



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월09일
(11) 등록번호 10-1827529
(24) 등록일자 2018년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7018966
(22) 출원일자(국제) 2010년12월17일
심사청구일자 2015년09월16일
(85) 번역문제출일자 2012년07월18일
(65) 공개번호 10-2014-0057690
(43) 공개일자 2014년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/070040
(87) 국제공개번호 WO 2011/073376
국제공개일자 2011년06월23일
(30) 우선권주장
09306270.1 2009년12월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO1993020099 A2
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 46 항

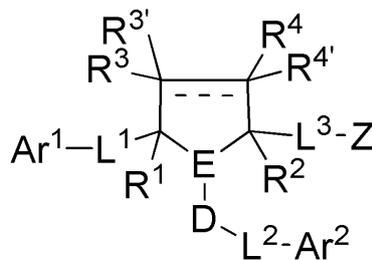
(73) 특허권자
오게다 에스.에이.
벨기에 비-6041 샤를루아 루 아드리엔 볼란드 47
(72) 발명자
호베이다 하미드
벨기에 베-1050 브뤼셀 루 버켄델 124
쉴스 디디에
벨기에 베-1471 루포와뉴 슈세이 드 살레르와 31
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 피롤리딘 카르복실산 유도체, 대사장애 치료시 G-단백질 커플링된 수용체 43(GPR43)의 아고니스트로서 사용되기 위한 그의 의약 조성물 및 사용방법

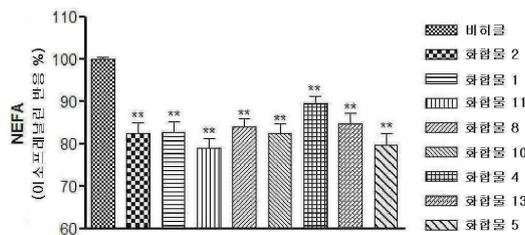
(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 신규한 화합물 및 대사질환의 치료 및/또는 예방을 위한 그의 용도에 관한 것이다.



(I),

대표도 - 도1



통계학: 원형이 ANOVA 및 Dunnett's 사후 검정
** p < 0,01 처리군 대 비허균군

(72) 발명자

쥬트 루디뱅

벨기에 베-5020 베드랑 루 조셉 드베호뉴

파르크 줄리앙

프랑스 에프-59300 발렌신 루 장 바르트 77

(56) 선행기술조사문헌

Journal of Physical Chemistry B, Vol.113,
No.35 pp.12148-53(2009.)

US20090123480 A1

JP06509331 A

Biopolymers, vol.53, no.3, pp.249-256 (2000.)

W02009003009 A1

Tetrahedron, col.64, no.32, pp.7498-7503
(2008.08.04.)

(30) 우선권주장

61/373,370 2010년08월13일 미국(US)

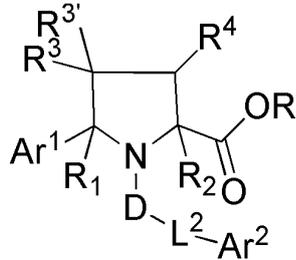
61/376,013 2010년08월23일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학식의 화합물



또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

식 중,

R¹ 및 R²는 H,

D is C=O;

L²는 단일 결합;

R은 H 또는 선형 또는 분지형 알킬, 아릴, 아실옥시알킬, 디옥솔렌;

Ar¹은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C₃-C₆ 알킬기로서, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설펜과모일, 알킬설펜과모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로 부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고;

Ar²는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤조사졸-2-일, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설펜과모일, 알킬설펜과모일, 아릴설펜과모일, 헤테로아릴설펜과모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 또는 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로알킬기에 융합되어 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티가 될 수 있는데, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로기에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노,

카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며;

R^3 는 H, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 아르알킬, 알콕시알킬, 아세틸, 아릴설포닐;

$R^{3'}$ 는 H 또는 C_1-C_4 알킬;

R^4 는 H, 시아노, C_1-C_4 알킬이다;

여기서, 달리 지시되지 않는 한,

알킬기는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 것이고,

아릴기는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 5 내지 12개의 고리원자를 함유하는 것이고,

시클로알킬기는 3 내지 10개의 고리원자를 함유하는 것이고,

헤테로시클릴기는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 3 내지 10개의 고리원자를 함유하고, N, O 또는 S 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 것이고,

헤테로아릴기는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 5 내지 12개의 고리원자를 함유하고, N, O 또는 S 원자로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 것이고, 및

단, 다음의 (a) 내지 (c) 조건 중 하나 이상을 만족한다:

(a) 상기 화합물은

(2S)-메틸 1-벤조일-5-메시틸피롤리딘-2-카르복실레이트,

(2S)-메틸 1-벤조일-5-(2,4,6-트리에틸페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트,

(2S,5S)-1-벤조일-5-메시틸피롤리딘-2-카르복실산,

(2S)-메틸 1-벤조일-5-프로필피롤리딘-2-카르복실레이트,

(2S,5S)-메틸 1-벤조일-5-프로필피롤리딘-2-카르복실레이트,

(2S,5R)-메틸 1-벤조일-5-프로필피롤리딘-2-카르복실레이트,

(2R,5R)-1-(4-브로모티오펜-2-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산,

(2R,5S)-1-(3-브로모-2,6-디메톡시벤조일)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산,

1-[7-(4-3차-부틸-페녹시)-1-시클로펜틸메틸-이소퀴놀린-3-카르보닐]-(5R)-페닐-피롤리딘-(2S)-카르복실산

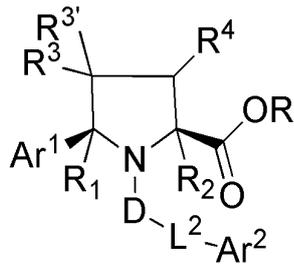
이 아님,

(b) Ar^2 는 프탈라진-6-일, 피리도[2,3-d]피리다진-2-일, 피리도[2,3-d]피리다진-3-일, 또는 피라지노[2,3-d]피리다진-2-일이 아님,

(c) R^3 는 모노치환된 히드록시메틸이 아님.

청구항 2

제1항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1b'를 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

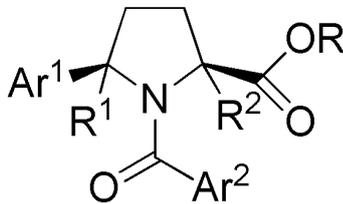


Ib-1b'

식 중, D, L², Ar¹, Ar², R, R¹, R², R³, R^{3'} 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 3

제2항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1d를 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

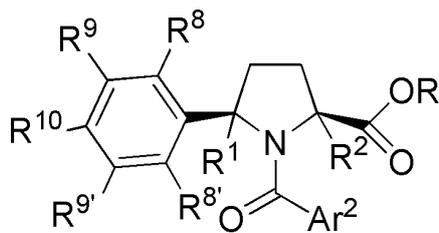


Ib-1d

식 중, Ar¹, Ar², R¹, R² 및 R은 제1항에서 정의된 바와 같다;

청구항 4

제3항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1e를 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



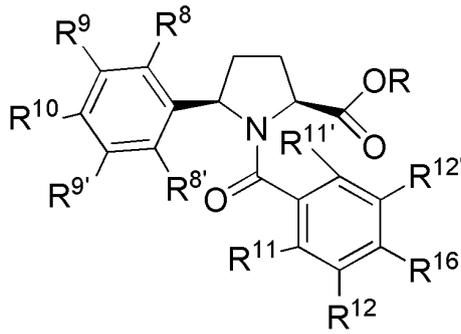
Ib-1e

식 중, Ar², R¹, R² 및 R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰는 H, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 할로알콕시, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁸ 및 R⁹, 또는 R⁹ 및 R¹⁰, 또는 R¹⁰ 및 R^{9'}, 또는 R^{9'} 및 R^{8'} 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 중에서 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 Ib-1g를 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1g

식 중,

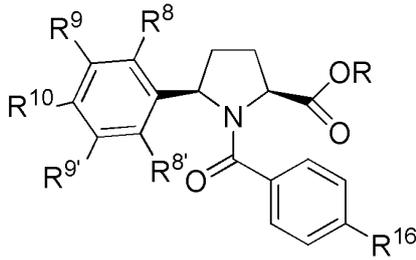
R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} 및 R¹⁶은 H, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹², 또는 R¹² 및 R¹⁶, 또는 R¹⁶ 및 R^{12'}, 또는 R^{12'} 및 R^{11'} 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R¹¹ 및 R¹², 또는 R¹² 및 R¹⁶, 또는 R¹⁶ 및 R^{12'}, 또는 R^{12'} 및 R^{11'} 중 하나 이상은 함께 이들이 결합한 페닐에 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시, 알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된 것이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 Ib-1g1를 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1g1

식 중,

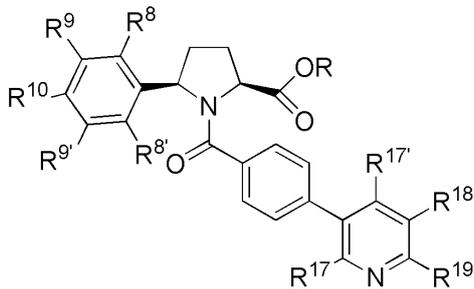
R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰는 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R¹⁶는 제5항에서 정의된 바와 같다.

청구항 7

제6항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1g1a를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1g1a

식 중,

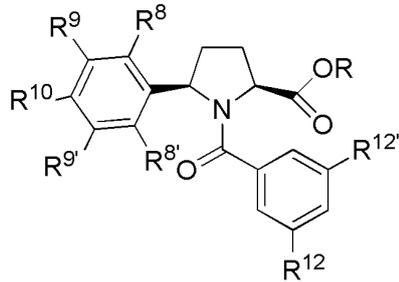
R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰는 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 H, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬아미노, 알킬설포닐, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 것이다.

청구항 8

제5항에 있어서, 화학식 Ib-1g2를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1g2

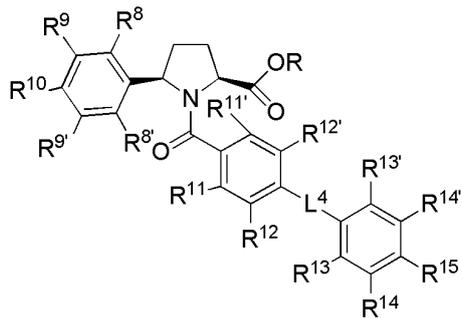
R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰는 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R¹² 및 R^{12'}는 제5항에서 정의된 바와 같다.

청구항 9

제5항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1h를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1h

R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰는 제4항에서 정의된 바와 같으며;

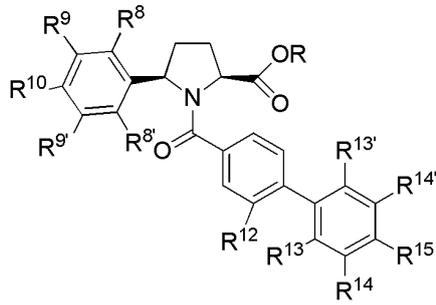
L⁴는 단일 결합, 플루오로 또는 메틸로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 임의 치환된; -C₁-C₃-알킬렌-O-, -C(O)-, -O-, 또는 -O-C₁-C₃-알킬렌;

R¹¹, R^{11'}, R¹² 및 R^{12'}는 제5항에서 정의된 바와 같고;

R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H, 할로 시아노, 알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 10

제9항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1h1을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1h1

식 중,

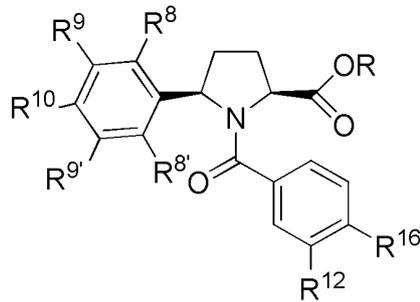
R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R¹², R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 제9항에서 정의된 바와 같다.

청구항 11

제5항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1h'을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1h'

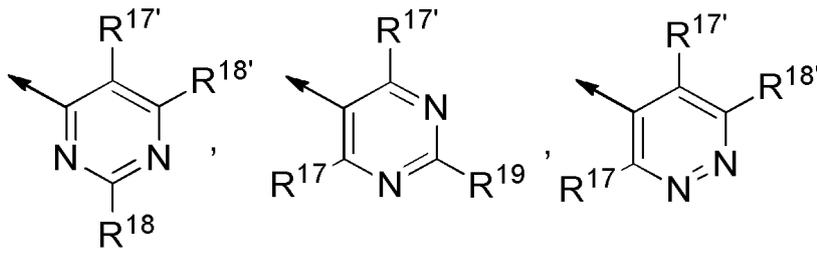
식 중,

R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R¹²는 제5항에서 정의된 바와 같고;

R¹⁶은 다음으로 이루어진 헤테로아릴 모이어티 군으로부터 선택된다:

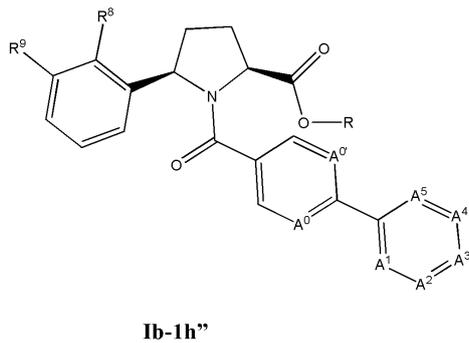


상기에서 화살표는 페닐 고리의 결합지점을 나타내는 것이고;

R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, R^{18'} 및 R¹⁹은 H, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 12

제5항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1h''을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



식 중,

R⁸은 F 또는 Cl이고 R⁹은 H이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹ 양자 모두는 F이고;

R은 H, 메틸, 에틸 또는 3차-부틸;

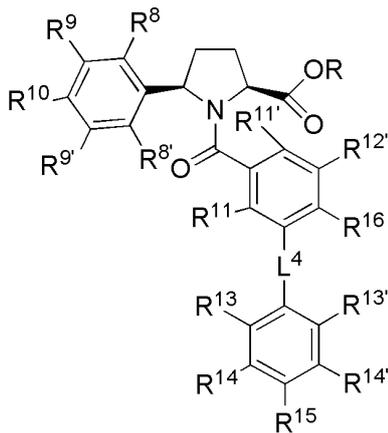
A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ 및 A⁵은 다음의 조합 1 내지 24로부터 선택된다.

조합 no	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH

17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

청구항 13

제5항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1i을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1i

식 중,

R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

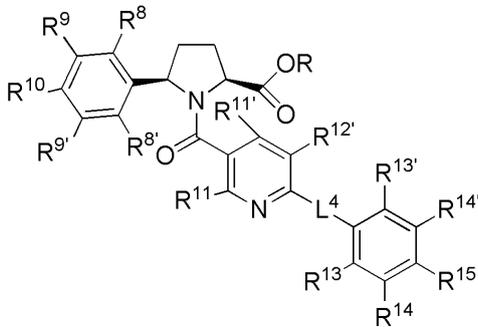
R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

L^4 , R^{11} , $R^{11'}$, $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 제9항에서 정의된 바와 같고;

R^{16} 은 제5항에서 정의된 바와 같다.

청구항 14

제4항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1j를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1j

식 중,

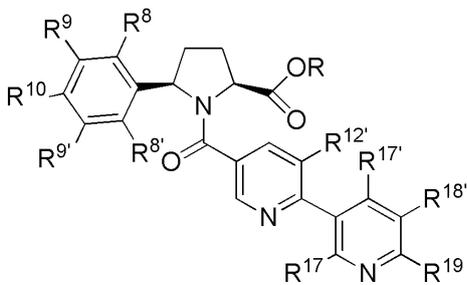
R 은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

L^4 , R^{11} , $R^{11'}$, $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 제9항에서 정의된 바와 같다.

청구항 15

제4항에 있어서, 다음 화학식 Ib-1k를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-1k

식 중,

R 은 제1항에서 정의된 바와 같고;

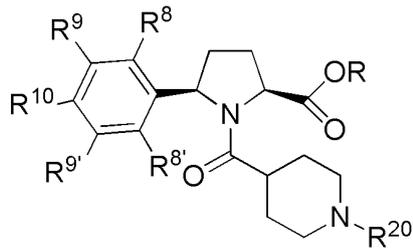
R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

$R^{12'}$ 은 H, 플루오로, 클로로, CF_3 , 메틸 또는 메톡시이고;

R^{17} , $R^{17'}$, $R^{18'}$ 및 R^{19} 은 H, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 16

제4항에 있어서, 다음 화학식 Ib-11를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ib-11

식 중,

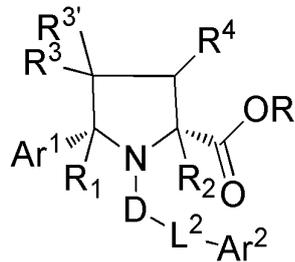
R은 제1항에서 정의된 바와 같고;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 제4항에서 정의된 바와 같으며;

R²⁰은 아릴 또는 헤테로아릴인데, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 알킬, 할로알킬, 시아노, 니트로, 하나의 클로로에 의해 임의 치환된 페닐, 알콕시, 헤테로시클릴설포닐, 알킬설파모일 또는 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기(들)에 의해 임의 치환된다.

청구항 17

제1항에 있어서, 다음 화학식 Ic-1b'를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



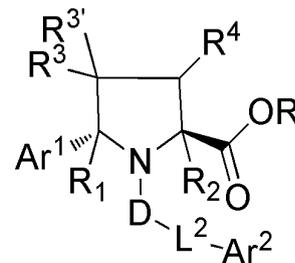
Ic-1b'

식 중,

D, L², Ar¹, Ar², R, R¹, R², R³, R^{3'} 및 R⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 18

제1항에 있어서, 다음 화학식 Id-1b'를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



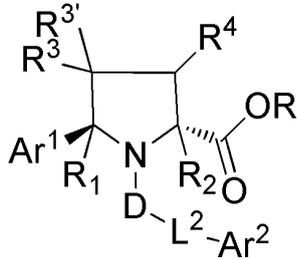
Id-1b'

식 중,

D , L^2 , Ar^1 , Ar^2 , R , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$ 및 R^4 는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 19

제1항에 있어서, 다음 화학식 Ie-1b'를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:



Ie-1b'

식 중,

D , L^2 , Ar^1 , Ar^2 , R , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$ 및 R^4 는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 20

제1항에 있어서, 다음 화합물들 중에서 선택된 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물:

- 1 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 2 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 3 (2S,5R)-1-(3-((4-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 4 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 5 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 6 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 8 (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 9 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-(3,3-디페닐프로폭시)-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 10 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 11 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 12 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 13 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 14 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 15 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(페녹시메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 16 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((2-플루오로벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 17 (2S,5R)-1-(3-클로로-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 18 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 19 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 21 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디에톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 23 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산

- 24 (2S)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-벤질-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산
- 25 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 26 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-이소부틸벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 27 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-6-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 28 (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산
- 29 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-플루오로-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 30 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 31 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-(2-메톡시에톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 32 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 33 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 34 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메톡시페닐)-5-페닐-III-피라졸-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 35 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-이소프로폭시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 36 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메톡시)-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 37 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,3-디히드로-III-인덴-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 38 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 39 (2S,5R)-1-(3-(벤질옥시)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 40 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 41 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-페닐피리미딘-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 42 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 43 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-시알로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 44 4-((2S,5R)-2-카르복시-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-2,6-디메톡시피리미디-1-뉴포르메이트

- 46 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 47 (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(3-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실산
- 48 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 49 (2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 50 (2S,5R)-1-(3,5-디메톡시벤조일)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산
- 51 (S)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 53 (2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 54 (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실산
- 55 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-페닐피롤리노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 57 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 59 (2R,5S)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산
- 62 (2S,5R)-1-(3-메톡시벤조일)-5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 63 (2R,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 64 (2R,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 65 (2S)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 66 (2S)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 67 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실레이트
- 69 (2S)-5-시클로헥실-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 71 (2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 72 (2S,5R)-5-([1,1'-바이페닐]-2-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 75 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-페닐피리미딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 76 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-

- 77 플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-클로로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 78 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 79 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(3-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 80 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(3-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 81 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(4-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 82 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(4-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 83 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(2-클로로페닐)피리미딘-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 84 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 85 (2S,5R)-1-(4-클로로-2-(피리딘-3-일)피리미딘-5-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 86 (2S,5R)-1-(4-클로로-2-(피리딘-2-일)피리미딘-5-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 87 (2S,5R)-1-(4-클로로-2-(피리딘-4-일)피리미딘-5-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 88 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 89 (2S,5R)-1-(4-((4-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 90 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((4-플루오로페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 91 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((4-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 92 (2S,5R)-1-(4-((2-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 93 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((2-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 94 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 95 (2S,5R)-1-(4-((3-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 96 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((p-톨릴옥시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 97 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3-메톡시벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산

- 98 (2S,5R)-1-(4-((3-클로로벤질)옥시)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 99 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 100 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 101 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-2-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 102 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-4-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 103 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-3-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 104 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 105 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(이속사졸-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 106 (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 107 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 108 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-옥소-3-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 109 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 110 (2S,5R)-1-(4-(1H-피라졸-1-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 111 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(옥사졸-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 112 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 113 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 114 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 115 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(퓨란-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 116 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 117 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 118 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 119 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-

- 일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 120 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 121 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 122 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 123 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 124 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 125 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 126 (2S,5R)-1-(4'-(클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 127 (2S,5R)-1-(3'-(클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 128 (2S,5R)-1-(2'-(클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 129 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 130 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 131 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 132 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(나프탈렌-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 133 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',5'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 134 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(히드록시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 135 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 136 (2S,5R)-1-(2'-(벤질옥시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 137 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(페녹시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 138 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(이소프로폭시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 139 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(이소부톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 140 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산

- 141 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-((4-플루오로벤질)옥시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 142 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-클로로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 143 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 144 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-클로로피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 145 (2S,5R)-1-(4-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 146 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-클로로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 147 (2S,5R)-1-(4-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 148 (2S,5R)-1-(4-(1H-피라졸-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 149 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(티오펜-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 150 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-시클로헥실벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 151 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메틸설포닐)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 153 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메틸설포닐)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 154 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 156 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페녹시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 157 (2S,5R)-1-(4-벤질벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 158 (2S,5R)-1-(4-벤조일벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 159 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리미딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 160 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 161 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 162 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 163 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 164 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-모르폴리노피리미딘-5-

- 165 일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 168 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 172 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-3-니트로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 173 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 174 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-4-모르폴리노벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 175 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 176 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-모르폴리노벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 177 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 178 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-클로로페닐)시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 179 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페닐시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 184 (2R,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 189 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 191 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 192 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시페녹시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 193 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 194 (2S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복실산
- 195 (2S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산
- 196 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 197 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 198 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',6'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산

- 199 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 200 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 201 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 202 (2S,5R)-1-(4'-클로로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 203 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 204 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 205 (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복실산
- 206 (2R,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 207 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 208 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트
- 211 (2S,4S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(히드록시메틸)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 217 (2S,4S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-(페닐설폰닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 220 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 221 (2S,3R,5R)-5-(2-클로로페닐)-3-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 224 (2S,5R)-1-(2-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 225 (2S,5R)-1-(2'-클로로-2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 226 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 227 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메틸티오펜-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 228 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',6'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 229 (2S,5R)-1-(2'-클로로-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 230 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 231 (2S,5R)-1-(2'-카르바미미도일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-

- 232 (2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 233 (2S,5R)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)-5-(o-톨릴)피롤리딘-2-카르복실산
- 234 (2S,5R)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)-5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 235 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메톡시메틸)-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 236 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 237 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 238 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메톡시피라진-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 239 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 240 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피라진-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 241 (2S,5R)-1-(4-(2-클로로-4-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 242 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 243 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(디메틸아미노)-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 244 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 245 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 246 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 247 (2S,5R)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 248 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 249 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-[1,1'-바이페닐])-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 251 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-페닐피라진-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 252 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 253 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산

- 254 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 255 (2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 256 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-(p-톨릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 257 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 258 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 259 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메톡시피리미딘-5-일)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 260 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리미딘-5-일)피페라진-1-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 261 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 262 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 263 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 264 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-이소부톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 265 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디클로로피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 266 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 267 (2S,5R)-1-(4-(2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 268 (2S,3S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-2-카르복실산
- 269 (2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 270 (2S,5R)-1-(2'-(2-아미노-2-옥소에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 271 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 272 (2S,5R)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산
- 273 (2S,5R)-5-(3-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 274 (2S,5R)-5-(4-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 275 (2S,5R)-5-(3-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-

- 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 276 (2S,5R)-5-(4-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 278 (2S,5R)-4-아세틸-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-
 바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 279 (2S,4S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)-4-(메톡시메틸)피롤리딘-2-카르복실산
 280 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-4-
 일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 281 (2S,5R)-5-시클로헥실-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 283 (2S,5R)-1-(4-(2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-
 클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 284 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리딘-2-
 일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 285 (2R,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 286 (2S,5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 287 (2R,5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 288 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-
 바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 289 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-
 4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 290 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 291 (2S,5R)-5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-
 4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 292 (2S,5R)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-
 4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 293 (2S,5R)-5-(2,4-디클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 294 (2S,5R)-5-이소부틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 295 (2S,5R)-5-이소프로필-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 296 (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(피리미딘-4-일)벤조일)-5-(2-
 클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 297 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-
 카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 298 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-플루오로-4'-메톡시-[1,1'-
 바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산

- 299 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 300 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-에톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 301 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 302 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 303 (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 304 (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 305 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-2-카르복실산
- 306 (2S,4S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산
- 307 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 308 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 309 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3',4'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 310 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3',6'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 311 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 312 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 313 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 314 (2S,5R)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 315 (2S,5R)-1-(2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 316 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 318 (2S,5R)-5-시클로헥틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 319 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-에틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 320 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 321 (2S,5R)-1-(4-(2,4-비스(벤질옥시)피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-

- 클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 322 (2S,5R)-1-([1,1':4',1''-테르페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 323 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 324 (2S,5R)-1-(4'-(3차-부틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 325 (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 326 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-(2-메톡시페닐)피라진-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 327 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 328 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 329 (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 330 (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 331 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 332 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
 333 (2S,5R)-1-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
 334 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(피롤리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 335 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
 336 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 337 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
 338 (2S,5R)-5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 339 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 340 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 341 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-2',4'-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
 342 (2S,5R)-1-(3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-

- (2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 343 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 344 (2S,5R)-1-(3'-아세트아미도-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 345 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 346 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 347 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 348 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 349 (2S,5S)-5-이소펜틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 350 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 351 (2S,5R)-1-(4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 352 (2S,5R)-1-(3'-카르바미도일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 353 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-(E)-N'-히드록시카르바미도일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 354 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 355 (2S,5R)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 356 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(5-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 357 (2S,5R)-1-(4'-아미노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 358 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3,6'-트리메톡시-[2,3'-바이피리딘]-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 359 (2S,5R)-1-(3'-카르바모일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 360 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 361 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 362 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4',5'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 363 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시아노메틸)-4',5'-디메톡시-

- 364 [1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 365 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 366 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 367 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 368 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 369 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 370 (2S,5R)-1-(1-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 371 (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 372 (2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 373 (2S,5R)-1-(3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 374 (2S,5R)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 375 (2S,5R)-1-(3'-카르바모일-4'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 376 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 377 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(모르폴리노설포닐)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 378 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(피페리딘-1-일설포닐)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 379 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(N,N-디에틸설파모일)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 380 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메틸-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 381 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 382 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 383 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산

- 384 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(3-메톡시-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 385 (2S,5R)-1-(1-(5-클로로-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 386 (2S,5R)-5-(2-시아노페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 387 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 388 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 389 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 390 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 391 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-(메틸설포아미도)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 392 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 393 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-(메틸설포아미도)-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 394 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 395 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-시아노페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 396 (2S,5R)-5-(3,5-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 397 (2S,5R)-5-(3,4-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 398 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 399 (2S,5R)-5-(2,5-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 400 (2S,5R)-5-([1,1'-바이페닐]-2-일)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 401 (2S,5R)-1-(2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 402 (2S,5R)-5-(4-시아노페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 403 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-4-(페닐설포닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 404 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-4'-플루오로-[1,1'-

- 405 마이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
(2S,5R)-1-(2'-클로로-5'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 406 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 407 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 408 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 409 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 410 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(5-시아노-2-메톡시페닐)-5-메톡시니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 411 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)-5-메톡시니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 412 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
- 413 (2S,5R)-1-(2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 414 (2S,5R)-1-(3'-시아노-4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 415 (2S,5R)-1-(2'-클로로-5'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 416 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 417 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 418 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 419 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 420 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 421 (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 422 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산

- 423 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 424 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 425 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 426 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 427 (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 428 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 429 (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 430 (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
- 431 (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
- 432 (2S,5R)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산

청구항 21

II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증, 신장질환, 케톤산증, 신장병, 당뇨신경병, 당뇨망막병, 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는데 사용되기 위한 제1항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물을 포함하는 의약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 아췌반트 및 이들의 조합들 중 적어도 하나를 포함하는 의약조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 이상지질혈증은 혼합형 또는 당뇨병성 이상지질혈증인 의약조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 죽상동맥경화증의 후유증은 협심증, 절뚝거림, 심장발작 또는 뇌졸중인 의약조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 비알코올성 지방간 질환은 지방증 또는 비알코올성 지방간염 (NASH)인 의약조성물.

청구항 26

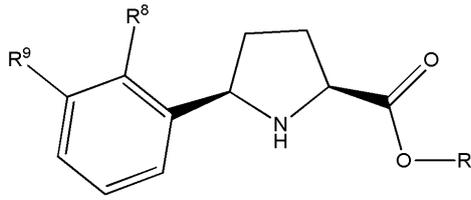
제21항에 있어서, GPR43 수용체 활성의 조절제로서 사용하기 위한 의약조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, GPR43 수용체 활성의 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서 사용하기 위한 의약조성물.

청구항 28

다음 화학식 E의 화합물:



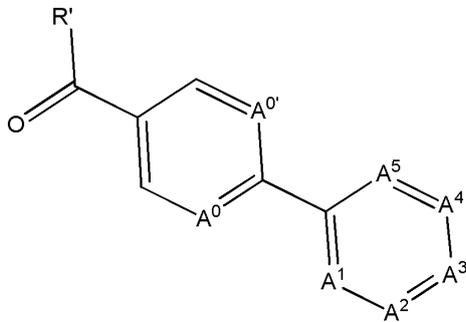
E

식 중, R^8 는 Cl 또는 F이고 R^9 는 H, 또는 R^8 와 R^9 는 양자 모두 F이고;

R은 메틸, 에틸, 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸 또는 3차-부틸디페닐실릴이다.

