3275, 3065, 2941, 2804, 1691, 1630, 1547; MS(ESI) m/z: 380.6(M+1).



[1940] 실시예 61

[1941] (S)-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

[1942]



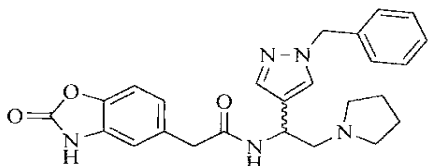
[1943]

용점: 105-107°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.49(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.29(m, 4H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.09(d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.03(dd,  $J_1$  = 1.6 Hz,  $J_2$  = 8.3 Hz, 1H), 4.93-4.87(m, 1H), 3.51(d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.51(bs, 1H), 2.50-2.44(m, 4H), 1.64-1.23(m, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3286, 3061, 2954, 2794, 1764, 1649, 1535, 1494, 1384, 1064; MS(ESI)  $m/z$ : 380(M+1).

[1944] 실시예 62

[1945] N-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

[1946]



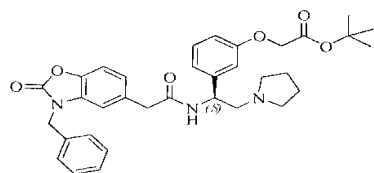
[1947]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.52(bs, 1H), 8.26(d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.32-7.15(m, 7H), 6.95(d,  $J$  = 8.32 Hz, 2H), 5.24(s, 2H), 4.93-4.92(m, 1H), 3.43(s, 2H), 2.71-2.67(m, 2H), 2.50-2.33(m, 4H), 1.63(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2962, 1774, 1656, 1496, 1261; MS(ESI)  $m/z$ : 446(M+1).

[1948] 실시예 63

[1949] (S)-t-부틸-2-(3-(1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트

[1950]

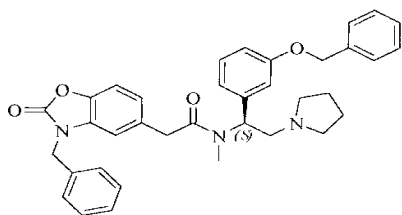


[1951]

용점: 68-70°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.50(bs, 1H), 7.38-7.30(m, 5H), 7.28-7.30(m, 2H), 7.12(s, 1H), 7.04(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.91(bs, 2H), 6.76(bs, 1H), 4.99(bs, 3H), 4.60(s, 2H), 3.49(bs, 2H), 3.20-2.60(m, 2H), 2.50(bs, 4H), 1.68(bs, 4H), 1.42(s, 9H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3248, 2974, 2796, 1776, 1664, 1587, 1492, 1467, 1384, 1369, 1246; MS(ESI)  $m/z$ : 586.5(M+1).

[1952] 실시예 64

[1953] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-(벤질옥시)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드

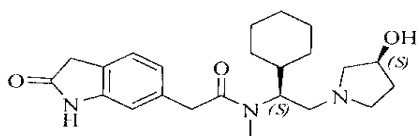


[1954]

[1955]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.43-7.20(m, 13H), 7.08(s, 1H), 7.02(d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.91(d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.89-6.84(m, 1H), 5.80-5.77(m, 1H), 5.04-4.99(m, 4H), 3.81-3.68(m, 2H), 3.04-2.98(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.59(s, 1H), 2.40(bs, 4H), 1.60(bs, 4H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 2931, 2791, 1774, 1631, 1494, 1467, 1382, 1352, 1244, 1134;  $\text{MS(ESI) m/z}$ : 576(M+1).

[1956] 실시예 65

[1957] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

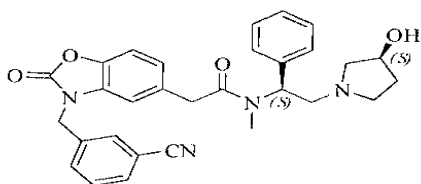


[1958]

[1959]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.36(s, 1H), 7.10(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.82-6.70(m, 2H), 4.90(bs, 1H), 4.39(bs, 1H), 4.14(s, 1H), 3.77-3.73(m, 1H), 3.65(s, 1H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.42(s, 1H), 2.72(s, 3H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.24-2.16(m, 3H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.76-1.57(m, 4H), 1.46-1.43(m, 2H), 1.37-1.34(m, 1H), 1.13-1.00(m, 4H), 0.97-0.93(m, 1H), 0.84-0.81(m, 1H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3306, 3182, 2928, 2856, 2783, 1710, 1630, 1605, 1460;  $\text{MS(ESI): m/z}$  400.4(M+1).

[1960] 실시예 66

[1961] 2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드

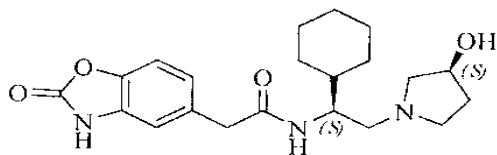


[1962]

[1963]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.87(s, 1H), 7.79(d,  $J$  = 7.69 Hz, 1H), 7.67(d,  $J$  = 8.05 Hz, 1H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.31-7.24(m, 5H), 7.18(d,  $J$  = 6.96 Hz, 1H), 7.07(d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.67(d,  $J$  = 8.42 Hz, 1H), 4.12(bs, 1H), 3.84-3.68(m, 2H), 2.99-2.80(m, 2H), 2.70(s, 2H), 2.60(bs, 3H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.32-2.29(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.47-1.35(m, 1H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3419, 2924, 2852, 2804, 2229, 1772, 1627, 1494, 1355, 1244, 1022, 754;  $\text{MS(ESI): m/z}$  511(M+1).

[1964] 실시예 67

[1965] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



[1966]

[1967]

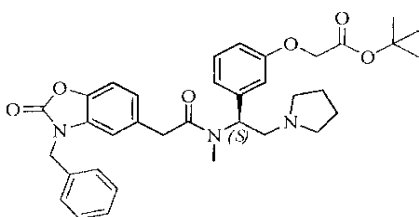
용점: 173-174℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.5(bs, 1H), 7.72(s,  $J$  = 8.24 Hz, 1H), 7.17(d,  $J$  = 7.94 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.96(d,  $J$  = 7.94 Hz, 1H), 4.80(bs, 1H), 4.12(bs, 1H), 3.73(bs, 1H), 3.41-3.37(m, 2H), 2.65(d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 2.43-2.23(m, 4H), 1.92(d,  $J$  = 6.41 Hz, 1H), 1.59(m, 7H), 1.2-1.08(m, 6H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3065, 2797, 1765, 1649, 1535, 1262;  $\text{MS(ESI): m/z}$  388(M+1).

[1968]

실시예 68

[1969]

(S)-tert-부틸-2-((S)-1-(2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-메틸 아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세테이트



[1970]

[1971]

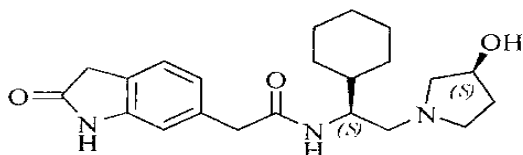
용점: 111-113℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.35-7.26(m, 6H), 7.22(t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 6.86(d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 5.79(bs, 1H), 5.00(s, 2H), 4.61(s, 2H), 3.81-3.79(m, 1H), 3.75-3.68(m, 1H), 3.01(bs, 1H), 2.89(s, 1H), 2.71(s, 3H), 2.61-2.54(m, 2H), 2.49-2.33(m, 2H), 1.61(bs, 4H), 1.41(s, 9H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3399, 2922, 2851, 1776, 1641, 1493, 1462, 1389, 1289;  $\text{MS(ESI): m/z}$  600(M+1).

[1972]

실시예 69

[1973]

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[1974]

[1975]

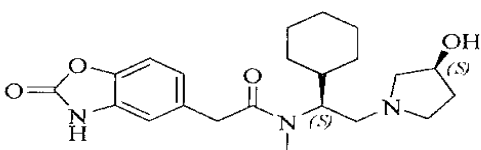
용점: 132-133℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.32(s, 1H), 7.63(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.07(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.91-6.81(m, 2H), 4.86(bs, 1H), 4.18(bs, 1H), 3.78(s, 1H), 3.46-3.31(m, 4H), 2.68(s, 2H), 2.21-2.19(m, 4H), 1.96(s, 1H), 1.67-1.60(m, 6H), 1.52-0.97(m, 6H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3262, 2928, 2853, 2799, 1703, 1632;  $\text{MS(ESI): m/z}$  386(M+1).

[1976]

실시예 70

[1977]

N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

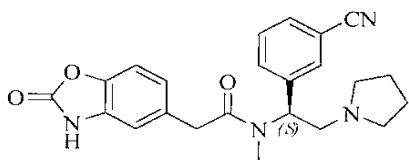


[1978]

[1979] 용점: 130-131℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.5(bs, 1H), 7.18(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.03-6.96(m, 1H), 4.6(bs, 1H), 4.3(bs, 1H), 4.14(bs, 1H), 3.8-3.6(m, 4H), 2.73(s, 3H), 2.7-2.6(m, 2H), 2.2(bs, 2H), 1.93-1.90(m, 2H), 1.8-1.71(m, 7H), 1.20-1.02(m, 4H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2927, 2852, 1774, 1618, 1261; MS(ESI): m/z 402(M+1).

[1980] 실시예 71

[1981] (S)-N-(1-(3-시아노페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

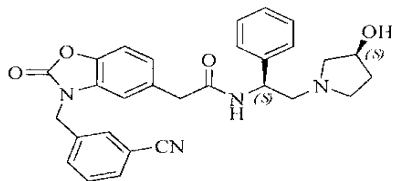


[1982]

[1983] 용점: 116-118℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.5(bs, 1H), 7.75-7.63(m, 2H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.18(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.93(m, 2H), 5.82-5.79(m, 1H), 3.79-3.76(m, 2H), 3.01-2.97(m, 1H), 2.86-2.83(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.50(bs, 4H), 1.6(bs, 4H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2958, 2794, 2227, 1774, 1629, 1465, 1400, 1261; MS(ESI): m/z 405(M+1).

[1984] 실시예 72

[1985] 2-(3-(3-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드

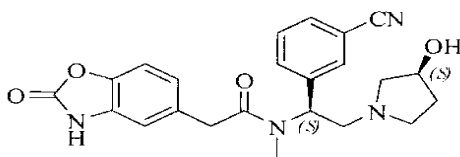


[1986]

[1987] 용점: 65-68℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.43(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.29-7.25(m, 5H), 7.23-7.18(m, 1H), 7.09-7.05(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.87-4.81(m, 1H), 4.64(d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.12-4.08(m, 1H), 3.50-3.41(m, 2H), 2.70-2.66(m, 2H), 2.53-2.51(m, 2H), 2.47-2.37(m, 1H), 2.29-2.26(m, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.49-1.44(m, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3304, 3062, 2943, 2806, 2229, 1774, 1658, 1535, 1494, 1354, 1246; MS(ESI): m/z 497(M+1).

[1988] 실시예 73

[1989] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



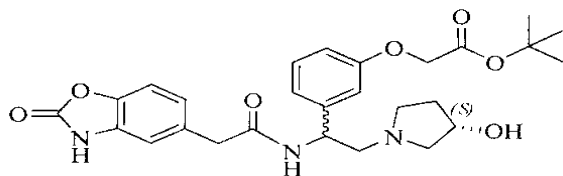
[1990]

[1991] 용점: 203-206℃; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.58(bs, 1H), 7.74(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.20(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.86-5.82(m, 1H), 4.90(bs, 1H), 4.23-4.18(m, 1H), 3.89-3.75(m, 2H), 3.18-3.0(m, 1H), 2.87-2.83(m,

2H), 2.76(s, 3H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.50-2.42(m, 2H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.59-1.51(m, 1H) ; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 2920, 2798, 2229, 1764, 1597, 1465, 1261, 1138; MS(ESI):  $m/z$  421(M+1).

[1992] 실시예 74

[1993] (S)-tert-부틸 2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트

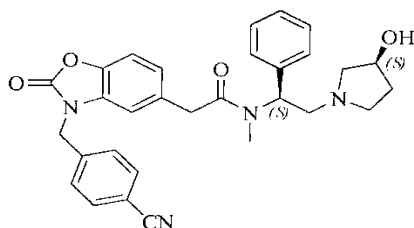


[1994]

[1995]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.55(bs, 1H), 8.47(t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 2H), 7.06-6.70(m, 5H), 4.88(bs, 1H), 4.59(d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 4.16(bs, 1H), 3.53-3.40(m, 2H), 3.18-3.14(m, 1H), 2.84-2.60(m, 3H), 2.40-2.35(m, 2H), 1.96-1.86(m, 1H), 1.58-1.52(m, 1H), 1.42(s, 9H) ; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3288, 3055, 2974, 2808, 1764, 1656, 1492, 1467, 1369, 1261, 1153, 1087; MS(ESI):  $m/z$  512(M+1).

[1996] 실시예 75

[1997] 2-(3-(4-시아노벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드



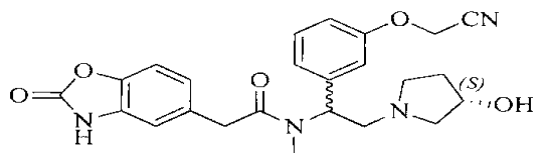
[1998]

[1999]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.83(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.53(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.33-7.25(m, 5H), 7.24-7.16(m, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 5.80(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.67(d,  $J$  = 8.42 Hz, 1H), 4.12(bs, 1H), 3.84-3.68(m, 2H), 2.99-2.80(m, 2H), 2.70(s, 2H), 2.60(bs, 3H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.32-2.29(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.47-1.35(m, 1H) ; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062, 2920, 2852, 2804, 2227, 1774, 1631, 1494, 1467, 1384, 1244, 1095;

[2000] MS(ESI):  $m/z$  511(M+1).

[2001] 실시예 76

[2002] N-(1-(3-(시아노메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



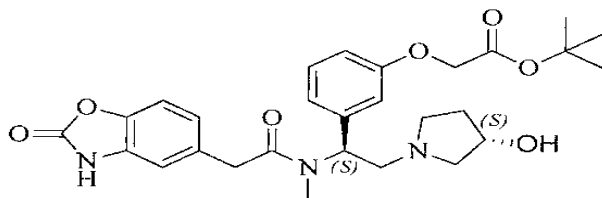
[2003]

[2004]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.54(bs, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.17-6.90(m, 5H), 5.82(bs, 1H), 5.15-5.14(s, 2H), 4.90(bs, 1H), 4.68(bs, 1H), 4.16-3.86(bs, 1H), 3.82-3.72(m, 2H), 3.29-3.17(m, 1H), 2.96-2.78(m, 2H), 2.73-2.62(s, 3H), 2.5-2.37(m, 2H), 1.98-1.94(m, 1H), 1.60-1.40(bs, 1H)

; IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2949, 2808, 1766, 1604, 1467, 1400, 1263, 1172, 1138, 1099; MS(ESI):  $m/z$  451(M+1).

[2005] 실시예 77

[2006] tert-부틸 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로 벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세테이트

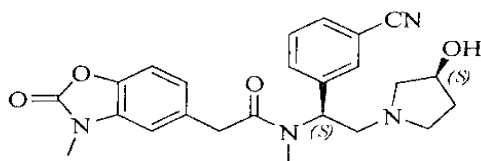


[2007]

[2008] 융점: 124-125°C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.0-11.0(bs, 1H), 7.26-7.17(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.96-6.95(m, 1H), 6.88-6.86(m, 1H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.77-6.74(m, 2H), 5.84-5.80(m, 1H), 4.83(bs, 1H), 4.61(s, 1H), 4.20-4.16(m, 1H), 3.86-3.84(m, 1H), 3.82-3.71(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.81-2.74(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.68-2.67(m, 1H), 2.50-2.49(m, 2H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.52-1.51(m, 1H), 1.49(s, 9H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339, 2980, 2797, 1773, 1597, 1467; MS(ESI):  $m/z$  526(M+1).

[2009] 실시예 78

[2010] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

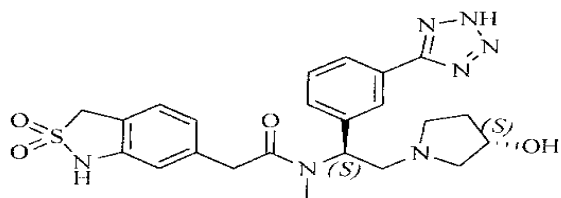


[2011]

[2012] 융점: 83-85°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.74(d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.20(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.86-5.82(m, 1H), 4.90(bs, 1H), 4.23-4.18(m, 1H), 3.89-3.75(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.18-3.0(m, 1H), 2.87-2.83(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.50-2.42(m, 2H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.59-1.51(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2943, 2802, 2227, 1776, 1631, 1479, 1384, 1265; MS(ESI):  $m/z$  435(M+1).

[2013] 실시예 79

[2014] N-((S)-1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드



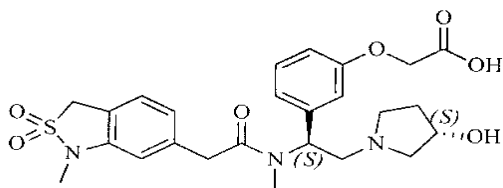
[2015]

[2016]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.93(s, 1H), 7.90(d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.17(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.86(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 5.95(m, 1H), 5.21(bs, 1H), 4.40(s, 2H), 4.23(s, 1H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.45-2.32(m, 1H), 2.31-2.29(m, 1H), 1.97-1.92(m, 1H), 1.53-1.50(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 1708, 1641, 1583, 1444, 1402, 1309, 1136;

[2017] MS(ESI) m/z: 498(M+1).

[2018] 실시예 80

[2019] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(1-메틸-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산

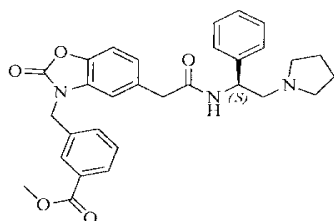


[2020]

[2021]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.00(s, 1H), 9.94-9.76(m, 1H), 7.31-7.25(m, 2H), 6.91-6.77(m, 5H), 6.13-6.12(m, 1H), 6.10(s, 1H), 4.80-4.75(s, 2H), 4.60-4.45(s, 2H), 4.44(d, 1H;  $J = 28.3$ ), 4.12-4.09(m, 1H), 4.0-3.60(m, 5H), 3.20-3.10(s, 3H), 2.82-2.73(s, 3H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.26-1.84(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 1678, 1612, 1587, 1492, 1442, 1400, 1321, 1203, 1139; MS(ESI) m/z: 518(M+1).

[2022] 실시예 81

[2023] (S)-메틸 3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트

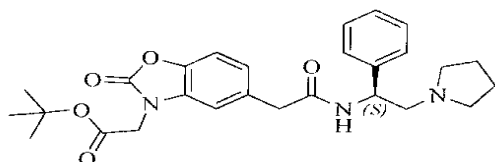


[2024]

[2025]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.80-8.60(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.51(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30-7.28(m, 6H), 7.15(s, 1H), 7.05(d,  $J = 8.33$  Hz, 1H), 5.09(m, 3H), 3.84(s, 3H), 3.50(s, 2H), 3.20(m, 2H), 2.54-2.50(m, 4H), 1.75(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3360, 2951, 1776, 1722, 1658, 1492, 1286, 1203, 1107, 1020; MS(ESI) m/z: 514.0(M+1).

[2026] 실시예 82

[2027] (S)-tert-부틸-2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조 [d] 옥사졸-3(2H)-일)아세테이트



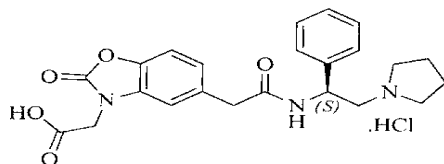
[2028]

[2029]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.51(bs, 1H), 7.30-7.05(m, 8H), 4.92(m, 1H), 4.58(s, 2H), 3.52-3.37(bs, 2H), 2.89-2.67(m, 2H), 2.54-2.32(m, 4H), 1.91-1.57(m, 4H), 1.41(s, 9H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2976, 1784, 1743, 1658, 1546, 1494, 1467, 1390, 1367, 1244, 1155; MS(ESI) m/z: 480(M+1).

[2030] 실시예 83

[2031] (S)-2-(2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산 히드록로라이드





[2032]

[2033]

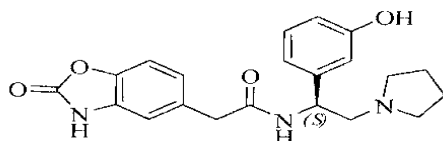
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.1(bs, 1H), 8.90(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.2-7.4(m, 7H), 7.06(m, 1H), 5.25-5.29(m, 1H), 4.26(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.53-3.38(m, 4H), 3.32-3.06(m, 2H), 2.32-1.90(m, 4H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3030, 2601, 1778, 1670, 1535, 1496, 1467, 1390, 1357, 1246, 1219; MS(ESI)  $m/z$ : 424(M+1).

[2034]

실시예 84

[2035]

(S)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미드



[2036]

[2037]

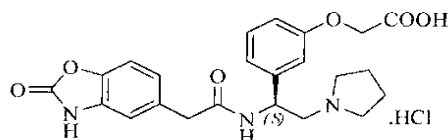
용점: 140-142°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.57(bs, 1H), 9.33(bs, 1H), 8.43(bs, 1H), 7.17(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.08(t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.95(m, 2H), 6.73(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.62(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.82(bs, 1H), 3.47(d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.17(d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 2.54(bs, 4H), 2.44(bs, 1H), 1.65(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3066, 2972, 2823, 1764, 1658, 1589, 1546, 1500, 1467, 1382, 1263; MS(ESI)  $m/z$ : 382.4(M+1).

[2038]

실시예 85

[2039]

(S)-2-(3-(1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드



[2040]

[2041]

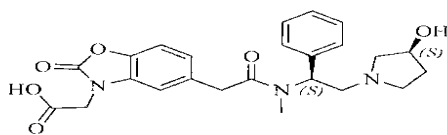
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.05(bs, 1H), 11.60(s, 1H), 10.20(bs, 1H), 8.87(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.18(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.04-6.97(m, 4H), 6.84-6.81(m, 1H), 5.26-5.21(m, 1H), 4.65(s, 2H), 3.60(s, 1H), 3.37-3.05(m, 2H), 2.67-2.50(m, 4H), 1.96-1.90(m, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3525, 3444, 2638, 1766, 1564, 1259, 1024, 792; MS(ESI)  $m/z$ : 440(M+1).

[2042]

실시예 86

[2043]

2-(5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산



[2044]

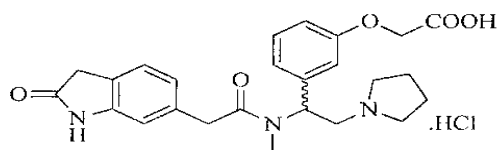
[2045]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.35-7.25(m, 6H), 7.09-6.99(m, 2H), 5.91-5.89(m, 1H), 4.35(bs, 2H), 4.19(bs, 1H), 3.87-3.65(m, 4H), 3.16-2.85(m, 4H), 2.84-2.62(m, 4H), 2.0-1.96(m, 1H), 1.58-1.43(m, 1H), 1.23-1.13(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3167, 2945, 1782, 1631, 1604, 1496, 1469, 1396, 1381, 1359, 1307;

MS(ESI): m/z 454(M+1).

[2046] 실시예 87

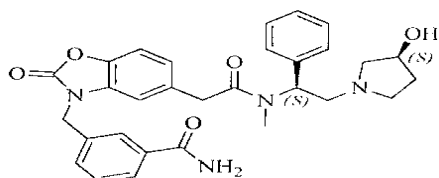
[2047] 2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시) 아세트산 히드로클로라이드



[2048] .  
 [2049] 융점: 169-171°C; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.59(s, 1H), 7.21(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.77(m, 4H), 6.72(s, 1H), 5.87-5.83(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.75(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70(s, 1H), 3.17(s, 1H), 3.14-3.09(m, 1H), 2.83-2.82(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.50(bs, 4H), 2.44(bs, 1H), 1.70(bs, 4H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3018, 1699, 1629, 1215, 756, 669; MS(ESI): m/z 452(M+1).

[2050] 실시예 88

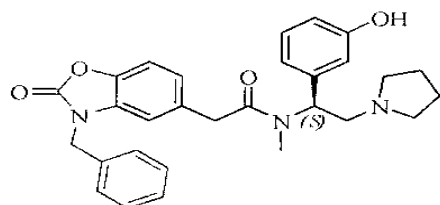
[2051] 3-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드



[2052] .  
 [2053] 융점: 181-183°C; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.99(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.79(d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.50-7.21(m, 7H), 7.19-7.02(m, 2H), 6.09(bs, 1H), 5.81(bs, 1H), 5.07(s, 2H), 4.91(bs, 1H), 4.56(m, 1H), 4.03(bs, 1H), 3.83-3.71(m, 2H), 2.69(s, 4H), 2.67-2.53(m, 3H), 2.29-2.0(m, 2H), 1.98-1.72(m, 1H), 1.33-1.29(m, 1H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3375, 3034, 2927, 2723, 1768, 1666, 1494, 1384, 1246; MS(ESI): m/z 529(M+1).

[2054] 실시예 89

[2055] (S)-2-(3-벤질-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드

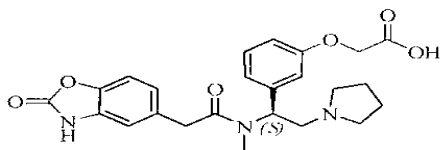


[2056] .  
 [2057] 융점: 165-167°C; <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.36(bs, 1H), 7.36-7.27(m, 6H), 7.12-7.02(m, 3H), 6.68-6.61(m, 3H), 5.76(s, 1H), 5.00(s, 2H), 3.79-3.69(m, 2H), 2.71(s, 2H), 2.65-2.64(m, 1H), 2.43-2.36(bs, 2H), 2.51-2.49(bs, 4H), 1.64-1.58(bs, 4H); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3523, 1770, 1620, 1492, 1454, 1390, 1357, 1271, 1244, 1016; MS(ESI): m/z 486.2(M+1).

[2058] 실시예 90

[2059] (R)-2-(3-(1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹

시)아세트산



[2060]

[2061]

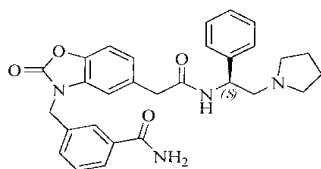
용점: 227-229°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.03(bs, 1H), 11.58(s, 1H), 10.10(bs, 1H), 7.30(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.10-6.07(m, 1H), 4.65(s, 2H), 4.05(t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.94-3.78(m, 2H), 3.63(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.52(s, 1H), 3.16(bs, 1H), 2.79(s, 3H), 1.99(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3477, 2949, 1759, 1612, 1462, 1265, 1172, 1074, 920, 781, 705; MS(ESI): m/z 454.3(M+1).

[2062]

실시예 91

[2063]

(S)-3-((2-옥소-5-(2-옥소-2-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)에틸)벤조[d] 옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤즈아미드



[2064]

[2065]

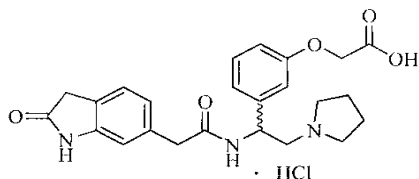
용점: 171-172°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.61(bs, 1H), 8.02(bs, 1H), 7.85(bs, 1H), 7.82(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47(bs, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.39-7.23(m, 6H), 7.11(s, 1H), 7.05(d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.95(bs, 1H), 3.49(s, 2H), 2.91-2.74(m, 2H), 2.50(bs, 4H), 1.67(bs, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 3188, 3059, 2964, 2799, 1769, 1659, 1495, 1246; MS(ESI): m/z 499.0(M+1).

[2066]

실시예 92

[2067]

2-(3-(1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)페녹시)아세트산



[2068]

[2069]

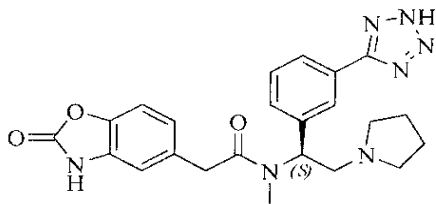
용점: 104-106°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.00(bs, 1H), 10.35(s, 1H), 10.19(bs, 1H), 8.85(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.0-7.06(m, 2H), 6.85-6.81(m, 2H), 6.75(s, 1H), 5.23(m, 1H), 4.63(s, 2H), 3.56(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.44(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.30(bs, 1H), 3.10(bs, 1H), 1.98-1.88(m, 4H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3020, 2401, 1535, 1217, 929, 759, 673; MS(ESI): m/z 438(M+1).

[2070]

실시예 93

[2071]

(S)-N-(1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

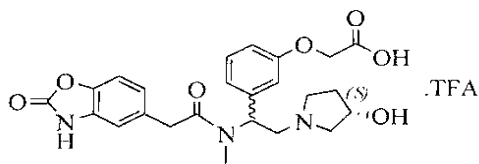


[2072]

[2073] 융점: 240-242℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.57(s, 1H), 10.1(bs, 1H), 8.01(d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 7.65-7.62(m, 1H), 7.45(d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.17(d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.98(m, 1H), 6.24(d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.20-4.13(m, 2H), 3.99-3.82(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.50(bs, 4H), 2.0(bs, 4H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3373, 3035, 1778, 1629, 1550, 1467, 1388, 1269, 1103;  $\text{MS(ESI): m/z}$  448( $\text{M}+1$ ).

[2074] 실시예 94

[2075] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산 트리플루오로 아세테이트

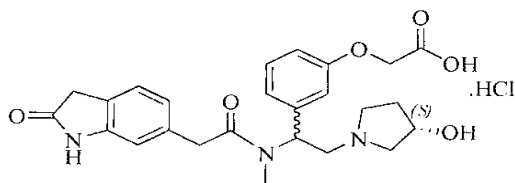


[2076]

[2077]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.10(bs, 1H), 11.60(s, 1H), 9.80-9.60(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.20(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.95-6.76(m, 4H), 6.18-6.05(m, 1H), 5.50(bs, 1H), 4.64(s, 2H), 4.42(bs, 1H), 4.20-3.60(m, 5H), 3.50-3.20(m, 3H), 2.73(s, 3H), 2.30-2.20(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3062, 1766, 1672, 1469, 1265, 1199, 1134, 1095;  $\text{MS(ESI): m/z}$  470( $\text{M}+1$ ).

[2078] 실시예 95

[2079] (S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세트아미도) 에틸) 페녹시) 아세트산 히드로클로라이드

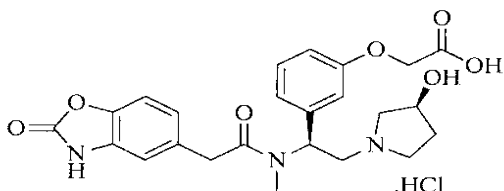


[2080]

[2081]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.10(bs, 1H), 10.35(s, 1H), 9.90-9.65(m, 1H), 7.30-7.27(m, 1H) 7.12(d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.86(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.81-6.70(m, 4H), 6.2-6.13(m, 1H), 5.50(bs, 1H), 4.63(s, 2H), 4.42(s, 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 3.85-3.60(m, 5H), 3.40-4.20(m, 4H), 2.70(s, 3H), 2.30-2.20(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3238, 2951, 1678, 1631, 1452, 1462, 1203, 1136;  $\text{MS(ESI): m/z}$  468( $\text{M}+1$ ).

[2082] 실시예 96

[2083] 2-(3-((S)-2-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산



[2084]

[2085]

용점: 95-96°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.00(bs, 1H), 11.60(bs, 1H), 9.84(bs, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.21(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.96(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.88(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.82-6.75(m, 2H), 6.11(d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.50(bs, 1H), 4.65(s, 2H), 4.47(s, 1H), 4.40-4.02(m, 2H), 3.99-3.98(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.43-3.18(m, 2H), 2.74(s, 2H), 2.32-2.27(m, 1H), 2.20-1.83(m, 2H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 1756, 1611, 1468, 1219; MS(ESI):  $m/z$  470.2(M+1).

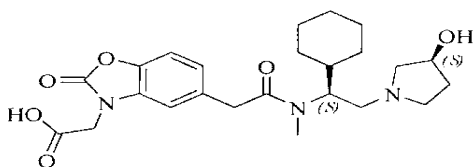
[2086]

실시예 97

[2087]

2-(5-(2-(((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)아세트산

[2088]



[2089]

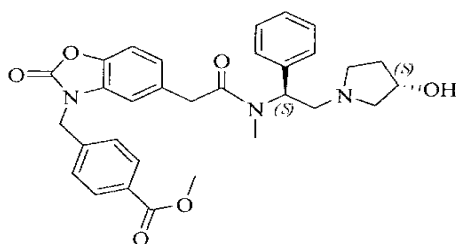
용점: 233-234°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.18(d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.9-6.8(m, 2H), 4.45(s, 1H), 4.2-4.19(m, 3H), 3.69-3.04(m, 8H), 2.68(s, 3H), 2.36-2.01(m, 1H), 1.69-1.53(m, 5H), 1.37-1.07(m, 6H), 0.94-0.90(m, 1H), 0.88-0.69(m, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3290, 2929, 2852, 1768, 1620, 1620, 1496, 1377, 1246, 1101, 1024; MS(ESI):  $m/z$  460(M+1).

[2090]

실시예 98

[2091]

메틸 4-((5-(2-(((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸)벤조에이트



[2092]

[2093]

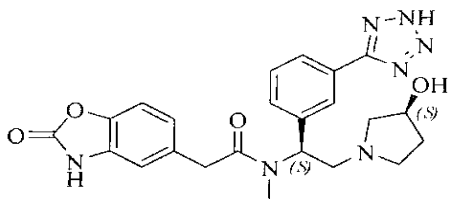
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.94(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.47(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.30-7.20(m, 6H), 7.04(s, 2H), 5.80(bs, 1H), 5.11(s, 2H), 4.65(bs, 1H), 4.15(bs, 1H), 3.83(s, 3H), 3.80-3.60(m, 2H), 3.0-2.60(m, 7H), 2.45-2.25(m, 2H), 1.90(bs, 1H), 1.50(bs, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3032, 2949, 2800, 1774, 1720, 1612, 1495, 1385, 1280, 1244; MS(ESI):  $m/z$  544(M+1).

[2094]

실시예 99

[2095]

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



[2096]

[2097]

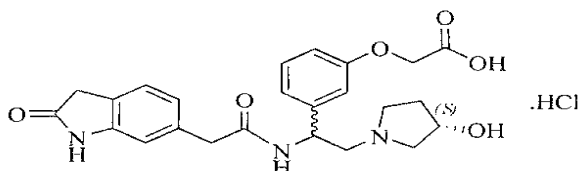
용점: 228-230℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.59(bs, 1H), 7.97-7.93(m, 2H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.33(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.18(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.97(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.18-6.16(m, 1H), 5.47-5.40(m, 1H), 4.40(s, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.83(s, 2H), 3.59-3.56(m, 1H), 3.43-3.31(m, 3H), 3.18-3.16(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.18-2.14(m, 1H), 1.83-1.82(m, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2725, 1766, 1629, 1560, 1467, 1392, 1265; MS(ESI):  $m/z$  464(M+1).