청구항 29

다음 화학식 F의 화합물:



F

식 중, R' 은 OH 또는 Cl이고;

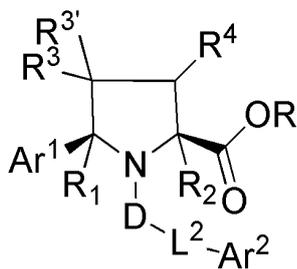
A^0 , $A^{0'}$, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 은 다음 조합 1 내지 7, 9, 10, 13 내지 15, 17 내지 21, 23 및 24로부터 선택된다:

Combination no	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂	CH	CH

22	N	CH	C-OCH ₃	CH	CH ₃ C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

청구항 30

다음의 제2항에 따른 화학식 Ib-1b'의 화합물의 제조방법으로서:



Ib-1b',

[식 중, Ar²는 제2항에서 정의된 바와 같고,

Ar¹은 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐;

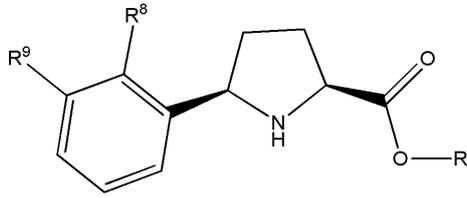
R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴는 및 R은 H;

D는 C=O;

L²는 단일 결합이다]

상기 방법은

a) 다음 화학식 A의 화합물:

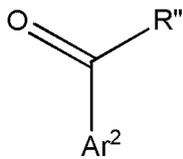


A

[식 중, R⁸은 Cl 또는 F이고 R⁹는 H, 또는 R⁸ 및 R⁹는 양자 모두 F;

R은 메틸, 에틸, 3차-부틸, 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸, 3차-부틸디페닐실릴이다],

을 다음 화학식 B의 화합물:



B

[식 중, Ar²는 제2항에서 정의된 바와 같고;

R''은 Cl 또는 OL이며 여기서 L은 카르복실산 활성화기이다]

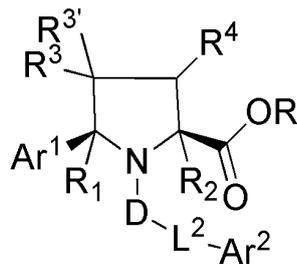
과 커플링시키는 단계;

b) 상기 단계 a)에서 얻어진 에스테르 중간체를 알칼리 처리 또는 산 처리, 가수분해 처리 또는 플루오라이드 처리하는 단계;

로 구성되며, 상기 b) 단계에 이어서 화학식 Ib-1b'의 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물로 전환시키는 단계를 임의로 포함하는 것인 방법.

청구항 31

다음의 제2항에 따른 화학식 Ib-1b'의 화합물의 제조방법으로서:



Ib-1b',

[식 중, Ar^1 , R^3 , R^3' , R^4 는 제2항에서 정의된 바와 같고;

R^1 , R^2 은 및 R 은 H;

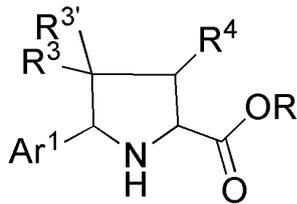
D 는 C=O;

L^2 는 단일 결합이다;

Ar^2 는 4'-(2-메톡시-4-메틸설포닐아미도-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-메틸설포닐아미도-1,1'-바이페닐), 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, 3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시피리다진-5-일)페닐, 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 3-플루오로-4-(3,6-디메톡시피리다진-5-일)페닐, (4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐), (4'-(메틸설포닐아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-일), (3'-(메틸설포닐아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-일), (4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐), (5-메톡시-6-페닐피리딘-3-일), (4-(4-메톡시피리미딘-5-일)페닐), (2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일), (3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐), (4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐), (4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일), (2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일), (2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포닐아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-일), (6-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일), (4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)페닐), (4-(3-메톡시피리딘-4-일)페닐)로부터 선택된다]

상기 제조방법은:

a) 다음 화학식 C의 화합물:

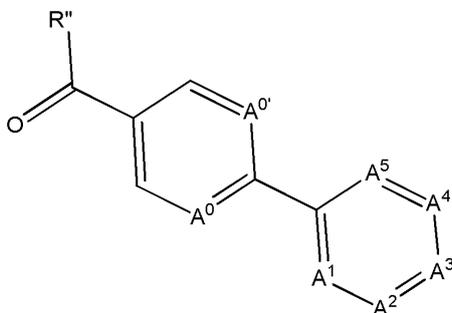


C

[식 중, Ar^1 , R^3 , R^3' , R^4 는 제2항에서 정의된 바와 같고;

R 은 메틸, 에틸, 3차-부틸, 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸, 3차-부틸디페닐실릴이다]

을 다음 화학식 D의 화합물:



D

식 중, R'' 은 Cl 또는 OL이며 여기서 L은 카르복실산 활성화기이고;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴, 및 A⁵는 하기 조합 1 내지 24로부터 선택된다:

조합	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃

14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

과 커플링시키는 단계;

b) 상기 단계 a)에서 얻어진 에스테르 중간체를 알칼리 처리 또는 산 처리, 가수소분해 처리 또는 플루오라이드 처리하는 단계;

로 구성되며, 상기 b) 단계에 이어서 화학식 Ib-1b'의 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물로 전환시키는 단계를 임의로 포함하는 것인 방법.

13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

의 제조방법으로서, 상기 제조방법은:

- a) 제30항에 기재된 화학식 A의 화합물을 제31항에 기재된 화학식 D의 화합물과 커플링시키는 단계, 이어서
- b) 상기 a) 단계에서 얻어진 에스테르 중간체를 알칼리 처리 또는 산 처리, 가수분해, 가수소분해, 또는 플루오라이드 처리하는 단계

로 구성되며, 상기 b) 단계에 이어서 화학식 Ib-1h'의 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물로 전환시키는 단계를 임의 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 35

제1항에 있어서, (2S,5R)-1-(3-((4-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 38

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, (2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 40

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 42

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 44

제1항에 있어서, (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 45

제1항에 있어서, (2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

청구항 46

제1항에 있어서, (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 G-단백질 커플링된 수용체 43 (GPR43)의 아고니스트 또는 부분 아고니스트이면서, 2형 당뇨병 및 이 질병과 연관된 병태, 예컨대 이상지질혈증, 고혈압, 비만, 죽상동맥경화증 및 그 후유증을 치료 및/또는 예방하는 치료용 화합물로서 특히 유용한 신규한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 정상 조건 하에서, 유리 지방산(Free Fatty Acids: FFAs)은 여러가지 대사 경로에 있어서 연료 역할을 하고/하거나 심장, 간, 골격근, 지방세포 및 췌장과 같은 여러 조직에서 시그널링 분자로서 작용함으로써, 수많은 생리 과정에 관여한다 (Newsholme 외, Biochem. J., 80 pp 655-662, 1961; Prentki 외, Endocrine Reviews, PubMed print ahead, 2008). FFAs 중에서도, 단쇄 지방산(SCFAs, 탄소길이 C2-C6)은 장에서 일어나는 섬유소의 혐기성 세균 발효가 진행되는 동안 발생된다(Sellin 외, News. Physiol. Sci., 14, pp 58-64, 1999). 장쇄 지방산(LCFAs, 탄소길이 C14-C24)은 지방조직과 간으로부터의 음식물 섭취 산물이다 (McArthur 외, J. Lipid. Res., 40, pp 1371-1383, 1999).

[0003] 비만은 2형 당뇨병((type 2 diabetes: T2D) 및 이상지질혈증과 같은 심각한 병리현상과 연관된 전세계적인 공중 보건 문제로서 그 문제가 점점 심각해지고 있다 (Wild 외, diabetesCare 27, pp 1047-1053, 2004). 이상지질혈

증은 트리글리세라이드 및/또는 LDL(나쁜 콜레스테롤)의 수준이 높거나 HDL(좋은 콜레스테롤)의 수준이 낮은 것이 특징이다. 이상지질혈증은 심혈관계 질환에 있어서 독립적인 핵심 위험인자이다. 오래전부터 FFAs가 이들 질환의 조절 및/또는 발생과 연관이 있다고 제안되어져 왔다(Frazee 외, J. Clin. Endocrinol. Metab., 61, pp 807-811, 1985). 식이섬유를 정기적으로 섭취할 경우 혈장 콜레스테롤과 트리글리세라이드 수준을 저하시키는 등 몇가지 이로운 대사 효과를 볼 수 있다는 것이 잘 확립되어 있다 (Anderson 외, J. Am. Coll. Nutr., 23, pp 5-17, 2004). 특히, 식이섬유는 래트에서 내인성 SCFAs의 수준을 증가시켜, 콜레스테롤 합성을 억제하고 내당성을 향상시킬 뿐만 아니라 (Berggren et al., Br. J. Nutr., 76, pp 287-294, 1996), 당뇨병 마우스 모델에서 고혈당증을 완화시키는 것으로 나타났다 (Sakakibara 외, Biochem. Biophys. Res. Com., 344, pp 597-604, 2006).

[0004] 약물 치료법으로 T2D 및 이상지질혈증 양자 모두를 치료할 수 있다. 특히, 스타틴, 피브레이트 및 니코틴산 또는 이들의 조합이 이상지질혈증의 제1선 치료책으로서 종종 고려되는 한편, 메트포민, 설포닐우레아 및 티아졸리딘디온은 광범위하게 사용되는 3가지 경구용 항당뇨병약이다 (Tenenbaum 외, Cardiovascular diabetology, 5, pp20-23, 2006). 비록 이들 치료법은 널리 사용되고 있지만, 일반적인 부작용이 있거나 장기간 사용시 효능이 떨어질 우려가 있다. 뿐만 아니라, T2D, 이상지질혈증 및 관련 대사성 질환에 걸린 환자집단이 증가함에 따라, 이들 질병에 대한 치료약 시장에 새로운 약물의 등장도 요망되고 있다.

[0005] GPR43 (FFA2R라고도 칭함)은 FFAs에 대한 수용체로서 동정된 바 있는 GPR40 및 GPR41과 함께, G-단백질 커플링된 수용체 (G-Protein-Coupled Receptors: GPCRs)의 서브패밀리에 속한다 (Le Poul 외, J. Biol Chem. 278, 25481-489, 2003; Covington 외, Biochemical Society transaction 34, 770-773, 2006). 이들 3종의 패밀리 멤버들은 상이한 지방산 탄소사슬 길이에 대한 특이성과 관련하여 서로 30 내지 40%의 서열 동일성을 공유하는데, SCFA(단쇄 지방산; 탄소분자 6개 이하)는 GPR41 및 GPR43를 활성화시키고; 중쇄 및 장쇄 지방산(MCFA, LCFA)은 GPR40을 활성화시킨다(Rayasam 외, Expert Opinion on therapeutic targets, 11 661-671, 2007). C2 아세테이트 및 C3 프로피오네이트는 GPR43의 가장 강력한 활성화제이다. GPR43은 주로 Gq-단백질과 커플링되며, Gi/o 경로와도 가능하게 커플링될 수 있다는 몇몇 증거가 있다.

[0006] GPR43은 지방세포에서 강하게 발현된다. W02006/03688A2에 설명된 바와 같이 전당뇨병 상태에서 췌장의 β-세포에서 GPR43이 과발현된다는 증거도 있다. 최근의 논문들은 췌장 섬에서 GPR43이 발현됨을 확인시켜주고 있다 (Ahren, Nature Reviews, 8 pp396-385; 2009; Regard 외, J; Clin. Invest., 117 pp4034-4043, 2007). 지방세포에서, GPR43은 분화 과정 중에 유도되어 설치류에게 고지방식을 실시하는 동안 증가되었는데, 이는 GPR43이 지방세포 기능에 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 것이다 (Hong 외, Endocrinology, 146 pp5092-5099, 2005). 실제로, 아세테이트와 프로피오네이트가 GPR43을 통해서 지방세포 생성을 자극할 수 있다는 연구 결과가 보고된 바 있다. 이에 더해, siRNA 연구결과는 아세테이트와 프로피오네이트가 GPR43 활성화를 통해서 지방세포에서의 지방분해를 억제할 수도 있음을 뒷받침하고 있다 (Hong 외, Endocrinology, 146 pp5092-5099, 2005). 혈장 유리 지방산 수준의 감소에 미치는 아세테이트의 효과가 인간의 경우에도 문서화된 바 있다는 것은 매우 흥미로운 일이다 (Suokas 외, Alcoholism, clinical and experimental research, 12 pp52-58, 1988; Laurent 외, European journal of clinical nutrition, 49 pp484-491, 1995). 이에 더해서, (i) GPR43 내인성 SCFA 리간드로 처리된 지방세포들이 지방세포 분해 활성이 감소되고 이러한 지방 분해 억제가 GPR43 활성화의 결과인 것으로 밝혀졌으며 (ii) 아세테이트에 의한 GPR43 활성화에 의해 생체내에서 혈장 유리 지방산 수준의 감소가 초래되는 것으로 나타났다 (Ge 외, Endocrinology, 149 pp4519-26, 2008). 최근 GRP43 내인성 SCFA 리간드의 경우와 마찬가지로, 2개의 GPR43 양성 알로스테리 모듈레이터 분자들이 지방세포에서 지방분해를 억제하는 것으로 밝혀졌다 (Lee 외, Mol Pharmacol, 74(6) pp1599-1609, 2008). 이러한 결과는 혈장 지질 프로파일의 조절 및 대사증후군 측면에서의 GPR43의 잠재적인 역할을 시사하는 것이다.

[0007] 이에 기초할 때, GPR43의 새로운 아고니스트 또는 부분적인 아고니스트가 T2D 당뇨병 및 지질장애, 예컨대 이상지질혈증, 고혈압, 비만, 죽상동맥경화증 및 그 후유증을 비롯한 당뇨병과 연관된 병태를 치료하는데 유용할 수 있다.

발명의 내용

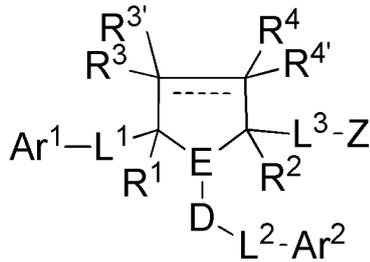
해결하려는 과제

[0008] **발명의 개요**

[0009] 본 발명은 일반식 I의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물 및 이러한 화합물 또는

이러한 화합물을 함유하는 조성물의 GPR43 활성의 모듈레이터로서의 사용방법에 관한 것이다.

[0010] 일반적인 측면에서, 본 발명은 다음 일반식 I의 화합물:



[0011] (I),

[0012] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물을 제공한다:

[0013] 식 중

[0014] Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3원 내지 8원 시클로알킬기, 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C_3-C_6 알킬기이며, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설포아모일, 알킬설포아모일, 아릴설포아모일, 헤테로아릴설포아모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기들이 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기들이 이들이 결합된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 모이어티를 형성하거나 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합된 것은 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티일 수 있고, 상기 치환기 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설포아모일, 알킬설포아모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 또 다른 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있다;

[0015] L^1 은 단일 결합, C_1-C_3 알킬렌, C_3-C_6 시클로알킬렌, C_2-C_3 알케닐렌, C_2-C_3 알키닐렌이고, 이들 각각은 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되며;

[0016] R^1 은 H, 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬;

[0017] E는 N, C- R^5 인데 여기서 R^5 은 H, 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬이고;



[0018] D는 CO이거나 또는 D는 $\text{---N(R}^6\text{)C(=O)---}$ 이며 여기서 D는 질소나 카르보닐에서 E에 링크되어 있고, R⁶는 H, 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 히드록시알킬 또는 알콕시알킬이며, 단, E는 C-R⁵이다;

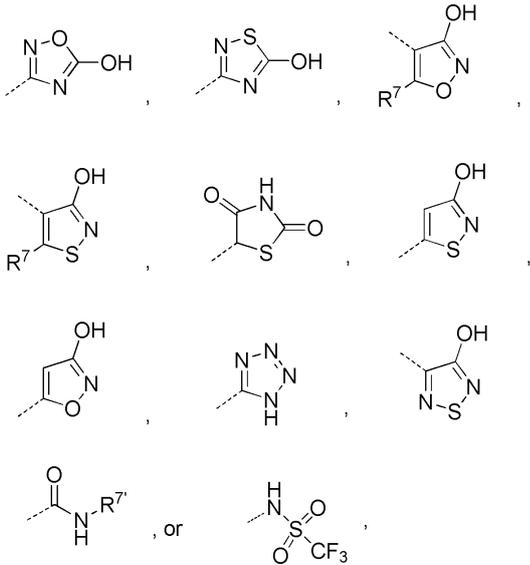
[0019] L²는 단일 결합, C₁-C₄ 알킬렌, C₃-C₆ 시클로알킬렌, C₂-C₃ 알케닐렌, C₂-C₃ 알키닐렌이고, 이들 각각은 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알킬 또는 알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되며;

[0020] Ar²는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C₂-C₆ 알킬기이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤족사졸-2-일, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아릴카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기에 융합된 것은 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티일 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로기에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미도일, 히드록시카르바미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기들에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0021] R²는 H;

[0022] L³는 단일 결합, C₁-C₃ 알킬렌, C₃-C₆ 시클로알킬렌, C₂-C₃ 알케닐렌 또는 C₂-C₃ 알키닐렌이며, 이들 각각은 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알킬, 알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되고;

[0023] Z는 -COOR,



[0024]

[0025] 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0026] 여기서 R은 H 또는 선형 또는 분지형 알킬, 아릴, 아실옥시알킬, 디옥솔렌, R⁷ is H, 메틸 또는 에틸이고, R⁷ 은 히드록실 -SO₂CH₃, -SO₂시클로프로필 또는 -SO₂CF₃이며;

[0027] 점선으로 표시된 결합은 부재하거나 존재하는 것이고;

[0028] R³는 H, 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 아세틸, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노이거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합된 것은 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티이고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다;

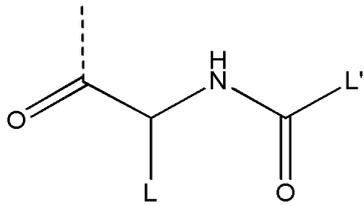
[0029] R^{3'}은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이거나, 또는 R^{3'}는 점선이 존재할 경우 부재한다;

[0030] R⁴는 H, 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르

보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노이거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합된 것은 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티일 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되거나, 또는 R^4 는 R^3 과 함께 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 또는 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 임의 치환된 시클로프로판 고리를 형성하며, 단, 점선은 부재하는 것을 조건으로 한다;

- [0031] $R^{4'}$ 은 H, C₁-C₄ 알킬이거나, 또는 $R^{4'}$ 은 점선이 존재할 경우 부재한다;
- [0032] 단, 화학식 (I)의 화합물로부터 다음 화합물들은 제외된다:
- [0033] (2S)-메틸 1-벤조일-5-메시틸피롤리딘-2-카르복실레이트,
- [0034] (2S)-메틸 1-벤조일-5-(2,4,6-트리에틸페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트,
- [0035] (2S,5S)-1-벤조일-5-메시틸피롤리딘-2-카르복실산,
- [0036] (2S)-메틸 1-벤조일-5-프로필피롤리딘-2-카르복실레이트,
- [0037] (2S,5S)-메틸 1-벤조일-5-프로필피롤리딘-2-카르복실레이트,
- [0038] (2S,5R)-메틸 1-벤조일-5-프로필피롤리딘-2-카르복실레이트,
- [0039] (2S,5R)-5-(3차-부틸)-1-(4-페닐부타노일)피롤리딘-2-카르복실산,
- [0040] (2S,5R)-메틸 5-(3차-부틸)-1-(4-페닐부타노일)피롤리딘-2-카르복실레이트,
- [0041] (2R,5R)-1-(4-브로모티오펜-2-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산,
- [0042] (2R,5S)-1-(3-브로모-2,6-디메톡시벤조일)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산,
- [0043] 3차-부틸 2-[(2R,5S)-2-에톡시카르보닐-5-페닐-피롤리딘-1-카르보닐]인돌린-1-카르복실레이트,
- [0044] (2R,5S)-1-(1-3차-부톡시카르보닐인돌린-2-카르보닐)-5-페닐-피롤리딘-2-카르복실산,
- [0045] 1-[7-(4-3차-부틸-페녹시)-1-시클로헥틸메틸-이소퀴놀린-3-카르보닐]-(5R)-페닐-피롤리딘-(2S)-카르복실산.
- [0046] 좋기로는, 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물은 다음의 전제 조건 하에 화학식 (I)과 관련하여 전술한 것들이다:
- [0047] Ar^2 는 프탈라진-6-일, 피리도[2,3-d]피리다진-2-일, 피리도[2,3-d]피리다진-3-일, 또는 피라지노[2,3-d]피리다진-2-일이 아니고; 및/또는
- [0048] 각각의 R^3 및 R^4 는, 점선으로 표시된 결합이 부재할 경우, 6 위치에서 바이시클릭 헤테로아릴기에 의해 치환된 피리미드-2-일아미노기가 아니며; 및/또는
- [0049] R^3 는 모노 치환된 히드록시메틸이 아니고; 및/또는

[0050] $D-L^2-Ar^2$ 모이어티는



[0051]

[0052] 이 아니다:

[0053] 여기서 L은 H 또는 알킬이고 L'은 페닐, 나프틸, 인돌릴, 퀴놀릴, 페닐아미노로부터 선택된다.

[0054] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 적어도 1개 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

[0055] 본 발명은 또한 전술한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물의 GPR43의 모듈레이터, 종기로는 GPR43의 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서의 용도에 관한 것이다.

[0056] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 예컨대 혼합형 또는 당뇨병성 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증 예컨대 협심증, 절뚝거림, 심장발작, 뇌졸중, 및 기타, 신장질환, 케톤산증, 당뇨병신장병, 당뇨병신경병, 당뇨병망막병, 비알코올성 지방간 질환, 예컨대 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 종기로는, 환자는 온혈동물, 더욱 종기로는 인간인 것이 바람직하다.

[0057] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 의약으로서의 용도를 제공한다. 종기로는, 상기 의약은

[0058] 또한, II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 예컨대 혼합형 또는 당뇨병성 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증 예컨대 협심증, 절뚝거림, 심장발작, 뇌졸중, 및 기타, 신장질환, 케톤산증, 당뇨병신장병, 당뇨병신경병, 당뇨병망막병, 비알코올성 지방간 질환, 예컨대 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료 및/또는 예방에 사용되는 것이 바람직하다.

[0059] 바람직한 구체예에서, 상기 질병은 II형 당뇨병, 지질 장애, 예컨대 이상지질혈증, 고혈압, 비만 또는 죽상동맥경화증 및 그의 후유증이다.

과제의 해결 수단

[0060] 발명의 상세한 설명

[0061] 전술한 바와 같이, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에 관한 것이다.

[0062] 화학식 (I)의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물은 다음의 모든 설명이 독립적인 것들이다:

[0063] 점선은 부재하고 E는 N; 및/또는

[0064] L¹은 단일 결합, 종기로는 실선의 썬기모양으로 표시된 단일 결합; 및/또는

[0065] L³는 단일 결합, 종기로는 실선의 썬기모양으로 표시된 단일 결합; 및/또는

[0066] Z는 -COOR (여기서 R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같다)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 종기로는 Z는 COOH이며; 및/또는

[0067]

R^3 는 H, 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 5원 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 5원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 아세틸, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노이거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합된 것은 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티일 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 종기로는 R^3 는 H, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시, 아미노알킬, 아릴알킬옥시, 아세틸, 할로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일알킬, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노이거나, 또는 하나의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티에 융합된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬에 의하여 만들어지는 바이시클릭 고리이며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되거나, 또는 R^3 는 R^4 와 함께 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 치환된 시클로프로판 고리를 형성하며, 단, 이 때 점선으로 표시되는 결합은 부재하는 것이고, 더욱 종기로는 R^3 는 H, 시아노, 알킬, 종기로는 메틸, 아르알킬, 종기로는 벤질, 점선의 췌기로서 표현된 결합에 의해 E 함유 고리에 링크된 아세틸, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸이며, 더더욱 종기로는 R^3 는 H이고; 및/또는

[0068]

R^4 는 H, 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노이거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 나타낼 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알

콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되거나, 또는 R⁴는 R³과 함께 1종 이상의 할로알킬, 할로알콕시에 의해 치환된 시클로프로판 고리를 형성하며, 단, 이 때 점선은 부재하는 것을 조건으로 하며, 좋기로는 R⁴는 H, 메틸 또는 시아노이고, 더욱 좋기로는 R⁴는 H이다; 및/또는

[0069] R^{3'} 및 R^{4'}는 독립적으로 H 또는 메틸이고, 좋기로는 R^{3'}는 H 또는 메틸이며 R^{4'}는 H, 더욱 좋기로는 R^{3'} 및 R^{4'}는 양자 모두 H이고; 및/또는

[0070] D는 CO이고 L²는 단일 결합이며; 및/또는

[0071] Ar¹은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 또는 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C₃-C₆ 알킬기이며, 이들 각각은 할로 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C₁-C₄ 알킬 좋기로는 메틸, C₁-C₄ 히드록시알킬, C₁-C₄ 할로알킬 좋기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 좋기로는 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, C₁-C₄ 알콕시 좋기로는 메톡시, C₁-C₄ 할로알콕시 좋기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, C₁-C₄ 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, C₁-C₄ 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, C₁-C₄ 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, C₁-C₄ 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되는 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합한 시클로알킬기와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 모이어티를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로알킬기에 융합되어 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 나타낼 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더욱 좋기로는 Ar¹은 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소펜틸기인데, 상기 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실 또는 시클로펜틸기 각각은 할로 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C₁-C₄ 알킬 좋기로는 메틸, C₁-C₄ 할로알킬 좋기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 아릴 좋기로는 페닐, 헤테로아릴, 히드록실, C₁-C₄ 알콕시 좋기로는 메톡시, C₁-C₄ 할로알콕시 좋기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, C₁-C₄ 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, C₁-C₄ 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, C₁-C₄ 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 더욱 좋기로는 Ar¹은 페닐, 시클로헥실, 이소부틸 또는 이소펜틸기인데, 상기 페닐 또는 시클로헥실기는 할로 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C₁-C₄ 알킬 좋기로는 메틸, C₁-C₄ 할로알킬 좋기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 아릴 좋기로는 페닐, 헤테로아릴 좋기로는 히드록실, C₁-C₄ 알콕시 좋기로는 메톡시, C₁-C₄ 할로알콕시 좋기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, C₁-C₄ 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬설포닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 더욱 좋기로는 Ar¹은 페닐 또는 이소부틸기인데, 상기 페닐기는 할로 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노 또는 C₁-C₄ 알킬 좋기로는 메틸,

알콕시 중기로는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환된다; 및/또는

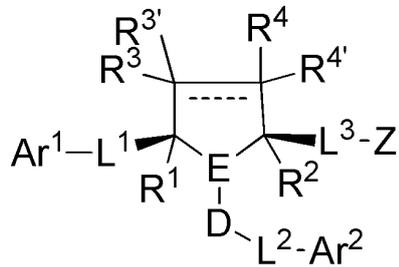
[0072] R^1 은 H 또는 메틸, 중기로는 R^1 은 H; 및/또는

[0073] R^2 는 H; 및/또는

[0074] Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기인데, 이들 각각은 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤족사졸-2-일, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합한 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 모이어티를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 나타낼 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 , 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 중기로는 페닐, 4-클로로페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 중기로는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬 중기로는 메톡시메틸, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 중기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 1개의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일알킬옥시 중기로는 카르바모일메틸옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐 중기로는 (피페리딘-1-일)설포닐, (모르폴린-4-일)설포닐, 아릴설포닐 중기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 중기로는 Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴 중기로는 피리딜, 피라지닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기인데, 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤족사졸-2-일, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택되는 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기들이 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 하나의 아릴 모이어티를 나타낼 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 중기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 중기로는 CF_3 , 시아노메틸, 알콕시 중기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬옥시, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더더욱 중기로는 Ar^2 는 아릴 중기로는 페닐, 헤테로아릴 중기로는 피리딜, 헤테로시클릴 중기로는 피페리디닐, C_2-C_6 알킬기 중기로는 이소

부틸인데, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 헤테로시클릴 종기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴, 헤테로아릴 종기로는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 벤족사졸-2-일, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 및 이소프로필옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 및 3,3-디페닐프로판-1-옥시 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리딜옥시메틸, 아릴카르보닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 시클로알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필페네틸옥시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

[0075] 한가지 구체예에서, 화학식 (I)의 바람직한 화합물은 다음 화학식 (Ib)를 갖는 화합물:



Ib

[0076] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이다:
 [0077]

[0078] 상기 식 중,

[0079] Ar¹은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 Ar¹은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 또는 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C₃-C₆ 알킬기이며, 이들 각각은 할로 종기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 히드록시알킬, C₁-C₄ 할로알킬 종기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 종기로는 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시 종기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, C₁-C₄ 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, C₁-C₄ 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, C₁-C₄ 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, C₁-C₄ 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설포모일, 알킬설포모일, 아릴설포모일, 헤테로아릴설포모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합된 시클로알킬과 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 모이어터를 형성하거나, 또는 아릴 또는 헤테로아릴기에 융합되어 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어터가 될 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설포모일, 알킬설포모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의

치환되며, 더욱 좋기로는 Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 좋기로는 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴기 좋기로는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소펜틸인데, 상기 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실 또는 시클로펜틸기 각각은 할로 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C_1-C_4 알킬 좋기로는 메틸, C_1-C_4 알콕시 좋기로는 메톡시, 아릴 좋기로는 페닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 더욱 좋기로는 Ar^1 은 아릴 좋기로는 페닐, 시클로헥실, 이소부틸 또는 이소펜틸인데, 상기 페닐기는 1종 이상의 할로기 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, 메틸, 페닐 또는 메톡시에 의해 임의 치환되며, 또는 더욱 좋기로는 Ar^1 은 페닐, 시클로헥실, 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-시아노페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 1,1'-바이페닐-2-일, 4-시아노페닐이고, 더더욱 좋기로는 Ar^1 은 이소부틸, 시클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이며, 더욱 좋기로는 Ar^1 은 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이다;

[0080] L^1 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 L^1 은 단일 결합이거나 또는 플루오로 또는 메틸로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환된 메틸렌이며, 더욱 좋기로는 L^1 은 실선 또는 점선의 썸머기로 표시된 단일 결합이거나, 더더욱 좋기로는 실선의 썸머기로 표시된 단일 결합인 것이 좋다;

[0081] R^1 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 R^1 은 H 또는 메틸이며, 더욱 좋기로는 R^1 은 H이다;

[0082] E는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 E는 N이고;