[2098]

실시예 100

[2099]

(S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도) 에틸)페녹시)아세트산 히드로클로라이드



[2100]

[2101]

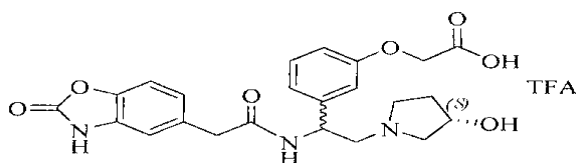
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.43(s, 1H), 8.47(t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.21(d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.19(d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 6.88-6.73(m, 5H), 4.90-4.87(m, 1H), 4.57(d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.46-3.36(m, 4H), 2.84-2.54(m, 4H), 2.50-2.40(m, 2H), 1.97-1.88(m, 1H), 1.53-1.45(m, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 2922, 1726, 1535, 1467, 1379, 1251, 1016; MS(ESI):  $m/z$  454(M+1).

[2102]

실시예 101

[2103]

(S)-2-(3-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산



[2104]

[2105]

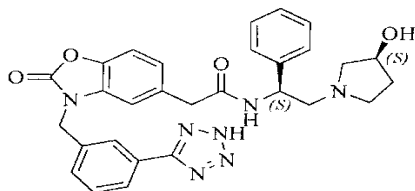
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.1(bs, 1H), 11.6(s, 1H), 10.0-9.6(m, 1H), 8.7(t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H) 7.3-6.8(m, 7H), 5.5(bs, 1H), 5.27(s, 1H), 4.6(s, 2H), 4.4(d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 3.60-3.14(m, 6H), 2.23(bs, 1H), 1.98-1.80(m, 2H), 1.58-1.54(m, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3059, 2966, 1764, 1678, 1599, 1493, 1441, 1263, 1201, 1139, 1085; MS(ESI):  $m/z$  456(M+1).

[2106]

실시예 102

[2107]

2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드



[2108]

[2109]

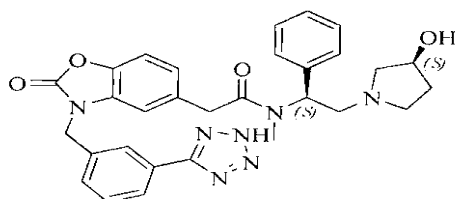
용점: 235-237℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.93(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.34(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.29(m, 5H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.03(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.12-5.09(m, 1H), 5.06(s, 2H), 4.25(d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 3.49(s, 2H), 3.16-3.03(m, 4H), 2.96-2.93(m, 1H), 2.92-2.80(m, 1H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.67-1.64(m, 1H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3379, 3028, 1764, 1658, 1546, 1494, 1357, 1246;  $\text{MS(ESI): m/z}$  540(M+1).

[2110]

실시예 103

[2111]

2-(3-(3-(2H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드



[2112]

[2113]

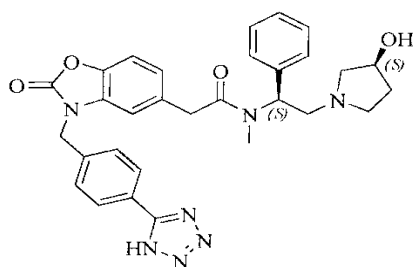
용점: 123-125℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.0-7.80(m, 2H), 7.40-7.20(m, 8H), 7.10-7.0(m, 2H), 5.80(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.67(d,  $J$  = 8.42 Hz, 1H), 4.12(bs, 1H), 3.84-3.68(m, 2H), 2.99-2.80(m, 2H), 2.70(s, 2H), 2.60(bs, 3H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.32-2.29(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.47-1.35(m, 2H);  $\text{IR(KBr, cm}^{-1}\text{)}$ : 3138, 1766, 1641, 1494, 1390, 1244, 1091, 1016;  $\text{MS(ESI): m/z}$  554(M+1).

[2114]

실시예 104

[2115]

2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드



[2116]

[2117]

용점: 218-220℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.83(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.53(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.33-7.25(m, 5H), 7.24-7.16(m, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 5.80(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.67(d,  $J$  = 8.42 Hz, 1H), 4.12(bs, 1H), 3.84-3.68(m, 2H), 2.99-2.80(m, 2H), 2.70(s, 2H), 2.60(bs, 3H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.32-2.29(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.47-1.35(m, 2H);  $\text{IR(Neat, cm}^{-1}\text{)}$ : 2920, 1764, 1629, 1492, 1390, 1346, 1219, 1089, 1012;  $\text{MS(ESI): m/z}$  554(M+1).

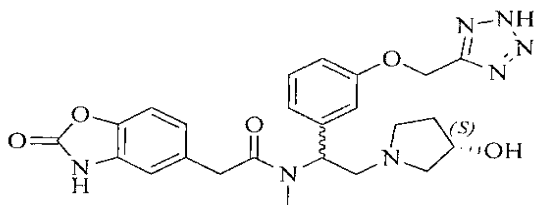
[2118]

실시예 105

[2119]

(R)-N-(1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드





[2120]

[2121]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.8-11.6(bs, 1H), 7.28-7.26(m, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 7.02-6.98(m, 5H), 6.81-6.80(m, 1H), 6.0-5.98(m, 1H), 5.26-5.24(m, 3H), 4.35-4.27(bs, 1H), 3.89-3.78(m, 2H), 3.45-3.29(m, 4H), 3.06-2.69(m, 4H), 2.19-2.17(m, 1H), 1.86(m, 1H) ;

[2122]

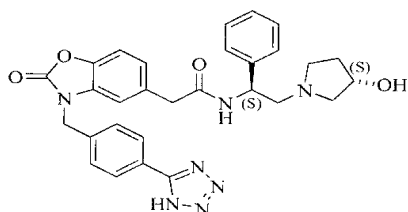
IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3039, 2723, 1757, 1629, 1467, 1392, 1292, 1267, 1236, 1168, 1101; MS(ESI):  $m/z$  494(M+1).

[2123]

실시예 106

[2124]

2-(3-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드



[2125]

[2126]

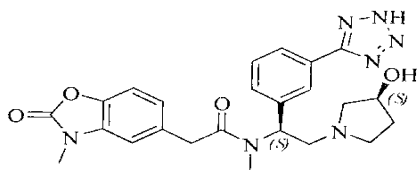
융점: 296-297°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.01-7.98(m, 2H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.35-7.26(m, 6H), 7.08-7.03(m, 2H), 5.19-5.16(m, 1H), 5.02-4.98(m, 2H), 4.40-4.33(m, 1H), 3.64-3.53(m, 2H), 3.35-3.25(m, 3H), 3.17-3.15(m, 2H), 3.05-3.01(m, 1H), 2.09-2.04(m, 1H), 1.78-1.75(m, 1H) ; IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3242, 3061, 1766, 1494, 1011; MS(ESI):  $m/z$  540(M+1).

[2127]

실시예 107

[2128]

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



[2129]

[2130]

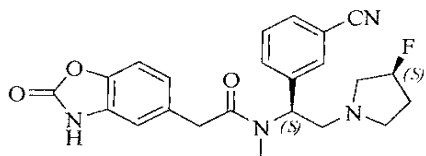
융점: 130-132°C;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.97-7.93(m, 2H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.33(d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.18(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.97(d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.18-6.16(m, 1H), 5.47-5.40(m, 1H), 4.40(s, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.83(s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.59-3.56(m, 1H), 3.43-3.31(m, 3H), 3.18-3.16(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.18-2.14(m, 1H), 1.83-1.82(m, 1H) ; IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 1774, 1641, 1479, 1384, 1267, 1219; MS(ESI):  $m/z$  478(M+1).

[2131]

실시예 108

[2132]

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



[2133]

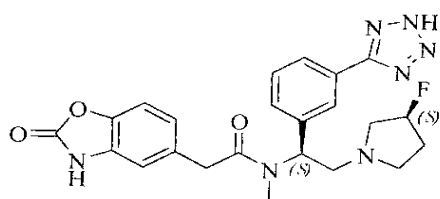
[2134] 융점: 133-134℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.5(s, 1H), 7.75-7.53(m, 4H), 7.17(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.98-6.94(m, 2H), 5.83-5.81(m, 1H), 5.20-5.0(m, 1H), 3.83-3.80(m, 2H), 2.88-2.81(m, 4H), 2.76(s, 3H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.1-2.0(m, 1H), 1.98-1.80(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 2852, 1774, 1618, 1261; MS(ESI):  $m/z$  421(M-1).

[2135]

실시예 109

[2136]

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드



[2137]

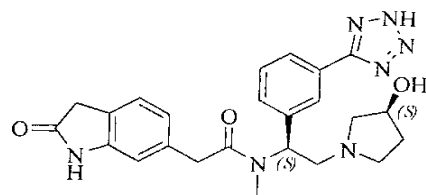
[2138] 융점: 133-134℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.59(s, 1H), 10.2(bs, 1H), 7.99(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18(d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.01-6.96(m, 2H), 6.27(m, 1H), 5.56-5.43(m, 1H), 4.19(s, 1H), 3.96-3.69(m, 7H), 2.77(s, 3H), 2.33(bs, 2H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2980, 1764, 1678, 1467, 1205, 1265, 1138; MS(ESI):  $m/z$  466(M+1).

[2139]

실시예 110

[2140]

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2141]

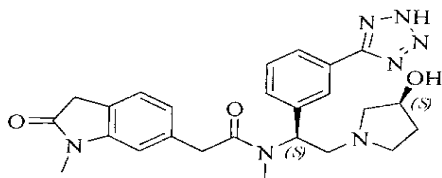
[2142] 융점: 208-210℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.35(bs, 1H), 10.06(bs, 1H), 9.93(bs, 1H), 7.99(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.42(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.82(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.25-6.23(m, 1H), 5.51(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 4.11(bs, 1H), 3.79-3.77(m, 4H), 3.73-3.42(m, 4H), 2.76(s, 3H), 2.32(s, 1H), 2.08-1.90(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053, 2752, 1689, 1629, 1483, 1460, 1400, 1271, 1246, 1116; MS(ESI):  $m/z$  462(M+1).

[2143]

실시예 111

[2144]

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(1-메틸-2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2145]

[2146]

용점: 198-200℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.99(bs, 1H), 9.69(bs, 1H), 7.99(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.42(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.82(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.25-6.23(m, 1H), 5.51(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 4.11(bs, 1H), 3.79-3.77(m, 4H), 3.73-3.42(m, 4H), 3.05(s, 3H), 2.77(s, 3H), 2.32(s, 1H), 2.08-1.90(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3022, 2746, 1681, 1618, 1562, 1450, 1375, 1350, 1274, 1105; MS(ESI):  $m/z$  476(M+1).

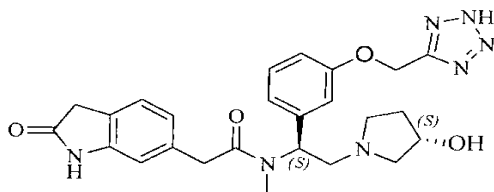
[2147]

### 실시예 112

N-((S)-1-(3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

[2148]

삭제



[2149]

[2150]

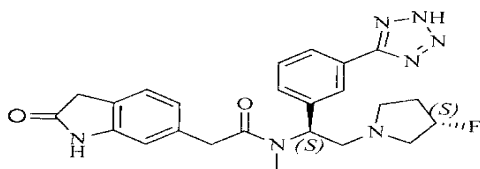
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.0( bs, 1H), 10.38-10.35(d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.23-7.21(m, 1H), 7.09-6.95(m, 1H), 6.95-6.80(m, 5H), 5.87-5.85(m, 1H), 5.13-5.08(s, 2H), 4.26-4.23(bs, 1H), 3.79-3.72(m, 2H), 3.40-3.32(bs, 2H), 3.16-2.63(m, 6H), 2.63-2.59(s, 3H), 1.99-1.90(m, 2H), 1.6-1.55(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3053, 2953, 2773, 1703, 1643, 1589, 1492, 1462, 1413, 1269, 1043; MS(ESI):  $m/z$  492(M+1).

[2151]

### 실시예 113

[2152]

N-((S)-1-(3-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2153]

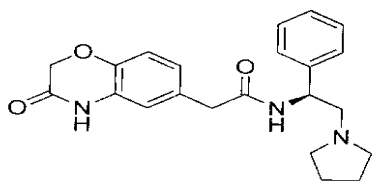
[2154]

용점: 175-177℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.35(s, 1H), 7.98(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.64(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.82(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.26-6.23(m, 1H), 5.55-5.41(m, 1H), 4.12(s, 1H), 3.93-3.73(m, 4H), 3.69-3.16(m, 7H), 2.75(s, 3H); MS(ESI):  $m/z$  464(M+1).

[2155]

### 실시예 114

[2156] (S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

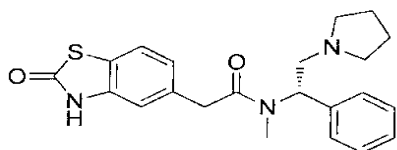


[2157]

[2158] MS(ESI):  $m/z$  380(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.35-7.23(m, 5H); 6.92-6.85(m, 3H); 5.09-5.04(m, 1H); 4.54(s, 1H); 3.55(s, 1H); 3.09-2.87(m, 1H); 2.71-2.58(m, 5H); 1.79(s, 1H).

[2159] 실시예 115

[2160] (S)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

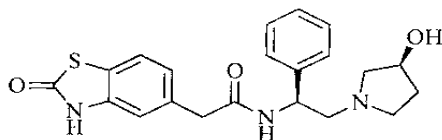


[2161]

[2162] LC-MS(ES,  $m/z$ ) 396(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.736(1H, s), 7.650-7.210(6H, m), 7.160-6.920(2H, m), 5.940-5.105(1H, m), 3.970-3.680(2H, m), 3.150-2.975(1H, m), 2.860-2.615(4H, m), 2.500-2.355(3H, m), 2.180-2.005(1H, m), 1.770-1.450(4H, m).

[2163] 실시예 116

[2164] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드

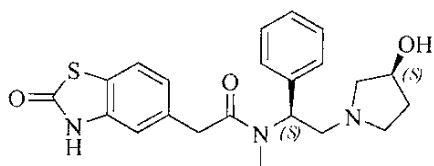


[2165]

[2166] LC-MS(ES,  $m/z$ ) 382(M+1).

[2167] 실시예 117

[2168] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드



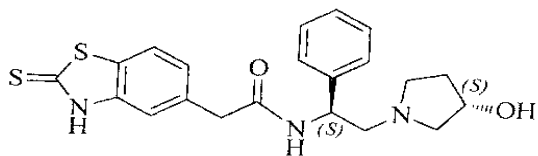
[2169]

[2170]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.8(bs, 1H), 7.49-7.47(m, 1H), 7.35-7.23(m, 5H), 7.08-7.01(m, 2H), 5.86(bs, 1H), 4.94-4.91(m, 1H), 4.18(bs, 1H), 3.87-3.70(m, 2H), 3.29(bs, 1H), 2.75-2.62(m, 6H), 2.50(bs, 2H), 1.99-1.93(bs, 1H), 1.51(bs, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284, 2924, 2852, 2771, 1693, 1620, 1573, 1469, 1402, 1346, 1276; MS(ESI)  $m/z$ : 412(M+1).

[2171] 실시예 118

[2172] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-thioxo-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아

미드

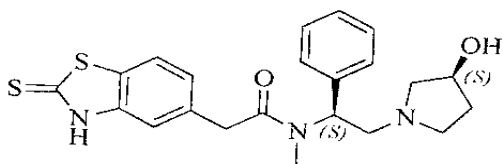


[2173]

[2174]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13.0(bs, 1H), 8.56(d,  $J$  = 8.56 Hz, 1H), 7.57(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.17(m, 7H), 4.93(d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.17-4.15(m, 1H), 3.54(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 2.81-2.50(m, 5H), 2.42(d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 1.9-1.85(m, 1H), 1.6-1.55(m, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3240, 3030, 2930, 1658, 1529, 1452, 1365, 1323, 1261, 1157, 1082; MS(ESI)  $m/z$ : 414(M+1).

[2175] 실시예 119

[2176] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-thioxo-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드

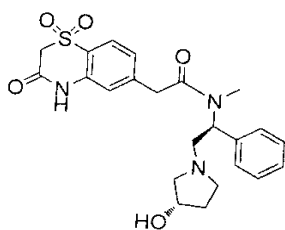


[2177]

[2178]  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.28-7.16(m, 7H), 6.79-6.77(m, 1H), 5.86(bs, 1H), 4.16-4.01(bs, 1H), 3.78-3.64(m, 3H), 3.14-2.90(m, 2H), 2.85-2.62(m, 7H), 2.37-2.35(m, 1H), 1.94-1.83(bs, 1H), 1.59-1.55(bs, 1H); IR(Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3537, 2926, 2812, 1581, 1382, 1315, 1136; MS(ESI)  $m/z$ : 428(M+1).

[2179] 실시예 120

[2180] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드

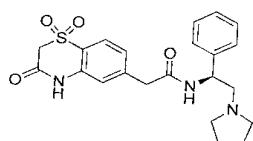


[2181]

[2182] LC-MS(ES,  $m/z$ ) 458(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.255(s, 1H), 7.107-7.778(m, 8H), 5.890-5.170(m, 1H), 4.713(s, 2H), 4.204(s, 1H), 3.979-3.804(m, 2H),

[2183] 실시예 121

[2184] (S)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드



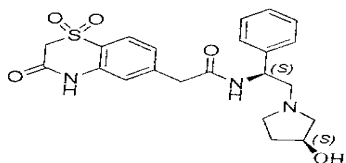
[2185]

[2186] LC-MS(ES,  $m/z$ ) 428(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  11.33(br, s, 1H), 8.89-6.95(m, 9H), 5.01-4.49 (m,

3H), 3.71-3.51 (m, 2H), 2.91-2.21 (m, 6H), 1.91-1.41 (m, 4H).

[2187] 실시예 122

[2188] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)아세트아미드

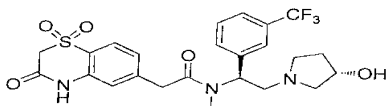


[2189]

[2190] LC-MS(ES, m/z) 444(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 11.24(s, 1H), 8.64(d, 1H, J=8.4Hz), 7.73(d, 1H, J=8.4Hz), 7.31(d, 4H, J=4Hz), 7.23(d, 2H, J=7.6Hz), 7.12(s, 1H), 4.67-4.91(m, 4H), 4.16(bs, 1H), 3.52-3.62(m, 2H), 2.63-2.78(m, 3H), 2.27-2.36(m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.53 (bs, 1H).

[2191] 실시예 123

[2192] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드



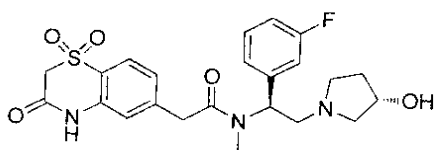
[2193]

[2194] LC-MS: (ES, m/z): 526(M+1)

[2195] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 11.21(d, J=12Hz, 1H), 7.77-7.61(m, 5H), 7.19(d, J=6.6Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 5.90-5.85(m, 1H), 4.69(s, 2H), 4.18(s, 1H), 4.03-3.82(m, 2H), 3.15-2.98(m, 1H), 2.79-2.62(m, 6H), 2.49-2.33(m, 1H), 1.96-1.95(m, 1H), 1.55(s, 1H).

[2196] 실시예 124

[2197] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로 페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드

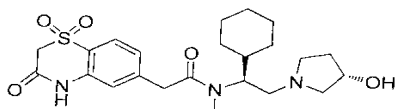


[2198]

[2199] LC-MS: (ES, m/z): 476(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.22(d, J=9.9Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.42-7.35(m, 1H), 7.21-7.10(m, 5H), 5.80(s, 1H), 4.74-4.70(m, 3H), 3.98(s, 1H), 3.96-3.80(m, 2H), 3.05-2.97(m, 1H), 2.77-2.73(m, 5H), 2.63(s, 1H), 2.42-2.32(m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.52 (s, 1H).

[2200] 실시예 125

[2201] N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드

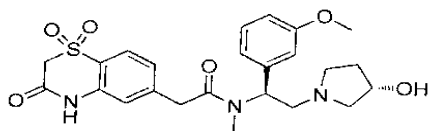


[2202]

[2203] LC-MS: (ES, m/z): 464(M+1); <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 11.23(s, 1H), 7.77-7.71(m, 1H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.13(s, 1H), 4.71-4.69(m, 1H), 4.39-4.31(m, 1H), 3.90-3.70(m, 2H), 2.78-2.50(m, 7H), 2.31-2.16(m, 3H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.78-1.41(m, 7H), 1.22-1.07 (m, 3H), 1.05-0.82 (m, 2H).

[2204] 실시예 126

[2205] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드

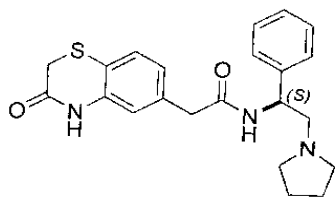


[2206]

[2207] LC-MS: (ES, m/z): 488(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 11.23(d, J=10.2Hz, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.31-7.18(m, 2H), 7.13(s, 1H), 6.90-6.82(m, 3H), 5.81-5.78(m, 1H), 4.72(s, 2H), 4.20(s, 1H), 3.98-3.81(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.07-3.00(m, 2H), 2.89-2.77 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.52-2.33 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.55 (s, 1H).

[2208] 실시예 127

[2209] (S)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드

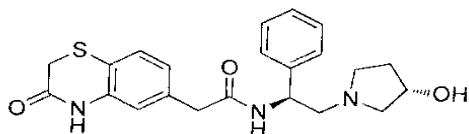


[2210]

[2211] LC-MS(ES, m/z): 396(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 10.56(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=8.7Hz), 7.20-7.31(m, 6H), 8.62-8.69(m, 2H), 4.90(bs, 1H), 3.42(bs, 4H), 2.73-2.76(m, 1H), 2.45-2.68(m, 5H), 1.65(m, 4H).

[2212] 실시예 128

[2213] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드



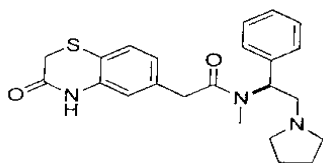
[2214]

[2215] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10.576(1H, s), 8.523(1H, d, J=8.1 Hz), 7.370-7.175(6H, m), 6.985-6.820(2H, m), 4.985-4.820(1H, m), 4.815-4.650(1H, m), 4.235-4.095(1H, m), 3.520-3.380(4H, m), 2.850-2.675(2H, m), 2.672-2.585(1H, m), 2.460-2.375(1H, m), 2.370-2.250(1H, m), 2.040-1.850(1H, m), 1.590-1.435(1H, m).

[2216] 실시예 129

[2217] (S)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-(1-페닐-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드





[2218]

[2219]

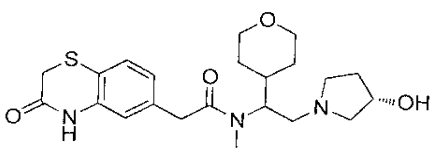
LC-MS(ES, m/z): 410(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  10.57(s, 1H), 7.23-7.35(m, 6H), 6.89(s, 2H), 5.87 and 5.12(2bs, 1H), 3.63-3.79(m, 2H), 3.46(s, 2H), 2.64-3.08(m, 6H), 2.35-2.45 (m, 3H), 1.67 (bs, 4H).

[2220]

실시예 130

[2221]

N-(2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드



[2222]

[2223]

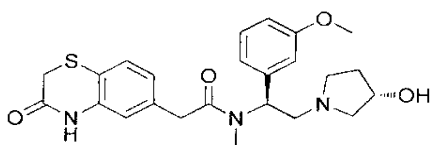
LC-MS:(ES, m/z): 434(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.2-1.5(3H, br), 1.5-1.7(3H, m), 1.9-2.5(6H, br), 2.7(3H, m), 3.2-3.8(8H, br), 4.1(1H, m), 4.4(1H, m), 4.7(1H, m), 6.8 (2H, d, J=4.8Hz), 7.2 (1H, m), 10.5 (1H, m).

[2224]

실시예 131

[2225]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-메톡시페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드



[2226]

[2227]

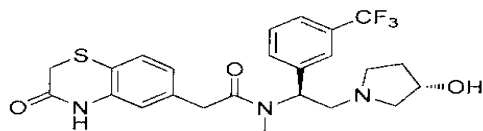
LC-MS:(ES, m/z): 456(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  10.53(d, J=5.4Hz, 1H), 7.27-7.22(m, 2H), 6.89-6.67(m, 5H), 5.78(s, 1H), 4.70(s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.76-3.67(m, 5H), 3.43(s, 2H), 3.31(d, J=7.2Hz, 2H), 3.01-2.81(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.62(s, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.50 (s, 1H).

[2228]

실시예 132

[2229]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드



[2230]

[2231]

LC-MS: (ES, m/z): 494(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  11.52(d, J=7.5Hz, 1H), 7.63-7.55(m, 4H), 7.24(d, J=8.4Hz, 1H), 6.87(d, J=6.6Hz, 2H), 5.85(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.16(s, 1H), 3.81-3.64(m, 2H), 3.41-3.32(m, 2H), 3.30(s, 2H), 3.06-2.82(m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.50-2.27 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H).

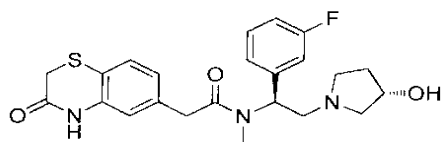
[2232]

실시예 133

[2233]

N-((S)-1-(3-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b]

## [1,4]티아진-6-일)아세트아미드



[2234]

[2235]

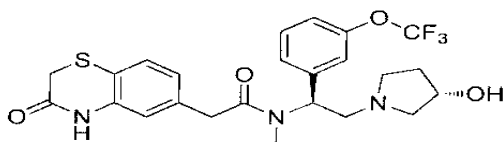
LC-MS: (ES, m/z): 444(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  10.53(d, J=6.6Hz, 1H), 7.41-7.34(m, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.13-7.07(m, 3H), 6.88-6.84(m, 2H), 5.82(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.70(d, J=3.3 Hz, 1H), 4.15(s, 1H), 3.78-3.63(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.01-2.90(m, 1H), 2.85-2.81(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.62-2.56(m, 1H), 2.50-2.28(m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H).

[2236]

실시예 134

[2237]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드



[2238]

[2239]

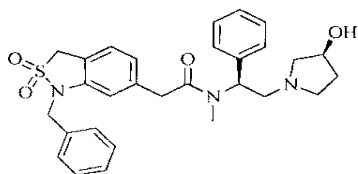
LC-MS: (ES, m/z): 510(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  10.54(d, J=6.0Hz, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.36-7.24(m, 4H), 6.89-6.87(m, 2H), 5.86-5.80(m, 1H), 4.72-4.71(m, 1H), 4.16(s, 1H), 3.80-3.65(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.07-2.99(m, 1H), 2.86-2.81(m, 2H), 2.76(s, 2H), 2.71-2.62(m, 2H), 2.42-2.41(m, 1H), 2.36-2.29(m, 1H), 1.98-1.94(m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H).

[2240]

실시예 135

[2241]

2-(1-벤질-2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드



[2242]

[2243]

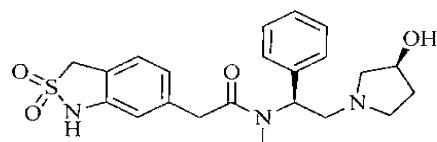
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7.41-7.35(m, 2H), 7.33-7.21(m, 8H), 7.08(d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.89-6.84(m, 1H), 6.58-6.55(m, 1H), 5.78-5.73(bs, 1H), 4.93(bs, 1H), 4.71-4.69(m, 4H), 4.13( bs, 1H), 3.71-3.58(m, 2H), 3.39-3.28(m, 2H), 2.84-2.77(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.54-2.48(m, 2H), 2.31-2.28(m, 1H), 1.90-1.89(m, 1H), 1.49(bs, 1H); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3414, 2928, 2799, 1624, 1450, 1323, 1202, 1142, 1099; MS(ESI) m/z: 520(M+1).

[2244]

실시예 136

[2245]

2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸아세트아미드

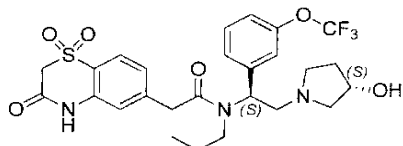


[2246]

[2247] 융점: 232-234℃;  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.30(bs, 1H), 7.35-7.26(m, 5H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.85-6.82(m, 1H), 6.75-6.73(m, 1H), 5.87-5.83(m, 1H), 5.10(t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.47(s, 2H) 4.21-4.16(m, 1H), 3.81-3.77(m, 1H), 3.69-3.65(m, 1H), 3.16-3.05(m, 1H), 2.85-2.81(m, 1H), 2.78-2.64(m, 4H), 2.61(s, 1H), 2.42-2.32(m, 2H), 2.01-1.91(m, 1H), 1.56-1.49(m, 1H);  $\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$ : 3294, 2938, 2787, 1612, 1450, 1313, 1196, 1134, 1091;  $\text{MS}(\text{ESI}) \text{ m/z}$ : 428( $\text{M}+1$ ).

[2248] 실시예 137

[2249] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-프로필아세트아미드

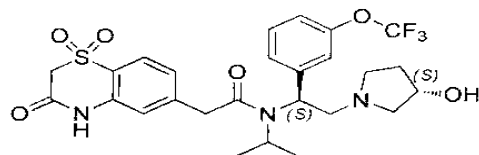


[2250]

[2251]  $\text{MS}(\text{ES}, \text{m/z})$ : 570( $\text{M}+1$ );  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$  11.23(s, 1H), 7.74-7.76(m, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.27-7.39(m, 3H), 7.19-7.21(m, 1H), 7.12(s, 1H), 5.64(m, 1H), 4.70-4.73(m, 3H), 3.77-4.16(m, 3H), 2.64-3.17(m, 6H), 2.33-2.45(m, 2H), 1.90-1.95(m, 1H), 1.04-1.51(m, 3H), 0.52-0.73(m, 3H).

[2252] 실시예 138

[2253] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소프로필아세트아미드

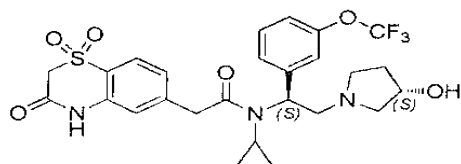


[2254]

[2255]  $\text{LC-MS}$ : ( $\text{ES}, \text{m/z}$ ): 570( $\text{M}+1$ );  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$  11.24(s, 1H), 7.73-7.77(m, 1H), 7.30-7.50(m, 4H), 7.16-7.28(m, 2H), 7.09(s, 1H), 4.73-4.76(m, 1H), 4.70(s, 2H), 4.18(m, 2H), 3.89(s, 2H), 3.30(m, 1H), 2.61-2.85(m, 4H), 2.40-2.49(m, 1H), 1.93-1.99(m, 1H), 1.53-1.55(m, 1H), 1.23-1.31(m, 3H), 1.06-1.09(m, 2H), 0.80(m, 1H).

[2256] 실시예 139

[2257] N-시클로프로필-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드



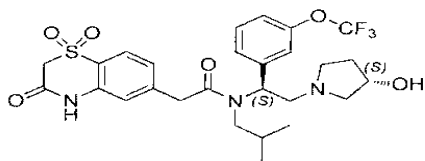
[2258]

[2259]  $\text{LC-MS}$  ( $\text{ES}, \text{m/z}$ ): 568( $\text{M}+1$ );  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$   $\delta$  11.24(s, 1H), 7.77(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.44(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.23(m, 3H), 7.14(m, 1H), 5.44(s, 1H), 4.75-4.71(m, 3H), 4.15-3.98(m, 3H), 3.30-3.27(m, 2H), 3.00(m, 1H), 2.74(m, 3H), 2.39-2.33(m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.84-0.71 (m, 3H), 0.38 (s, 1H).

[2260] 실시예 140

[2261] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소프로필아세트아미드

## 1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-이소부틸아세트아미드

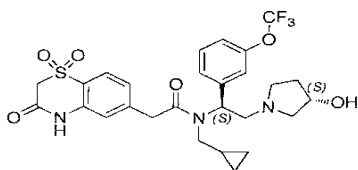


[2262]

[2263] MS(ES, m/z): 584(M+1); <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.23(m, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.49-7.39(m, 3H), 7.26-7.11(m, 3H), 5.32-5.15(m, 1H), 4.75-4.70(m, 3H), 3.90-3.01(m, 3H), 2.75-2.67(m, 3H), 2.41-2.38(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.54-1.52(m, 2H), 0.79-0.72(m, 4H), 0.63-0.61 (m, 1H), 0.36-0.34 (m, 1H).

[2264] 실시예 141

[2265] N-(시클로프로필메틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)아세트아미드

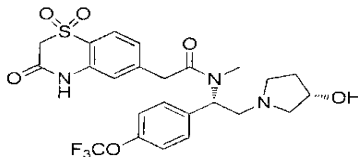


[2266]

[2267] MS(ES, m/z): 582(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 11.23(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.50-7.13(m, 6H), 5.32-5.15(m, 1H), 4.74-4.71(m, 3H), 4.17-3.90(m, 3H), 3.33-3.10(m, 4H) 2.85-2.79(m, 2H), 2.40(m, 2H), 1.95-1.93(m, 1H), 1.53-1.52(m, 1H), 0.88-0.65(m, 1H), 0.38-0.08(m, 4H).

[2268] 실시예 142

[2269] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드

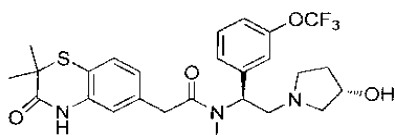


[2270]

[2271] MS(ES, m/z): 542(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.236(s, 1H), 7.774-7.097(m, 7H), 5.827(s, 1H), 4.744-4.707(m, 3H), 4.177(s, 1H), 3.989-3.805(m, 2H), 3.028-2.333(m, 9H), 2.079 (m, 1H), 1.979-1.962 (m, 1H).

[2272] 실시예 143

[2273] 2-(2,2-디메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드

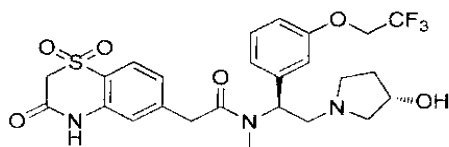


[2274]

[2275] MS(ES, m/z): 538 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 1.34(s, 6H), 1.50-1.52(m, 1H), 1.90-1.95(m, 1H), 2.30-2.33(m, 1H), 2.46-2.50(m, 3H), 2.60-2.85(m, 4H), 2.99-3.04(m, 1H), 3.70(q, J=12 Hz, 2H), 4.15(s, 1H), 4.71(s, 1H), 5.81(m, 1H), 6.88-7.48(m, 7H), 10.52(s, 1H).

[2276] 실시예 144

[2277] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드

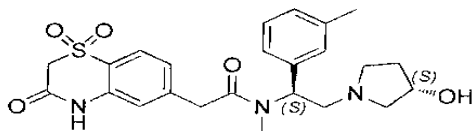


[2278]

[2279] MS(ES, m/z): 556(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20(s, 1H), 7.75(d, J=8.1, 1H), 7.32(t, J=8.4, 1H), 7.18(d, J=8.7, 1H), 7.16(s, 1H), 6.95-7.10(m, 3H), 5.77-5.83(m, 1H), 4.70-4.80(m, 5H), 4.17(s, 1H), 3.78-3.98(m, 2H), 3.04-3.12(m, 1H), 2.50-3.00(m, 6H), 2.33-2.50(m, 2H), 1.92-1.98(m, 1H), 1.53(s, 1H).