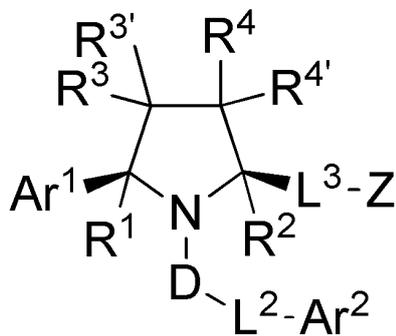
[0083] D는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 D는 CO이며;

[0084] L^2 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 L^2 는 단일 결합, 플루오로 또는 메틸로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환된 C_1-C_3 알킬렌이거나, 더욱 좋기로는 L^2 는 단일 결합이다;

[0085] Ar^2 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기인데, 이들 각각은 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 좋기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤족사졸-2-일, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 좋기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설포모일, 알킬설포모일, 아릴설포모일, 헤테로아릴설포모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 2개의 치환기가 이들이 결합한 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 모이어티를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기에 융합되어 1종 이상의 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 모이어티일 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 좋기로는 페닐, 4-클로로

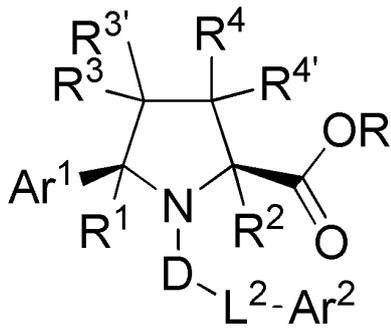
닐)티아졸-2-일 또는 벤족사졸-2-일 모이어티에 의해 치환된 N 및 4 위치에서 L^2 에 링크된 피페리디닐 고리이고, 상기 페닐 모이어티는 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 중기로는 메틸, 할로알킬 중기로는 CF_3 , 알콕시 중기로는 메톡시, 헥테로시클릴설폰닐 중기로는 (피페리딘-1-일)설폰닐, (모르폴린-4-일)설폰닐, 알크설폰모일 중기로는 메틸설폰닐아미노, 디에틸아미노설폰닐로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 추가로 치환되며, 더더욱 중기로는 Ar^2 은 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 중기로는 플루오로, 알킬 중기로는 메틸, 알콕시 중기로는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환된 4'-(2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-2'-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(2-메톡시에톡시)-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(메톡시메틸)-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로폭시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시클로프로필메틸옥시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2,6-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(나프탈렌-2-일)페닐, 5-(2-페닐)피리딘, 4-시클로헥실페닐, 4-벤질페닐, 4-(3-티에닐)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-(2-메톡시에톡시)-피리딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-6-일)페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, (4-벤질옥시)페닐, 4-페녹시페닐, (3-페네틸옥시)페닐, (4-페네틸옥시)페닐, (4-페녹시메틸)페닐이거나, 또는 Ar^2 는 4'-(2,4-디플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-플루오로-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,4-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,6-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로,2-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-에틸-1,1'-바이페닐), 4'-(4-프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(4-3차-부틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-히드록시카르바미도일-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4,5-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노메틸-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-4-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-2'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-(N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-4-(N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설폰닐-1,1'-바이페닐), 4'-(3-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-3-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4-(2-클로로-6-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-에톡시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-이소프로폭시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-4-일)-3-클로로페닐, 4-(2,6-디메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-클로로페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-클로로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)-3-플루오로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(3-메톡시-피리딘-4-일)페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-3-일)페닐, 3-메톡시-2-(2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(5-시아노-2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 1-(2-시아노-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-니트로-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일이다;

- [0086] R^2 는 H;
- [0087] L^3 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 L^3 는 단일 결합, 클로로, 플루오로, 알킬 종기로는 메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 또는 할로알킬로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환된 C_1-C_3 알킬렌이며, 종기로는 L^3 는 단일 결합이고, 더욱 종기로는 L^3 는 실선의 썸기로 표시된 단일 결합이다;
- [0088] Z 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 Z 는 COOR인데 여기서 R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 더욱 종기로는 Z 는 COOH이다;
- [0089] R^3 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^3 는 H, 시아노, 알킬, 종기로는 메틸, 아르알킬, 종기로는 벤질, 히드록시알킬, 종기로는 히드록시메틸, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 점선의 썸기 모양으로 표시된 결합에 의해 E 함유 고리에 링크된 아세틸, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐이고, 더욱 종기로는 R^3 는 H이다;
- [0090] $R^{3'}$ 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 $R^{3'}$ 는 H 또는 메틸이고, 더욱 종기로는 $R^{3'}$ 는 H이다;
- [0091] R^4 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^4 는 H, 시아노 또는 메틸이고, 더욱 종기로는 R^4 는 H이다;
- [0092] $R^{4'}$ 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 $R^{4'}$ 은 H 또는 메틸, 더욱 종기로는 $R^{4'}$ 은 H이다;
- [0093] 점선으로 표시된 결합은 존재 또는 부재하는 것이며, 종기로는 점선은 부재하는 것이 좋다.
- [0094] 특히 바람직한 화학식 Ib의 화합물은 화학식 Ib-1a의 화합물:



Ib-1a

- [0095]
- [0096] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서 Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , L^2 , L^3 , D 및 Z 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의한 바와 같다..
- [0097] 화학식 Ib-1a의 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1b의 화합물:



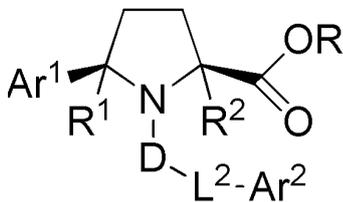
Ib-1b

[0098]

[0099] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서 Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, L^2 및 D 는 상기 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0100]

바람직한 화학식 Ib-1b의 화합물은 화학식 Ib-1c의 화합물:



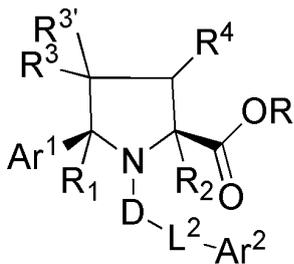
Ib-1c

[0101]

[0102] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서 Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , L^2 및 D 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고 R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0103]

화학식 Ib-1b의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1b'의 화합물:



Ib-1b'

[0104]

[0105] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 식 중,

[0106] R^2 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고 R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같다;

[0107] R^1 은 H;

[0108] D 는 C=O;

[0109] L^2 는 단일 결합;

[0110] Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C_3-C_6 알킬기 인데, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕

시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 중기로는 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴기 중기로는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소펜틸인데 상기 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실 또는 시클로펜틸기 각각은 할로 중기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C_1-C_4 알킬 중기로는 메틸, C_1-C_4 알콕시 중기로는 메톡시, 아릴 중기로는 페닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환된 것이고, 더더욱 중기로는 Ar^1 은 아릴 중기로는 페닐, 시클로헥실, 이소부틸 또는 이소펜틸이며, 상기 페닐기는 1종 이상의 할로기 중기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, 메틸, 페닐 또는 메톡시에 의해 임의 치환되고, 더더욱 중기로는 Ar^1 은 페닐, 시클로헥실, 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-시아노페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 1,1'-바이페닐-2-일, 4-시아노페닐이며, 더더욱 중기로는 Ar^1 은 이소부틸, 시클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이고, 더더욱 중기로는 Ar^1 은 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이다;

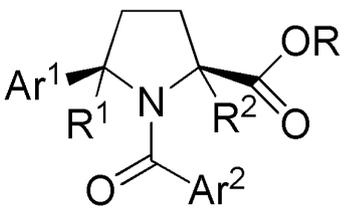
[0111]

Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기인데, 이들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤족사졸-2-일 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기에 융합되어 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티가 될 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬기에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며; 중기로는 Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴 중기로는 피리딜, 피라지닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기이고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 하나 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 하나의

아릴 모이어티가 될 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF₃, 시아노메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더더욱 종기로는 Ar²는 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 피리딜, 헤테로시클릴 종기로는 피페리디닐, C₂-C₆ 알킬기 종기로는 이소부틸인데, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 종기로는 메틸, 헤테로시클릴 종기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페닐옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리디닐옥시메틸, 아릴카르보닐 종기로는 페닐아세틸로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되고, 또는 2개의 치환기들은 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 시클로알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설폰닐 종기로는 메틸설폰닐, 알킬설폰닐아미노 종기로는 메틸설폰닐아미노, (N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노로부터 선택된 1종 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더더욱 종기로는 Ar²는 2개의 6원 아릴 모이어티로 이루어진 바이아릴, 종기로는 바이페닐이고, 더욱 종기로는 4' 위치에서 L²에 링크되고 2 위치에서 모노치환된 바이페닐이거나, 또는 Ar²는 하나의 6원 아릴 모이어티 및 하나의 6원 헤테로아릴 모이어티 또는 2개의 6원 헤테로아릴 모이어티로 이루어진 헤테로바이아릴이며, 상기 헤테로바이아릴은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티 상에서 L²에 링크된 것으로서, 종기로는 페닐피리딜, 피리미디닐페닐, 피리다지닐페닐, 피라지닐페닐이거나, 또는 Ar²는 아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 하나의 기에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인데, 상기 바이아릴, 헤테로바이아릴, 아릴 및 헤테로아릴기는 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설폰닐아미노 종기로는 메틸설폰닐아미노, (N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 Ar²는 페닐, 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일 또는 벤족사졸-2-일 모이어티에 의해 치환된 N 및 4 위치에서 L²에 링크된 피페리디닐 고리이고, 상기 페닐 모이어티는 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 CF₃, 알콕시 종기로는 메톡시, 헤테로시클릴설폰닐 종기로는 (피페리딘-1-일)설폰닐, (모르폴린-4-일)설폰닐, 알킬설폰닐 종기로는 메틸설폰닐아미노, 디에틸아미노설폰닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 추가로 치환되며, 더더욱 종기로는 Ar²는 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 알킬 종기로는 메틸, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환된 (4-페녹시메틸)페닐, 4'-(2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-2'-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(2-메톡시에톡시)-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(메톡시메틸)-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로폭시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시클로프로필메틸옥시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2,6-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(나프탈렌-2-일)페닐, 5-(2-페닐)피리딜, 4-시클로헥실페닐, 4-벤질페닐, 4-(3-티에닐)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-(2-메톡시에톡시)-피리딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-6-일)페닐, 4-

(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, (4-벤질옥시)페닐, 4-페녹시페닐, (3-페네틸옥시)페닐, (4-페네틸옥시)페닐 이거나, 또는 Ar^2 는 4'-(2,4-디플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-플루오로-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,4-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,6-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로,2-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-에틸-1,1'-바이페닐), 4'-(4-프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(4-3차-부틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-히드록시카르바미도일-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4,5-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노메틸-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-4-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-2'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-4-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설포닐-1,1'-바이페닐), 4'-(3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-3-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4-(2-클로로-6-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-에톡시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-이소프로폭시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-4-일)-3-클로로페닐, 4-(2,6-디메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-클로로페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-클로로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)-3-플루오로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(3-메톡시-피리딘-4-일)페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-3-일)페닐, 3-메톡시-2-(2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(5-시아노-2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 1-(2-시아노-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-니트로-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일이다;

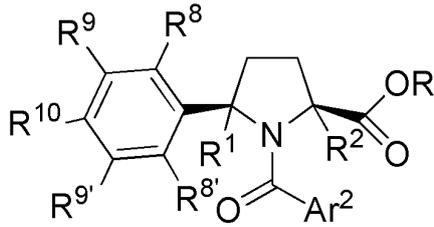
- [0112] R^3 는 H, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 아르알킬, 알콕시알킬, 아세틸, 아릴설포닐;
- [0113] R^3 '는 H 또는 C_1-C_4 알킬;
- [0114] R^4 는 H, 시아노, C_1-C_4 알킬이다
- [0115] 화학식 Ib-1c 또는 Ib-1b'의 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1d의 화합물:



Ib-1d

- [0116]
- [0117] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서 Ar^1 , Ar^2 , R^1 및 R^2 는 화학식 Ib-1c의 바람직한 화합물의 경우 화학식 Ib와 관련하여 정의된 바와 같거나, 또는 화학식 Ib-1b'의 바람직한 화합물의 경우 Ib-1b'와 관련하여 정의된 바와 같으며 R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0118] 화학식 Ib-1d의 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1e의 화합물:



Ib-1e

[0119]

[0120]

[0121]

[0122]

[0123]

및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

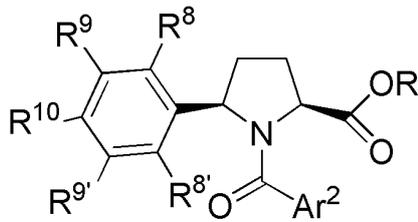
Ar^2 , R^1 및 R^2 는 화학식 Ib 또는 Ib-1b'와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 독립적으로 H, 할로 좋기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬 좋기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 좋기로는 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 할로알콕시 좋기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 헤테로시클릴옥시, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 함께 이들이 결합된 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하는데, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 좋기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H, 할로 좋기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 할로알킬 좋기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 아릴 좋기로는 페닐, 헤테로아릴, 히드록실, 할로알콕시 좋기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하는데, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더욱 좋기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H, 할로 좋기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 시아노, C_1 - C_4 알킬 좋기로는 메틸, 아

릴 종기로는 페닐, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 선택되며, 더더욱 종기로는 $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 알킬 종기로는 메틸로부터 선택되고, 더더욱 종기로는 R^8 는 Br, Cl 또는 F이고, 종기로는 Cl이며 $R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H 또는 F이거나, 또는 R^9 는 Cl 또는 F이며 $R^8, R^{8'}, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^9 및 $R^{9'}$ 는 F이고 $R^8, R^{8'}$ 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^{10} 는 Cl 또는 F이고 $R^8, R^{8'}, R^9$ 및 $R^{9'}$ 는 H이며, 더더욱 종기로는 R^8 는 Br, Cl 또는 F이고 $R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^8 및 R^{10} 는 F이고 $R^{8'}, R^9$ 및 $R^{9'}$ 는 H이다.

[0124] 화학식 Ib-1e의 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1f의 화합물:



Ib-1f

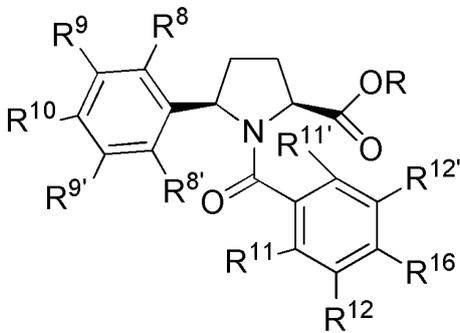
[0125] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0127] Ar^2 는 화학식 Ib 또는 Ib-1b'와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0128] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0129] $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

[0130] 화학식 Ib-1f의 바람직한 화합물들은 화학식 Ib-1g의 화합물:



Ib-1g

[0133] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0134] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

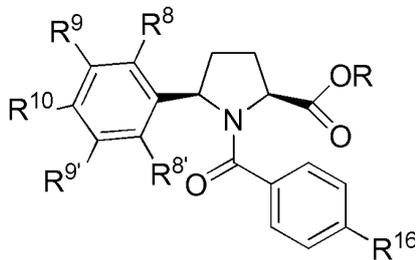
[0135] $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0136] $R^{11}, R^{11'}, R^{12}, R^{12'}$ 및 R^{16} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노알킬알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시

클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합된 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 트리플루오로메톡시, 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치환기에 의해 임의 치환되며, 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께 이들이 결합된 페닐기에 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하거나, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 알콕시알킬, 아릴옥시

알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택되거나, 또는 R¹¹ 및 R¹², 또는 R¹² 및 R¹⁶, 또는 R¹⁶ 및 R^{12'}, 또는 R^{12'} 및 R^{11'} 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R¹¹ 및 R¹², 또는 R¹² 및 R¹⁶, 또는 R¹⁶ 및 R^{12'}, 또는 R^{12'} 및 R^{11'} 중 하나 이상은 함께 이들이 결합된 페닐기에 융합된 아릴, 또는 헤테로아릴 모이머티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미도일, 알킬설폰일, 알킬설폰닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더더욱 종기로는 R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} 및 R¹⁶은 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸, 할로알킬 종기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬 종기로는 시클로헥실, 헤테로시클릴 종기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 티오펜, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아르알킬 종기로는 벤질, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리딜옥시메틸로부터 선택되거나, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하는데, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 트리플루오로메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설폰일 종기로는 메틸설폰일, 알킬설폰닐아미노 종기로는 메틸설폰닐아미노, (N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

[0137] 화학식 Ib-1g의 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1g1의 화합물:



[0138]

[0139]

Ib-1g1

[0140] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

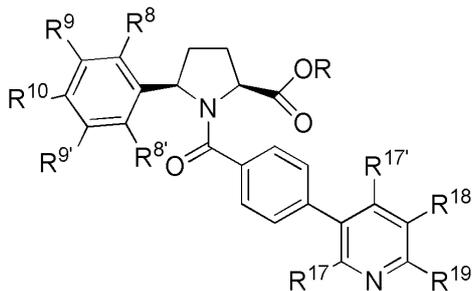
[0141] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0142] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 화학식 Ib-1e과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0143] R¹⁶은 화학식 Ib-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같은데, 종기로는 R¹⁶은 할로 종기로는 클로로, 알킬 종기로는 메틸 또는 이소부틸, 시클로알킬 종기로는 시클로헥실, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 피리디닐, 티오펜-3-일, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아르알킬 종기로는 벤질, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시 더욱 종기로는 이소프로필옥시, 할로알콕시, 종기로는 OCF₃, OCHF₂, 더욱 종기로는 OCF₃, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 페네틸옥시 또는 벤질옥시, 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리딜옥시메틸, 아릴카르보닐 종기로는 페닐카르보닐로부터 선택되고, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 시아노메틸, 시클로알킬, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 히드록실, 알콕시 종기로는 메톡

시, 에톡시, 이소프로폭시, 할로알콕시 중기로는 트리플루오로메톡시, 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 아릴옥시 중기로는 페녹시, 시클로알킬알킬옥시 중기로는 시클로프로필메틸옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시 중기로는 벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 알콕시알킬 중기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 중기로는 2-메톡시에톡시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 중기로는 아세틸아미노, 카르바모일, 카르바모일메틸옥시, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐아미노 중기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의 임의 치환되며, 더욱 중기로는 R¹⁶은 알킬 중기로는 이소부틸로부터 선택되거나, 또는 R¹⁶은 알콕시 중기로는 이소프로필옥시, 또는 R¹⁶은 헤테로시클릴 중기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일이거나, 또는 R¹⁶은 아릴 중기로는 페닐, 중기로는 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 중기로는 플루오로, 시아노, 알킬 중기로는 메틸, 알콕시 중기로는 메톡시, 알콕시알킬 중기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 중기로는 2-메톡시에톡시로부터 선택된 하나의 기에 의해 위치 2에서 모노치환된 페닐이거나, 또는 R¹⁶은 2,4-디플루오로페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 4-플루오로-2-메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2-메톡시-4-메틸설포닐아미노페닐, 4-아세틸아미노-2-메톡시페닐, 4-아미노-2-메톡시페닐, 5-시아노-2,3-디메톡시페닐, 2-시아노-4,5-디메톡시페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐, 2-시아노-4-메톡시페닐, 3-메틸설포닐아미노페닐, 4-메틸설포닐아미노페닐, 2-클로로-5-시아노페닐, 2-시아노-4-트리플루오로메틸페닐, 2-메틸-3-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노페닐, 2-메톡시-4-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노페닐, 4-메틸설포닐페닐, 3-메틸설포닐아미노페닐, 4-메틸설포닐아미노페닐, 3-아미노-2-메틸, 5-시아노-2-메틸페닐, 5-시아노-2-메톡시페닐, 2-메틸-3-메틸설포닐아미노, 3-시아노-2-메톡시페닐이거나, 또는 R¹⁶은 아르알킬 중기로는 벤질이거나, 또는 R¹⁶은 헤테로아릴 중기로는 4,6-디메톡시피리미딘-2-일, 2-메톡시피리미딘-3-일, 2,4-디메톡시피리미딘-5-일, 2-메톡시피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2-(2-메톡시에톡시)-피리딘-3-일, 2-메톡시피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시피리미딘-6-일, 중기로는 2-메톡시피리미딘-3-일, (2,4-디메톡시)피리미딘-5-일, 2-메톡시피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 더욱 중기로는 (2,4-디메톡시)피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2-클로로-6-메톡시피리미딘-5-일, 2-메톡시-6-메틸피리딘-5-일, 2,6-디메틸피리딘-5-일, 2,6-디메톡시피리미딘-5-일, 4-메톡시피리딘-3-일, 2-메톡시피리딘-5-일, 2,4-디메톡시피리딘-5-일, 2,6-디메톡시피리다진-5-일, 2,6-디메톡시피리딘-5-일, 5-메톡시피리딘-3-일, 4,6-디메톡시피리미딘-5-일, 3-메톡시피리딘-4-일, 4-메톡시피리딘-3-일, 또는 R¹⁶은, 아릴알킬옥시 중기로는 페네틸옥시, 벤질옥시, 2-플루오로벤질옥시, 더욱 중기로는 2-플루오로벤질옥시이거나, 또는 R¹⁶은 아릴옥시알킬 중기로는 페녹시메틸이다.

[0144] 화학식 Ib-1g1의 바람직한 화합물은 다음 화학식 Ib-1g1a의 화합물:



Ib-1g1a

[0145]

및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0146]

R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0147]

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

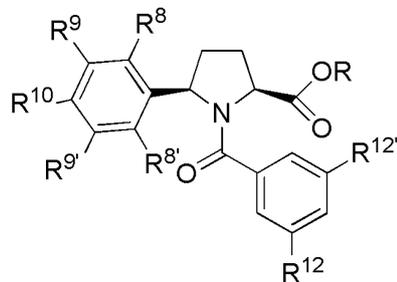
[0148]

R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹은 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로 및 플루오로 더욱 중기로는 플루오로, 시아노, 알킬 중기로는 메틸, 할로알킬 중기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 중기로는 메톡시, 에톡시, 이소프

[0149]

로필옥시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 OCHF_2 , 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로알콕시알킬, 알킬아미노, 알킬설포닐 중기로는 메틸설포닐, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 중기로는 R^{17} , $\text{R}^{17'}$, $\text{R}^{18'}$ 및 R^{19} 는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로 및 플루오로 더욱 중기로는 플루오로, 시아노, 알킬 중기로는 메틸, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시 중기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 OCHF_2 , 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬아미노, 알킬설포닐 중기로는 메틸설포닐, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되고, 더욱 중기로는 R^{17} , $\text{R}^{17'}$, $\text{R}^{18'}$ 및 R^{19} 는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로 및 플루오로 더욱 중기로는 클로로, 시아노, 알킬 중기로는 메틸, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 알콕시 중기로는 메톡시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 OCHF_2 , 알콕시알콕시 중기로는 (2-메톡시)에톡시, 알킬아미노 중기로는 디메틸아미노로부터 선택되며, 더욱 중기로는 $\text{R}^{17'}$, $\text{R}^{18'}$ 및 R^{19} 는 H이고 R^{17} 은 메톡시, (2-메톡시)에톡시이거나 또는 R^{17} , $\text{R}^{18'}$ 및 R^{19} 은 H이고 $\text{R}^{17'}$ 은 메톡시이거나, 또는 R^{17} , $\text{R}^{17'}$ 및 $\text{R}^{18'}$ 는 H이고 R^{19} 는 클로로, 메틸, 메톡시, 디메틸아미노이거나, 또는 $\text{R}^{17'}$ 및 $\text{R}^{18'}$ 는 H이고: a) R^{17} 및 R^{19} 양자는 모두 메틸 또는 메톡시이거나, 또는 b) R^{17} 은 메틸이고 R^{19} 은 메톡시이거나, 또는 R^{17} , $\text{R}^{17'}$ 및 R^{19} 는 H이고 $\text{R}^{18'}$ 는 메톡시이며 더더욱 중기로는 $\text{R}^{17'}$, $\text{R}^{18'}$ 및 R^{19} 는 H이고 R^{17} 은 메톡시, 또는 $\text{R}^{17'}$ 및 $\text{R}^{18'}$ 는 H이며: a) R^{17} 및 R^{19} 양자는 모두 메틸 또는 메톡시이거나, 또는 b) R^{17} 은 메틸이고 R^{19} 는 메톡시이며, 또는 R^{17} , $\text{R}^{17'}$ 및 R^{19} 는 H이고 $\text{R}^{18'}$ 는 메톡시이다

[0150] 화학식 Ib-1g의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1g2의 화합물;



[0151]

[0152] Ib-1g2

[0153] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

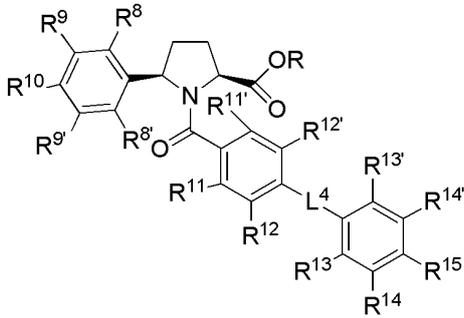
[0154] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0155] R^8 , $\text{R}^{8'}$, R^9 , $\text{R}^{9'}$ 및 R^{10} 는 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0156] R^{12} 및 $\text{R}^{12'}$ 는 화학식 Ib-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같은데, 중기로는 R^{12} 및 $\text{R}^{12'}$ 는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬 중기로는 에틸, 이소프로필, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 아릴 중기로는 페닐, 히드록실, 알콕시 중기로는 메톡시 또는 에톡시, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 OCHF_2 , 알콕시알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시 중기로는 페네틸옥시 또는 벤질옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬로부터 선택되고, 상기 치환기들 각각은 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 알콕시, 알킬, 시클로알킬, 알킬설포닐 중기로는 메틸설포닐로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 중기로는 R^{12} 는 H이거나 또는 알콕시 중기로는 메톡시 또는 에톡시, 더욱 중기로는 메톡시이고 $\text{R}^{12'}$ 는 할로 중기로는 클로로, 알콕시 중기로는 메톡시 또는 에톡시, 더욱 중기로는 메톡시, 아릴알킬옥시 중기로는 페네틸옥시, 벤질

옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시이며, 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 알콕시, 알킬, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐에 의해 임의 치환되고, 더더욱 종기로는 R^{12} 는 메톡시이고 $R^{12'}$ 는 메톡시, 클로로, 벤질옥시, (4-클로로벤질)옥시, (4-메틸설포닐벤질)옥시이다.

[0157] 화학식 Ib-1g의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1h의 화합물:



Ib-1h

[0158]

[0159] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0160]

R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0161]

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 화학식 Ib-1e과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0162]

L^4 은 단일 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-O-C_1-C_3$ -알킬렌 또는 플루오로 또는 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의 치환된 $-C_1-C_3$ -알킬렌- $O-$ 이며, 종기로는 L^4 은 단일 결합, $-O-$, $-O-C_1-C_2$ -알킬렌, 플루오로 또는 메틸로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의 치환된 $-C_1$ -알킬렌- $O-$ 이고, 더욱 종기로는 L^4 은 단일 결합, $-OCH_2-$, $-O(CH_2)_2-$ 또는 $-CH_2O-$ 이다.;

[0163]

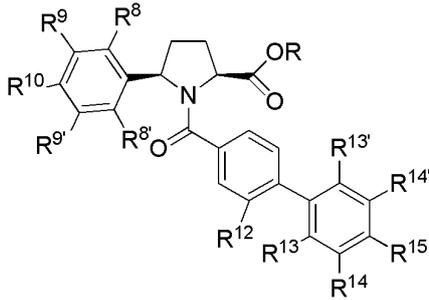
R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} 및 $R^{12'}$ 은 화학식 Ib-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^{11} 및 $R^{11'}$ 는 H이고 R^{12} 및 $R^{12'}$ 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 이소프로필, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 히드록실, 알콕시 종기로는 메톡시 또는 에톡시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시로부터 선택되고, 더욱 종기로는 R^{11} 및 $R^{11'}$ 는 H, R^{12} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 알콕시 종기로는 메톡시 또는 에톡시, 더욱 종기로는 메톡시이며 $R^{12'}$ 는 할로 종기로는 클로로, 알콕시 종기로는 메톡시 또는 에톡시, 더욱 종기로는 메톡시, 또는 R^{11} , $R^{11'}$ 및 $R^{12'}$ 는 H 및 R^{12} 는 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3 , 메톡시이고, 더더욱 종기로는 R^{11} 및 $R^{11'}$ 는 H, R^{12} 는 H 또는 메톡시이고 $R^{12'}$ 은 메톡시, 클로로이거나, 또는 R^{11} , $R^{11'}$ 및 $R^{12'}$ 는 H이고 R^{12} 는 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3 , 메톡시이다;

[0164]

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 , $OCHF_2$, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설페모일, 알킬설페모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되고, 종기로는 R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 독립적으로 H,

할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 할로알콕시 종기로는 OCF₃, OCHF₂, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되며, 더욱 종기로는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 -CF₃ 또는 CHF₂, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 할로알콕시 종기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 독립적으로 선택되고, 더더욱 종기로는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 -CF₃ 또는 -CHF₂, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택되며, 더더욱 종기로는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H이고 R¹⁵는 H, 클로로, 메틸 또는 메톡시, 메틸설포닐, 메틸설포닐아미노, 종기로는 H, 메틸설포닐, 메틸설포닐아미노이거나, 또는 R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H이고 R¹³은 메톡시 또는 클로로이며, 종기로는 클로로, 또는 R¹³, R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H이고 R¹⁴는 메틸설포닐아미노이거나, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 이고, R¹³ 및 R¹⁵는 a) 양자 모두 F, 또는 b) R¹³는 F이고 R¹⁵은 메톡시, 또는 c) R¹³은 메톡시이고 R¹⁵는 F이거나, 또는 d) R¹³은 메톡시 및 R¹⁵은 아세틸아미노, 또는 e) R¹³은 메톡시 및 R¹⁵는 아미노, 또는 f) R¹³은 시아노이며 R¹⁵은 메톡시이거나, 또는 g) R¹³은 클로로이고 R¹⁵은 시아노이거나, 또는 h) R¹³은 시아노이고 R¹⁵는 트리플루오로메틸이거나, 또는 i) R¹³은 메톡시이고 R¹⁵은 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노이거나, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H이고 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³은 메틸이고 R¹⁴는 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³은 메톡시이고 R¹⁴는 시아노, 또는 d) R¹³는 메틸이고 R¹⁴는 아미노, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 R¹⁴ 및 R¹⁵는 양자 모두 메톡시, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵는 H이고 R¹³ 및 R^{14'}는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹⁴은 메톡시이고 R^{14'}는 시아노, 또는 c) R¹⁴ 메틸 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R¹⁵는 H이고 R¹⁴ 및 R^{14'}는 양자 모두 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 메톡시 및 R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 메톡시이고 R¹³ 및 R^{14'}는 H이며 R¹³는 시아노, 또는 R¹³ 및 R^{13'}는 H이고 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시이다.

[0165] 화학식 Ib-1h의 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1h1의 화합물:



Ib-1h1

[0166]

및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0167]

[0168] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0169]

[0170] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0171]

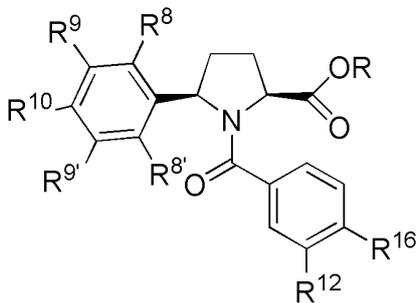
R¹²는 화학식 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R¹²는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF₃, 니트로, 시아노, 메톡시 또는 시클로프로필메틸옥시;

[0171]

R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 화학식 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³는 클로로, 시아노, 히드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 이소부틸옥시, OCF₃, 시클로프로필메틸옥시, 페녹시, 시클로프로필메틸옥시, 벤질옥시, (4-플루오로벤질)옥시, 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시, 카르바모일메틸옥시, 또는 R¹³, R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹⁴는 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹⁵는 클로로, 메틸설포닐아미노, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹³ 및 R¹⁵는 a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시로부터 선택되거나, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R¹³는 F 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 d) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 F, 또는 e) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아세틸아미노, 또는 f) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아미노, 또는 g) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 h) R¹³는 클로로 및 R¹⁵는 시아노, 또는 i) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 트리플루오로메틸, 또는 j) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{13'}는 양자 모두 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R¹⁵는 H 이고 R¹⁴ 및 R^{14'}는 양자 모두 플루오로, 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 a) R¹⁴는 R¹⁵와 함께 이들이 결합된 페닐 고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하고, 또는 b) R¹⁴ 및 R¹⁵ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³는 메톡시 및 R¹⁴는 시아노, 또는 d) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{14'}는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메톡시 및 R^{14'}는 시아노, 또는 c) R¹³는 메틸 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 메톡시 및 R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 메톡시 및 R¹³ 및 R^{14'}는 H 및 R^{13'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R^{13'}는 H 및 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 더욱 종기로는 R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³는 클로로, 시아노, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 시클로프로필메틸옥시, 또는 R¹³, R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹⁴는 클로로, 또는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹⁵는 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹³ 및 R¹⁵는 a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시로부터 선택되거나 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R¹³는 F 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 d) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 F, 또는 e) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아세틸아미노, 또는 f) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아미노, 또는 g) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 메

특시, 또는 *h*) R^{13} 는 클로로 및 R^{15} 는 시아노, 또는 *i*) R^{13} 는 시아노 및 R^{15} 는 트리플루오로메틸, 또는 *j*) R^{13} 는 메톡시 및 R^{15} 는 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H 및 R^{13} 및 $R^{13'}$ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13} , $R^{13'}$ 및 $R^{14'}$ 는 H 및 *a*) R^{14} 는 R^{15} 와 함께 이들이 결합한 페닐 고리에 융합된 페닐 모이더티를 형성하고, 또는 *b*) R^{14} 및 R^{15} 양자 모두는 메톡시, 또는 $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H 및 R^{13} 및 R^{14} 는 *a*) 양자 모두 메톡시, 또는 *b*) R^{13} 는 메틸 및 R^{14} 는 메틸설포닐아미노, 또는 *c*) R^{13} 는 메톡시 및 R^{14} 는 시아노, 또는 *d*) R^{13} 는 메틸 및 R^{14} 는 아미노, 또는 $R^{13'}$, R^{14} 및 R^{15} 는 H 및 R^{13} 및 $R^{14'}$ 는 *a*) 양자 모두 메톡시, 또는 *b*) R^{13} 는 메톡시 및 $R^{14'}$ 는 시아노, 또는 *c*) R^{13} 는 메틸 및 $R^{14'}$ 는 시아노, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 H 및 $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 메톡시, 또는 R^{14} 및 R^{15} 는 H 및 R^{13} , $R^{13'}$ 및 $R^{14'}$ 는 메톡시, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 메톡시 및 $R^{13'}$ 및 R^{15} 는 H 및 $R^{14'}$ 는 시아노, 또는 R^{14} 및 R^{15} 는 메톡시 및 R^{13} 및 $R^{14'}$ 는 H 및 $R^{13'}$ 는 시아노, 또는 R^{13} 및 $R^{13'}$ 는 H 및 R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 메톡시이다.

[0172] 화학식 Ib-1g의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1h' :



Ib-1h'

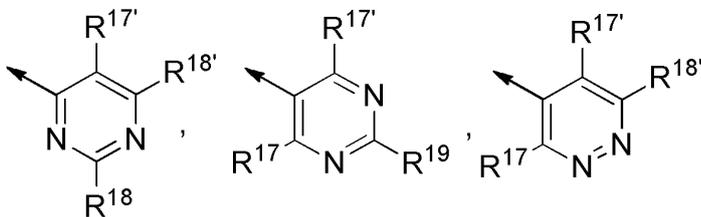
[0173] 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이고, 여기서

[0175] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고:

[0176] R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며

[0177] R^{12} 는 화학식 Ib-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^{12} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3 , 또는 메톡시이고 더욱 종기로는 R^{12} 는 H 또는 메톡시이며;

[0178] R^{16} 은 다음으로 이루어진 헤테로아릴 모이더티:



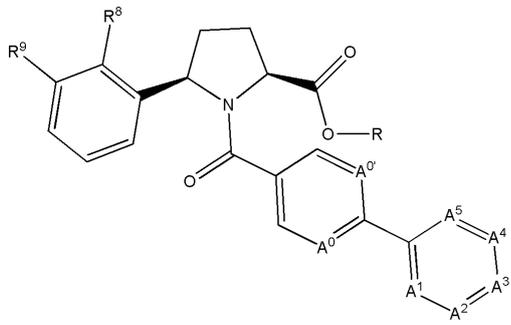
[0179] 인데, 여기서 상기 화살표는 페닐 고리에 대한 결합점을 가리킨다:

[0181] R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} , $R^{18'}$ 및 R^{19} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 , $OCHF_2$, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르

보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 중기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 설페모일, 알킬설페모일, 알킬설포닐아미노 중기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되고, 중기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 중기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 중기로는 CF₃, 알콕시 중기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 중기로는 OCF₃, OCHF₂, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬 중기로는 메톡시메틸, 아르알킬옥시 중기로는 벤질옥시, 아미노, 알킬 카르보닐아미노, 카르바모일, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 중기로는 메틸설포닐, 알킬 설포닐아미노 중기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택되며, 더욱 중기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로, 알콕시 중기로는 메톡시로부터 선택되고, 더더욱 중기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로, 알콕시 중기로는 메톡시로부터 선택된다;

[0182] 화학식 Ib-1h'의 바람직한 화합물은, R¹⁶이 2-2-메톡시피리미딘-4-일, 2,4-디벤질옥시피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시피리미딘-5-일, 3,6-디메톡시피리다진-5-일, 2-메톡시피리미딘-5-일, 2-메톡시피리미딘-3-일로부터 선택되는 화합물들이다.

[0183] 화학식 Ib-1g의 또 다른 화합물은 화학식 Ib-1h''의 화합물:



Ib-1h''

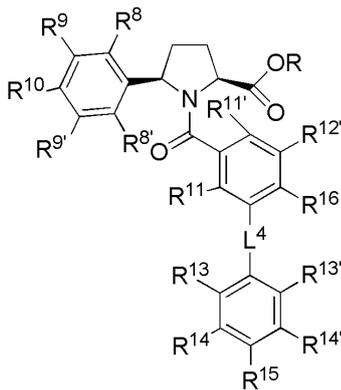
- [0184]
- [0185] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서
- [0186] R⁸은 F 또는 Cl이고 R⁹는 H이며, 또는 R⁸ 및 R⁹ 양자 모두는 F이고;
- [0187] R는 H, 메틸, 에틸 또는 3차-부틸이고;

[0188] A^0 , $A^{0'}$, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 하기의 조합 1 내지 24로부터 선택되는 것이다:

Combination no	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OC H ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OC H ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

[0189]

[0190] 화학식 Ib-1g의 또 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1i의 화합물:



Ib-1i

[0191]

[0192] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

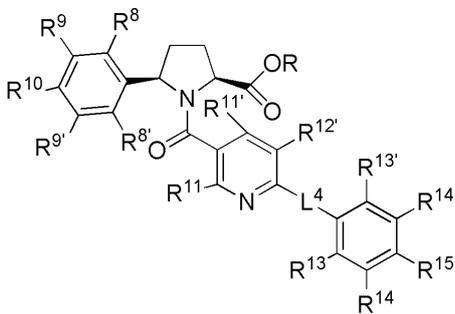
[0193] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0194] R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 화학식 Ib-1f와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0195] L^4 , R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0196] R^{16} 은 화학식 Ib-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^{16} 은 H, 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{16} 은 $R^{12'}$ 과 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 알콕시, 알킬, 알킬설폰닐로부터 선택되는 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더욱 종기로는 R^{16} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 할로알콕시알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{16} 은 $R^{12'}$ 와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 알콕시, 알킬, 시클로알킬, 알킬설폰닐로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

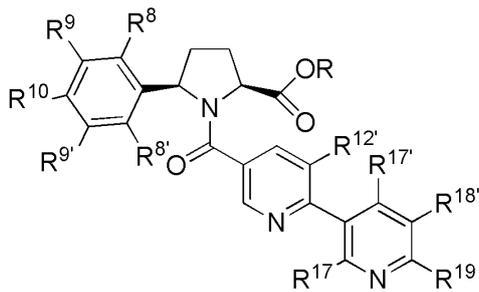
[0197] 화학식 Ib-1f의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1j의 화합물:



Ib-1j

- [0198] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서
- [0199] R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;
- [0200] R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;
- [0201] $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 은 화학식 Ib-1f와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;
- [0202] L^4 는 화학식 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 L^4 는 단일 결합이고;
- [0203] R^{11} 및 $R^{11'}$ 는 화학식 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^{11} 및 $R^{11'}$ 는 H이며;
- [0204] $R^{12'}$ 는 화학식 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 $R^{12'}$ 는 H 또는 메톡시이고, 더욱 종기로는 $R^{12'}$ 는 H이며;
- [0205] $R^{13}, R^{13'}, R^{14}, R^{14'}$ 및 R^{15} 는 화학식 Ib-1h와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 $R^{13'}, R^{14}, R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H이고 R^{13} 는 클로로, 플루오로, 메톡시이거나, 또는 $R^{13}, R^{13'}, R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H이고 R^{14} 는 메톡시이며, 또는 R^{13}, R^{14} 및 R^{15} 는 H이고 a) R^{13} 및 $R^{14'}$ 양자는 모두 클로로이거나 또는 b) R^{13} 는 메톡시이고 $R^{14'}$ 는 시아노이거나, 또는 $R^{13'}, R^{14}$ 및 $R^{14'}$ 는 H이고 R^{13} 및 R^{15} 양자는 모두 메톡시이며, 더욱 종기로는 $R^{13'}, R^{14}, R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H이고 R^{13} 는 클로로이거나, 또는 $R^{13'}, R^{14}$ 및 R^{15} 는 H이고 R^{13} 및 $R^{14'}$ 양자는 클로로이다.

[0206] 화학식 Ib-1f의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1k의 화합물:



Ib-1k

[0207]

[0208] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

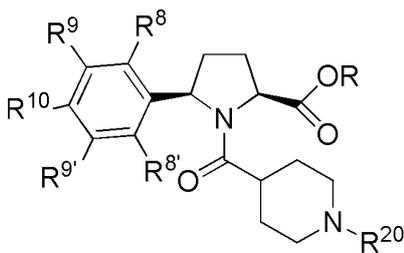
[0209] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0210] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰ 화학식 Ib-1e와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0211] R^{12'}는 H, 플루오로, 클로로, CF₃, 메틸 또는 메톡시이고, 종기로는 R^{12'}는 H 또는 메톡시, 더욱 종기로는 R^{12'}는 메톡시;

[0212] R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메티, 알콕시 종기로는 메톡시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택되고, 종기로는 R^{17'} 및 R^{18'}는 H이고 R¹⁷ 및 R¹⁹ 양자 모두는 메톡시이다.

[0213] 화학식 Ib-1f의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-1l의 화합물:



Ib-1l

[0214]

[0215] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

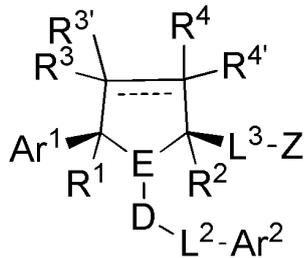
[0216] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0217] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 화학식 Ib-1e과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0218] R²⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이고 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 알킬, 할로알킬, 시아노, 니트로, 하나의 클로로에 의해 임의 치환된 페닐, 알콕시, 헤테로시클릴설포닐, 알킬설포모일 또는 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기(들)에 의해 임의 치환되고, 종기로는 R²⁰은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 CF₃, 시아노, 니트로, 알콕시 종기로는 메톡시, 헤테로시클릴설포닐 종기로는 (피페리딘-1-일)설포닐, (모르폴린-4-일)설포닐, 알킬설포모일 종기로는 디에틸아미노설포닐, 알킬설포닐아미노

중기로는 메틸설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기(들)에 의해 임의 치환된 페닐이거나, 또는 R^{20} 는 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일이거나, 또는 R^{20} 는 벤족사졸-2-일, 더욱 중기로는 R^{20} 은 2-메톡시페닐, 2-시아노-4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-니트로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-니트로-4-(피페리딘-1-일)설포닐 페닐, 4-(모르폴린-4-일)설포닐페닐, 2-니트로-4- 디에틸아미노설포닐 페닐, 2-니트로-4-톨릴, 2-시아노-4-니트로페닐, 4-니트로페닐, 2-플루오로-4-니트로페닐, 3-메톡시-4-니트로페닐, 5-클로로-2-니트로페닐, 2-시아노-4-메틸설포닐아미노페닐, 2-시아노-4-메톡시페닐, 2-메틸설포닐아미노-4-트리플루오로메틸페닐, 2-니트로페닐, 4-시아노페닐, 2-메톡시-4-트리플루오로메틸페닐, 또는 R^{20} 은 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일, 또는 R^{20} 은 벤족사졸-2-일, 더더욱 중기로는 R^{20} 은 2-시아노-4-트리플루오로메틸페닐, 2-니트로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-메톡시-4-트리플루오로메틸페닐이다.

[0219] 화학식 Ib의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-2의 화합물:



Ib-2

[0220]

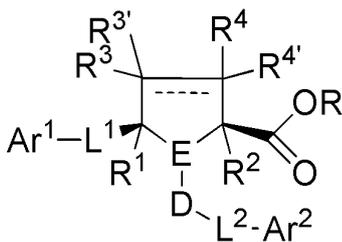
[0221] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0222] Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, L^2 , L^3 , D , E 및 Z 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0223] 점선으로 표시된 결합은 부재 또는 존재한다.

[0224] 화학식 Ib-2의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재한다.

[0225] 화학식 Ib의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-3의 화합물:



Ib-3

[0226]

[0227] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

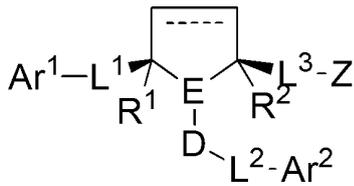
[0228] Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, L^1 , L^2 , D 및 E 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0229] R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며; 및

[0230] 점선으로 표시된 결합은 부재 또는 존재한다,

[0231] 화학식 Ib-3의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재하는 것이다.

[0232] 화학식 Ib의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-4의 화합물:



Ib-4

[0233]

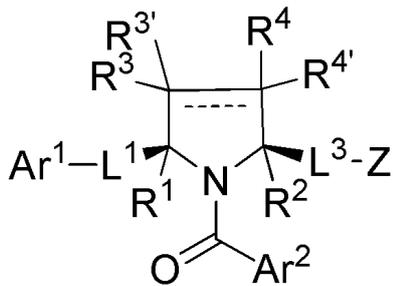
[0234] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물로서, 여기서

[0235] Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , L^3 , D , E 및 Z 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고; 및

[0236] 점선으로 표시된 결합은 부재하거나 존재한다.

[0237] 화학식 Ib-4의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재한다.

[0238] 화학식 Ib의 또 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ib-5의 화합물:



Ib-5

[0239]

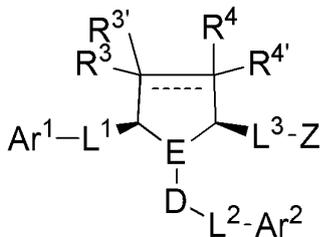
[0240] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0241] Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$ 및 Z 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의한 바와 같고; 및

[0242] 점선으로 표시된 결합은 부재하거나 존재한다.

[0243] 화학식 Ib-5의 바람직한 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재한다.

[0244] 화학식 Ib의 바람직한 다른 화합물은 화학식 Ib-6의 화합물:



Ib-6

[0245]

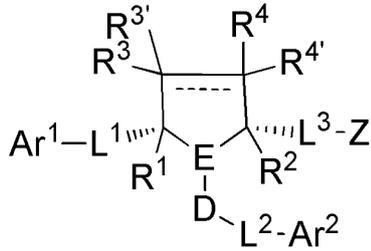
[0246] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0247] Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, D , E 및 Z 는 화학식 Ib와 관련하여 상기 정의된 바와 같고; 및

[0248] 점선으로 표시된 결합은 부재하거나 존재한다.

[0249] 화학식 Ib-6의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재한다.

[0250] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 바람직한 화합물은 화학식 Ic의 화합물:



Ic

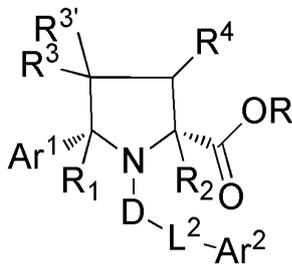
[0251] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0253] Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, D , E 및 Z 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고; 및

[0254] 점선으로 표시된 결합은 부재하거나 존재한다.

[0255] 화학식 Ic의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재한다.

[0256] 화학식 Ic의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ic-1b'의 화합물:



Ic-1b'

[0257] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0259] R^2 는 화학식 Ic와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, R 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0260] R^1 은 H;

[0261] D 는 C=O;

[0262] L^2 는 단일 결합;

[0263] Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C_3 - C_6 알킬기인데, 이들은 각각 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설펜아미노, 알킬설펜아미노, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되는 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하

며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 종기로는 Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 종기로는 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴기 종기로는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소펜틸이며 상기 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실 또는 시클로펜틸기 각각은 할로 종기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C_1-C_4 알킬 종기로는 메틸, C_1-C_4 알콕시 종기로는 메톡시, 아릴 종기로는 페닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되고, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 아릴 종기로는 페닐, 시클로헥실, 이소부틸 또는 이소펜틸이고, 상기페닐기는 1종 이상의 할로기 종기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, 메틸, 페닐 또는 메톡시에 의해 임의 치환되며, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 페닐, 시클로헥실, 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-시아노페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 1,1'-바이페닐-2-일, 4-시아노페닐이고, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 이소부틸, 시클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이며, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이다;

[0264] Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기인데, 이들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤젠사중-2-일 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 옥소로부터 선택되는 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기에 융합되어 1종 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티가 될 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬기에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며; 종기로는 Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴 종기로는 피리딜, 피라지닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기이고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 하나의 아릴 모이어티가 될 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 , 시아노메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬에 의

해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미도일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더더욱 좋기로는 Ar^2 는 아릴 좋기로는 페닐, 헤테로아릴 좋기로는 피리딜, 헤테로시클릴 좋기로는 피페리디닐, C_2-C_6 알킬기 좋기로는 이소부틸인데, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 좋기로는 메틸, 헤테로시클릴 좋기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 좋기로는 페닐, 헤테로아릴 좋기로는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 알콕시 좋기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 좋기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 좋기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 좋기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 좋기로는 피리디닐옥시메틸, 아릴카르보닐 좋기로는 페닐아세틸로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되고, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 좋기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 좋기로는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 좋기로는 메틸, 시클로알킬, 알콕시 좋기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시 좋기로는 시클로프로필메틸옥시, 알콕시알킬 좋기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 좋기로는 2-메톡시에톡시, 아릴옥시 좋기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 좋기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 좋기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 좋기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 좋기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더더욱 좋기로는 Ar^2 은 2개의 6원 아릴 모이어티로 이루어진 바이아릴이며, 좋기로는 바이페닐이고, 더욱 좋기로는 4' 위치에서 L^2 에 링크되고 2 위치에서 모노치환된 바이페닐이거나 또는 Ar^2 는 1개의 6원 아릴 모이어티 및 1개의 6원 헤테로아릴 모이어티 또는 2개의 6원 헤테로아릴 모이어티로 이루어진 헤테로바이아릴이며, 상기 헤테로바이아릴은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티 상에서 L^2 에 링크되고, 좋기로는 페닐피리딜, 피리미디닐페닐, 피리다지닐페닐, 피라지닐페닐이거나, 또는 Ar^2 는 아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 하나의 기에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 이며, 상기 바이아릴, 헤테로바이아릴, 아릴 및 헤테로아릴기 각각은 할로 좋기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 좋기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 알콕시 좋기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시 좋기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시 좋기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 좋기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐아미노 좋기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택된 하나 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 Ar^2 는 페닐, 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일 또는 벤족사졸-2-일 모이어티에 의해 치환된 N 및 4 위치에서 L^2 에 링크된 피페리디닐 고리이고, 상기 페닐 모이어티는 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 좋기로는 메틸, 할로알킬 좋기로는 CF_3 , 알콕시 좋기로는 메톡시, 헤테로시클릴설포닐 좋기로는 (피페리딘-1-일)설포닐, (모르폴린-4-일)설포닐, 알킬설포파오일 좋기로는 메틸설포닐아미노, 디에틸아미노설포닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 추가로 치환되고, 더더욱 좋기로는 Ar^2 는 4'-(2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-2'-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(2-메톡시에톡시)-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(메톡시메틸)-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로폭시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시클로프로필메틸옥시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2,6-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(나프탈렌-2-일)페닐, 5-(2-페닐)피리딜, 4-시클로헥실페닐, 4-벤질페닐, 4-(3-티에닐)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-(2-메톡시에톡시)-피리딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-6-일)페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, (4-벤질옥시)페닐, 4-페녹시페닐, (3-페네틸옥시)페닐, (4-페네틸옥시)페닐, (4-페녹시메틸)페닐이며, 할로 좋기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 좋기로는 플루오로, 알킬 좋기로는 메틸, 알콕시 좋기로는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 Ar^2 은 4'-(2,4-디플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-플루오로-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3-디메톡시-1,1'-바이

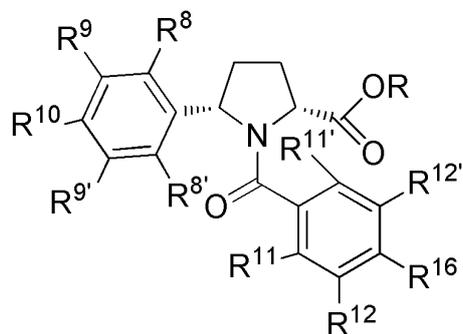
페닐), 4'-(3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,4-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,6-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로,2-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-에틸-1,1'-바이페닐), 4'-(4-프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(4-3차-부틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-히드록시카르바미도일-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4,5-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노메틸-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-4-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-2'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-4-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설포닐-1,1'-바이페닐), 4'-(3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-3-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4-(2-클로로-6-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-에톡시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-이소프로폭시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-4-일)-3-클로로페닐, 4-(2,6-디메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-클로로페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-클로로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)-3-플루오로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(3-메톡시-피리딘-4-일)페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-3-일)페닐, 3-메톡시-2-(2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(5-시아노-2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 1-(2-시아노-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-니트로-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일이다;

[0265] R³은 H, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 아르알킬, 알콕시알킬, 아세틸, 아릴설포닐이고;

[0266] R^{3'}은 H 또는 C₁-C₄ 알킬;

[0267] R⁴는 H, 시아노, C₁-C₄ 알킬이다.

[0268] 화학식 Ic-1b'의 바람직한 화합물은 화학식 Ic-1g의 화합물:



Ic-1g

[0269] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0271] R는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0272]

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H, 할로 중기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 중기로는 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 헤테로시클릴옥시, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 R^9 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 R^9 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 중기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H, 할로 중기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 아릴 중기로는 페닐, 헤테로아릴, 히드록실, 할로알콕시 중기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 R^9 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하는데, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 더욱 중기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H, 할로 중기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 시아노, C_1 - C_4 알킬 중기로는 메틸, 아릴 중기로는 페닐, 알콕시 중기로는 메톡시로부터 독립적으로 선택되며, 더더욱 중기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H, 할로 중기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 알킬 중기로는 메틸로부터 독립적으로 선택되고, 더더욱 중기로는 R^8 는 Br, Cl 또는 F, 중기로는 Cl이고 $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H 또는 F로부터 선택되거나 또는 R^9 는 Cl 또는 F이고 R^8 , $R^{8'}$, R^9 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^9 및 $R^{9'}$ 는 F이고 R^8 , $R^{8'}$ 및 R^{10} 는 H, 또는 R^{10} 는 Cl 또는 F이고 R^8 , $R^{8'}$, R^9 및 $R^{9'}$ 는 H이고 더더욱 중기로는 R^8 는 Br, Cl 또는 F이고 $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H, 또는 R^8 및 R^9 는 F이고 $R^{8'}$, $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^8 및 R^{10} 는 F이고 $R^{8'}$, R^9 및 $R^{9'}$ 는 H이다;

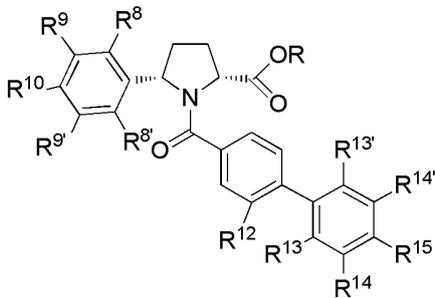
[0273]

R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 독립적으로 H, 할로 중기로는 클로로 및 플루오로 더욱 중기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 중기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노알킬알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시

클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 트리플루오로메톡스트, 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께 이들이 결합한 페닐기에 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 알

콕시알킬, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께 이들이 결합한 페닐기에 융합된 아릴, 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미도일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의로 치환되고, 더더욱 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬 종기로는 시클로헥실, 헤테로시클릴 종기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피롤리딘-1-일, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 티오펜, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아르알킬 종기로는 벤질, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리딜옥시메틸로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 트리플루오로메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

[0274] 화학식 Ic-1g의 바람직한 화합물은 화학식 Ic-1h1의 화합물:



[0275]

Ic-1h1

[0276]

및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며 여기서,

[0277]

R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;;

[0278]

R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 화학식 Ic-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0279]

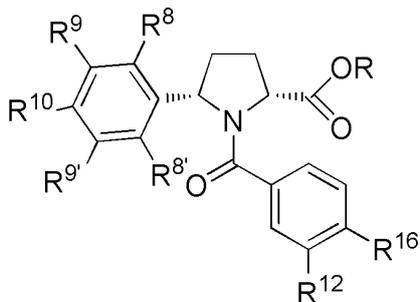
R^{12} 는 화학식 Ic-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R^{12} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3 , 니트로, 시아노, 메톡시 또는 시클로프로필메틸옥시이다;

[0280]

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 화학식 Ic-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H 및 R^{13} 는 클로로, 시아노, 히드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 이소부틸옥시, OCF_3 , 시클로프로필메틸옥시, 페녹시, 시클로프로필메틸옥시, 벤질옥시, (4-플루오로벤질)옥시, 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시, 카르바모일메틸옥시, 또는 R^{13} , $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H 및 R^{14} 는 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} 및 $R^{14'}$ 는 H 및 R^{15} 는 클로로, 메틸설포닐아미노, $R^{13'}$, R^{14} 및 $R^{14'}$ 는 H 및 R^{13} 및 R^{15} 는

a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시로부터 선택되거나, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R¹³는 F 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 d) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 F, 또는 e) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아세틸아미노, 또는 f) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아미노, 또는 g) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 h) R¹³는 클로로 및 R¹⁵는 시아노, 또는 i) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 트리플루오로메틸, 또는 j) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{13'} 양자 모두는 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹⁴ 및 R^{14'} 양자 모두는 플루오로, 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 a) R¹⁴는 R¹⁵와 함께 이들이 결합된 페닐 고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하거나, 또는 b) R¹⁴ 및 R¹⁵ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³는 메톡시 및 R¹⁴는 시아노, 또는 d) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{14'}는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메톡시 및 R^{14'}는 시아노, 또는 c) R¹³는 메틸 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 메톡시 및 R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 메톡시 및 R¹³ 및 R^{14'}는 H 및 R^{13'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R^{13'}는 H 및 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시이고, 더욱 좋기로는 R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³는 클로로, 시아노, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 시클로프로필메틸옥시이거나, 또는 R¹³, R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹⁴는 클로로, 또는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹⁵는 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹³ 및 R¹⁵는 a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시로부터 선택되거나, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R¹³는 F 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 d) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 F, 또는 e) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아세틸아미노, 또는 f) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아미노, 또는 g) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 h) R¹³는 클로로 및 R¹⁵는 시아노, 또는 i) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 트리플루오로메틸, 또는 j) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{13'} 양자 모두는 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 a) R¹⁴는 R¹⁵와 함께 이들이 결합한 페닐 고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하거나, 또는 b) R¹⁴ 및 R¹⁵ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³는 메톡시 및 R¹⁴는 시아노, 또는 d) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{14'}는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메톡시 및 R^{14'}는 시아노, 또는 c) R¹³는 메틸 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 메톡시 및 R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 메톡시 및 R¹³ 및 R^{14'}는 H 및 R^{13'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R^{13'}는 H 및 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시이다.