[2280] 실시예 145

[2281] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)-1-(m-톨릴)에틸)-N-메틸아세트아미드

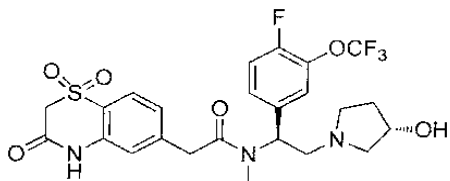


[2282]

[2283] MS(ES, m/z): 472(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.20-11.23(m, 1H), 7.73-7.77(m, 1H), 7.20-7.26(m, 2H), 7.05-7.16(m, 4H), 5.78-5.79(m, 1H), 4.70-4.74(m, 3H), 4.17(m, 1H), 3.79-3.96(m, 2H), 3.09(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.63-2.67(m, 1H), 2.41(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.98(m, 1H), 1.50(m, 1H).

[2284] 실시예 146

[2285] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드

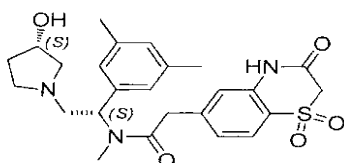


[2286]

[2287] MS(ES, m/z): 559.9(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20(s, 1H), 7.71(d, J=7.8Hz, 1H), 7.32-7.50(m, 3H), 7.13(d, J=8.1Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 5.73(t, J=6.6Hz, 1H), 4.65-4.71(m, 3H), 4.12(s, 1H), 3.75-3.96(m, 2H), 2.73(brs, 1H), 2.44-2.68(m, 6H), 2.33-2.40(m, 2H), 1.86-1.93(m, 1H), 1.45(brs, 1H).

[2288] 실시예 147

[2289] N-((S)-1-(3,5-디메틸페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드

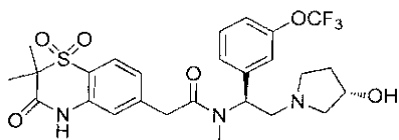


[2290]

[2291] MS(ES, m/z): 486.12; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 300MHz) δ 11.19(s, 1H), 7.731-7.71(m, 1H), 7.18-7.16(m, 1H), 7.07(m, 1H), 6.84-6.79(m, 3H), 5.71(m, 0.8H), 4.95(m, 0.2H), 4.71-4.65(m, 3H), 4.13(m, 1H), 3.91-3.78(m, 2H), 3.15-2.19(m, 15H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.48-1.42(m, 1H).

[2292] 실시예 148

[2293] 2-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드

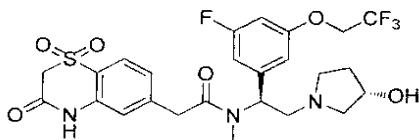


[2294]

[2295] MS(ES, m/z): 570(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 11.21(s, 1H), 7.75-7.17(m, 6H), 7.04(s, 1H), 5.77(t, J=8 Hz, 0.8H), 5.14(t, J=8 Hz, 0.2H), 4.70(s, 1H), 4.12(s, 1H), 3.92(q, J=12 Hz, 2H), 3.04(br, 1H), 2.99-2.67(m, 6H), 2.45-2.26(m, 1H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.47(s, 7H).

[2296] 실시예 149

[2297] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드

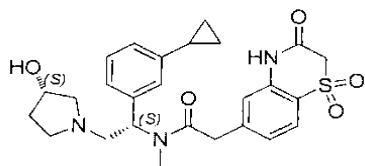


[2298]

[2299] MS(ES, m/z): 573.9(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20(s, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 1H), 7.09(s, 1H), 6.78-6.95(m, 3H), 5.73(brs, 1H), 4.69-4.84(m, 5H), 4.15(brs, 1H), 3.79-3.98(m, 2H), 3.29(s, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 2.63-2.79(m, 5H), 2.26-2.35(m, 2H), 1.52-1.98(m, 1H), 1.48(m, 1H).

[2300] 실시예 150

[2301] N-((S)-1-(3-시클로프로필페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드

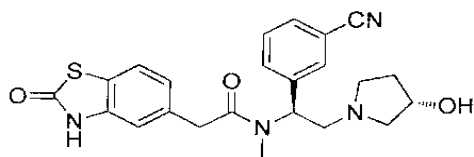


[2302]

[2303] MS(ES, m/z): 498(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.16(m, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.18-6.87(m, 6H), 5.78-5.71(m, 0.7H), 5.08-5.02(m, 0.2H), 4.70-4.66(m, 3H), 4.13(m, 1H), 3.92-3.80(m, 2H), 3.06-2.23(m, 8H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.49(m, 1H), 0.90-0.87(m, 2H), 0.60-0.55(m, 2H).

[2304] 실시예 151

[2305] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드



[2306]

[2307]

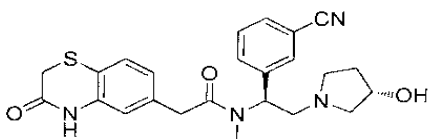
MS(ES, m/z): 437(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.84(s, 1H), 7.76-7.73(m, 2H), 7.65-7.46(m, 3H), 7.07-7.01(m, 2H), 5.85-5.81(m, 0.8H), 5.18(m, 0.2H), 4.89-4.70(m, 1H), 4.18(s, 1H), 3.92-3.74(m, 2H), 3.12-2.56(m, 7H), 2.40-2.33(m, 2H), 1.97-1.94(m, 1H), 1.42-1.49(s, 1H).

[2308]

실시예 152

[2309]

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드



[2310]

[2311]

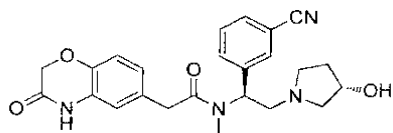
MS(ES, m/z): 451(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  7.67-7.64(m, 3H), 7.56-7.50(m, 1H), 6.98-6.91(m, 2H), 6.02(t, J=5.2Hz, 1H), 4.36-4.32(m, 1H), 3.82(q, J=15.6Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 3.28-3.22(m, 1H), 2.95-2.90(m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.76-2.72(m, 1H), 2.54-2.46(m, 2H), 2.15-2.02(m, 1H), 1.73-1.62(m, 1H).

[2312]

실시예 153

[2313]

N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드



[2314]

[2315]

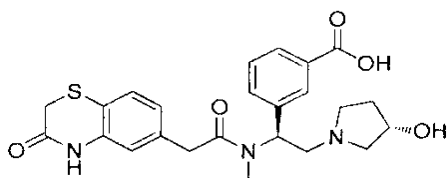
MS(ES, m/z): 435(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  7.75-7.58(m, 4H), 6.95-6.89(m, 3H), 6.33-6.31(d, J=10.8Hz, 1H), 4.60-4.58(m, 3H), 4.14-4.06(m, 1H), 3.87-3.46(m, 7H), 2.83-2.80(m, 3H), 2.31-2.11(m, 2H).

[2316]

실시예 154

[2317]

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산



[2318]

[2319]

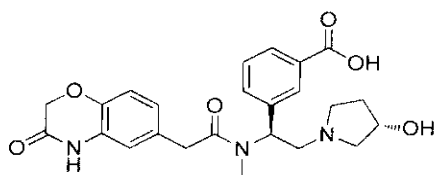
MS(ES, m/z): 470(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  10.46(s, 1H), 7.74(d, J=13.5Hz, 2H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.84-6.79(m, 2H), 5.80(dd, J=6.0Hz, J=9.6Hz, 1H), 4.67(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.72(d, J=15.3Hz, 1H), 3.59(d, J=15.6Hz, 1H), 3.39(s, 2H), 3.04(t, J=5.9Hz, 1H), 2.82-2.54(m, 6H), 2.30-2.25(m, 1H), 1.92-1.80(m, 1H), 1.48-1.35(m, 1H)

[2320]

실시예 155



- [2321] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)벤조산

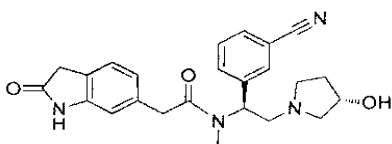


[2322]

- [2323] MS(ES, m/z): 454(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 10.72(s, 1H), 7.84(s, 2H), 7.51-7.42(m, 2H), 6.88-6.80(m, 3H), 5.88(m, 1H), 4.53(s, 2H), 4.18-4.16(m, 1H), 3.73(d, J=15.2Hz, 1H), 3.62(d, J=15.2Hz, 1H), 3.11-3.08(m, 1H), 2.86-2.81(m, 3H), 2.80(s, 3H), 2.62(s, 1H), 2.46(d, J=6.0Hz, 1H), 2.37-2.34(dd, J=4.0Hz, J=4.4Hz, 1H), 1.94(m, 1H), 1.54-1.51(m, 1H)

[2324] 실시예 156

- [2325] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

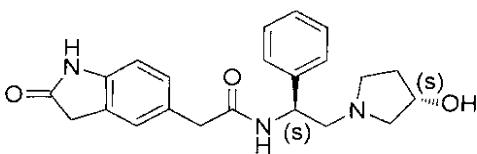


[2326]

- [2327] MS(ES, m/z): 419(M+1); <sup>1</sup>H-NMR 1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 10.35(s, 1H), 7.75-7.54(m, 4H), 7.11(d, J=6.3Hz, 1H), 6.81-6.76(m, 2H), 5.82(t, J=6.0Hz, 1H), 4.85(d, J=3.6Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.81-3.64(m, 2H), 3.51-3.42(m, 2H), 3.06-2.94(m, 1H), 2.82-2.72(m, 6H), 2.57(s, 1H), 2.35-2.28(m, 2H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.51-1.49(m, 1H)

[2328] 실시예 157

- [2329] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드



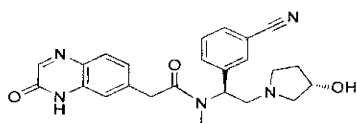
[2330]

- [2331] MS(ES, m/z): (M+1) 380

- [2332] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 10.28(1H, s), 8.42-8.40(1H, m), 7.29-7.19(5H, m), 7.09-7.04(2H, s) 6.71-6.69(1H, m), 4.88-4.85(1H, m), 4.66-4.65(1H, m), 4.13-4.11(1H, m), 3.43-3.32(4H, m), 2.74-2.69(2H, m), 2.57-2.47(1H, m), 2.45-2.43(1H, m), 2.29-2.25(1H, m), 1.93-1.88(1H, m), 1.57-1.47(1H, m).

[2333] 실시예 158

- [2334] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드



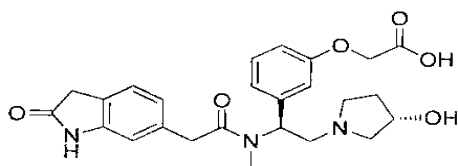
[2335]

- [2336] MS(ES, m/z): 432 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.262(s, 1H), 9.353(s, 1H), 8.122-7.525(m, 4H), 7.198(s, 2H), 5.835-5.710(m, 1H), 4.830-4.622(m, 1H), 4.150(s, 1H), 4.021-3.830(m, 2H), 3.154-

2.270(m, 9H), 1.998-1.854(m, 1H), 1.587-1.375(m, 1H).

[2337] 실시예 159

[2338] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일) 아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산

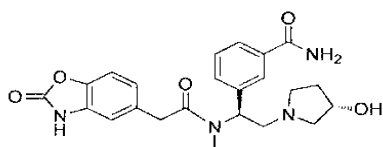


[2339]

[2340] MS(ES, m/z): 467.9(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10.36-10.45(m, 1H), 7.24(d, J=8.8Hz, 1H), 7.11(d, J=7.6, 1H), 6.70-6.86(m, 5H), 5.83-5.88(m, 1H), 4.58(s, 2H), 4.20-4.23(m, 1H), 3.76-3.79(m, 1H), 3.64-3.69(m, 2H), 3.30-3.42(s, 4H), 3.12-3.18(m, 1H), 2.76-2.89(m, 3H), 2.63-2.69(m, 3H), 2.50-2.52(m, 1H), 1.99-2.01(m, 1H), 1.54-1.57(m, 1H).

[2341] 실시예 160

[2342] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드

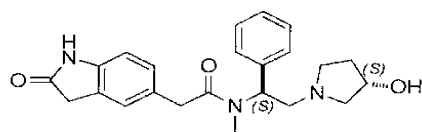


[2343]

[2344] MS(ES, m/z): 439(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 11.35-11.69(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.42-7.39(m, 3H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.05-6.96(m, 2H), 5.92-5.87(m, 0.8H), 5.12-5.25(m, 1H), 5.09-4.89(m, 1H), 4.18(s, 1H), 3.89-3.84(m, 1H), 3.72-3.67(m, 1H), 3.17-3.09(m, 1H), 2.85-2.62(m, 6H), 2.39-2.36(m, 2H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.42-1.59(m, 1H).

[2345] 실시예 161

[2346] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-페닐에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드

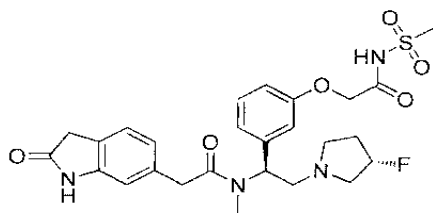


[2347]

[2348] MS(ES, m/z):(M+1) 394; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 10.31(1H,s), 7.36-7.22(5H,m), 6.75-6.73(2H,m), 5.86(0.7H,m), 4.69(0.2H,m), 4.16(1H,m), 3.75-3.71(1H,m), 3.64-3.60(1H,m), 3.44(2H,m), 3.09-2.89(2H,m), 2.62-2.69(4H,m), 2.49-2.51(1H,m), 1.92-1.93(1H,m), 1.52(1H,m).

[2349] 실시예 162

[2350] N-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

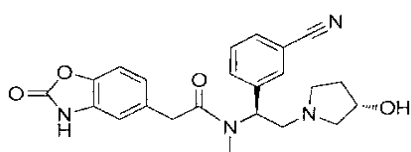


[2351]

[2352] MS(ES, m/z): 547(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 10.35(s, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.10-7.13(m, 1H), 6.78-6.96(m, 3H), 6.73(s, 1H), 5.87-5.89(m, 1H), 5.09-5.29(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.67-3.77(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.13(s, 3H), 2.81-3.13(m, 3H), 2.63-2.71(m, 3H), 1.76-2.14(m, 2H).

[2353] 실시예 163

[2354] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미드

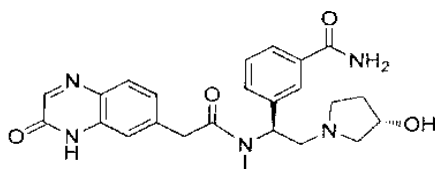


[2355]

[2356] MS(ES, m/z): 421(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.56(s, 1H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.22-7.17(m, 1H), 7.03(s, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 5.85-5.13(m, 1H), 5.05-4.66(m, 1H), 4.60-5.02(m, 1H), 4.17(s, 1H), 3.90-3.72(m, 2H), 3.33-3.00(m, 1H), 2.85-2.60(m, 6H), 2.42-2.36(m, 2H), 1.55-1.41(m, 1H).

[2357] 실시예 164

[2358] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드

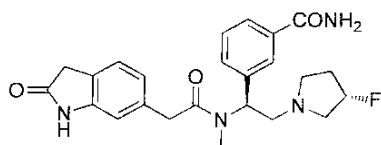


[2359]

[2360] MS(ES, m/z): 450(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.01-7.68(m, 5H), 7.43-7.39(m, 3H), 7.22-7.20(m, 2H), 5.91-5.85(m, 1H), 4.16(s, 1H), 3.99-3.79(m, 2H), 3.14-3.06(m, 1H), 2.86-2.54(m, 6H), 2.44-2.31(m, 2H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.53-1.50(m, 1H).

[2361] 실시예 165

[2362] 3-((S)-2-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드



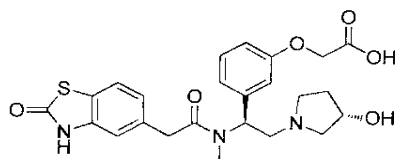
[2363]

[2364] MS(ES, m/z): 439(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10.31(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.47-7.31(m, 3H), 7.09(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71(s, 2H), 5.96-5.84(m, 1H), 5.30-5.00(m, 1H), 3.86-3.60(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.20-3.06(m, 1H), 2.91-2.62(m, 7H), 2.42-2.27(m, 1H),

2.15-1.93(m, 1H), 1.93-1.66(m, 1H); <sup>19</sup>F-NMR- (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 166(s).

**실시예 166**

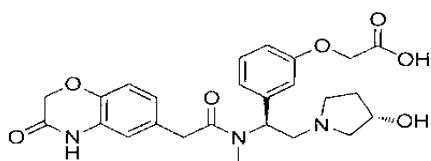
2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d] 티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산



MS(ES, m/z): 486.00 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.51(m, 1H), 7.49-7.46(d, J=4.0Hz, 1H), 7.26-7.22(t, J=6.0Hz, 1H), 7.06-7.01(m, 2H), 6.87-6.79(m, 3H), 5.88-5.85(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.60-4.58(m, 2H), 4.22(m, 1H), 3.85-3.74(m, 2H), 3.32-3.17(m, 1H), 2.95-2.70(m, 3H), 2.68-2.65(m, 3H), 2.54-2.50(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.57-1.56(m, 1H).

**실시예 167**

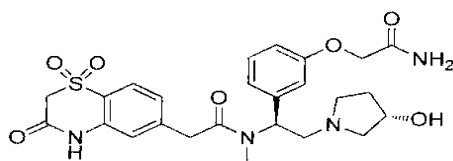
2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산



MS(ES, m/z): 484(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 10.87(m, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 6.88-6.74(m, 6H), 5.83-5.79(m, 0.8H), 5.07-5.01(m, 0.2H), 4.57-4.53(m, 4H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.72-3.60(m, 2H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.91-2.83(m, 1H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.70-2.64(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.38-2.33(m, 1H), 2.50-2.51(m, 1H), 1.93-1.98(m, 1H), 1.51-1.53(m, 1H).