[0281] 화학식 Ic-1g의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ic-1h'의 화합물:



Ic-1h'

[0282]

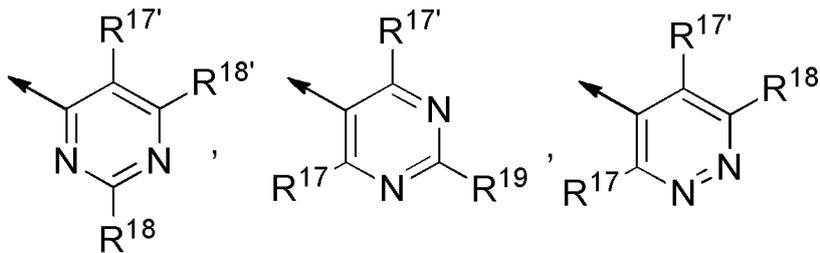
[0283] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0284] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0285] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 화학식 Ic-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0286] R¹²는 화학식 Ic-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R¹²는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF₃, 또는 메톡시이고, 더욱 종기로는 R¹²는 H 또는 메톡시이다;

[0287] R¹⁶은 다음으로 이루어진 헤테로아릴 모이어티로부터 선택된다:



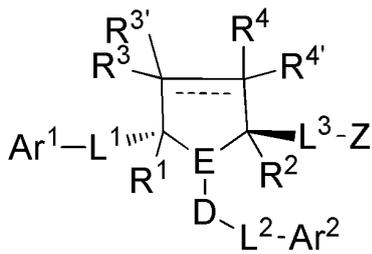
[0288]

[0289] 식 중, 화살표는 페닐 고리에 대한 결합지점을 나타낸다:

[0290] R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF₃, OCHF₂, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되고, 종기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF₃, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF₃, OCHF₂, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택되며, 더욱 종기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 선택되고, 더더욱 종기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 선택된다;

[0291] 화학식 Ic-1h'의 바람직한 화합물은 R¹⁶이 2-2-메톡시피리미딘-4-일, 2,4-디벤질옥시피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시피리미딘-5-일, 3,6-디메톡시피리다진-5-일, 2-메톡시피리미딘-5-일, 2-메톡시피리미딘-3-일로부터 선택되는 것들이다.

[0292] 또 다른 구체예에서, 바람직한 화학식 I의 화합물은 화학식 Id의 화합물:



[0293]

Id

[0294]

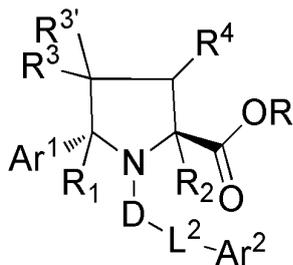
[0295] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0296] Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , D , E 및 Z 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고; 및

[0297] 점선으로 표시된 결합은 부재하거나 존재한다.

[0298] 화학식 Id의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물에서 점선은 부재한다.

[0299] 화학식 Id의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Id-1b'의 화합물:



Id-1b'

[0300]

[0301] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0302] R^2 는 화학식 Id와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, R 은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0303] R^1 은 H;

[0304] D 는 $C=O$;

[0305] L^2 는 단일 결합;

[0306] Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C_3 - C_6 알킬기 인데, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설펜아미노, 알킬설펜아미노, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환기들은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 종기로는 Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 종기로는 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴기 종기로는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소펜틸이며 상기 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실 또는 시클로펜틸기 각각은 할로 종기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C_1 - C_4 알킬 종기로는 메틸, C_1 - C_4 알콕시 종기로는 메톡시, 아릴 종기로는

는 페닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되고, 더더욱 좋기로는 Ar^1 은 아릴 좋기로는 페닐, 시클로헥실, 이소부틸 또는 이소펜틸인데, 상기 페닐기는 하나 이상의 할로기 좋기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, 메틸, 페닐 또는 메톡시에 의해 임의 치환되며, 더더욱 좋기로는 Ar^1 은 페닐, 시클로헥실, 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-시아노페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 1,1'-바이페닐-2-일, 4-시아노페닐이고, 더더욱 좋기로는 Ar^1 은 이소부틸, 시클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이며, 더더욱 좋기로는 Ar^1 은 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이다;

[0307]

Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤족사졸-2-일 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기에 융합되어 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티가 될 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬기에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고; 좋기로는 Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴 좋기로는 피리딜, 피라지닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기이며, 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 좋기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 좋기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 하나의 아릴 모이어티일 수 있으며, 상기 치환기들 각각은 할로 좋기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 좋기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 좋기로는 CF_3 , 시아노메틸, 알콕시 좋기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의로 치환되며, 더더욱 좋기로는 Ar^2 는 아릴 좋기로는 페닐, 헤테로아릴 좋기로는 피리딜, 헤테로시클릴 좋기로는 피페리딘, C_2-C_6 알킬기 좋기로는 이소부틸이고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 좋기로는 메틸, 헤테로시클릴 좋기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 좋기로는 페

닐, 헤테로아릴 종기로는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리디닐옥시메틸, 아릴카르보닐 종기로는 페닐아세틸로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 시클로알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설폰닐 종기로는 메틸설폰닐, 알킬설폰닐아미노 종기로는 메틸설폰닐아미노, (N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의로 치환되고, 더더욱 종기로는 Ar²는 6원 아릴 모이어티로 이루어진 바이아릴, 종기로는 바이페닐이고, 더욱 종기로는 4' 위치에서 L²에 링크되고 2 위치에서 모노치환된 바이페닐이거나, 또는 Ar²는 1개의 6원 아릴 모이어티 및 1개의 6원 헤테로아릴 모이어티 또는 2개의 6원 헤테로아릴 모이어티로 이루어진 헤테로바이아릴이며, 상기 헤테로바이아릴은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티 상에서 L²에 링크된 것이고 종기로는 페닐피리디, 피리미디닐페닐, 피리다지닐페닐, 피라지닐페닐이거나, 또는 Ar²는 아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 1개의 기에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 바이아릴, 헤테로바이아릴, 아릴 및 헤테로아릴기 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설폰닐아미노 종기로는 메틸설폰닐아미노, (N-메틸-N-메틸설폰닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나 또는 Ar²는 페닐, 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일 또는 벤족사졸-2-일 모이어티에 의해 치환된 N 및 4 위치에서 L²에 링크된 피페리디닐 고리이고, 상기 페닐 모이어티는 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 CF₃, 알콕시 종기로는 메톡시, 헤테로시클릴설폰닐 종기로는 (피페리딘-1-일)설폰닐, (모르폴린-4-일)설폰닐, 알킬설폰모일 종기로는 메틸설폰닐아미노, 디에틸아미노설폰닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 더 치환되며, 더더욱 종기로는 Ar²는 4'-(2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-2'-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(2-메톡시에톡시)-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(메톡시메틸)-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로폭시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시클로프로필메틸옥시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2,6-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(나프탈렌-2-일)페닐, 5-(2-페닐)피리디, 4-시클로헥실페닐, 4-벤질페닐, 4-(3-티에닐)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-(2-메톡시에톡시)-피리딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-6-일)페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, (4-벤질옥시)페닐, 4-페녹시페닐, (3-페네틸옥시)페닐, (4-페네틸옥시)페닐, (4-페녹시메틸)페닐이고, 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 알킬 종기로는 메틸, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 Ar²는 4'-(2,4-디플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-플루오로-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,4-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,6-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로,2-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-에틸-1,1'-바이페닐), 4'-(4-프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(4-3차-부틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-메틸설폰닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-히드록시카르바미도일-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-

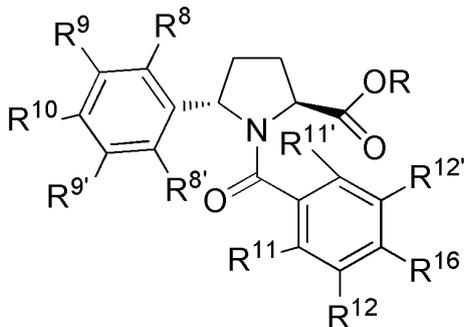
2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4,5-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노메틸-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-4-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-2'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-4-(N-메틸-N-메틸설포닐)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설포닐-1,1'-바이페닐), 4'-(3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-3-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4-(2-클로로-6-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-에톡시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-이소프로폭시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-4-일)-3-클로로페닐, 4-(2,6-디메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-클로로페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-클로로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)-3-플루오로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(3-메톡시-피리딘-4-일)페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-3-일)페닐, 3-메톡시-2-(2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(5-시아노-2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 1-(2-시아노-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-니트로-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일이다;

[0308] R³는 H, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 아르알킬, 알콕시알킬, 아세틸, 아릴설포닐;

[0309] R^{3'}은 H 또는 C₁-C₄ 알킬;

[0310] R⁴는 H, 시아노, C₁-C₄ 알킬이다.

[0311] 화학식 Id-1b'의 바람직한 화합물은 화학식 Id-1g의 화합물:



Id-1g

[0312] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이고, 여기서

[0314] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0315] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 H, 할로 좋기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬 좋기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 좋기로는 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 할로알콕시 좋기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, 헤테로시클릴옥시, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노,

할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시 또는 할로알킬렌디옥시를 형성하거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 종기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴, 히드록실, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시 또는 할로알킬렌디옥시를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 종기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H, 할로 종기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 시아노, C_1 - C_4 알킬 종기로는 메틸, 아릴 종기로는 페닐, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 독립적으로 선택되고, 더더욱 종기로는 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H, 할로 종기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 알킬 종기로는 메틸로부터 독립적으로 선택되며, 더더욱 종기로는 R^8 는 Br, Cl 또는 F, 종기로는 Cl이고 $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H 또는 F로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^9 는 Cl 또는 F 및 R^8 , $R^{8'}$, $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H, 또는 R^9 및 $R^{9'}$ 는 F 및 R^8 , $R^{8'}$ 및 R^{10} 는 H, 또는 R^{10} 는 Cl 또는 F 및 R^8 , $R^{8'}$, R^9 및 $R^{9'}$ 는 H, 더더욱 종기로는 R^8 는 Br, Cl 또는 F 및 $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H, 또는 R^8 및 R^9 는 F 및 $R^{8'}$, $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^8 및 R^{10} 는 F이고 $R^{8'}$, R^9 및 $R^{9'}$ 는 H이다;

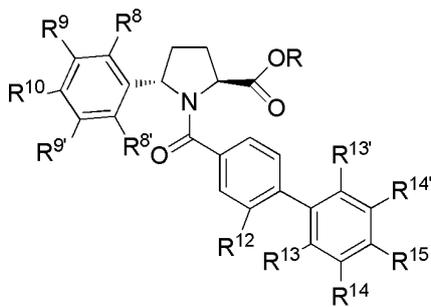
[0316]

R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노알킬알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노,

헤테로아릴설폰아미노, 할로알킬설폰아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하는데, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 트리플루오로메톡스트, 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설폰닐, 할로알킬설폰닐, 시클로알킬설폰닐, 아릴설폰닐 종기로는 페닐설폰닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설폰닐아미노, 시클로알킬설폰닐아미노, 할로알킬설폰닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 독립적으로 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 헤테로아릴설폰닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설폰닐아미노, 아릴설폰닐아미노, 헤테로아릴설폰닐아미노로부터 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설폰닐, 할로알킬설폰닐, 시클로알킬설폰닐, 아릴설폰닐 종기로는 페닐설폰닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설폰닐아미노, 할로알킬설폰닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 는 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 아릴, 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차부틸, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로

시클릴, 알콕시 중기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴 옥시, 하나의 플루오로에 의해 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미도일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더더욱 중기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 은 H, 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 중기로는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸, 할로알킬 중기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬 중기로는 시클로헥실, 헤테로시클릴 중기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 중기로는 페닐, 헤테로아릴 중기로는 티오펜일, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아르알킬 중기로는 벤질, 알콕시 중기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 중기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 중기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 중기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 중기로는 피리딜옥시메틸로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 중기로는 메틸, 할로알킬 중기로는 트리플루오로메틸, 알콕시 중기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 알콕시알킬 중기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 중기로는 2-메톡시에톡시, 시클로알킬알킬옥시 중기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시 중기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 중기로는 벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 중기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 중기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 중기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

[0317] 화학식 Id-1g의 바람직한 화합물은 화학식 Id-1h1의 화합물:



Id-1h1

[0318]

[0319] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0320] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

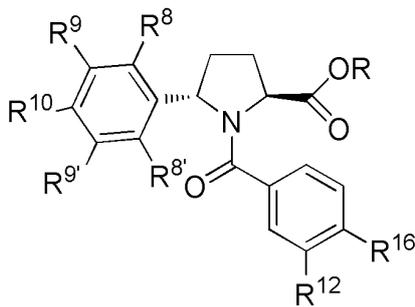
[0321] R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 는 화학식 Id-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0322] R^{12} 는 화학식 Id-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 중기로는 R^{12} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3 , 니트로, 시아노, 메톡시 또는 시클로프로필메틸옥시이다;

[0323] R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 화학식 Id-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 중기로는 $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H 및 R^{13} 는 클로로, 시아노, 히드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 이소부틸옥시, OCF_3 , 시클로프로필메틸옥시, 페녹시, 시클로프로필메틸옥시, 벤질옥시, (4-플루오로벤질)옥시, 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시, 카르바모일메틸옥시이거나, 또는 R^{13} , $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 는 H 및 R^{14} 는 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} 및 $R^{14'}$ 는 H 및 R^{15} 는 클로로, 메틸설포닐아미노, $R^{13'}$, R^{14} 및 $R^{14'}$ 는 H 및 R^{13} 및 R^{15} 는 a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시로부터 선택되거나, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R^{13} 는 F 및 R^{15} 는 메톡시, 또는 d) R^{13} 는 메톡시 및 R^{15} 는 F, 또는 e) R^{13} 는 메톡시 및 R^{15} 는 아세틸아미노, 또는 f) R^{13} 는 메톡시 및 R^{15} 는 아미노, 또는 g) R^{13} 는 시아노 및 R^{15} 는 메톡시, 또는 h) R^{13} 는 클로로 및 R^{15} 는 시아노, 또는 i) R^{13} 는 시아노 및 R^{15} 는 트리플루오로메틸, 또는 j) R^{13} 는 메톡시 및 R^{15} 는 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R^{14} , $R^{14'}$

및 R¹⁵는 H이고 R¹³ 및 R^{13'} 양자 모두는 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹⁴ 및 R^{14'} 양자 모두는 플루오로, 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 a) R¹⁴는 R¹⁵와 함께, 이들이 결합된 페닐고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하거나, 또는 b) R¹⁴ 및 R¹⁵ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³는 메톡시 및 R¹⁴는 시아노, 또는 d) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{14'}는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메톡시 및 R^{14'}는 시아노, 또는 c) R¹³는 메틸 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 메톡시 및 R^{13'} 및 R¹⁵는 H이고 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 메톡시 및 R¹³ 및 R^{14'}는 H 및 R^{13'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R^{13'}는 H 및 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 더욱 좋기로는 R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³는 클로로, 시아노, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 시클로프로필메틸옥시, 또는 R¹³, R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹⁴는 클로로, 또는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹⁵는 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}는 H 및 R¹³ 및 R¹⁵는 a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시로부터 선택되거나, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R¹³는 F 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 d) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 F, 또는 e) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아세틸아미노, 또는 f) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 아미노, 또는 g) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 h) R¹³는 클로로 및 R¹⁵는 시아노, 또는 i) R¹³는 시아노 및 R¹⁵는 트리플루오로메틸, 또는 j) R¹³는 메톡시 및 R¹⁵는 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{13'} 양자 모두는 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 a) R¹⁴는 R¹⁵와 함께 이들이 결합한 페닐 고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하거나, 또는 b) R¹⁴ 및 R¹⁵ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³는 메톡시 및 R¹⁴는 시아노, 또는 d) R¹³는 메틸 및 R¹⁴는 아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R^{14'}는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³는 메톡시 및 R^{14'}는 시아노, 또는 c) R¹³는 메틸 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 H 및 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 메톡시, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 메톡시 및 R^{13'} 및 R¹⁵는 H 및 R^{14'}는 시아노, 또는 R¹⁴ 및 R¹⁵는 메톡시이고 R¹³ 및 R^{14'}는 H이며 R^{13'}는 시아노, 또는 R¹³ 및 R^{13'}는 H이고 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵는 메톡시이다.

[0324] 화학식 Id-1g의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Id-1h'의 화합물:



Id-1h'

[0325]

[0326] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이고, 여기서

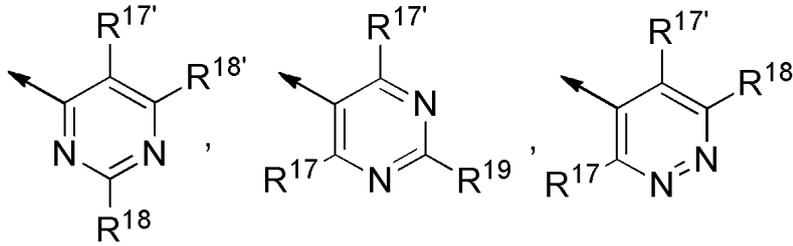
[0327] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0328] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰는 Id-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0329] R¹²은 화학식 Id-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 R¹²는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF₃, 또는

메톡시이고 더욱 좋기로는 R¹²는 H 또는 메톡시이다;

[0330] R¹⁶은 다음으로 이루어지는헤테로아릴 모이어티로부터 선택된다:



[0331]

[0332]

[0333]

[0334]

식 중,

화살표는 페닐 고리에 대한 결합지점을 나타낸다.

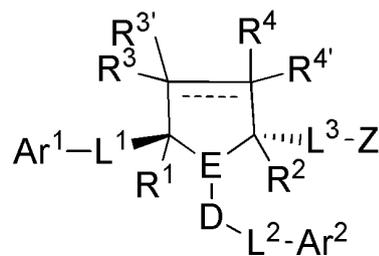
R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 좋기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 좋기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 좋기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 좋기로는 OCF₃, OCHF₂, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬 좋기로는 메톡시메틸, 시클로알킬알킬옥시 좋기로는 시클로프로필메틸옥시, 아르알킬옥시 좋기로는 벤질옥시, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 좋기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노 좋기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택되고, 좋기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 좋기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 좋기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 좋기로는 CF₃, 알콕시 좋기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 좋기로는 OCF₃, OCHF₂, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬 좋기로는 메톡시메틸, 아르알킬옥시 좋기로는 벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 좋기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 좋기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택되며, 더욱 좋기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 좋기로는 클로로, 알콕시 좋기로는 메톡시로부터 선택되고, 더더욱 좋기로는 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} 및 R¹⁹는 독립적으로 H, 할로 좋기로는 클로로, 알콕시 좋기로는 메톡시로부터 선택된다;

[0335]

화학식 Id-1h'의 바람직한 화합물은 R¹⁶이 2-2-메톡시피리미딘-4-일, 2,4-디벤질옥시피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시피리미딘-5-일, 3,6-디메톡시피리다진-5-일, 2-메톡시피리미딘-5-일, 2-메톡시피리미딘-3-일로부터 선택되는 것이다.

[0336]

또 다른 구체예에서, 바람직한 화학식 I의 화합물인 화학식 Ie의 화합물:



Ie

[0337]

[0338]

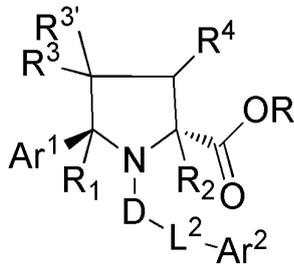
및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0339] Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , D , E 및 Z 는 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고; 및

[0340] 점선으로 표시되는 결합은 부재하거나 존재한다.

[0341] 화학식 Ie의 바람직한 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물은 점선이 부재하는 것들이다.

[0342] 화학식 Ie의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ie-1b'의 화합물:



Ie-1b'

[0343] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서

[0345] R^2 는 화학식 Ie와 관련하여 상기 정의된 바와 같고 R 은 화학식 I과 관련하여 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0346] R^1 은 H;

[0347] D 는 C=O;

[0348] L^2 는 단일 결합;

[0349] Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴기, 3원 내지 6원 시클로알킬기, 또는 선형 또는 분지형 C_3-C_6 알킬기 이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설펜모일, 알킬설펜모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 치환기들 각각은 또는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 종기로는 Ar^1 은 5원 내지 6원 아릴 종기로는 페닐, 5원 내지 6원 헤테로아릴기 종기로는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실, 시클로펜틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소펜틸이고, 상기 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 시클로헥실 또는 시클로펜틸기 각각은 할로 종기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, C_1-C_4 알킬 종기로는 메틸, C_1-C_4 알콕시 종기로는 메톡시, 아릴 종기로는 페닐로부터 선택된 1종 이상의 (들)에 의해 임의 치환되고, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 아릴 종기로는 페닐, 시클로헥실, 이소부틸 또는 이소펜틸이고, 상기 페닐기는 1종 이상의 할로기 종기로는 브로모, 클로로 또는 플루오로, 시아노, 메틸, 페닐 또는 메톡시에 의해 임의 치환되며, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 페닐, 시클로헥실, 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2-시아노페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 1,1'-바이페닐-2-일, 4-시아노페닐이고, 더더욱 종기로는 Ar^1 은 이소부틸, 시클로헥실, 페닐, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이며, 더더욱 더욱 종기로는 Ar^1 은 이소부틸, 2-클로로페닐, 2-톨릴, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-브로모페닐,

2,3-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐이다;

[0350] 삭제

[0351] Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기인데, 이들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 벤젠사슬-2-일 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설포모일, 알킬설포모일, 아릴설포모일, 헤테로아릴설포모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 옥소로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴기에 융합되어 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티일 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬기에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미디모일, 히드록시카르바미디모일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 설포모일, 알킬설포모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노, 옥소, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 및 할로알콕시알킬로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 종기로는 Ar^2 는 아릴 또는 헤테로아릴 종기로는 피리딜, 피라지닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 C_2-C_6 알킬기이고, 상기 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴기들 각각은 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나 또는 2개의 치환기가 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬기에 융합되어 하나의 아릴 모이어티를 형성할 수 있고, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 , 시아노메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로톡시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 플루오로 또는 알킬 또는 시클로알킬에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미디모일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기들에 의하여 임의 치환되며, 더더욱 종기로는 Ar^2 은 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 피리딜, 헤테로시클릴 종기로는 피페리디닐, C_2-C_6 알킬기 종기로는 이소부틸이고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴기 각각은 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 종기로는 메틸, 헤테로시클릴 종기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리디닐옥시메틸, 아릴카르보닐 종기로는 페닐아세틸로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 종기로는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 시클로알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시,

아미노, 알킬카르보닐아미노 중기로는 아세틸아미노, 알킬설폰일 중기로는 메틸설폰일알킬설폰일아미노 중기로는 메틸설폰일아미노, (N-메틸-N-메틸설폰일)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되거나, 더더욱 중기로는 Ar^2 는 2개의 6원 아릴 모이어티로 이루어진 바이아릴, 중기로는 바이페닐, 더욱 중기로는 4'에서 L^2 에 링크되고 2 위치에서 모노치환된 바이페닐이거나, 또는 Ar^2 는 1개의 6원 아릴 모이어티 및 1개의 6원 헤테로아릴 모이어티 또는 2개의 6원 헤테로아릴 모이어티로 구성된 헤테로바이아릴이며, 상기 헤테로바이아릴은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티 상에서 L^2 에 링크되며, 중기로는 페닐피리딜, 피리미디닐페닐, 피라다지닐페닐, 피라지닐페닐이거나, 또는 Ar^2 는 아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 선택된 하나의 기에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 바이아릴, 헤테로바이아릴, 아릴 및 헤테로아릴기 각각은 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 중기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차부틸, 알콕시 중기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시 중기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 중기로는 벤질옥시 또는 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 중기로는 아세틸아미노, 알킬설폰일아미노 중기로는 메틸설폰일아미노, (N-메틸-N-메틸설폰일)아미노로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 Ar^2 는 페닐, 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일 또는 벤족사졸-2-일 모이어티에 의해 치환된 N 및 4 위치에서 L^2 에 링크된 피페리디닐 고리이고, 상기 페닐 모이어티는 할로 중기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 중기로는 메틸, 할로알킬 중기로는 CF_3 , 알콕시 중기로는 메톡시, 헤테로시클릴설폰일 중기로는 (피페리딘-1-일)설폰일, (모르폴린-4-일)설폰일, 알킬설폰아미노 중기로는 메틸설폰일아미노, 디에틸아미노설폰일로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 추가 치환되며, 더더욱 중기로는 Ar^2 은 4'-(2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-2'-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(2-메톡시에톡시)-1,1'-바이페닐), 4'-(2-(메톡시메틸)-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설폰일아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로폭시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시클로프로필메틸옥시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2,6-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-클로로-1,1'-바이페닐), 4'-(2,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4-(나프탈렌-2-일)페닐, 5-(2-페닐)피리딜, 4-시클로헥실페닐, 4-벤질페닐, 4-(3-티에닐)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-(2-메톡시에톡시)-피리딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-6-일)페닐, 4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, (4-벤질옥시)페닐, 4-페녹시페닐, (3-페네틸옥시)페닐, (4-페네틸옥시)페닐, (4-페녹시메틸)페닐이며, 할로 중기로는 클로로 또는 플루오로, 더욱 중기로는 플루오로, 알킬 중기로는 메틸, 알콕시 중기로는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 기(들)에 의해 임의 치환되거나, 또는 Ar^2 는 4'-(2,4-디플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(3'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(4-플루오로-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,4-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,3,6-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-이소프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(2,2'-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로,2-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-에틸-1,1'-바이페닐), 4'-(4-프로필-1,1'-바이페닐), 4'-(4-3차부틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-메틸설폰일아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메톡시-4-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(3-히드록시카르바미도일-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2,3-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3,4,5-트리메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노메틸-4,5-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-플루오로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3,4-디메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-카르바모일-4-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-4-메틸설폰일아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2'-플루오로-3-메틸설폰일아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-2'-플루오로-1,1'-바이페닐), 4'-(2-클로로-5-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-4-트리플루오로메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-(N-메틸-N-메틸설폰일)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-4-(N-메틸-N-메틸설폰일)아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-메틸설폰일-1,1'-바이페닐), 4'-(3-메틸설폰일아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(4-아미노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(3-시아노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-시아노-3-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-

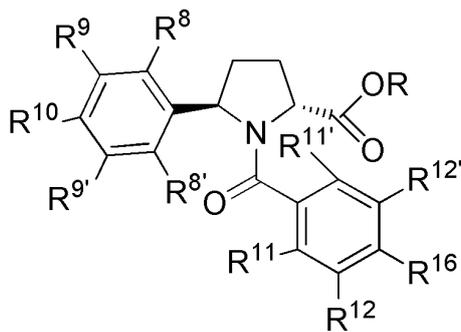
메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-아세틸아미노-1,1'-바이페닐), 4-(2-클로로-6-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-에톡시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-이소프로폭시피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-4-일)-3-클로로페닐, 4-(2,6-디메틸피리딘-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-3-클로로페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-클로로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-3-메톡시페닐, 4-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-플루오로페닐, 4-(3,6-디메톡시-피리다진-5-일)-3-플루오로페닐, 4-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐, 4-(3-메톡시-피리딘-4-일)페닐, 4-(4-메톡시-피리딘-3-일)페닐, 4-(2-메톡시-피리미딘-3-일)페닐, 3-메톡시-2-(2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(5-시아노-2-메톡시페닐)피리딘-5-일, 3-메톡시-2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 2-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-5-일, 1-(2-시아노-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-니트로-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일, 1-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸)피페리딘-4-일이다;

[0352] R³는 H, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 아르알킬, 알콕시알킬, 아세틸, 아릴설포닐;

[0353] R^{3'}는 H 또는 C₁-C₄ 알킬;

[0354] R⁴는 H, 시아노, C₁-C₄ 알킬이다.

[0355] 화학식 Ie-1b'의 바람직한 화합물은 화학식 Ie-1g의 화합물:



Ie-1g

[0356] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이고, 여기서

[0357] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0358] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 H, 할로 중기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬 중기로는 CF₃ 또는 CHF₂, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴 중기로는 페닐, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 할로알콕시 중기로는 OCF₃ 또는 OCHF₂, 헤테로시클릴옥시, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 아릴알킬옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐 설포모일, 알킬설포모일, 아릴설포모일, 헤테로아릴설포모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁸ 및 R⁹, 또는 R⁹ 및 R¹⁰, 또는 R¹⁰ 및 R^{9'}, 또는 R^{9'} 및 R^{8'} 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R⁸ 및 R⁹, 또는 R⁹ 및 R¹⁰, 또는 R¹⁰ 및 R^{9'}, 또는 R^{9'}

및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 설펜모일, 알킬설펜모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 또는 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되고, 종기로는 $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H, 할로 종기로는 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴, 히드록실, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알킬아미노, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 설펜모일, 알킬설펜모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^8 및 R^9 , 또는 R^9 및 R^{10} , 또는 R^{10} 및 $R^{9'}$, 또는 $R^{9'}$ 및 $R^{8'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하고, 상기 치환기들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 종기로는 $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H, 할로 종기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 시아노, C_1-C_4 알킬 종기로는 메틸, 아릴 종기로는 페닐, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 독립적으로 선택되고, 더더욱 종기로는 $R^8, R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H, 할로 종기로는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 알킬 종기로는 메틸로부터 독립적으로 선택되며, 더더욱 종기로는 R^8 은 Br, Cl 또는 F, 종기로는 Cl이고 $R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H 또는 F로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^9 은 Cl 또는 F이고 $R^8, R^{8'}, R^9$ 및 R^{10} 은 H, 또는 R^9 및 $R^{9'}$ 은 F 및 $R^8, R^{8'}$ 및 R^{10} 은 H, 또는 R^{10} 은 Cl 또는 F 및 $R^8, R^{8'}, R^9$ 및 $R^{9'}$ 은 H, 더더욱 종기로는 R^8 은 Br, Cl 또는 F 및 $R^{8'}, R^9, R^{9'}$ 및 R^{10} 은 H, 또는 R^8 및 R^9 는 F 및 $R^{8'}, R^{9'}$ 및 R^{10} 는 H이거나, 또는 R^8 및 R^{10} 는 F이고 $R^{8'}, R^9$ 및 $R^{9'}$ 는 H이다;

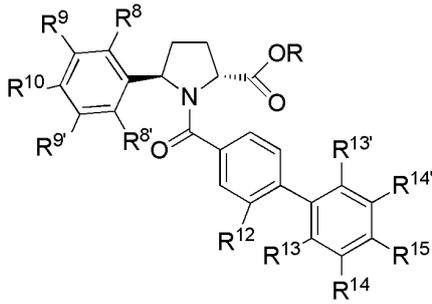
[0359]

$R^{11}, R^{11'}, R^{12}, R^{12'}$ 및 R^{16} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아미노알킬알콕시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 헤테로시클릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴카르보닐아미노 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 헤테로시클릴설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설펜모일, 알킬설펜모일, 아릴설펜모일, 헤테로아릴설펜모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 헤테로시클릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께 이들이 결합한 페닐기에 융합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 트리플루오로메톡시, 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알

킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 시클로알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의로 치환되며, 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로 더욱 종기로는 클로로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 $-OCF_3$ 또는 $-OCHF_2$, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 헤테로아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 헤테로아릴카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 아릴설파모일, 헤테로아릴설파모일, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합된 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 클로로 또는 메틸기에 의해 임의 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 히드록실, 알콕시, 알콕시알콕시, 할로알콕시 종기로는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬옥시 종기로는 카르바모일메틸옥시 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 시클로알킬설포닐, 아릴설포닐 종기로는 페닐설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, 할로알킬설포닐아미노 및 옥소로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환되며, 더욱 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록실, 알콕시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 또는 $OCHF_2$, 알콕시알콕시, 아릴옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴카르보닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 이들이 결합한 페닐기와 함께 알킬렌디옥시기 또는 a 할로알킬렌디옥시기를 형성하거나 또는 R^{11} 및 R^{12} , 또는 R^{12} 및 R^{16} , 또는 R^{16} 및 $R^{12'}$, 또는 $R^{12'}$ 및 $R^{11'}$ 중 하나 이상은 함께, 이들이 결합한 페닐기에 융합된 아릴, 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 시아노메틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로톡시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴옥시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되고, 더더욱 종기로는 R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ 및 R^{16} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 니트로, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 시클로알킬 종기로는 시클로헥실, 헤테로시클릴 종기로는 피롤리딘-1-일, 4-메틸피페리딘-1-일, 아릴 종기로는 페닐, 헤테로아릴 종기로는 티오펜, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아르알킬 종기로는 벤질, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시 또는 이소프로필옥시, 시클로알킬알킬옥시, 아릴알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 페네틸옥시 또는 3,3-디페닐프로판-1-옥시, 헤테로아릴알

킬옥시 종기로는 피리딜메틸옥시 또는 피리딜에틸옥시, 아릴옥시알킬 종기로는 페녹시메틸, 헤테로아릴옥시알킬 종기로는 피리딜옥시메틸로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 치환기가 할로알킬렌디옥시기를 형성하며, 상기 치환기들 각각은 할로 종기로는 클로로 또는 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 할로알킬 종기로는 트리플루오로메틸, 알콕시 종기로는 메톡시, 이소프로필옥시, 이소부틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 알콕시알콕시 종기로는 2-메톡시에톡시, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아릴옥시 종기로는 페녹시, 하나의 플루오로에 의해 임의 치환된 아르알킬옥시, 종기로는 벤질옥시, 4-플루오로벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노 종기로는 아세틸아미노, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 선택된 1개 이상의 추가 치환기에 의해 임의 치환된다.

[0360] 화학식 Ie-1g의 바람직한 화합물은 화학식 Ie-1h1의 화합물:

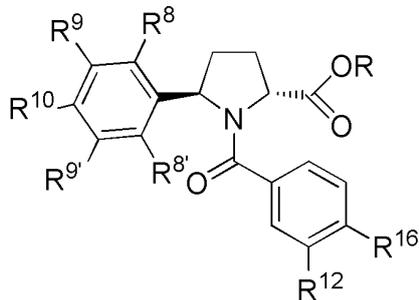


Ie-1h1

- [0361] 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이며, 여기서
- [0362] R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;
- [0363] R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} 및 R¹⁰은 화학식 Ie-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;
- [0364] R¹²는 화학식 Ie-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R¹²는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF₃, 니트로, 시아노, 메톡시 또는 시클로프로필메틸옥시이다;
- [0365] R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵은 화학식 Ie-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 종기로는 R¹³, R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵은 H 및 R¹³은 클로로, 시아노, 히드록실, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 이소부틸옥시, OCF₃, 시클로프로필메틸옥시, 페녹시, 시클로프로필메틸옥시, 벤질옥시, (4-플루오로벤질)옥시, 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시, 카르바모일메틸옥시이거나, 또는 R¹³, R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵은 H 및 R¹⁴은 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 R¹³, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}은 H 및 R¹⁵은 클로로, 메틸설포닐아미노, R^{13'}, R¹⁴ 및 R^{14'}은 H 및 R¹³ 및 R¹⁵은 a) 클로로 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R¹³는 F 및 R¹⁵은 메톡시, 또는 d) R¹³은 메톡시 및 R¹⁵은 F, 또는 e) R¹³은 메톡시 및 R¹⁵은 아세틸아미노, 또는 f) R¹³은 메톡시 및 R¹⁵은 아미노, 또는 g) R¹³은 시아노 및 R¹⁵은 메톡시, 또는 h) R¹³은 클로로 및 R¹⁵은 시아노, 또는 i) R¹³은 시아노 및 R¹⁵은 트리플루오로메틸, 또는 j) R¹³은 메톡시 및 R¹⁵은 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R¹⁴, R^{14'} 및 R¹⁵은 H 및 R¹³ 및 R^{13'} 양자 모두는 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R¹⁵은 H 및 R¹⁴ 및 R^{14'} 양자 모두는 플루오로, 메톡시, 또는 R¹³, R^{13'} 및 R^{14'}는 H 및 a) R¹⁴는 R¹⁵와 함께 이들이 결합된 페닐고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하거나, 또는 b) R¹⁴ 및 R¹⁵ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵는 H 및 R¹³ 및 R¹⁴는 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³은 메틸 및 R¹⁴은 메틸설포닐아미노, 또는 c) R¹³은 메톡시 및 R¹⁴은 시아노, 또는 d) R¹³은 메틸 및 R¹⁴은 아미노, 또는 R^{13'}, R¹⁴ 및 R¹⁵은 H 및 R¹³ 및 R^{14'}은 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R¹³은 메톡시 및 R^{14'}은 시아노, 또는 c) R¹³은 메틸 및 R^{14'}은 시아노, 또는 R¹³ 및 R¹⁴은 H 및 R^{13'}, R^{14'} 및 R¹⁵은 메톡시, 또는 R¹⁴ 및

R^{15} 은 H 및 R^{13} , $R^{13'}$ 및 $R^{14'}$ 은 메톡시, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 메톡시 및 $R^{13'}$ 및 R^{15} 은 H 및 $R^{14'}$ 은 시아노, 또는 R^{14} 및 R^{15} 은 메톡시이고 R^{13} 및 $R^{14'}$ 은 H 및 $R^{13'}$ 은 시아노, 또는 R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 H 및 R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 메톡시, 더욱 좋기로는 $R^{13'}$, R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 H 및 R^{13} 은 클로로, 시아노, 트리플루오로메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 시클로프로필메틸옥시, 또는 R^{13} , $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 H 및 R^{14} 은 클로로, 또는 R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 H 및 R^{15} 은 클로로, 메틸설포닐아미노, 또는 $R^{13'}$, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 H 및 R^{13} 및 R^{15} 은 a) 독립적으로 클로로 또는 메톡시, 또는 b) 양자 모두 F, 또는 c) R^{13} 은 F 및 R^{15} 은 메톡시, 또는 d) R^{13} 은 메톡시 및 R^{15} 은 F, 또는 e) R^{13} 은 메톡시 및 R^{15} 은 아세틸아미노, 또는 f) R^{13} 은 메톡시 및 R^{15} 은 아미노, 또는 g) R^{13} 은 시아노 및 R^{15} 은 메톡시, 또는 h) R^{13} 은 클로로 및 R^{15} 은 시아노, 또는 i) R^{13} 은 시아노 및 R^{15} 은 트리플루오로메틸, 또는 j) R^{13} 은 메톡시 및 R^{15} 은 (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 또는 R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 H 및 R^{13} 및 $R^{13'}$ 양자 모두는 메톡시, 또는 R^{13} , $R^{13'}$ 및 $R^{14'}$ 은 H 및 a) R^{14} 은 R^{15} 와 함께, 이들이 결합된 페닐고리에 융합된 페닐 모이어티를 형성하거나, 또는 b) R^{14} 및 R^{15} 양자 모두는 메톡시, 또는 $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 H 및 R^{13} 및 R^{14} 은 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R^{13} 은 메틸 및 R^{14} 은 메틸설포닐아미노, 또는 c) R^{13} 은 메톡시 및 R^{14} 은 시아노, 또는 d) R^{13} 은 메틸 및 R^{14} 은 아미노, 또는 $R^{13'}$, R^{14} 및 R^{15} 은 H 및 R^{13} 및 $R^{14'}$ 은 a) 양자 모두 메톡시, 또는 b) R^{13} 은 메톡시 및 $R^{14'}$ 은 시아노, 또는 c) R^{13} 은 메틸 및 $R^{14'}$ 은 시아노, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 H 및 $R^{13'}$, $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 메톡시, 또는 R^{14} 및 R^{15} 은 H 및 R^{13} , $R^{13'}$ 및 $R^{14'}$ 은 메톡시, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 메톡시 및 $R^{13'}$ 및 R^{15} 은 H 및 $R^{14'}$ 은 시아노, 또는 R^{14} 및 R^{15} 은 메톡시 및 R^{13} 및 $R^{14'}$ 은 H 및 $R^{13'}$ 은 시아노, 또는 R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 H 및 R^{14} , $R^{14'}$ 및 R^{15} 은 메톡시이다.

[0367] 화학식 Ie-1g의 다른 바람직한 화합물은 화학식 Ie-1h'의 화합물:



Ie-1h'

[0368]

및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물이고, 여기서

[0369]

R은 화학식 I과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0370]

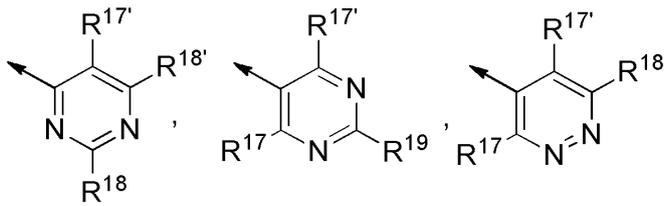
R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$ 및 R^{10} 은 화학식 Ie-1g과 관련하여 상기 정의된 바와 같으며;

[0371]

R^{12} 는 화학식 Ie-1g와 관련하여 상기 정의된 바와 같고, 좋기로는 R^{12} 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3 , 또는 메톡시이고 더욱 좋기로는 R^{12} 는 H 또는 메톡시 이다;

[0372]

[0373] R^{16} 은 다음으로 구성된 헤테로아릴 모이어티 군으로부터 선택된다:



[0374]

[0375] 식 중,

[0376] 화살표는 페닐 고리에 대한 결합지점을 나타낸다;

[0377] R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} , $R^{18'}$ 및 R^{19} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 또는 CHF_2 , 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 , $OCHF_2$, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 시클로알킬알킬옥시 종기로는 시클로프로필메틸옥시, 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 할로알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 할로알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 카르바모일, 히드록시카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일아미노, 알킬카르바모일아미노, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 할로알킬설포닐, 설파모일, 알킬설파모일, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노, 할로알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되고, 종기로는 R^{17} , $R^{17'}$, $R^{18'}$ 및 R^{19} 은 H, 할로 종기로는 클로로 및 플루오로, 시아노, 알킬 종기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 할로알킬 종기로는 CF_3 , 알콕시 종기로는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 할로알콕시 종기로는 OCF_3 , $OCHF_2$, 또는 1,1,1-트리플루오로에틸옥시, 알콕시알킬 종기로는 메톡시메틸, 아르알킬옥시 종기로는 벤질옥시, 아미노, 알킬카르보닐아미노, 카르바모일, 카르바미미도일, 히드록시카르바미미도일, 알킬설포닐 종기로는 메틸설포닐, 알킬설포닐아미노 종기로는 메틸설포닐아미노, (N-메틸-N-메틸설포닐)아미노로부터 독립적으로 선택되며, 더욱 종기로는 R^{17} , $R^{17'}$, $R^{18'}$ 및 R^{19} 은 H, 할로 종기로는 클로로, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 독립적으로 선택되고, 더더욱 종기로는 R^{17} , $R^{17'}$, $R^{18'}$ 및 R^{19} 은 H, 할로 종기로는 클로로, 알콕시 종기로는 메톡시로부터 독립적으로 선택된다;

[0378] 화학식 Ie-1h'의 바람직한 화합물은 R^{16} 이 2-2-메톡시피리미딘-4-일, 2,4-디벤질옥시피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시피리미딘-5-일, 3,6-디메톡시피리다진-5-일, 2-메톡시피리미딘-5-일, 2-메톡시피리미딘-3-일로부터 선택되는 것들이다.

[0379] 특히 바람직한 본 발명의 화합물들을 하기 표 1에 나타내었다:

표 1

화합물 no	화합물명	(M+H) ⁺
1	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
2	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.9
3	(2S,5R)-1-(3-((4-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	501.4
4	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	424.9
5	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.9
6	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	481.0
8	(2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	406.9
9	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-(3,3-디페닐프로폭시)-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	571.1
10	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	424.9
11	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.9
12	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-((4-메틸설포닐)벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	545.0
13	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
14	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	390.8
15	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(페녹시메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
16	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((2-플루오로벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	454.9
17	(2S,5R)-1-(3-클로로-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	395.2
18	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	424.9
19	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	450.9
20	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(크로만-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	386.8
21	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디에톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	418.9
23	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	450.9
24	(2S)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-벤질-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산	462.6
25	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	384.9
26	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-이소부틸벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	386.9
27	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-6-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	410.8

[0380]

28	(2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산	372.4
29	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-플루오로-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	378.8
30	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	407.9
31	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-(2-메톡시에톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	434.9
32	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
33	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	428.8
34	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	503.0
35	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-이소프로폭시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	388.9
36	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메톡시)-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	485.9
37	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	370.8
38	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	428.8
39	(2S,5R)-1-(3-(벤질옥시)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
40	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	360.8
41	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-페닐피리미딘-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	408.9
42	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	414.8
43	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
44	4-((2S,5R)-2-카르복시-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-2,6-디메톡시피리미디-1-뉴포르메이트	438.8
45	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페닐부타노일)피롤리딘-2-카르복실산	372.9
46	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	412.8
47	(2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(3-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실산	407.9
48	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	414.8
49	(2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	360.8
50	(2S,5R)-1-(3,5-디메톡시벤조일)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산	356.4
51	(S)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	402.5
52	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-페닐프로파노일)피롤리딘-2-카르복실산	358.8

53	(2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
54	(2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실산	373.4
55	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-페닐피콜리노일)피롤리딘-2-카르복실산	407.9
57	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	344.3
58	(2S,5R)-1-(2-([1,1'-바이페닐]-4-일)아세틸)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.9
59	(2R,5S)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산	372.4
60	(2S,5R)-5-페닐-1-(2-페닐아세틸)피롤리딘-2-카르복실산	310.4
61	(2R,5S)-5-페닐-1-(2-페닐아세틸)피롤리딘-2-카르복실산	310.4
62	(2S,5R)-1-(3-메톡시벤조일)-5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산	356.4
63	(2R,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	360.8
64	(2R,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	360.8
65	(2S)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	360.8
66	(2S)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	402.5
67	(2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실레이트	374.8
68	(2S)-5-(2-클로로벤질)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	374.8
69	(2S)-5-시클로헥실-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	332.4
70	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(3-메톡시페닐)아세틸)피롤리딘-2-카르복실산	374.8
71	(2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	390.8
72	(2S,5R)-5-([1,1'-바이페닐]-2-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	402.5
74	2-((2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-일)아세트산	374.8
75	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-페닐피리미딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	408.9
76	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	425.9
77	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-클로로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	442.3
78	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
79	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(3-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	425.9
80	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(3-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9

81	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(4-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
82	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(4-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	425.9
83	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(2-클로로페닐)피리미딘-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	443.3
84	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	421.9
85	(2S,5R)-1-(4-클로로-2-(피리딘-3-일)피리미딘-5-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	444.3
86	(2S,5R)-1-(4-클로로-2-(피리딘-2-일)피리미딘-5-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	444.3
87	(2S,5R)-1-(4-클로로-2-(피리딘-4-일)피리미딘-5-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	444.3
88	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	407.9
89	(2S,5R)-1-(4-((4-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
90	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((4-플루오로페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	454.9
91	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((4-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
92	(2S,5R)-1-(4-((2-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
93	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((2-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
94	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
95	(2S,5R)-1-(4-((3-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
96	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(p-톨릴옥시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	450.9
97	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3-메톡시벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
98	(2S,5R)-1-(4-((3-클로로벤질)옥시)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
99	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	455.9
100	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	454.9
101	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-2-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
102	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-4-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
103	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-3-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
104	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	410.9
105	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(이속사졸-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	397.8

106	(2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	397.8
107	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	488.0
108	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-옥소-3-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	488.9
109	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	478.9
110	(2S,5R)-1-(4-(1H-피라졸-1-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	396.8
111	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(옥사졸-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	397.8
112	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	424.9
113	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	475.8
114	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	408.9
115	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(퓨란-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	396.8
116	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
117	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	425.9
118	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	407.9
119	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	450.9
120	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	407.9
121	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	421.9
122	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
123	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
124	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	431.9
125	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
126	(2S,5R)-1-(4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	441.3
127	(2S,5R)-1-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	441.3
128	(2S,5R)-1-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	441.3

129	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	500.0
130	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	500.0
131	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	500.0
132	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(나프탈렌-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	456.9
133	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',5'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	442.9
134	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-히드록시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	422.9
135	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	490.9
136	(2S,5R)-1-(2'-(벤질옥시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	513.0
137	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-페녹시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	499.0
138	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소프로폭시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	465.0
139	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소부톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	479.0
140	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	477.0
141	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-((4-플루오로벤질)옥시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	531.0
142	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-클로로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	442.3
143	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	425.9
144	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-클로로피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	442.3
145	(2S,5R)-1-(4-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	460.3
146	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-클로로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	442.3
147	(2S,5R)-1-(4-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	514.0
148	(2S,5R)-1-(4-(1H-피라졸-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	396.8
149	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(티오펜-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	412.9

150	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-시클로헥실벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	412.9
151	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메틸설포닐)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐) 피롤리딘-2-카르복실산	485.0
152	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(9-옥소-9H-플루오렌-2-카르보닐) 피롤리딘-2-카르복실산	432.9
153	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메틸설포닐)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐) 피롤리딘-2-카르복실산	485.0
154	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	414.9
155	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(9-메틸-9H-카바졸-2-카르보닐) 피롤리딘-2-카르복실산	433.9
156	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페녹시벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	422.9
157	(2S, 5R)-1-(4-벤질벤조일)-5-(2-클로로페닐) 피롤리딘-2-카르복실산	420.9
158	(2S, 5R)-1-(4-벤조일벤조일)-5-(2-클로로페닐) 피롤리딘-2-카르복실산	434.9
159	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리미딘-2-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	408.9
160	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4, 6-디메톡시피리미딘-2-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	468.9
161	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2, 4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	468.9
162	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	438.9
163	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	451.9
164	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	494.0
165	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	492.0
168	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(시클로헥산카르보닐) 피롤리딘-2-카르복실산	336.8
169	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-메틸헨타노일) 피롤리딘-2-카르복실산	324.8
172	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-3-니트로벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	472.9
173	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	427.9
174	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-4-모르폴리노벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	429.9
175	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피페리딘-1-일)벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	413.9
176	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-모르폴리노벤조일) 피롤리딘-2-카르복실산	415.9
177	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노페닐)피페리딘-4-카르보닐) 피롤리딘-2-카르복실산	438.9

178	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-클로로페닐)시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	447.4
179	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페닐시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	412.9
183	((2R,5S)-2-(2-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)피롤리딘-1-일)(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메탄온	460.9
184	(2R,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
189	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	425.9
191	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
192	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시페녹시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	452.9
193	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
194	(2S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복실산	465.0
195	(2S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산	450.9
196	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
197	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	431.9
198	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',6'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
199	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	475.8
200	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	474.9
201	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
202	(2S,5R)-1-(4'-클로로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
203	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
204	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
205	(2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복실산	373.4
206	(2R,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
207	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	446.9

208	(2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트	450.9
211	(2S,4S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(히드록시메틸)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466.9
217	(2S,4S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-(페닐설폰닐)피롤리딘-2-카르복실산	577.1
220	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	461.9
221	(2S,3R,5R)-5-(2-클로로페닐)-3-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	461.9
224	(2S,5R)-1-(2-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	441.3
225	(2S,5R)-1-(2'-클로로-2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
226	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	481.0
227	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(메틸티오펜-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	426.9
228	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',6'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	475.8
229	(2S,5R)-1-(2'-클로로-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	471.3
230	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
231	(2S,5R)-1-(2'-카르바미도일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	448.9
232	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.4
233	(2S,5R)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(6-톨릴)피롤리딘-2-카르복실산	416.5
234	(2S,5R)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산	432.5
235	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메톡시메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	450.9
236	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	467.9
237	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	468.9
238	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메톡시피라진-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
239	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	481.9
240	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피라진-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9

241	(2S,5R)-1-(4-(2-클로로-4-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	486.4
242	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	468.9
243	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(디메틸아미노)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	449.9
244	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
245	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	468.9
246	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	421.4
247	(2S,5R)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	452.4
248	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.9
249	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
250	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(2-옥소피롤리딘-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	490.0
251	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-페닐피라진-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	408.9
252	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	467.9
253	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
254	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	408.9
255	(2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	397.8
256	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-(p-톨릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	488.0
257	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	443.9
258	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	444.9
259	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메톡시피리미딘-5-일)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	445.9
260	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리미딘-5-일)피페라진-1-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	446.9
261	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	458.0
262	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	458.0

263	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-시아노-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	431.9
264	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-이소부톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	479.0
265	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2, 4-디클로로피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	477.7
266	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2, 4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	498.9
267	(2S, 5R)-1-(4-(2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	473.3
268	(2S, 3S, 5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-2-카르복실산	450.9
269	(2S, 5R)-1-(4-(2, 6-디메톡시피리미딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	451.5
270	(2S, 5R)-1-(2'-(2-아미노-2-옥소에톡시)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	479.9
271	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(시클로프로필메톡시)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	477.0
272	(2S, 5R)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산	402.5
273	(2S, 5R)-5-(3-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
274	(2S, 5R)-5-(4-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	436.9
275	(2S, 5R)-5-(3-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.4
276	(2S, 5R)-5-(4-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.4
278	(2S, 5R)-4-아세틸-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	478.9
279	(2S, 4S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-(메톡시메틸)피롤리딘-2-카르복실산	481.0
280	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	438.9
281	(2S, 5R)-5-시클로헥실-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	408.5
283	(2S, 5R)-1-(4-(2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	473.3
284	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리미딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	437.9
285	(2R, 5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.4
286	(2S, 5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.4
287	(2R, 5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420.4

288	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	474,9
289	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2', 4'-디플루오로-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	442,9
290	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	420,9
291	(2S, 5R)-5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
292	(2S, 5R)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
293	(2S, 5R)-5-(2,4-디클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	471,3
294	(2S, 5R)-5-이소부틸-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	382,5
295	(2S, 5R)-5-이소프로필-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	368,4
296	(2S, 5R)-1-(3-클로로-4-(피리미딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	443,3
297	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	424,9
298	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-플루오로-4'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	454,9
299	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-플루오로-2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	454,9
300	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	451,9
301	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	465,9
302	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	451,9
303	(2S, 5R)-1-(3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	473,3
304	(2S, 5R)-1-(3-클로로-4-(피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	443,3
305	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-2-카르복실산	475,9
306	(2S, 4S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산	475,9
307	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2', 3'-디메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466,9

308	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466,9
309	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3',4'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	497,0
310	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3',6'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	497,0
311	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466,9
312	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	466,9
313	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	449,0
314	(2S,5R)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	450,5
315	(2S,5R)-1-(2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
316	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	454,9
318	(2S,5R)-5-시클로헥실-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	394,5
319	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-에틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	434,9
320	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	435,9
321	(2S,5R)-1-(4-(2,4-비스(벤질옥시)피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	621,1
322	(2S,5R)-1-([1,1':4',1''-ter페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	483,0
323	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	449,0
324	(2S,5R)-1-(4'-(3차-부틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	463,0
325	(2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	503,3
326	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-(2-메톡시페닐)피라진-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,9
327	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	467,9
328	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	467,9
329	(2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	473,3
330	(2S,5R)-1-(3-클로로-4-(6-메톡시피리미딘-3-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	472,3

331	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	531,5
332	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	451,5
333	(2S,5R)-1-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	454,9
334	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(피롤리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	429,9
335	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	467,9
336	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	443,9
337	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	498,9
338	(2S,5R)-5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	481,4
339	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	431,9
340	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	461,9
341	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-2',4'-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	627,9
342	(2S,5R)-1-(3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	435,9
343	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설펜아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	514,0
344	(2S,5R)-1-(3'-아세트아미도-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	478,0
345	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	461,9
346	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	445,9
347	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	467,9
348	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	468,9
349	(2S,5S)-5-이소헨틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	396,5
350	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설펜아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	530,0
351	(2S,5R)-1-(4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	494,0
352	(2S,5R)-1-(3'-카르바미도일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	448,9

353	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-((E)-N'-히드록시 카르바미도일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	464.9
354	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	513.6
355	(2S,5R)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	469.4
356	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(5-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	467.9
357	(2S,5R)-1-(4'-아미노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	451.9
358	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3,6'-트리메톡시-[2,3'-바이피리딘]-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	498.9
359	(2S,5R)-1-(3'-카르바모일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	449.9
360	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	491.9
361	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	491.9
362	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4',5'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	497.0
363	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시아노메틸)-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	506.0
364	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	456.9
365	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	449.9
366	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	484.9
367	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	485.9
368	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	455.9
369	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	506.9
370	(2S,5R)-1-(1-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	516.4
371	(2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	445.5

372	(2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	469,4
373	(2S,5R)-1-(3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	439,4
374	(2S,5R)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	452,4
375	(2S,5R)-1-(3'-카르바모일-4'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	474,9
376	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	526,9
377	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(모르폴리노실포닐)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	608,1
378	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(피페리딘-1-일실포닐)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	606,1
379	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(N,N-디에틸실파모일)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	594,1
380	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메틸-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	472,9
381	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	483,9
382	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	458,9
383	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	476,9
384	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(3-메톡시-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	488,9
385	(2S,5R)-1-(1-(5-클로로-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	493,4
386	(2S,5R)-5-(2-시아노페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	427,5
387	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	461,9
388	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	518,0
389	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	518,0
390	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	449,9

391	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-(메틸설폰아미도)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	532,0
392	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	468,9
393	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-(메틸설폰아미도)-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	575,0
394	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	458,9
395	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-시아노페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,9
396	(2S,5R)-5-(3,5-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
397	(2S,5R)-5-(3,4-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
398	(2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
399	(2S,5R)-5-(2,5-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	438,4
400	(2S,5R)-5-([1,1'-바이페닐]-2-일)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	478,6
401	(2S,5R)-1-(2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	445,5
402	(2S,5R)-5-(4-시아노페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	427,5
403	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-4-(페닐설폰포닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	552,0
404	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	449,9
405	(2S,5R)-1-(2'-클로로-5'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	466,3
406	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	499,9
407	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	511,9
408	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	528,0

409	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	544,0
410	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(5-시아노-2-메톡시페닐)-5-메톡시니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	492,9
411	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)-5-메톡시니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	497,9
412	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산	467,9
413	(2S, 5R)-1-(2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	483,4
414	(2S, 5R)-1-(3'-시아노-4'-플루오로-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	433,4
415	(2S, 5R)-1-(2'-클로로-5'-시아노-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	449,9
416	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	486,9
417	(2S, 5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	511,6
418	(2S, 5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	527,6
419	(2S, 5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	468,9
420	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	470.4
421	(2S, 5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	447.4
422	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포아미도)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	531.5
423	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설포아미도)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	515.5
424	(2S, 5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설포아미도)-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산	497.6
425	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	439.4
426	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	470.4
427	(2S, 5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	452.4

428	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	470.4
429	(2S, 5R)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	463.4
430	(2S, 5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1, 1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	429.5
431	(2S, 5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산	488.4
432	(2S, 5R)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산	470.4

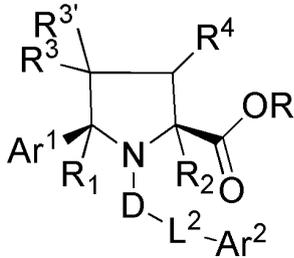
[0381] 표 1의 화합물을 CambridgeSoft (Cambridge, MA, USA)로부터 구입한 ChemDraw Ultra 12를 이용하여

명명하였다.

[0382] 화학식 I의 화합물은 본 발명이 속한 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 여러 반응으로 다양하게 제조할 수 있다. 실시예 섹션에 설명된 반응식에는 여러가지 가능한 접근법이 예시되어 있다.

[0383] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화합물의 제조방법에 관한 것이기도 하다.

[0384] 한가지 구체예에서, 본 발명은 화학식 Ib-1b'의 화합물:



[0385]

[0386] Ib-1b',

[0387] (식 중 Ar²은 화학식 Ib-1b'과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0388] Ar¹은 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐;

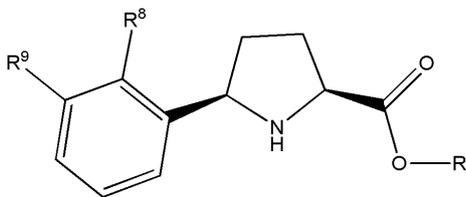
[0389] R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴ 및 R은 H;

[0390] D는 C=O;

[0391] L²는 단일 결합;

[0392] 의 제조방법도 제공하며, 이 방법은:

[0393] a) 화학식 A의 화합물



A

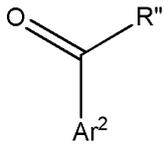
[0394]

[0395] [식 중,

[0396] R⁸은 Cl 또는 F 및 R⁹는 H, 또는 R⁸ 및 R⁹는 양자 모두 F;

[0397] R은 메틸, 에틸, 3차-부틸, 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸, 3차-부틸디페닐실릴, 줄기로는 R는 메틸, 에틸, 또는 3차-부틸이다]

[0398] 을 다음 화학식 B의 화합물



B

[0399]

[0400] [식 중

[0401] Ar^2 는 화학식 Ib-1b'과 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0402] R'' 은 Cl 또는 OL이며 여기서 L은 카르복실산 활성화기이다]

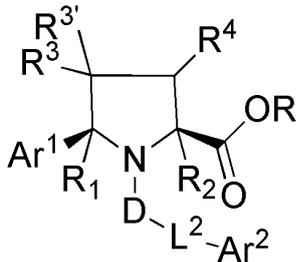
[0403] 과 커플링시키는 단계;

[0404] b) 상기 a) 단계에서 얻어진 에스테르 중간체를 알칼리 처리 또는 산처리, 가수소분해 또는 플루오라이드로 처리하는 단계;

[0405] 를 포함하여 이루어지며,

[0406] 상기 b) 단계 후에 화학식 Ib-1b'의 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물로 전환시키는 단계를 임의로 포함한다.