**실시예 168**

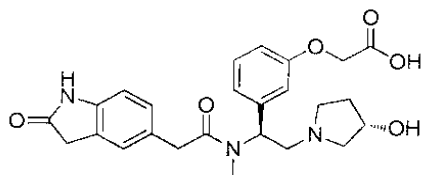
N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드



MS(ES, m/z): 531(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 11.19(brs, 1H), 7.71-7.77(m, 1H), 7.54(brs, 1H), 7.40(brs, 1H), 7.15-7.29(m, 2H), 7.10(s, 1H), 6.83-6.93(m, 3H), 5.80-5.82(m, 1H), 4.69-4.75(m, 3H), 4.40-4.42(m, 2H), 4.17(brs, 1H), 3.77-3.96(m, 2H), 2.96-3.06(m, 1H), 2.65-2.85(m, 5H), 2.32-2.45(m, 2H), 1.92-1.99(m, 1H), 1.51-1.53(m, 1H).

**실시예 169**

2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산

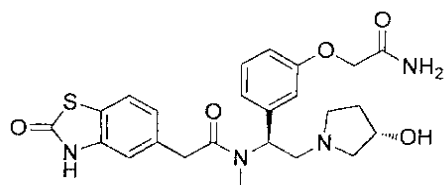


[2379]

[2380] MS(ES, m/z): 468(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  10.31(s, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.06-7.02(m, 2H), 6.86-6.73(m, 4H), 5.84-5.80(m, 1H), 4.59(s, 1H), 4.15(m, 1H), 3.75-3.60(m, 2H), 3.54-3.32(m, 2H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.94-2.87(m, 1H), 2.75-2.50(m, 5H), 2.37-2.31(m, 1H), 1.97-1.91(m, 1H), 1.76-1.52(m, 1H).

[2381] 실시예 170

[2382] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드

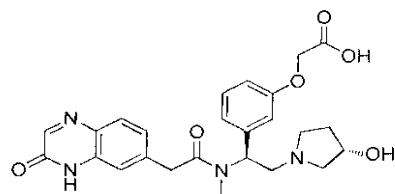


[2383]

[2384] MS(ES, m/z): 485(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.86(brs, 1H), 7.54-7.40(m, 3H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.09-7.02(m, 2H), 6.90-6.84(m, 3H), 5.85-5.81(m, 1H), 5.14-4.73(m, 1H), 4.40(s, 2H), 4.18-4.17(m, 1H), 3.90-3.70(m, 2H), 3.10-2.66(m, 6H), 2.39-2.35(m, 2H), 1.97-1.93(m, 1H), 1.53-1.51(m, 1H).

[2385] 실시예 171

[2386] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산

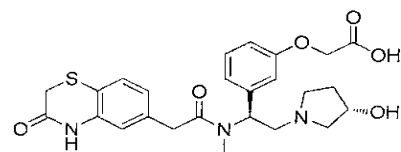


[2387]

[2388] MS(ES, m/z): 481 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.13(s, 1H), 7.72-7.68(m, 1H), 7.25-7.17(m, 3H), 6.87-6.78(m, 3H), 5.85-5.80(m, 0.8H), 5.13-5.08(m, 0.2H), 4.55(s, 2H), 4.17(brs, 1H), 4.00-3.82(m, 2H), 3.16-3.06(m, 1H), 3.00-2.61(m, 7H), 2.50-2.41(m, 1H), 2.08-1.89(m, 1H), 1.54-1.53(m, 1H)

[2389] 실시예 172

[2390] 2-(3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미도)에틸)페녹시)아세트산



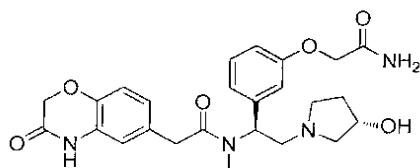
[2391]

[2392] MS(ES, m/z): 500(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  10.62(s, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 6.78-6.88(m, 5H), 5.78-5.82(m, 1H), 4.58(s, 2H), 4.15-4.17(m, 1H), 3.62-3.76(m, 3H), 3.07-3.10(m, 2H), 2.84-2.92(m,

2H), 2.84(m, 2H), 2.67-2.73(s, 3H), 2.33-2.38(m, 2H), 1.90-2.07(m, 1H), 1.50(m, 1H)

[2393] 실시예 173

[2394] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)아세트아미드

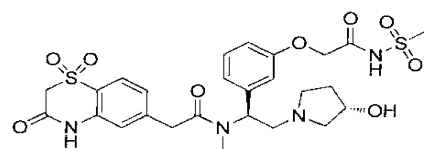


[2395]

[2396] MS(ES, m/z): 483(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 10.68-10.65(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 6.89-6.81(m, 6H), 5.81-5.78(m, 0.8H), 5.07-5.04(m, 0.2H), 4.75-4.74(m, 1H), 4.54(s, 2H), 4.39(s, 2H), 3.75-3.58(m, 2H), 3.01-2.65(m, 7H), 2.45-2.29(m, 2H), 1.95-1.92(m, 1H), 1.52-1.50(m, 1H).

[2397] 실시예 174

[2398] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-(메틸술폰아미도)-2-옥소에톡시)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드

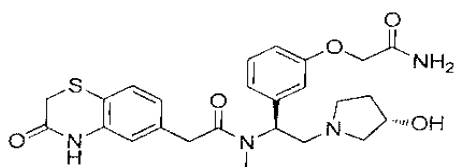


[2399]

[2400] MS(ES, m/z): 609(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 11.21(s, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.12-7.29(m, 4H), 6.74-6.82(m, 3H), 5.98-6.01(m, 1H), 5.28-5.32(m, 1H), 4.70(s, 2H), 4.25-4.42(m, 3H), 3.81-3.98(m, 3H), 3.07-3.32(m, 3H), 2.90-2.94(m, 4H), 3.81-3.86(m, 3H), 2.10-2.28(m, 1H), 1.75-1.78(m, 1H).

[2401] 실시예 175

[2402] N-((S)-1-(3-(2-아미노-2-옥소에톡시)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)아세트아미드

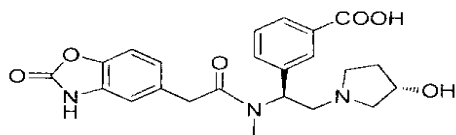


[2403]

[2404] MS(ES, m/z): 499 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 10.54(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.27-7.24(m, 2H), 6.89-6.83(m, 5H), 5.81-5.78(m, 1H), 4.72-4.71(m, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.15(br, 1H), 3.78-3.61(m, 2H), 3.44-3.26(m, 2H), 3.05-2.65(m, 7H), 2.51-2.28 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).

[2405] 실시예 176

[2406] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤조산



[2407]

[2408]

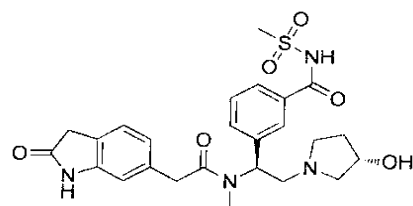
MS(ES, m/z): 440(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7.80(m, 2H), 7.53-7.43(m, 2H), 7.21-7.15(m, 1H), 7.04-6.93(m, 2H), 5.92-5.87(m, 0.8H), 4.19-4.17(s, 1H), 3.88-3.69(m, 2H), 3.15-3.00(m, 2H), 2.91-2.72(m, 5H), 2.61(s, 1H), 2.45-2.36(m, 2H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.52-1.50(m, 1H).

[2409]

실시예 177

[2410]

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도) 에틸)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드



[2411]

[2412]

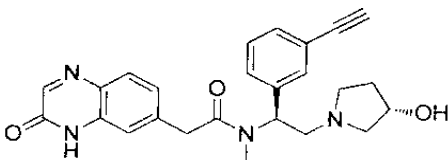
MS(ES, m/z): 515(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  10.34-10.30(m, 1H), 7.87-7.86(s, 2H), 7.36-7.27(m, 2H), 7.14-7.12(d, J=7.6Hz, 1H), 6.08-5.97(m, 1H), 5.10-5.35(m, 1H), 4.41-4.15(m, 1H), 3.79-3.74(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.07-2.98(m, 2H), 2.94-2.92(m, 4H), 2.73(s, 2H), 2.67-2.64(m, 3H), 2.11-2.08(m, 1H), 1.76-1.67(m, 1H).

[2413]

실시예 178

[2414]

N-((S)-1-(3-에틸닐페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미드



[2415]

[2416]

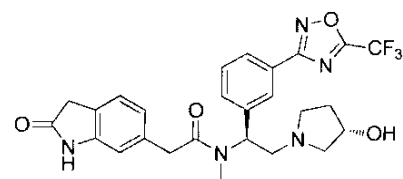
MS(ES, m/z): 431(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  12.48-12.32(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.38-7.35(m, 4H), 7.21-7.20(m, 2H), 5.69-5.95(s, 1H), 4.65-4.90(m, 1H), 4.19-4.16(m, 2H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.12-2.94(m, 1H), 2.92-2.75(m, 5H), 2.62(s, 1H), 2.21-2.31(m, 2H), 2.12-1.92(m, 1H), 2.52-2.41(m, 1H).

[2417]

실시예 179

[2418]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2419]

[2420]

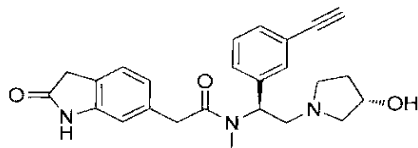
MS(ES, m/z): 530(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  10.35(s, 1H), 7.97(d, J=3Hz, 1H), 7.60(d, J=4.8Hz, 2H), 7.08(d, J=4.8Hz, 1H), 6.83-6.79(m, 2H), 5.96-5.24(m, 1H), 4.88(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.84-3.65(m,



2H), 3.42(s, 2H), 3.16-2.40(m, 9H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.54-1.49(m, 1H).

실시예 180

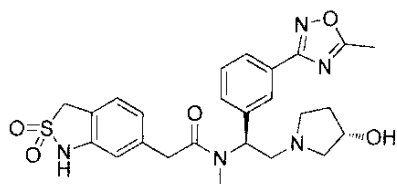
N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



MS(ES, m/z): 418(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  10.41-10.31(m, 1H), 7.37-7.27(m, 4H), 7.13-7.10(d, J=6.9Hz, 1H), 6.82-6.74(m, 2H), 5.85-5.80(m, 1H), 4.89-4.87(d, J=4.2Hz, 1H), 4.19-4.17(m, 2H), 3.83-3.63(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.81-2.70(m, 4H), 2.60-2.58(m, 1H), 2.40-2.33(m, 2H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.52-1.49(m, 1H).

실시예 181

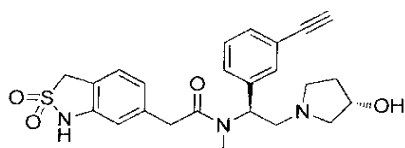
2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드



MS(ES, m/z): 512(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  7.89(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.53(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.20(d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.86(d, J=6.6 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 5.95-5.85(m, 0.8H), 5.25(m, 0.2H), 4.45(s, 2H), 4.24-4.13(m, 1H), 3.75(q, J=15.6 Hz, 2H), 3.11(t, J=11.4 Hz, 1H), 2.95-2.35(m, 11H), 2.04-1.86(m, 1H), 1.60-1.45(m, 1H).

실시예 182

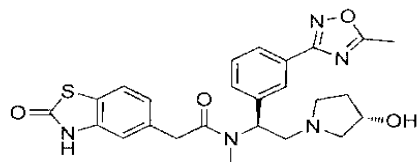
2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-1-(3-에틴일페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드



MS(ES, m/z): 454(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  7.38-7.18(m, 5H), 6.85-6.75(m, 2H), 5.84-5.79(m, 1H), 4.48(s, 2H), 4.25-4.18(m, 2H), 3.84-3.65(m, 2H), 3.18-3.03(m, 2H), 2.84-2.72(m, 5H), 2.44-2.36(m, 2H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.58-1.45(m, 1H).

실시예 183

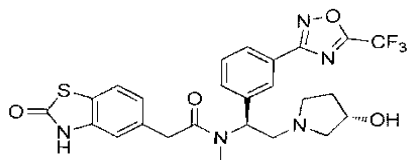
N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드



[2436] MS(ES, m/z): 494(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8.92-7.02(m, 7H), 5.95-5.76(m, 0.8H), 5.23(m, 0.2H), 4.22-4.10(m, 1H), 3.80(q, J=15.6 Hz, 2H), 3.12(t, J =11.4 Hz, 1H), 2.80-2.35(m, 11H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.60-1.45(m, 1H).

[2437] 실시예 184

[2438] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드

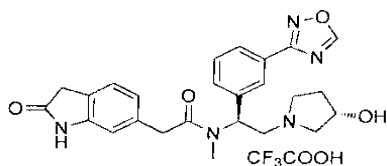


[2439]

[2440] MS(ES, m/z): 548(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 11.84(s, 1H), 7.99-7.93(m, 2H), 7.62-7.41(m, 3H), 7.04-7.00(m, 2H), 5.95-5.91(m, 1H), 4.91(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.92-3.78(m, 2H), 3.17-2.40(m, 9H), 1.98-1.92(m, 1H), 1.54-1.51(m, 1H).

[2441] 실시예 185

[2442] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

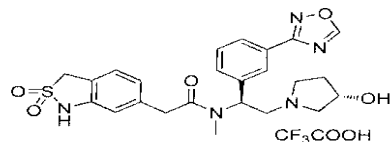


[2443]

[2444] MS(ES, m/z): 462(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 10.40(s, 1H), 9.95(br, 0.5H), 9.75(s, 1H), 9.60(br, 0.3H), 8.02(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.62(t, J=8.7 Hz, 1H), 7.43(t, J=5.7 Hz, 1H), 7.11(d, J=5.4 Hz, 1H), 6.81(d, J=5.7 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.25(m, 1H), 5.70-5.40(m, 1H), 4.52-3.21(m, 13H), 2.74(s, 3H), 2.35-1.82(m, 3H).

[2445] 실시예 186

[2446] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드

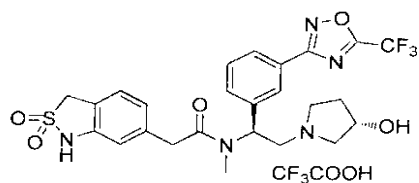


[2447]

[2448] MS(ES, m/z): 498(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 10.49(s, 1H), 10.00(br, 0.6H), 9.75(s, 1H), 8.02(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.60(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43(m, 1H), 7.20(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.30-6.17(m, 1H), 5.64-5.40(m, 1H), 4.50(s, 3H), 4.30-3.35(m, 6H), 2.75(s, 3H), 2.30-1.75(m, 3H).

[2449] 실시예 187

[2450] 2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

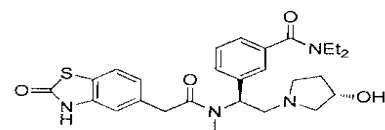


[2451]

[2452] MS(ES, m/z): 566(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 10.47(d, J= 4.5Hz, 1H), 10.09(s, 1H), 8.06(d, J= 6Hz, 1H), 7.69(d, J= 4.5Hz, 1H), 7.67-6.85(m, 4H), 6.76(s, 1H), 6.28-6.25(m, 1H), 5.73-5.46(s, 1H), 4.49-3.25(m, 11H), 2.78(s, 3H), 2.33-1.87(m, 3H).

[2453] 실시예 188

[2454] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드

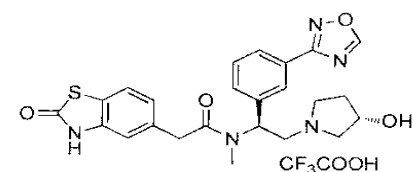


[2455]

[2456] MS(ES, m/z): 511.23 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.45(d, J=4.5Hz, 1H), 7.40-7.33(m, 2H), 7.24-7.19(m, 2H), 7.07-7.00(m, 2H), 5.87-5.85(t, J=3Hz, 1H), 4.88-4.77(br, 1H), 3.88-3.71(m, 2H), 3.32(m, 2H), 3.11-3.10(m, 3H), 2.92-2.79(m, 4H), 2.49-2.23(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.54(m, 1H), 1.24-0.99(m, 6H)

[2457] 실시예 189

[2458] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트

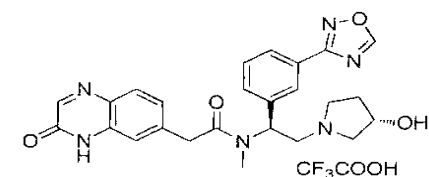


[2459]

[2460] MS(ES, m/z): 480(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(CD3OD-d<sub>4</sub>, 300 MHz): δ 9.32(s, 1H), 8.11(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.60(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.50-7.10(m, 4H), 6.40(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 4.35-3.50(m, 7H), 2.82(s, 3H), 2.50-2.00(m, 2H).

[2461] 실시예 190

[2462] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트



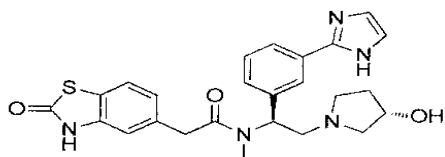
[2463]

[2464] MS(ES, m/z): 475(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(CD3OD-d<sub>4</sub>, 300 MHz): δ 9.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.10(d, J=7.5Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.80(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.50-7.30(m, 4H), 6.40(d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.62(s, 1H), 4.35-3.40(m, 7H), 2.85(s, 3H), 2.50-1.95(m, 2H).