[0407] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 다음 화학식 Ib-1b'의 화합물:



Ib-1b',

[0408]

[0409] [식 중, Ar^1 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 는 화학식 Ib-1b'와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0410] R^1 , R^2 , 및 R은 H;

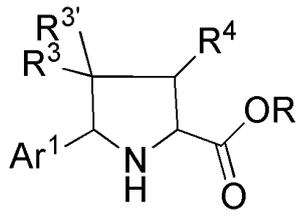
[0411] D는 C=O;

[0412] L^2 는 단일 결합;

[0413] Ar^2 는 4'-(2-메톡시-4-메틸설포닐-1,1'-바이페닐), 4'-(2-메틸-3-메틸설포닐아미노-1,1'-바이페닐), 4-(2-메톡시피리딘-3-일)페닐, 4-(2,6-디메톡시피리미딘-5-일)페닐, 3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)페닐, 4-(3,6-디메톡시피리다진-5-일)페닐, 4'-(5-시아노-2-메톡시-1,1'-바이페닐), 4'-(5-시아노-2-메틸-1,1'-바이페닐), 3-플루오로-4-(3,6-디메톡시피리다진-5-일)페닐, (4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐), (4'-(메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-일), (3'-(메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-일), (4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)페닐), (5-메톡시-6-페닐피리딘-3-일), (4-(4-메톡시피리미딘-5-일)페닐), (2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일), (3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)페닐), (4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시페닐), (4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일), (2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일), (2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-일), (6-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일), (4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)페닐), (4-(3-메톡시피리딘-4-일)페닐)으로부터 선택된다]

[0414] 의 제조방법에 관한 것으로서, 이 제조방법은:

[0415] a) 다음 화학식 C의 화합물

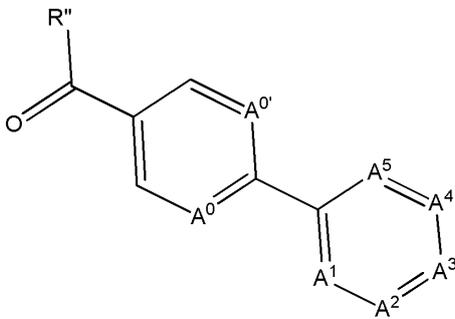


C

[0416]
 [0417] [식 중, Ar¹, R³, R^{3'} 및 R⁴는 Ib-1b'와 관련하여 상기 정의된 바와 같고;

[0418] R은 메틸, 에틸, 3차-부틸, 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸, 3차-부틸디페닐실릴이고, 종기로는 R은 메틸, 에틸, 또는 3차-부틸이다]

[0419] 을 다음 화학식 D의 화합물:



D

[0420]
 [0421] [식 중, R''은 Cl 또는 OL이고, 여기서 L은 카르복실산 활성화기이며;

[0422] A^0 , $A^{0'}$, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 하기 조합 1 내지 24로부터 선택된다:

조합 no	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OC H ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OC H ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH 3	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

[0423]

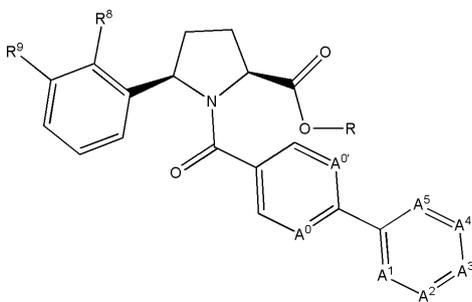
[0424] 과 커플링시키는 단계

[0425] b) 상기 a)에서 얻어진 에스테르 중간체를 알칼리 처리, 산 처리, 가수소분해처리 또는 플루오라이드 처리하는 단계

[0426] 를 포함하여 이루어지며,

[0427] 상기 단계 b)에 이어서 화학식 Ib-1b'의 화합물을 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화합물로 전환시키는 단계를 임의로 포함한다.

[0428] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 다음 화학식 Ib-1h"의 화합물:



Ib-1h''

[0429]

[0430] [R⁸는 F 또는 Cl 및 R⁹는 H, 또는 R⁸ 및 R⁹ 양자 모두는 F;

[0431] R은 H;

[0432] A^0 , A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 다음 1 내지 24의 조합

조합 no	A^0	A^0	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OC H ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OC H ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

[0433]

[0434] 으로부터 선택된다]

[0435] 의 제조방법을 제공하며, 이 방법은:

[0436] a) 상기 정의된 화학식 A의 화합물을 상기 정의한 바와 같은 화학식 B의 화합물과 커플링시키는 단계;

[0437] b) 상기 a) 단계에서 얻은 에스테르 중간체를 알칼리 처리 또는 산 처리, 가수소분해 또는 플루오라이드 처리하는 단계;

[0438] 를 포함하여 이루어지며, 상기 b) 단계에 이어서, 화학식 Ib-1h"의 화합물을 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화합물로 전환시키는 단계를 임의로 더 포함할 수 있다.

[0439] 전술한 바와 같은 Ib-1h"의 제조 방법의 한가지 변형예에서, 화학식 Ib-1h"의 화합물은 다음 중에서 선택된다:

122	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
125	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
129	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
130	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
161	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
191	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
193	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
203	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
237	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
246	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
247	(2S,5R)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
314	(2S,5R)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
327	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
337	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
343	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
345	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
346	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
348	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
350	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
351	(2S,5R)-1-(4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
354	(2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
361	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
371	(2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
374	(2S,5R)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산
409	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산
412	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산
416	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산

[0440]

419	(2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
420	(2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산
421	(2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산

[0441]

[0442] 상기 방법에서 사용되는 적절한 카르복실산 활성화기 L은 벤조트리아졸-1-일, 7-아자벤조트리아졸-1-일, 이미다졸-1-일, 중기로는 7-아자벤조트리아졸-1-일이다.

[0443] 전술한 공정 모두에 적용가능한 전형적인 방법에서, R"이 OL인 화학식 B 또는 D의 화합물의 커플링 반응을 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 중기로는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기 존재 하, MeCN, DMF, DCM, 중기

로는 MeCN과 같은 적절한 용매 중에서, 실온 내지 사용된 용매의 비점에 이르는 적절한 온도 범위, 종기로는 실온에서 수행한다. 화학식 B 및 D의 중간체는 그들의 대응하는 카르복실산 전구체로부터 인 시투(in situ) 발생되며 상기 전구체는 HOBT, HOBT 히드레이트, HATU, CDI, 펜타플루오로페놀, 종기로는 HATU와 반응되게 된다. 종기로는, 활성화 카르복실산과의 커플링은 실온에서 MeCN 중 HATU 및 DIEA를 이용하여 실시한다.

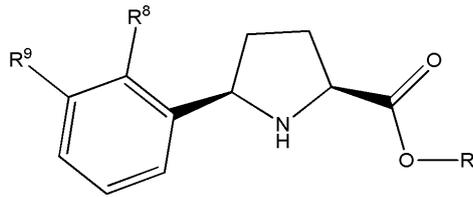
[0444] 전술한 공정 모두에 적용가능한 전형적인 방법에서, R이 C1인 화학식 B 또는 D의 화합물의 커플링 반응이 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 종기로는 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하, MeCN, DMF, DCM 종기로는 DCM과 같은 적절한 용매 중에서, 실온 내지 사용된 용매의 비점에 이르는 적절한 온도 범위, 종기로는 실온에서 수행한다. 종기로는 아실 클로라이드와의 커플링은 실온에서 DCM 중에 트리에틸아민을 이용하여 수행된다.

[0445] 전술한 공정 모두에 적용가능한 전형적인 방법에서, 커플링 단계 a) 후에 얻어진 중간체의 알칼리 처리는 R이 메틸 또는 에틸인 경우 소듐 히드록사이드, 포타슘 히드록사이드, 수산화리튬, 트리메틸틴 히드록사이드, 종기로는 수산화리튬과 같은 염기 존재 하에, 물과 THF, DCE와의 1/1 (v/v) 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서, 실온 내지 사용된 용매의 비등점에 이르는 온도 범위, 종기로는 실온에서 수행된다.

[0446] 전술한 공정 모두에 적용가능한 전형적인 방법에서, 커플링 단계 a) 후에 얻어진 중간체의 산 처리는 R이 3차-부틸인 경우 HCl 또는 TFA와 같은 적절한 산의 존재 하, DCM, 디옥산과 같은 적절한 용매 또는 상기 용매의 혼화가능한 혼합물 중, 실온에서 수행된다.

[0447] 당업자라면 단계 b)의 전술한 공정 모두에 적용가능한 일반적인 공정을 잘 이해할 것이며, R 이 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸 또는 3차-부틸디페닐실릴인 경우는 익히 알려져 있고, Koscienski P.J., *Protecting Groups 3rd edition*, Thieme, 2005, 394-450에 잘 설명되어 있다.

[0448] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물의 제조를 위한 유용한 중간체는 화학식 E의 화합물들이다:



E

[0449]

식 중,

[0450]

R⁸는 Cl 또는 F 및 R⁹는 H, 또는 R⁸ 및 R⁹는 양자 모두 F;

[0451]

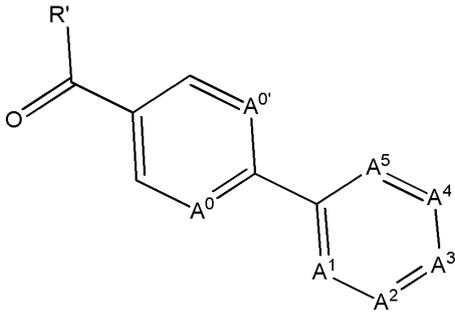
R은 메틸, 에틸, 벤질, 알릴, 페나실, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-트리메틸실릴에틸, 3차-부틸디페닐실릴이거나 또는 R⁸이 F인 경우 R은 3차-부틸이다.

[0452]

화학식 E의 바람직한 화합물은 R가 메틸, 에틸이거나, 또는 R⁸가 F이면 R는 3차-부틸이다.

[0453]

[0454] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체는 화학식 F의 화합물이다:



F

[0455]

[0456] 식 중,

[0457] R'은 OH 또는 Cl;

[0458] A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ 및 A⁵는 1 내지 7, 9, 10, 13 내지 15, 17 내지 21, 23 및 24의 조합으로부터 선택된다:

조합 no	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

[0459]

[0460] 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약물의 G-단백질 커플링 수용체 43 (GPR43)의 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서의 용도를 제공한다.

[0461] 따라서, 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 특히 전술한 표 1에 포함된 화학식 I 및 그의 서브화학식의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물의 GPR43 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서의 용도에 관한 것이다.

[0462] [적용]

[0463] 본 발명의 화합물은 따라서 II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 예컨대 혼합형 또는 당뇨병 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증 예컨대 협심증, 절뚝거림, 심장발작, 뇌졸중, 및 기타, 신장질환, 케톤산증, 당뇨병신장병, 당뇨병신경병, 당뇨병망막병, 비알코올성 지방간 질환, 예컨대 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

- [0464] 바람직한 질병은 II형 당뇨병, 지질 장애, 예컨대 이상지질혈증, 고혈압, 비만, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증이다.
- [0465] 특히 바람직한 구체예에서, 상기 질환은 II형 당뇨병 및 이상지질혈증과 같은 지질 장애이다.
- [0466] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 환자의 II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 예컨대 혼합형 또는 당뇨병 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증 예컨대 협심증, 절뚝거림, 심장발작, 뇌졸중, 및 기타, 신장질환, 케톤산증, 당뇨병신장병, 당뇨병신경병, 당뇨병망막병, 비알코올성 지방간 질환, 예컨대 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)의 발병을 지연시키는 방법을 제공한다.
- [0467] 좋기로는, 환자는 온혈동물, 더욱 좋기로는 인간인 것이 바람직하다.
- [0468] 본 발명의 또 다른 특징에 따라 이러한 치료를 필요로 하는 환자, 좋기로는 온혈동물, 더더욱 좋기로는 인간에 있어서, GPR43 수용체 활성을 변조하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 상기 동물에게 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어진다.
- [0469] 한가지 구체예에 따라, 본 발명의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 또는 전구약물은 복합 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 범위에는 활성 성분으로서 본 발명의 화합물에 더해서, 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화합물, 부가적인 치료제 및/또는 활성 성분들을 포함하는 조성물 및 의약을 공동투여하는 것이 포함된다. 이러한 복수 약물 요법은 복합 요법이라고 흔히 칭해지며, GPR43 수용체 조절과 연관되거나 이에 의해 매개되는 질병 또는 병태, 특히, II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 예컨대 혼합형 또는 당뇨병 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증 예컨대 협심증, 절뚝거림, 심장발작, 뇌졸중, 및 기타, 신장질환, 케톤산증, 당뇨병신장병, 당뇨병신경병, 당뇨병망막병, 비알코올성 지방간 질환, 예컨대 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 이러한 치료제의 상기와 같은 조합은 이러한 환자가 될 위험이 있는 대상자나 상기 치료를 받을 필요가 있는 환자에서 전술한 질병을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0470] 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약물 GPR43 아고니스트 또는 부분 아고니스트에 더해, 활성제의 사용을 필요로 할 수 있는 치료 효능의 요건에 더해서,
- [0471] 보완 치료법, 즉 본 발명의 GPR43 수용체 아고니스트 또는 부분 아고니스트 화합물에 의해 수행되는 기능을 보완 및 강화시키는 치료법을 나타내는, 활성 성분을 비롯한 약물의 조합을 사용하는 것이 강제되거나 고도로 권장되는 부가적인 이유가 있을 수 있다. 보조 치료 목적으로 사용되는 적절한 보완 치료제로는 GPR43 수용체 조절과 관련하여거나 또는 이에 의해 매개되는 질병이나 병태를 직접 치료 또는 예방하는 대신, 기저 또는 원인이 되는 GPR43 수용체 조절된 질병이나 병태로부터 직접 초래되거나 또는 간접적으로 이를 수반하는 질병이나 병태를 치료하는 것을 들 수 있다.
- [0472] 따라서, 본 발명의 치료방법 및 의약 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약물을 단일 치료법 형태로 사용할 수 있지만, 상기 방법 및 조성물은 1종 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물 후술하는 바와 같은 또 다른 1종 이상의 치료제와 병용된 형태로 사용될 수도 있다.
- [0473] 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물과 조합적으로 투여되거나 또는 별도로 투여되거나 또는 동일한 의약 조성물 중에 함께 함유된 형태로 투여될 수 있는 이러한 다른 활성 성분의 비제한적인 예로는:
- [0474] (a) PPAR 아고니스트 및 부분 아고니스트 (글리타존 및 비글리타존(non-glitazones)을 모두 포함한다: 예컨대, 트로글리타존, 피오글리타존, 엔글리타존, MCC-555, 로시글리타존, 발라글리타존, 네토글리타존, T-131, LY-300512 및 LY-818);
- [0475] (b) 메트포민 및 펜포민과 같은 바이구아니드;

- [0476] (c) 단백질 티로신 포스페이트-1B (PTP-1B) 억제제,
- [0477] (d) 디펩티딜 펩티다제 IV (DP-IV) 억제제, 예컨대 MK-0431 및 LAF-237;
- [0478] (e) 인슐린 또는 인슐린 미메틱스;
- [0479] (f) 설포닐우레아, 예컨대 툴부타미드 및 글리피지드 또는 관련 물질;
- [0480] (g) α -글루코시다제 억제제(예컨대 아카보즈);
- [0481] (h) 환자의 지질 프로파일을 개선시키는 제제, 예컨대 (i) HMG-CoA 리덕타제 억제제 (로바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플라바스타틴, 아토르바스타틴, 리바스타틴, 이타바스타틴, ZD-4522 및 기타 스타틴류), (ii) 담즙산 봉쇄제(bile acid sequestrants) (콜레스티라민, 콜레스티폴 및 가교된 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 그의 염, (iv) PPAR α 아고니스트 예컨대 페노피브르산 유도체 (젠티피로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 베자피브레이트), (v) 예컨대 에제티미브와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제, (vi) 아실 CoA:콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, 예컨대 아바심브, (vii) 토르세트라피프과 같은 CETP 억제제 (viii) 프로부콜과 같은 페놀계 항산화제;
- [0482] (i) PPAR α/γ 이중 아고니스트 예컨대 무라글리타자르, 테사글리타자르, 파글리타자르 및 JT-501;
- [0483] (j) 예컨대 W097/28149에 기재된 것과 같은 PPAR델타 아고니스트;
- [0484] (k) 비만방지 화합물 예컨대 펜플루라민, 텍스텐플루라민, 펜티라민, 수비트라민, 올리스타트, 뉴로펩타이드 Y5 억제제, MC4R 아고니스트, 칸나비노이드 수용체 1 안타고니스트/역아고니스트 및 $\beta 3$ 아드레날린계 수용체 아고니스트;
- [0485] (l) 회장 담즙산 전달억제제;
- [0486] (m) 아스피린, 비스테로이드계 소염제, 글루코코르티코이드, 아줄피딘 및 시클로-옥시게나제 2 선택성 억제제와 같은 염증 질환에 사용되도록 의도된 제제;
- [0487] (n) 글루카곤 수용체 안타고니스트;
- [0488] (o) GLP-1;
- [0489] (p) GIP-1;
- [0490] (q) GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘, 예컨대 엑세니타이드, 및
- [0491] (r) 히드록시스테롤 데히드로게나제-1 (HSD-1) 억제제
- [0492] 를 들 수 있다.
- [0493] 전술한 조합에는 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물과 1종의 다른 활성 화합물과의 조합뿐만 아니라 2종 이상의 활성 화합물과의 조합도 포함된다. 비제한적인 예로는 비구아나이드, 설포닐우레아, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 기타 PPAR 아고니스트, PTP-1B 억제제, DP-IV 억제제 및 항비만 화합물로부터 선택된 2종 이상의 활성 화합물과 화학식 I의 화합물과의 조합을 들 수 있다.
- [0494] 전술한 구체예에서, 본 발명의 조합, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매 화합물 및 기타 활성 치료제와의 조합은 상호 별도로 또는 연계하여, 또는 투여 시기와 관련하여 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 1성분 제제의 투여는 다른 성분(들)의 투여와 동시에 또는 투여 전 또는 투여 후에 행하여질 수 있다.
- [0495] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 적어도 1종의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 및/또는 아췌반트와 함께 포함하여 이루어지는 의약 조성물도 제공한다. 전술한 바와 같이, 본 발명은 또한 활성 성분으로서 본 발명의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물에 더해서, 부가적인 치료제 및/또는 활성 성분을 포함하는 의약 조성물도 커버한다.
- [0496] 본 발명의 또 다른 목적은 활성성분으로서 본 발명의 적어도 1종의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 함유하는 약제를 제공하는 것이다.
- [0497] 본 발명은 또한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 용도를 제공한다. 종기로는 상기 약제는 II형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 예컨대 혼합형 또는 당

노성 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 저혈당증, 고혈당증, 포도당불내성, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고혈압, 고지단백혈증, 대사증후군, 신드롬 X, 혈전 질환, 심혈관계 질환, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증 예컨대 협심증, 절뚝거림, 심장발작, 뇌졸중, 및 기타, 신장질환, 케톤산증, 당뇨병신장병, 당뇨병신경병, 당뇨병망막병, 비알코올성 지방간 질환, 예컨대 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료 및/또는 예방에 사용되는 것이 바람직하다.

- [0498] 바람직한 질환은 II형 당뇨병, 지질 장애, 예컨대 이상지질혈증, 고혈압, 비만, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증이다.
- [0499] 특정 구체예에서, 질환은 II형 당뇨병, 지질 장애, 예컨대 이상지질혈증이다.
- [0500] 본 발명의 또 다른 특성에 따라, 환자에게 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 있어서, GPR43 수용체 활성을 조절하기 위한 약제를 제조하는데 이어서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물의 용도가 제공된다.
- [0501] 좋기로는, 환자는 온혈동물, 더욱 좋기로는 사람이다.
- [0502] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 및 전구약물은 단일요법 또는 복합요법에 이용될 수 있다. 따라서, 한가지 구체예에 따라, 본 발명은 전술한 목적들 중 적어도 하나의 목적을 위한 약제를 제조하는데 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 약제는 치료를 필요로 하는 환자, 좋기로는 온혈동물, 더욱 좋기로는 인간에게 상기 약제를 적어도 1종의 부가적인 치료제 및/또는 활성 성분과 함께 투여된다. 이러한 복후 약물 요법의 장점, 가능한 투여 용법 및 적절한 부가적인 치료제 및/또는 활성 성분은 전술한 바와 같다.
- [0503] 일반적으로, 의약 용도를 위하여, 본 발명의 화합물들은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 및/또는 아쥘반트 및 임의로 1종 이상의 또 다른 약학적 활성 화합물을 함유하는 의약 제제로서 조성될 수 있다.
- [0504] 비제한적인 예로써, 이러한 포물레이션은 경구 투여, 비경구 투여(예컨대 정맥내, 근육내 또는 피내 주사 또는 정맥내 주입), 국소 투여 (예컨대 안내 투여), 흡입 투여, 피부 패치, 임플란트, 좌제 등과 같은 투여경로에 알맞는 형태일 수 있다. 제조를 위한 이러한 적절한 투여 형태 - 투여 방식에 따라 고체, 반고체 또는 액체일 수 있다 - 및 방법과 담체, 희석제 및 부형제가 될 수 있는 물질이 무엇인지는 당업자에게 자명할 것이며; Remington's Pharmaceutical Sciences를 참조할 수도 있다.
- [0505] 이러한 제제의 몇가지 바람직한 비제한적인 예로는 정제, 알약, 분말제, 로젠지, 샷세, 카시에, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸, 연고, 크림, 로션, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 점적제, 멸균주사용액 및 환제 투여 및/또는 연속 투여용 멸균포장 분말(대개 사용 전에 제조성됨)을 들 수 있고 이들은 그 자체로 이 포물레이션에 적합한 담체, 부형제 및 희석제 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 수크로스 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 칼슘 포스페이트, 알지네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이이트, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스, (멸균)수, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 식용유, 식물성유, 및 광물성 오일 또는 이들의 적절한 혼합물과 함께 조성될 수 있다. 포물레이션은 윤활제, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 분산제, 붕괴제, 벌크화제, 충전제, 방부제, 감미료, 풍미제, 유동성조절제, 이형제 등과 같은 의약 포물레이션에 흔히 사용되는 기타 물질들을 임의로 함유할 수 있다. 조성물은 또한 그에 함유된 활성 화합물(들)의 방출을 급속히, 지속적으로 또는 지연시키도록 제공될 수도 있다.
- [0506] 본 발명의 의약 제제는 좋기로는 단위투여 형태이며, 박스, 블리스터, 바이알, 보틀, 샷세, 앰플 또는 기타 적절한 1회 투여용 또는 복수 투여용 홀더 또는 용기(적절히 라벨링될 수 있음) 내에 적절히 포장될 수 있고; 임의로, 제품 정보 및/또는 사용지침을 수록한 전단지를 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 단위 투여 형태는 적어도 1종의 본 발명의 화합물을 1회 단위 투여 당, 0,05 및 1000 mg, 및 대개 1 내지 500 mg, 예컨대 약 10, 25, 50, 100, 200, 300 또는 400 mg의 양으로 함유할 것이다.
- [0507] 대체로, 치료 또는 예방하고자 하는 병태 및 투여 경로에 따라, 본 발명의 활성 화합물은 하루에 환자 체중 1 킬로그램 당 0.01 내지 100 mg, 더욱 흔히는 0.1 내지 50 mg, 예컨대 1 내지 25 mg, 예컨대, 약 0.5, 1, 5, 10, 15, 20 또는 25 mg의 양으로, 1일 1회 또는 1일 수차례 또는 기본적으로 예컨대 드립 인퓨전을 이용하여 연

속투여될 수도 있다.

- [0508] **[정의]**
- [0509] 후술하는 정의 및 설명은 명세서와 청구범위 모두에 포함되는, 본 발명 명세서 전반에 걸쳐 사용된 용어들에 대한 것이다.
- [0510] 본 발명의 화합물을 설명할 때, 사용된 용어들은 달리 언급하지 않는 한, 다음 정의에 따라 이해되어야 한다.
- [0511] 기(groups)가 치환될 경우, 그러한 기들은 1개 이상의 치환기 및 종기로는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되는 것일 수 있다. 치환기들은 예컨대 할로젠, 히드록실, 옥소, 시아노, 니트로, 아미도, 카르복시, 아미노, 시아노 할로알콕시, 및 할로알킬로부터 선택될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0512] 본 발명에서 사용되는 "알킬, 아릴, 또는 시클로알킬 각각은 ...에 의해 임의 치환된다" 또는 "알킬, 아릴, 또는 시클로알킬은 ...에 의해 임의 치환된다"라는 표현에는 "...에 의해 임의 치환된 알킬", "...에 의해 임의 치환된 아릴", "...에 의해 임의 치환된 시클로알킬"이 포괄된다.
- [0513] "할로" 또는 "할로젠"이라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 의미한다. 바람직한 할로기는 플루오로 및 클로로이다.
- [0514] "알킬"이라는 용어는 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 화학식 C_nH_{2n+1} (여기서 n은 1 이상의 수이다)의 히드로카르빌 라디칼을 나타낸다. 일반적으로, 본 발명의 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 종기로는 1 내지 4개의 탄소 원자, 더욱 종기로는 1 내지 3개의 탄소 원자, 더더욱 종기로는 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있고, 명세서에 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다. C_x-y -알킬 및 C_x-Cy -알킬이라 함은 x 내지 y개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 의미한다.
- [0515] 적절한 알킬기로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 3차-부틸, 펜틸 및 그의 이성질체 (예컨대 n-펜틸, 이소-펜틸), 및 헥실 및 그의 이성질체 (예컨대 n-헥실, 이소-헥실)을 들 수 있다. 바람직한 알킬기로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 3차-부틸을 들 수 있다.
- [0516] 접미어 "엔(ene)"이 알킬기 말미에 사용될 경우, 이 용어는 상기 정의된 알킬기가 다른 기와의 결합지점으로서 2개의 단일결합을 가짐을 의미한다. "알킬렌"이라는 용어에는 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 프로필렌, 에틸에틸렌, 및 1,2-디메틸에틸렌이 포함된다.
- [0517] 본 발명에서 "알케닐"이라는 용어는 선형 또는 분지형일 수 있는 불포화 히드로카르빌기를 가리키며, 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 것이다. 적절한 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자, 종기로는 2 내지 4개의 탄소 원자, 더더욱 종기로는 2 내지 3의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐기의 예로는 에틸닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐 및 그의 이성질체, 2-헥세닐 및 그의 이성질체, 2,4-펜타디에닐 등을 들 수 있다.
- [0518] 본 발명에서 "알키닐"이라는 용어는 일가 불포화 히드로카르빌기를 칭하며, 여기서 불포화는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합의 존재에 의해 일어난다. 알키닐기는 일반적으로, 그리고 종기로는, 알케닐기와 관련하여 전술된 것과 동일한 탄소 원자 개수를 갖는다. 알키닐기의 비제한적인 예로는, 에틸닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 그의 이성질체, 2-헥시닐 및 그의 이성질체 등을 들 수 있다. "알케닐렌" 및 "알키닐렌"이라는 용어는 각각 상기 정의된 알케닐기 또는 알키닐기가 다른 기에 대한 결합 지점으로서 2개의 단일 결합을 갖는 것으로 정의된다.
- [0519] "할로알킬"이라는 용어는 단독으로나 조합적으로, 1개 이상의 수소가 전술한 바와 같은 할로젠에 의해 치환되어 있는 알킬 라디칼로서 정의된다. 이러한 할로알킬 라디칼의 비제한적인 예로는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 등을 들 수 있다.
- [0520] 본 발명에서 "시클로알킬"이라는 용어는 시클릭 알킬기, 즉, 일가의 포화 또는 불포화된 히드로카르빌기로서 1 또는 2개의 시클릭 구조를 갖는 것이다. 시클로알킬에는 모노시클릭 또는 바이시클릭 히드로카르빌기가 포함된다. 시클로알킬기는 그 고리 내에 3개 이상의 탄소원자를 가질 수 있으며, 일반적으로, 본 발명에 따라, 탄소 원자를 3 내지 10개, 더욱 바람직하게는 3 내지 8개, 더더욱 바람직하게는 3 내지 6개 포함한다. 시클로알킬기의 비제한적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 들 수 있고 이 중에서, 시클로프로필이 특히 바람직하다.
- [0521] 접미어 "엔(ene)"이 시클릭기와 관련하여 사용될 경우, 상기 정의된 시클릭기가 다른 기에 대한 결합지점으로서

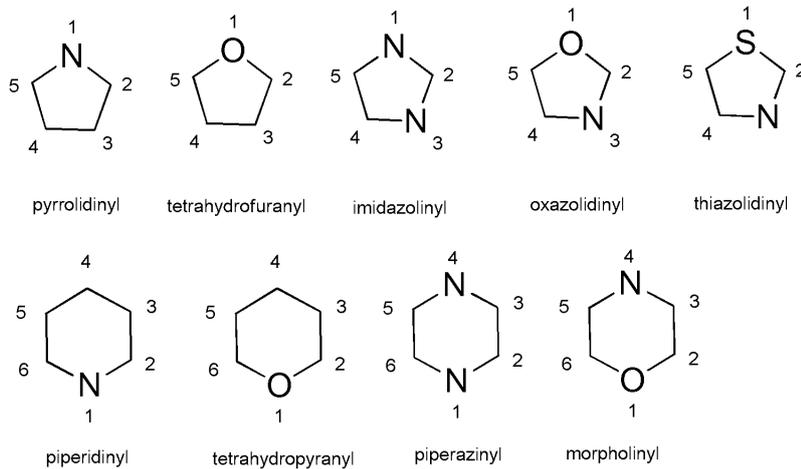
2개의 단일 결합을 갖는 것을 의미한다.

[0522] 따라서, 본 발명에서 "시클로알킬렌"이라 함은 화학식 C_nH_{2n-2} 의 포화된 호모시클릭 히드로카르빌 바이라디칼을 가리킨다. 적절한 시클로알킬렌기의 예로는 C_{3-6} 시클로알킬렌기, 좋기로는 C_{3-5} 시클로알킬렌 (즉 1,2시클로프로필렌, 1,1-시클로프로필렌, 1,1-시클로부틸렌, 1,2-시클로부틸렌, 1,3-시클로부틸렌, 1,3-시클로펜틸렌, 또는 1,1-시클로펜틸렌), 더욱 좋기로는 C_{3-4} 시클로알킬렌 (즉 1,3-시클로프로필렌, 1,1-시클로프로필렌, 1,1-시클로부틸렌, 1,2-시클로부틸렌)을 들 수 있다.

[0523] 시클로알킬기 중 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된 경우, 결과적인 고리는 본 발명에서 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴"이라 칭한다.