[2465]  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}-d_4, 300 \text{ MHz}): \delta \text{ 9.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.10(d, J=7.5Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.80(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.50-7.30(m, 4H), 6.40(d, J= 8.7 Hz, 1H), 4.62(s, 1H), 4.35-3.40(m, 7H), 2.85(s, 3H), 2.50-1.95(m, 2H)}.$

[2466] 실시예 191

[2467] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드

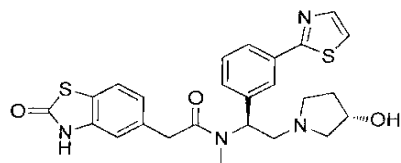


[2468]

[2469] MS (ES, m/z): 478.18 (M+1);  $^1\text{H-NMR} (300\text{MHz, DMSO}-d_6): \delta \text{ 7.86-7.84(m, 2H), 7.49-7.40(m, 2H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.06-7.03(m, 2H), 5.82-5.87(m, 1H), 4.25-4.14(br, 1H), 3.87(m, 1H), 3.75(d, 1H), 2.77(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.62(m, 4H), 2.41-2.40(m, 2H), 2.27-2.02(m, 1H), 1.50-1.60(m, 1H)}.$

[2470] 실시예 192

[2471] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드

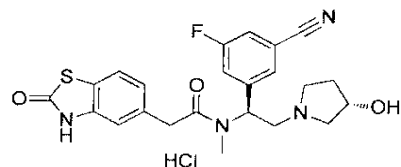


[2472]

[2473] MS(ES, m/z): 495.1(M+1);  $^1\text{H-NMR}(300\text{MHz, DMSO}-d_6): \delta \text{ 11.90-11.82(br, 1H), 7.92(d, J=1.5Hz, 1H), 7.85-7.78(m, 3H), 7.48-7.39(m, 3H), 7.10-7.03(m, 2H), 5.87-5.85(t, J=3Hz, 1H), 4.88-4.77(br, 1H), 3.85(m, 2H), 2.83(s, 1H), 2.80-2.77(m, 5H), 2.73-2.64(s, 1H), 2.04-1.95.(m, 1H), 1.54(m, 1H)}.$

[2474] 실시예 193

[2475] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드 히드로클로라이드

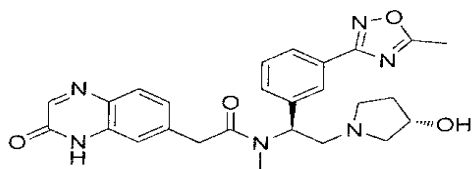


[2476]

[2477] MS(ES, m/z): 455(M+1);  $^1\text{H-NMR}(300\text{MHz, }d_6\text{-DMSO}): \delta \text{ 11.90-11.88(m, 1H), 9.95-10.05(m, 1H), 7.89-7.87(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.43-7.58(m, 2H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.14-6.11(m, 1H), 5.58-5.48(d, 1H), 4.49-4.41(m, 1H), 3.95-3.82(m, 5H), 3.56-3.43(m, 3H), 3.27-3.17(m, 2H), 2.83(s, 3H), 2.49-2.33(m, 1H), 1.91-1.87(m, 1H)}.$

[2478] 실시예 194

[2479] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴옥살린-6-일)아세트아미드



[2480]

[2481]

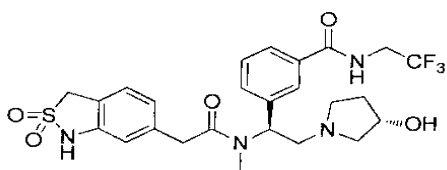
MS (ES, m/z): 489(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.41(brs, 1H), 8.11(s, 1H), 7.86-7.91(m, 2H), 7.64-7.73(m, 1H), 7.51-7.54(m, 2H), 7.21-7.23(m, 2H), 5.87-5.93(m, 1H), 4.70-4.85(m, 1H), 4.17(brs, 1H), 3.82-3.99(m, 2H), 3.07-3.15(m, 1H), 2.66-2.87(m, 8H), 2.34-2.50(m, 2H), 1.89-1.96(m, 1H), 1.49-1.53(m, 1H);

[2482]

실시예 195

[2483]

3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[2484]

[2485]

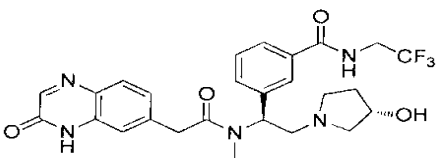
MS(ES, m/z): 555(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 10.50(s, 1H), 9.13-9.09(m, 1H), 7.80-7.77(m, 2H), 7.48-7.44(m, 2H), 7.20-7.18(m, 1H), 6.86-6.73(m, 2H), 5.92-5.88(m, 1H), 5.20-5.15(m, 1H), 4.47(s, 2H), 4.19-4.08(m, 3H), 3.84-3.80(m, 1H), 3.69-3.65(m, 1H), 3.12-3.09(m, 1H), 2.87-2.74(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.63(s, 1H), 2.45-2.36(m, 2H), 2.00-1.95(m, 1H), 1.54-1.53(m, 1H).

[2486]

실시예 196

[2487]

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[2488]

[2489]

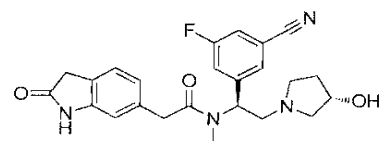
MS(ES, m/z): 532(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 12.39(s, 1H), 9.11-9.10(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.80-7.70(m, 3H), 7.49-7.47(m, 2H), 7.22-7.20(m, 2H), 5.90(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.16-4.10(m, 3H), 4.08-3.81(m, 2H), 3.17-3.01(m, 1H), 2.92-2.85(m, 2H), 2.83(s, 2H), 2.75(m, 2H), 2.46(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.51(m, 1H).

[2490]

실시예 197

[2491]

N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2492]

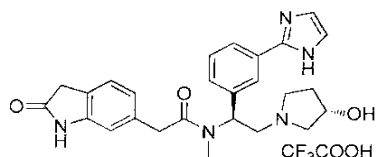
[2493]

MS(ES, m/z): 438(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36(s, 1H), 7.78-7.73(m, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.13-7.11(d, 1H, J=7.5Hz), 5.75(s, 1H), 4.83(s, 1H), 4.17(s, 1H), 3.89-3.82(m, 2H), 3.43(s, 2H),

2.94-2.91(m, 2H), 2.77(m, 4H), 2.36-2.34(m, 2H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.59-1.56(m, 1H).

[2494] 실시예 198

[2495] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

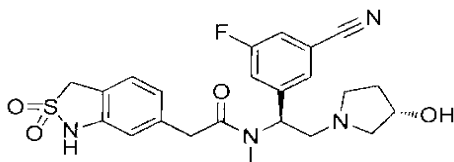


[2496]

[2497] MS(ES, m/z): 574.22(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.84(d, J=4.5Hz, 1H), 7.70-7.58(m, 4H), 7.44(d, J=7.5Hz, 1H), 7.11(d, J=1.5Hz, 1H), 6.8(d, J=1.5Hz, 1H), 6.75-6.72(s, 1H), 6.2(d, J=1.5Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 3.76-3.55(m, 4H), 3.39-3.36(m, 4H), 2.88(s, 3H), 2.46-1.96(m, 2H).

[2498] 실시예 199

[2499] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드

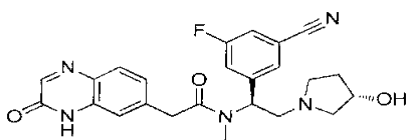


[2500]

[2501] MS(ES, m/z): 473(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10.43(brs, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 7.61-7.49(m, 2H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.85-6.82(d, 1H, J=7.5Hz), 6.73(s, 1H), 5.79-5.74(m, 1H), 4.85-4.75(m, 1H), 4.47(s, 2H), 4.17(s, 1H), 3.84-3.68(q, 2H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.78-2.60(m, 5H), 2.38-2.35(m, 2H), 1.99-1.94(m, 1H), 1.54(s, 1H).

[2502] 실시예 200

[2503] N-((S)-1-(3-시아노-5-플루오로페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로 퀸옥살린-6-일)아세트아미드

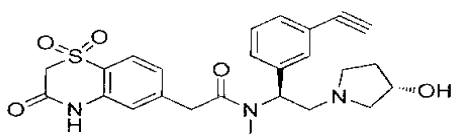


[2504]

[2505] MS(ES, m/z): (M+1) 450; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8.15(s, 1H), 7.89-7.85(m, 2H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.18(m, 2H), 5.78-5.74(m, 1H), 4.79-4.71(m, 1H), 4.16(s, 1H), 4.03-3.83(m, 2H), 3.93-3.87(m, 1H), 2.81(s, 4H), 2.75-2.64(m, 1H), 2.41-2.32(m, 2H), 1.91-1.87(m, 1H), 1.63-1.58(m, 1H).

[2506] 실시예 201

[2507] 2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-((S)-1-(3-에틸일 페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드



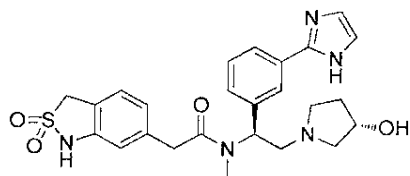
[2508]

[2509] MS(ES, m/z): 482(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 400MHz): δ 11.20-11.22(m, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.35-7.44(m,

4H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.10(s, 1H), 5.79(m, 1H), 4.70-4.73(m, 3H), 4.17-4.22(m, 2H), 3.80-3.99(m, 2H), 2.93-3.14(s, 1H), 2.76-2.79(m, 4H), 2.62-2.71(m, 2H), 2.33-2.43(m, 2H), 1.93-2.08(m, 1H), 1.40-1.60(m, 1H).

[2510] 실시예 202

[2511] N-((S)-1-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로 벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드

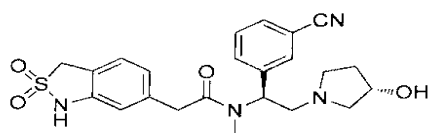


[2512]

[2513] MS(ES, m/z): 496(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.81-7.86(m, 2H), 7.40(t, J=7.8Hz, 1H), 7.13-7.25(m, 4H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 5.85-6.00(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.20(brs, 1H), 3.81-3.86(m, 1H), 3.60-3.69(m, 1H), 2.95-3.20(m, 1H), 2.80-2.85(m, 1H), 2.73-2.78 (m, 4H), 2.66(s, 1H), 2.38-2.49(m, 2H), 1.90-2.10(m, 1H), 1.50(brs, 1H).

[2514] 실시예 203

[2515] N-((S)-1-(3-시아노페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미드

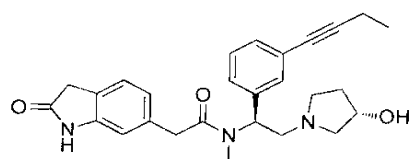


[2516]

[2517] MS(ES, m/z): 455(M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.80-7.69(m, 2H), 7.69-7.46(m, 2H), 7.20(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 5.88-5.74(m, 1H), 4.47(s, 2H), 4.18(br s, 1H), 4.00-3.60(m, 2H), 3.17-2.90(m, 1H), 2.90-2.55(m, 7H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.16-1.79(m, 1H), 1.60-1.40(m, 1H).

[2518] 실시예 204

[2519] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



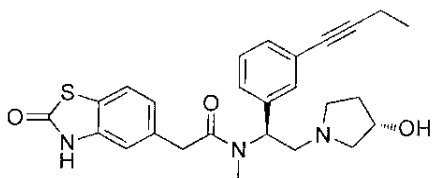
[2520]

[2521] MS(ES, m/z): 446(M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10.34(m, 1H), 7.36-6.90(m, 5H), 6.90-6.70(m, 2H), 5.97-5.62(m, 1H), 4.97-4.81(m, 1H), 4.25-4.01(br s, 1H), 3.87-3.55(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.20-2.86(m, 1H), 2.83-2.62(m, 5H), 2.48-2.22(m, 4H), 2.01-1.84(m, 1H), 1.65-1.40(m, 1H), 1.29-1.08(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[2522] 실시예 205

[2523] N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미드





[2524]

[2525]

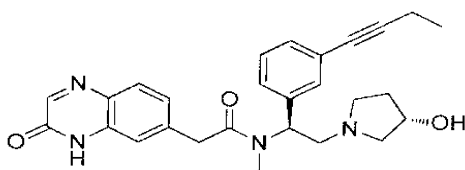
MS(ES, m/z): 464(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7.47(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.15(m, 4H), 7.12-6.97(m, 2H), 5.90-5.73(m, 1H), 4.24-4.01(m, 1H), 3.92-3.58(m, 2H), 3.20-2.96(s, 1H), 2.80-2.55(m, 6H), 2.45-2.30(m, 4H), 1.99-1.82(m, 1H), 1.58-1.45(m, 1H), 1.21-1.12(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[2526]

실시예 206

[2527]

N-((S)-1-(3-(부트-1-인-1-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-6-일)아세트아미드



[2528]

[2529]

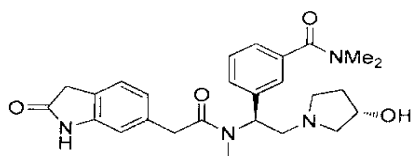
MS(ES, m/z): 459(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  8.12(s, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.28-7.19(m, 6H), 5.79-5.78(m, 1H), 4.79-4.67(m, 1H), 4.14(brs, 1H), 3.98-3.90(m, 2H), 3.04-3.01(m, 1H), 2.83-2.61(m, 5H), 2.38-2.30(m, 4H), 1.93-1.89(m, 1H), 1.51(brs, 1H), 1.18-1.13(t, J=7.5Hz, 3H).

[2530]

실시예 207

[2531]

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미도) 에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드



[2532]

[2533]

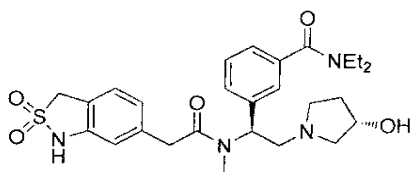
MS(ES, m/z): 465(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  7.46-7.44(m, 2H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 6.94-6.92(m, 2H), 6.10-6.08(m, 1H), 4.39-4.36(m, 1H), 3.90-3.76(m, 2H), 3.50-3.48(m, 1H), 3.33-3.30(m, 2H), 3.12-3.10(m, 3H), 3.03-2.90(m, 5H), 2.84-2.76(m, 4H), 2.64-2.50(m, 2H), 2.16-2.13(m, 1H), 1.73(m, 1H)

[2534]

실시예 208

[2535]

3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N,N-디에틸벤즈아미드



[2536]

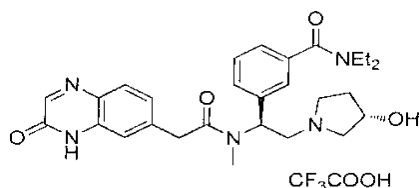
[2537]

MS(ES, m/z): 529(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  10.43(brs, 1H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.25-7.20(m, 3H), 6.85-6.83(m, 1H), 6.75(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 4.48(s, 2H), 4.19(brs, 1H), 3.83-3.66(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.23-3.13(m, 3H), 2.86-2.51(m, 6H), 2.34-2.33(m, 1H), 2.00-1.95(m, 1H), 1.54(brs, 1H), 1.14-

1.01(m, 6H).

[2538] 실시예 209

[2539] N,N-디에틸-3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)벤즈아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

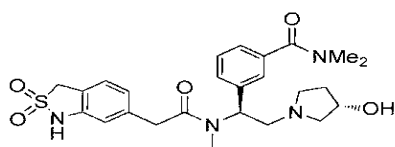


[2540]

[2541] MS(ES, m/z): 620 [M+H-CF<sub>3</sub>COOH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O, 300MHz): δ 8.13(s, 1H), 7.72-7.69(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44-7.34(m, 1H), 7.29-7.20(m, 4H), 6.87(s, 1H), 6.19-6.15(m, 1H), 4.78-4.75(m, 1H), 4.10-3.78(m, 5H), 3.64-3.19(m, 4H), 3.01-2.94(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.34-1.98(m, 2H), 1.08-1.03(t, J=7.2Hz, 3H), 0.75-0.70(t, J=7.2Hz, 3H).

[2542] 실시예 210

[2543] 3-((S)-1-(2-(2,2-디옥시도-1,3-디히드로벤조[c]이소티아졸-6-일)-N-메틸아세트아미도)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드

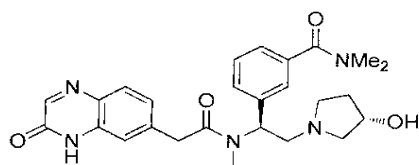


[2544]

[2545] MS(ES, m/z): 501(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 7.40-7.38 (s, 2H), 7.36-7.34(s, 2H), 7.20-7.18(m, 1H), 6.84-6.83(s, 1H), 6.74(m, 1H), 5.86(m, 1H), 4.47(m, 2H), 4.18(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.78-3.67(s, 1H), 3.08(s, 1H), 3.05(s, 3H), 2.98-2.85(s, 3H), 2.82-2.80(m, 2H), 2.83(s, 3H), 2.51(s, 1H), 2.43-2.36(s, 2H), 1.92(s, 1H), 1.42(s, 1H) 1.12(s, 1H).

[2546] 실시예 211

[2547] 3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(3-옥소-3,4-디히드로퀸옥살린-6-일)아세트아미도)에틸)-N,N-디메틸벤즈아미드

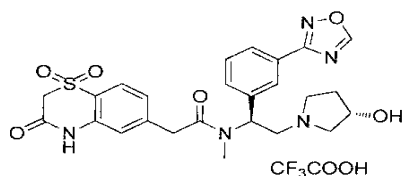


[2548]

[2549] MS(ES, m/z): 478(M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 12.48-12.27(m, 1H), 8.13(s, 1H), 7.76-7.68(m, 1H), 7.35-7.03(m, 6H), 5.87(m, 1H), 4.83-4.68(m, 1H), 4.15(s, 1H), 3.88-3.72(m, 2H), 3.18-2.76(m, 12H), 2.01-1.88(m, 1H), 1.53(s, 1H).

[2550] 실시예 212

[2551] N-((S)-1-(3-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-2-(1,1-디옥시도-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)-N-메틸아세트아미드 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

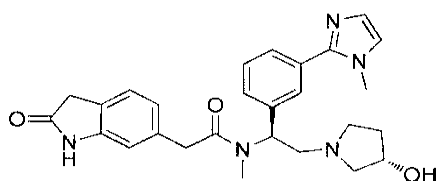


[2552]

[2553] MS(ES, m/z): 526 [M+H-CF<sub>3</sub>COOH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 11.30(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.05-8.02(d, 1H), 7.91(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.78-7.77(m, 1H), 7.75-7.66(m, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.27-7.21(m, 1H), 7.17-7.11(m, 1H), 6.26-6.22(m, 1H), 5.58-5.48(m, 1H), 4.72(s, 2H), 4.51-4.42(m, 1H), 4.25-4.17(m, 1H), 3.95-3.82(m, 5H), 3.70-3.52(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.49-2.27(m, 1H), 2.30-2.26(m, 2H).

[2554] 실시예 213

[2555] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

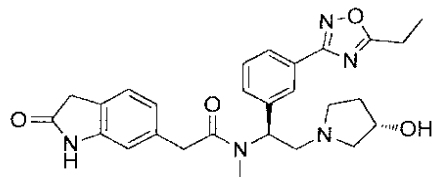


[2556]

[2557] MS(ES, m/z): 474(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 10.415(1H, s), 7.590-6.760(9H, m), 5.924(1H, br), 4.894(1H, m), 4.199(1H, m), 3.823(1H, m), 3.785(3H, s), 3.703(1H, m), 3.436-2.520(11H, m), 1.990(1H, m), 1.524(1H, m).

[2558] 실시예 214

[2559] N-((S)-1-(3-(5-에틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

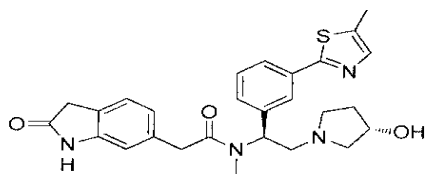


[2560]

[2561] MS(ES, m/z): 490(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 10.41-10.28(m, 1H), 7.93(m, 2H), 7.61-7.43(m, 1H), 7.14(m, 1H), 6.08-6.75(m, 2H), 5.93(m, 1H), 4.95(s, 1H), 4.13(m, 1H), 3.83-3.58(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.11-2.92(m, 3H), 2.83-2.59(m, 6H), 2.51-2.33(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.31(m, 3H).

[2562] 실시예 215

[2563] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



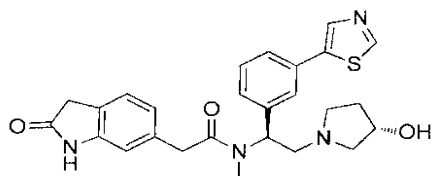
[2564]

[2565] MS(ES, m/z): 491(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38(s, 1H), 7.76-7.74(d, J = 8Hz, 1H), 7.61-7.60(d, J = 4Hz, 1H), 7.12-7.10(d, J = 8Hz, 1H), 6.82(t, J=6Hz, 2H), 5.93-5.89(m, 1H), 4.90-4.89(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.83-3.67(m, 1H), 3.43(s, 2H), 3.34(s, 3H), 3.13-3.08(m, 1H), 2.85-2.73(m, 6H),

2.42-2.40(m, 1H), 1.53(m, 1H).

[2566] 실시예 216

[2567] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

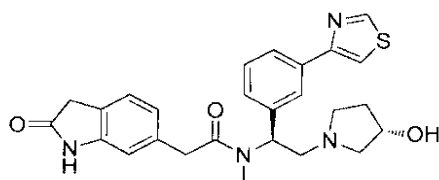


[2568]

[2569] MS(ES, m/z): 477(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.40-10.30(m, 1H), 9.08(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.63-7.755(m, 1H), 7.48-7.37(m, 2H), 7.32-7.22(m, 1H), 7.15-7.05(m, 1H), 6.86-6.75(m, 2H), 5.94-5.80(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.25-4.10(m, 1H), 3.91-3.62(m, 2H), 3.45-3.40(m, 2H), 3.18-3.00(m, 1H), 2.87-2.71(m, 5H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.46-2.35(m, 2H), 2.05-1.89(m, 1H), 1.60-1.45(m, 1H).

[2570] 실시예 217

[2571] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

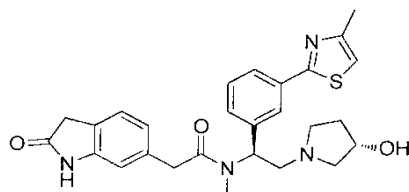


[2572]

[2573] MS(ES, m/z): 477(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.40-10.30(m, 1H), 9.20-9.19(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82-7.91(m, 2H), 7.48-7.37(m, 1H), 7.28-7.18(m, 1H), 7.15-7.05(m, 1H), 6.86-6.75(m, 2H), 5.97-5.85(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.25-4.10(m, 1H), 3.91-3.62(m, 2H), 3.45-3.40(m, 2H), 3.18-3.00(m, 1H), 2.87-2.71(m, 5H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.46-2.35(m, 2H), 2.05-1.89(m, 1H), 1.60-1.45(m, 1H).

[2574] 실시예 218

[2575] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

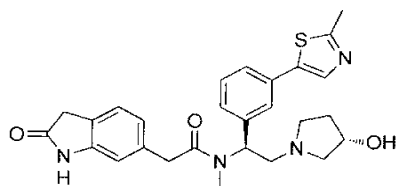


[2576]

[2577] MS(ES, m/z): 491(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.36(m, 1H), 7.82-7.71(m, 2H), 7.48-7.37(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.12-7.08(m, 1H), 6.84-6.75(m, 2H), 5.97-5.83(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.25-4.12(m, 1H), 3.82-3.61(m, 2H), 3.45-3.40(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.18-3.00(m, 1H), 2.85-2.71(m, 4H), 2.68-2.63(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.05-1.89(m, 1H), 1.60-1.47(m, 1H).

[2578] 실시예 219

[2579] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2580]

[2581]

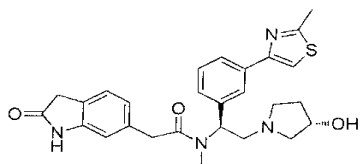
MS(ES, m/z): 491(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.37(s, 1H), 7.88-7.94(s, 1H), 7.50-7.51(d, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.21-7.27(m, 1H), 7.07-7.15(m, 1H), 6.79-6.85(m, 1H), 5.85-5.89(m, 1H), 4.88(s, 1H), 4.20(s, 1H), 3.68-3.87(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.32-3.34(d, J = 8Hz, 1H), 3.07-3.12(m, 1H), 2.88-2.90(m, 2H), 2.74-2.81(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.59-2.64(s, 1H), 2.42-2.51(m, 2H), 1.96-2.00(m, 1H), 1.54(m, 1H).

[2582]

실시예 220

[2583]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2584]

[2585]

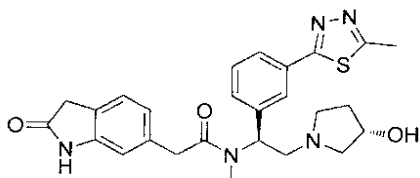
MS(ES, m/z): 491(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.36(m, 1H), 7.86-7.79(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.22-7.10(m, 1H), 6.83-6.75(m, 2H), 5.93-5.88(m, 1H), 4.90-4.68(m, 1H), 4.19(m, 1H), 3.82-3.77(m, 1H), 3.67-3.62(m, 1H), 3.41-3.32(m, 2H), 3.30-3.14(m, 1H), 2.94-2.76(m, 2H), 2.76-2.71(m, 6H), 2.64(m, 1H), 2.50-2.41(m, 1H), 2.00-1.91(m, 1H), 1.50(m, 1H).

[2586]

실시예 221

[2587]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-티아디아조1-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2588]

[2589]

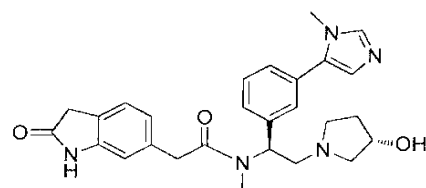
MS(ES, m/z): 492(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.37(brs, 1H), 7.83-7.77(m, 2H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.13-7.11(m, 1H), 6.84-6.77(m, 2H), 5.94-4.71(m, 1H), 4.25-4.14(brs, 1H), 3.85-3.68(m, 3H), 3.60-3.02(m, 5H), 2.81-2.78(m, 8H), 2.68-2.34(m, 1H), 2.28-1.98(m, 1H), 1.60-1.55(m, 1H).

[2590]

실시예 222

[2591]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2592]

[2593]

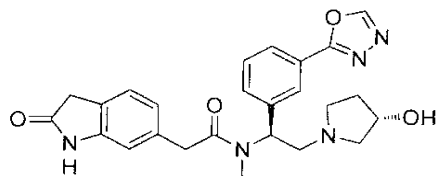
MS(ES, m/z): 514(M+1);  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.41-10.28(m, 1H), 7.74-7.63(m, 1H), 7.48-7.31(m,

2H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.14-7.03(m, 1H), 7.03-6.91(m, 1H), 6.88-6.70(m, 2H), 5.98-5.80(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.25-4.08(m, 1H), 3.89-3.58(m, 5H), 3.46-3.37(m, 2H), 3.16-2.97(m, 1H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.79-2.72(m, 3H), 2.62(m, 1H), 2.46-1.31(m, 2H), 2.03-1.88(m, 1H), 1.62-1.49(m, 1H).

[2594] 실시예 223

[2595] N-((S)-1-(3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

[2596]

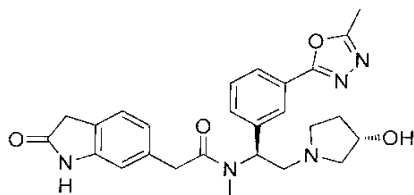


[2597] MS(ES, m/z): 462(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.95-7.89(m, 2H), 7.72-7.45(m, 2H), 7.12-7.10(d, J=7.5Hz, 1H), 6.88-6.68(m, 2H), 5.96-5.90(m, 1H), 4.91-4.89(d, J=3.9Hz, 1H), 4.19(brs, 1H), 3.84-3.65(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.18-3.03(m, 1H), 2.89-2.74(m, 6H), 2.51-2.40(m, 2H), 1.98-1.93(m, 1H), 1.53(m, 1H).

[2598] 실시예 224

[2599] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

[2600]

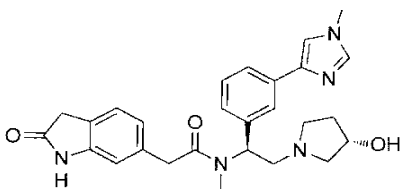


[2601] MS(ES, m/z): 476(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36(s, 1H), 7.90-7.84(m, 2H), 7.72-7.40(m, 2H), 7.12-7.07(m, 1H), 6.83-6.70(m, 2H), 5.96-5.90(m, 1H), 4.91-4.89(d, J=3.9Hz, 1H), 4.19(brs, 1H), 3.84-3.60(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.18-3.09(m, 1H), 2.89-2.73(m, 6H), 2.64(s, 3H), 2.51-2.40(m, 2H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.53(m, 1H).

[2602] 실시예 225

[2603] N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드

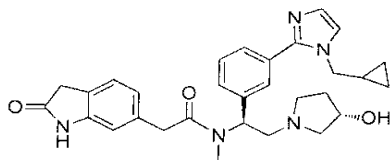
[2604]



[2605] MS(ES, m/z): 474(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35-10.37(s, 1H), 7.48-7.63(m, 4H), 7.29-7.32(t, 1H; J=15.6HZ), 7.02-7.12(m, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 5.92-5.93(s, 1H), 4.97(s, 1H), 3.79-3.83(m, 1H), 3.69-3.80(m, 2H), 3.61-3.65(m, 4H), 3.51(m, 2H), 3.42(s, 1H), 2.82-2.98(m, 3H), 2.65-2.77(m, 3H), 2.68(s, 2H), 1.98-2.00(m, 1H), 1.55(m, 1H).

[2606] 실시예 226

[2607] N-((S)-1-(3-(1-(시클로프로필메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)-2-((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2608]

[2609]

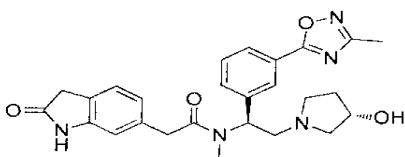
MS(ES, m/z): 514(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.41(s, 1H), 7.55-7.41(m, 3H), 7.40-7.25(m, 2H), 7.15-7.05(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.83-6.73(m, 2H), 5.95-5.85(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.25-4.08(m, 1H), 3.90-3.60(m, 4H), 3.41(s, 2H), 3.13-3.01(m, 1H), 2.87-2.75(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.63(s, 1H), 2.45-2.35(m, 2H), 2.07-1.85(m, 1H), 1.60-1.42(m, 1H), 1.12-1.00(m, 1H), 0.50-0.40(m, 2H), 0.30-0.15(m, 2H).

[2610]

실시예 227

[2611]

N-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(3-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)에틸)-N-메틸-2-(2-옥소인돌린-6-일)아세트아미드



[2612]

[2613]

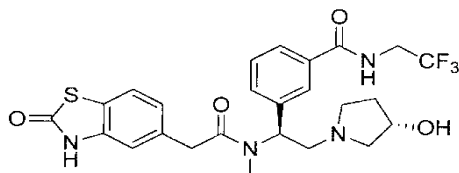
MS(ES, m/z): 476(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.35(s, 1H), 7.98-7.94(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.12-7.09(m, 1H), 6.83-6.81(m, 2H), 5.92(m, 1H), 4.85(s, 1H), 4.17(brs, 1H), 3.84-3.70(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.12-3.05(m, 1H), 2.81-2.63(m, 6H), 2.49-2.42(m, 5H), 1.99-1.931(m, 1H), 1.52(m, 1H).

[2614]

실시예 228

[2615]

3-((S)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(N-메틸-2-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]티아졸-5-일)아세트아미도)에틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[2616]

[2617]

MS(ES, m/z): 537(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.82(s, 1H), 9.13-9.10(m, 1H), 7.81-7.79(m, 2H), 7.48-7.45(m, 3H), 7.08(s, 1H), 7.04-7.01(m, 1H), 5.92-5.88(m, 1H), 5.20(m, 1H), 4.68(m, 1H), 4.18-4.05(m, 3H), 3.92-3.88(m, 1H), 3.86-3.70(m, 1H), 3.15-3.09(m, 1H), 2.84-2.80(m, 2H), 2.76(s, 2H), 2.74-2.63(m, 1H), 2.43-2.33(m, 2H), 1.98-1.93(m, 1H), 1.52-1.51(m, 1H).

[2618]

실시예 229

[2619]

IP-One 에세이를 이용한 화학식(I)의 KOR 작용제의 효능을 평가하기 위한 시험관내 에세이

[2620]

인간 KOR 수용체에 대한 시험 화합물의 효능은 인간 KOR 수용체 cDNA에 의해 일시적으로 형질전환된 COS-7 세포에서 IP-One HTRF 에세이를 이용하여 투여량-반응 실험을 실시하는 것에 의해 결정하였다.

[2621]

IP-One 에세이: 형질감염 이후 어느 날, 세포를 10% 송아지 태아 혈청, 2 mM 글루타민 및 0.01 mg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM 배지 중 40,000 세포/웰로 1/2-면적 96웰 플레이트(Corning Costar, #675083)에 접종하였다. 그 다음 날, 배지를 통기시키고 또 각 웰에 50μl 자극 완충액(10 mM HEPES, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.2 mM KCl, 146 mM NaCl, 5.5 mM 글루코오스, 50 mM LiCl, 0.1% BSA, pH 7.4)을 추가하였다. 시험 화합물은 다양한 농도로 DMSO에 용해시키고 또 1μl를 각 웰에 추가하여 세포를 자극하였다. 37℃에서 약 60분간 배양한 다음, 10 μl IP1-d2(Cisbio 제조) 및 10μl 항 IP1-크립테이트(Cisbio 제조)를 각 웰에 추가하였다. 플레이트를 약 20-35℃에서 최소 60분간 배양하고 HTRF 호환성 알파-Fusion(Packard 제조) 상에서 계수하였다. 결정은 2회 실시하였



다.  $EC_{50}$  값은 표준 약리학적 데이터 취급 소프트웨어인 에세이 익스플로러 3.2(Symyx)를 이용하여 산출하였다. 상기 방법을 이용하여, 상기 표 4에 기재된 다양한 화합물이 KOR 작용제 활성을 나타냄을 밝혀내었다.

[2622]

상기 방법을 이용하여, 본 명세서에 기재된 다양한 화합물은 KOR에 대하여 결합 친화성을 나타냄이 밝혀졌다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 2, 5, 6, 7, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 52, 53, 59, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 및 228은 50 nM 이하의 KOR 작용제 결합성 시험관내  $EC_{50}$  값을 나타내었다; 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 1, 4, 21, 27, 36, 44, 48, 50, 61, 90, 112, 138, 197 및 202는 51-100 nM의 KOR 작용제 결합성 시험관내  $EC_{50}$  값을 나타내었다; 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 3, 9, 10, 17, 28, 47, 51, 89, 165 및 192는 101 nM - 1  $\mu$ M의 KOR 작용제 결합성 시험관내  $EC_{50}$  값을 나타내었다; 또 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 8, 11, 13, 14, 30 및 49는 1  $\mu$ M 이상의 KOR 작용제 결합성 시험관내  $EC_{50}$  값을 나타내었다.

[2623]

본 출원은 전술한 특정 실시예에 의해 예시되어 있지만, 이들 실시예에 의해 본 출원이 제한되는 것이 아니며; 오히려, 본 출원은 본 명세서에 개시된 일반 분야를 포괄하고 있다. 본 출원의 정신과 범위를 벗어나지 않는 한 다양한 변형과 실시양태가 행해질 수 있다. 예를 들어, 이하의 화합물이 본 출원의 범위에 또한 포함된다.

[2624]