[0524] 본 발명에서 "헤테로시클릴", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클로"라는 용어는 단독으로 또는 다른 기의 일부로서, 비방향족의 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클릭 기(예컨대, 3 내지 7원 모노시클릭, 7원 내지 11원 바이시클릭 또는 3 내지 10개의 고리 원자를 함유함)를 의미하며, 적어도 하나의 탄소원자 함유 고리에서 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 것이다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 기의 각각의 고리는 질소, 산소 및/또는 황 원자로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 여기서 질소와 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 사급화될 수 있다. 헤테로시클릭기의 탄소 원자들은 어느 것이든 옥소에 의해 치환될 수 있다(예컨대, 피페리돈, 피롤리딘). 헤테로시클릭기는 원자가가 허락하기만 하면, 고리 또는 고리계의 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합될 수 있다. 복소환계 헤테로사이클은 하나 이상의 스피로 원자를 통하여 융합, 가교 및/또는 연결될 수 있다. 헤테로시클릭기의 비제한적인 예로는, 옥세타닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 2-이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피페리디닐, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2-옥소피페라지닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 3,4-디히드로-2H-피라닐, 3-디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 2,5-디옥스이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 인돌리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀린-1-일, 테트라히드로이소퀴놀린-2-일, 테트라히드로이소퀴놀린-3-일, 테트라히드로이소퀴놀린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일설피사이드, 티오모르폴린-4-일설피, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-옥사티아닐, 1H-피롤리지닐, 테트라히드로-1,1-디옥소티오펜, N-포르미피페라지닐, 및 모르폴린-4-일을 들 수 있다.

[0525] 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴렌 모이어티의 고리 원자들은 다음에 표시된 넘버링 체계를 갖는다.



[0526] 본 발명에서 "아릴"이라는 용어는 다가불포화된 방향족 히드로카르빌기로서 하나의 고리 (즉 페닐) 또는 복수개의 방향족 고리가 함께 융합된 것 (예컨대 나프틸) 또는 공유적으로 링크된 것을 가질 수 있으며, 일반적으로 5 내지 12개의 원자; 좋기로는 6 내지 10개의 원자를 함유하며, 여기서 적어도 1개의 고리는 방향족인 것이다. 방향족 고리는 거기에 융합된 임의로 1개 내지 2개의 부가적인 고리(시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴)를 함유할 수 있다. 아릴은 또한 본 발명에 열거된 카르보시클릭 시스템의 부분적으로 수소첨가된 유도체를 포함하도록 의도된다. 아릴의 비제한적인 예로는 페닐, 바이페닐릴, 바이페닐레닐, 5- 또는 6-테트라릴리닐, 나프탈렌-1- 또는 -2-일, 4-, 5-, 6 또는 7-인덴닐, 1- 2-, 3-, 4- 또는 5-아세나프테닐, 3-, 4- 또는 5-아세나프테닐, 1- 또는 2-벤탈레닐, 4- 또는 5-인다닐, 5-, 6-, 7- 또는 8-테트라히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프

틸, 1,4-디히드로나프틸, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-피레닐을 들 수 있다.

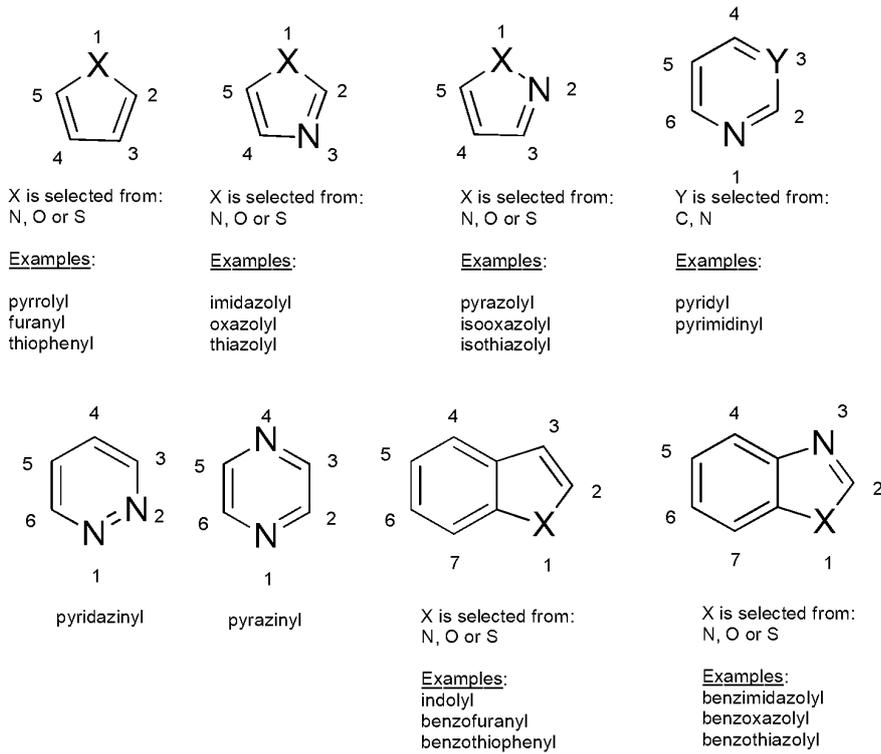
[0528] 본 발명에서 "아틸렌"이라는 용어는 페닐렌, 바이페닐렌, 나프틸렌, 인데닐렌, 펜타닐렌, 아줄레닐렌 등과 같은 2가 카르보시클릭 방향족 고리계를 포함하는 것으로 의도된다. 아틸렌은 또한 전술한 카르보시클릭계의 부분적으로 수소첨가도니 유도체를 포괄한다. 이러한 부분적으로 수소첨가된 유도체의 비제한적인 예로는 1,2,3,4-테트라히드로나프틸렌, 1,4-디히드로나프틸렌 등을 들 수 있다.

[0529] "아틸알킬" 또는 "아르알킬"이라 함은 아틸 고리에 하나의 탄소가 결합되어 있는 선형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. 아르알킬의 비제한적인 예로는 벤질, 페네틸, (나프탈렌-1-일) 또는 (나프탈렌-2-일)메틸을 들 수 있다. 아르알킬기가 치환되는 경우, 치환기(들)은 알킬기에 또는 아틸 고리 상에 결합된다. "x원 아르알킬"이라 함은 x원 아틸 고리에 하나의 탄소가 결합된 선형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. 아틸기 중의 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자에 의해 치환된 경우, 얻어진 고리는 헤테로아틸 고리라 칭한다.

[0530] 본 발명에서 "헤테로아틸"이라 함은 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 한데 융합되거나 공유적으로 링크되어 있는 1 내지 2개의 고리를 함유하는 5 내지 12개의 탄소 원자로 된 방향족 고리 또는 고리계 (일반적으로 5 내지 6개의 원자를 함유함)를 의미하며; 이들 중 적어도 하나는 방향족이고, 여기서 이들 1개 이상의 고리 중 1개 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 및/또는 황 원자에 의해 치환되고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 이러한 고리는 아틸, 시클로알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로시클릭 고리에 융합될 수 있다. 이러한 헤테로아틸의 비제한적인 예로는 퓨라닐, 티오펜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아트리아졸릴, 피리디닐, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 옥사지닐, 디옥시닐, 티아지닐, 트리아지닐, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 티에노[3,2-b]퓨라닐, 티에노[3,2-b]티오펜, 티에노[2,3-d][1,3]티아졸릴, 티에노[2,3-d]이미다졸릴, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, 인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤조사졸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 1,2-벤조이소티아졸릴, 2,1-벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1,2,3-벤조사디아졸릴, 2,1,3-벤조사디아졸릴, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2,1,3-벤조티아디아졸릴, 티에노피리디닐, 퓨리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 6-옥소-피리다진-1(6H)-일, 2-옥소피리딘-1(2H)-일, 6-옥소-피리다진-1(6H)-일, 2-옥소피리딘-1(2H)-일, 1,3-벤조디옥솔릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐을 들 수 있다.

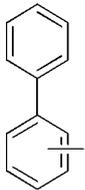
[0531] 본 발명에서 "헤테로아틸렌"이라는 용어는 피리디닐렌 등을 비롯한 2가의 카르보시클릭 방향족 고리계를 의미한다.

[0532] 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 모이어티의 고리 원자는 다음과 같은 넘버링 체계를 갖는다:



[0533]

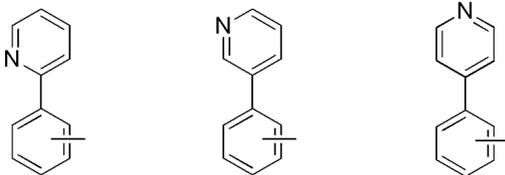
[0534] 본 발명에서 "바이아릴"이라 함은 단일 결합을 경유하여 링크된 상기한 바와 같은 2개의 아릴 모이어티를 의미한다. 이러한 바이아릴 모이어티의 비제한적인 예로는 다음의 바이페닐을 들 수 있다.



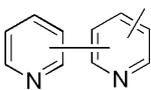
biphenyl

[0535]

[0536] 본 발명에서 "헤테로바이아릴"이라 함은 단일 결합을 경유하여 링크된 상기한 바와 같은 2개의 헤테로아릴 모이어티 또는 헤테로아릴 모이어티와 아릴모이어티를 가리킨다. 이러한 헤테로바이아릴 모이어티의 비제한적인 예로는 피리디닐페닐을 들 수 있는데, 이것은 (2-피리디닐)페닐, (3-피리디닐)페닐 및 (4-피리디닐)페닐, 비피리디닐을 의미한다.



(2-pyridinyl)phenyl (3-pyridinyl)phenyl (4-pyridinyl)phenyl



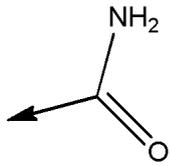
bipyridinyl

[0537]

[0538] 본 발명에서 "알킬아미노"라함은 1개 또는 2개의 알킬기로 치환된 아미노기를 의미한다. 여기에는 모노알킬아미

노기와 디알킬아미노기가 포함된다.

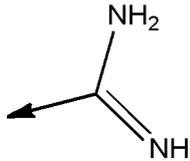
[0539] 본 발명에서 "카르바모일"이라 함은 다음 식의 기를 의미하며



[0540]

[0541] 여기서 화살표는 결합 지점을 나타낸다.

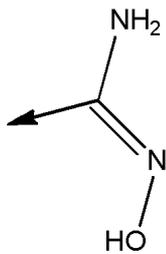
[0542] 본 발명에서 "카르바미도일"이라 함은 다음 화학식의 기를 의미하며



[0543]

[0544] 여기서 화살표는 결합 지점을 나타낸다.

[0545] 본 발명에서 "히드록시카르바미도일"이라 함은 다음 화학식의 기를 의미하며



[0546]

[0547] 여기서 화살표는 결합 지점을 나타낸다.

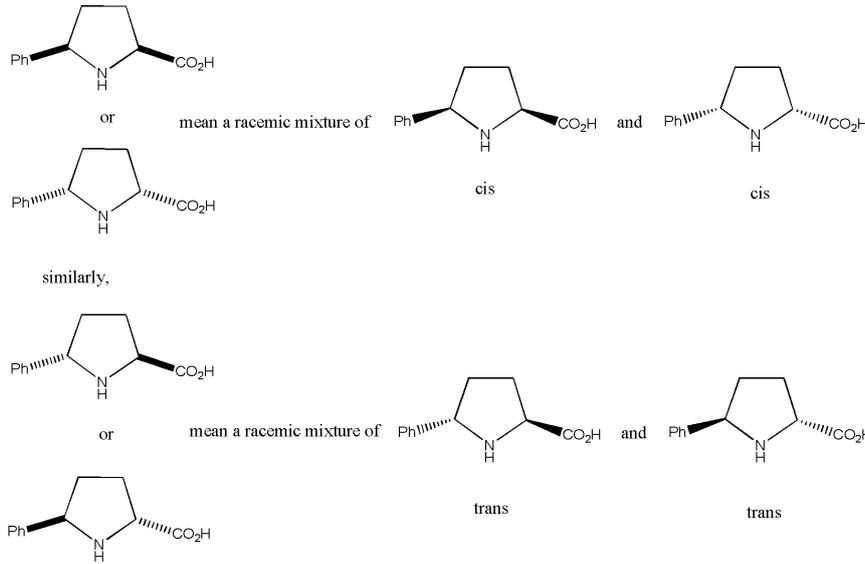
[0548] 화학식 I 및 그의 서브화학식의 화합물들은 적어도 하나의 비대칭 중심을 가지며 따라서 여러가지 입체이성질체 형태로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 가능한 모든 입체이성질체를 포함하며 라세미 화합물 뿐만 아니라, 개별적인 에난티오머 및 그들의 비라세미 혼합물 역시도 포괄한다. 화합물이 단일 에난티오머로서 소망될 경우, 입체특이적 합성법, 최종 산물이나 편리한 중간체의 분할 또는 키랄 크로마토그래피법과 같이 기술 분야에 공지인 방법을 이용하여 이를 수득할 수 있다. 최종 산물, 중간체 또는 출발물질의 분할은 공지기술에 의한 적절한 방법으로 수행할 수 있다. 예컨대, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, 및 L. N. M및er (Wiley- Interscience, 1994)를 참조할 수 있으며, 이 문헌은 입체화학과 관련하여 본 발명에 참조통합되었다.

본 발명의 화합물 내의 비대칭 탄소로부터의 결합은 실선 (—), 지그재그선 (~~~~), 실선 쉼기 (—), 또는 점선 (.....), 실선 막대형 (■■■) 또는 점선 막대형 (■■■■■)으로 표현될 수 있다. 비대칭 탄소 원자로부터의 결합을 그리기 위해 실선이 사용될 경우 이는, 전후문맥상 특이적인 입체이성질체가 의도된 것이 아닌 한, 가능한 모든 입체이성질체가 모두 포괄되는 것으로 의도된다. 비대칭 탄소 원자로부터의 결합을 그리기 위하여 실선 또는 점선 쉼기 모양이 사용된 경우에는, 표시된 해당 입체이성질체만이 포함되는 것으로 의도된다.

[0549]

[0550] 본 발명의 화합물은 또한 두개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수도 있다. 이들 화합물에서 비대칭 탄소 원

자로부터의 결합을 나타내기 위하여 실선이 사용될 경우, 달리 특정한 입체이성질체만이 의도된 경우를 제외하고 이는 가능한 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 화합물에서, 실선 또는 점선의 사용은 상대적 입체화학을 나타내는 것을 의미한다. 예컨대, 다음을 참조할 수 있다.



[0551]

[0552]

본 발명의 화합물은 또한 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염에는 그산부가염과 염기부가염을 들 수 있다. 적절한 산부가염은 비독성염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예컨대 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 폼레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤조에이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 시노포에이트 염을 들 수 있다. 적절한 염기성염은 비독성염을 형성하는 염기로부터 만들어진다. 이들의 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 포타슘, 소듐, 트로메타민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 모르폴린, 4-(2-히드록시에틸)모르폴린 및 아연염을 들 수 있다. 산과 염기의 반염(hemisalts)은 또한 헤미설페이트 및 헤미칼슘염으로서 형성될 수 있다. 바람직한 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 바이설페이트/설페이트, 니트레이트, 시트레이트, 및 아세테이트를 들 수 있다.

[0553]

본 발명의 화합물이 산기와 염기기를 함유할 경우 본 발명의 화합물 역시 내부염(internal salts)을 형성할 수 있으며 이러한 화합물은 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명의 화합물이 수소를 공여하는 헤테로원자를 함유할 경우 (예컨대 NH), 본 발명은 상기 수소 원자로부터 해당 분자 내의 원자 또는 염기기로의 상기 수소 원자의 전달에 의해 형성되는 염 및/또는 이성질체도 포괄한다.

[0554]

화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 방법들 중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다.:

[0555]

(i) 화학식 I의 화합물을 소망되는 산과 반응시킴;

[0556]

(ii) 화학식 I의 화합물을 소망되는 염기와 반응시킴;

[0557]

(iii) 화학식 I의 화합물의 적절한 전구체로부터 산-불안정성 또는 염기-불안정성 보호기를 제거하거나 또는 예컨대 락톤 또는 락탐과 같은 적절한 시클릭 전구체를 소망되는 산을 이용하여 개환시킴; 또는

[0558]

(iv) 화학식 I의 화합물의 한가지 염을 적절한 산을 이용하거나 적절한 이온교환 컬럼 수단을 이용하여 다른 염으로 전환시킴.

- [0559] 이들 모든 반응들은 일반적으로 용액 중에서 수행된다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고 여과에 의해 수집되거나 용매를 증발시킴으로써 회수될 수 있다. 염 중의 이온화도는 완전 이온화된 것으로부터 거의 비이온화된 것까지 다양할 수 있다.
- [0560] 본 발명에서 "용매화합물(solvate)"라 함은 본 발명의 화합물과 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예컨대 에탄올을 포함하는 분자상 복합체(molecular complex)를 가리킨다. "수화물"이라 함은 상기 용매가 물인 경우이다.
- [0561] 화학식 I의 화합물이라 함은 따라서 그의 염, 용매화합물, 다성분 복합체 및 액정을 모두 포함하는 것이다.
- [0562] 본 발명의 화합물은 그의 모든 다형 및 결정 해빗(crystal habits), 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 이성질체(광학, 기하 및 호변이성질체를 포함한다) 및 동위원소로 표지된 화합물을 모두 포괄한다.
- [0563] 이에 더해, 일반적이기는 하나, 본 발명의 화합물의 염과 관련하여, 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하며, 본 발명은 최광의로 약학적으로 허용되지 않는 염 역시도 포괄하는 것인데, 이러한 약학적으로 허용되지 않는 염은 예컨대 본 발명의 화합물을 분리 및/또는 정제하는데서 이용될 수 있다. 예컨대, 광학활성적인 산 또는 염기와 함께 형성된 염들은 상기 화학식 I의 화합물의 광학활성 이성질체의 분리를 용이하게 해 줄 수 있는 부분 입체이성질체 염을 형성하는데 이용될 수 있다.
- [0564] 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물의 모든 약학적으로 허용가능한 프리드릭(predrug)과 전구약물(prodrug)을 포함한다.
- [0565] 본 발명에서 '전구약물'이라 함은 에스테르와 같은 그의 생체내 생체전환 산물이 활성 약물인, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체를 의미한다. 전구약물은 생체이용성이 증가되고 생체내에서 활성 화합물로 쉽게 대사될 수 있다는 특징이 있다. 본 발명의 목적 상 적절한 전구약물로는 카르복실 에스테르를 들 수 있으며 특히 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 아실옥시알킬 에스테르, 및 디옥솔렌 카르복실 에스테르; 아스코르브산 에스테르 및 Z가 하기 표 2로부터 선택된 치환기인 화학식 I의 화합물의 화합물을 들 수 있다.

표 2

Z	Q
-C(O)SQ	알킬 또는 아릴
-C(O)NQ ¹ Q ²	Q ¹ 및 Q ² 는 다음 중에서 독립적으로 선택된다: H, 알킬, 아릴, OH 또는 NH ₂
-C(O)OCHQ ¹ O(O)CQ ²	Q ¹ = H 또는 페닐 Q ² = 알킬 또는 아릴
-C(O)OCHQC1	H 또는 아릴
-C(OQ) ₃	알킬
-C(O)OC(O)OQ	알킬 또는 아릴
-C(O)CH ₂ Q	SMe, SOMe, SO ₂ Me

- [0567] 본 발명에서 "프리드릭"이라 함은 약물 종(drug species)를 형성하도록 변형될 모든 화합물을 의미하며, 여기서 변형은 체내 또는 체외에서 일어날 수 있고 약물이 투여될 신체 부위에 프리드릭이 도달하기 전 또는 후에 변형될 수도 있다.
- [0568] "환자"라 함은 의료적 처치를 받기 위해 대기하거나 받는 중인, 또는 의료절차의 대상이 되거나 될 온혈동물을 가리키며, 종기로는 인간이다.
- [0569] "인간"이라 함은 남성과 여성 모두를 가리키며 모든 발달 단계의 인간(즉, 신생아, 유아, 사춘기 청소년, 성인)을 포괄한다.
- [0570] "치료하다", "치료하는", "치료" 등의 표현은 본 발명에서 병태나 질환 및/또는 그의 부수적 증상을 완화 또는 제거하는 것을 의미한다.
- [0571] "예방하다", "예방하는" 및 "예방" 등의 표현은 본 발명에서 병태나 질환 및/또는 그의 부수적 증상의 개시를

지연 또는 방해하거나, 환자가 그러한 병태나 증상을 얻지 못하게 막아주거나, 또는 환자가 병태나 질환을 얻을 위험성을 감소시키는 방법을 의미한다.

- [0572] "치료적 유효량" (또는 간단히 "유효량")이라 함은 본 발명에서 활성제 또는 활성 성분(예컨대 GPR43 아고니스트 또는 부분 아고니스트)이 투여될 개체 내에서 소망되는 치료 또는 예방 효과를 달성하는데 충분한 활성제 또는 활성 성분의 양을 의미한다.
- [0573] "투여하다" 또는 그의 파생어(예컨대, "투여하는")는 활성제 또는 활성 성분 (예컨대 GPR43 아고니스트 또는 부분 아고니스트)를 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 조성물의 일부로서, 치료 또는 예방하고자 하는 병태, 증상 또는 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 의미한다.
- [0574] "약학적으로 허용가능한"이라는 표현은 의약 조성물의 성분들이 서로 상용성이 있고 환자에게 유해하지 않음을 의미한다.
- [0575] 본 발명에서 "아고니스트"라 함은 그것이 수용체에 결합할 때 세포내 반응을 활성화시키는 리간드를 의미한다. 본 발명에 따른 아고니스트는 세포표면 수용체의 내면화를 촉진하여 수용체의 세포 표면 농도가 감소되거나 아예 없어지게 된다.
- [0576] 본 발명에서 "부분 아고니스트"라 함은 수용체의 최대 활성화를 유도할 수 없는 아고니스트를 의미하며, 수용체 상에 적용된 화합물의 양과는 무관하다.
- [0577] 본 발명에서 "약학적 비히클"이라는 용어는 약학적으로 활성인 약제가 조성 및/또는 투여되는 용매 또는 희석제로서 사용될 담체 또는 불활성 매질을 의미한다. 약학적 비히클의 비제한적인 예로는 크림, 젤, 로션, 용액 및 리포솜을 들 수 있다.
- [0578] 본 발명에서 "지질 장애(lipid disorder)"라 함은 혼합형 또는 당뇨병 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 LDL 콜레스테롤, 고지질혈증 및 고트리글리세라이드혈증과 같은 이상지질혈증을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0579] 이하에 실시예를 들어 본 발명의 이해를 돕고자 한다. 이들 실시예들은 본 발명의 특정 구체예를 대표하기 위해 제시된 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것이 아님은 물론이다.

도면의 간단한 설명

- [0580] 도 1은 정상적인 쥐로부터 분리된 지방세포에 있어서 이소프레날린-유도된 지방 분해에 대한 화합물 1; 2; 4; 5; 8; 10; 11 및 13의 효과를 나타낸 도면이다. 화합물들은 30 μM의 최종 농도로 테스트하였다.
 도 2A 및 2B는 화합물 1을 28일 동안 1일 2회 주사 (50 mg/kg)한 후 OGTT 분석시 혈당 농도의 억제력을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0581] **화학 실시예**
- [0582] 달리 언급하지 않는 한 모든 온도는 °C 단위이며 모든 반응들은 실온(RT)에서 수행되었다.
- [0583] 분석 박층 크로마토그래피 (TLC)를 이용하여 반응을 모니터링하고, 플래쉬 크로마토그래피 조건을 수립하고 중간체나 최종 생성물의 순도를 검정하였다. 사용된 TLC 플레이트는 Merck TLC 알루미늄 시트 실리카겔 60 F₂₅₄이었다. TLC 플레이트를 실온에서 자외선 조사 (파장=254 nm)하거나 또는 0.1% 프로판-2-올에서 브로모크레졸 그린 스프레이 시약을 이용하거나, 160°C에서 가열하면서 KMnO₄ 레벨레이터(KMnO₄, Na₂CO₃, NaOH, H₂O)를 이용하여 노출시켰다.
- [0584] Electrospray 이온화(ESI)를 이용하여 Agilent LCMS 상에서 HPLC-MS 스펙트럼을 취득하였다. 애질런트 기기 (Agilent instrument)는 오토샘플러 1200, 바이너리 펌프 1100, 5파장 검출기 1100 및 6100 Single Quad가 구비되어 있다. 사용된 컬럼은 an XBridge C18였다
- [0585] 용리액은 용액 A (H₂O 중 0.1% TFA) 및 용액 B (ACN 중 0.1% TFA)와의 혼합물이어 나 쓰다. 사용된 구배는 다음과 같다: 구배 A (중간체 특징화): 1분간 5% 용액 B의 초기 조건을 유지, 4분 이내에 95% 용액 B까지 선형적으로 증가, 1분간 95%로 유지, 0.5분 후 초기 조건으로 복귀 및 1분간 유지; 구배 B (예시 특징화): 1분간 5% 용액 B

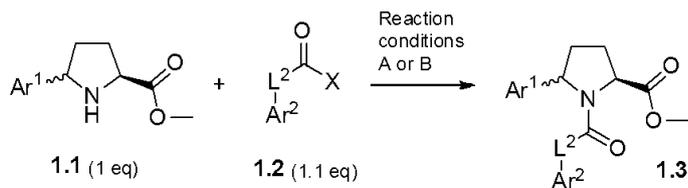
의 초기 조건을 유지, 10분 이내에 60%까지 선형적으로 증가, 0.5분 후 95%까지 선형적으로 증가, 3분간 95%로 유지, 0.5분 후 초기 조건으로 복귀 및 1분간 유지.

- [0586] 에난티오머 과량(enantiomeric excess)은 수동 또는 자동(Autosampler 1100) 인젝션시키면서 Agilent 1100 (바이너리 펌프 및 5과장 검출기) 상에서 수행하였다. 사용된 컬럼은 등용매용리 모드로 CHIRALPAK IA CHIRALPAK IB 또는 CHIRALPAK IC이었다. 용리액 혼합물을 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 수득된 분리도에 따라 선택하였다. 일반적인 혼합물은 다음과 같았다:
- [0587] - 헥산 및 에탄올 (0.1% TFA)
- [0588] - 헥산 및 프로판올 (0.1% TFA)
- [0589] - 헥산 및 에틸 아세테이트 (0.1% TFA)
- [0590] - 헥산 및 디클로로메탄 (0.1% TFA)
- [0591] - 헥산 및 3차-부틸 메틸 에테르 (0.1% TFA)

- [0592] 예비 HPLC 정제를 Waters사의 Fractionlynx 기기를 이용하여 수행하였다. 이 기기는 분획 수집기(Fraction Collector), 2767 샘플 관리기(Sample Manager), 펌프 컨트롤 모듈 II, 515 HPLC 펌프, 2525 바이너리 구배 모듈, 스위치 밸브, 2996 포토다이오드 어레이 검출기(Photodiode Array Detector) 및 마이크로매스 ZQ로 구성되었다. 사용된 컬럼은 Waters Sunfire C18이었다. 용리액은 용액 A (H₂O 중 0.1% TFA) 및 용액 B (ACN 중 0.1% TFA)의 혼합물이었다. 불순물과 표적 화합물 간에 충분한 분리가 일어나도록, 샘플 중에 존재하는 불순물에 따라 구배를 조정하였다.
- [0593] 등용매용리 모드로 CHIRALPAK IA 또는 CHIRALPAK IB 컬럼을 이용하여 수동 인젝션하면서 키랄 예비 HPLC 정제를 Agilent 1100 기기 (바이너리 펌프 및 5과장 검출기) 상에서 수행하였다. 용리액의 혼합물들을 분석법으로 얻은 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 분리에 따라 선택하였다. 대개의 혼합물은 ee 측정에 사용된 것들과 동일하였다.
- [0594] ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼을 Bruker ARX 300MHz 상에서 기록하였다. 화학적 쉬프트를 पार्ट퍼 밀리온(ppm, δ 단위)로 표현한다. 커플링 상수는 헤르츠 단위(Hz)로 나타낸다. 분할 패턴은 겉보기 다중도를 나타내며 s (단일), d (이중), t (삼중), q (오중), m (다중), 또는 br (브로드)로 표시한다.
- [0595] 용매, 시약 및 출발물질은 예컨대, Sigma Aldrich, Acros Organics, VWR Int., Sopachem 또는 Polymer labs사와 같은 저명한 화학약품 공급업체로부터 구입하였으며, 다음의 약어가 사용되었다:
- [0596] ACN 또는 MeCN: 아세토니트릴,
- [0597] DCM: 디클로로메탄,
- [0598] DCE: 1,2-디클로로에탄,
- [0599] EtOAc 또는 AcOEt: 에틸 아세테이트,
- [0600] EtOH: 에탄올,
- [0601] MeOH: 메탄올,
- [0602] IPA: 이소프로판올,
- [0603] PE: 퍼트톨류 에테르,
- [0604] NMP: N-메틸피롤리디논,
- [0605] RT: 실온,
- [0606] DIEA: N,N-디이소프로필에틸아민,
- [0607] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-트레트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 ,
- [0608] HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸 또는 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트,

- [0609] DMAP: N, N-디메틸아미노피리딘
- [0610] Y: 수율,
- [0611] g: 그램,
- [0612] mg: 밀리그램,
- [0613] L: 리터
- [0614] mL: 밀리리터,
- [0615] μ L: 마이크로리터
- [0616] mol: 몰,
- [0617] mmol: 밀리몰,
- [0618] h: 시간,
- [0619] min 또는 mn: 분
- [0620] TLC: 박층 크로마토그래피,
- [0621] MW: 분자량,
- [0622] eq: 당량,
- [0623] THF: 테트라히드로퓨란,
- [0624] TFA: 트리플루오로아세트산,
- [0625] Ac: 아세틸,
- [0626] ee: 에난티오머 과량(Enantiomeric excess),
- [0627] *t*Bu: 3차-부틸
- [0628] P: HPLC-MS에 의해 측정된 254 nm에서의 UV 순도,
- [0629] rt: 체류시간,
- [0630] BuLi: 부틸리튬,
- [0631] CDI: 카르보닐디이미다졸,
- [0632] TBDPS: 3차-부틸-디페닐실릴,
- [0633] Boc₂O: 디-3차-부틸디카르보네이트,
- [0634] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드,
- [0635] S-Phos: 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐,
- [0636] RM: 반응 혼합물,
- [0637] Nu: 친핵체,
- [0638] DMF: N,N-디메틸포름아미드,
- [0639] TMS: 트리메틸실릴.
- [0640] **일반 합성 반응과정**

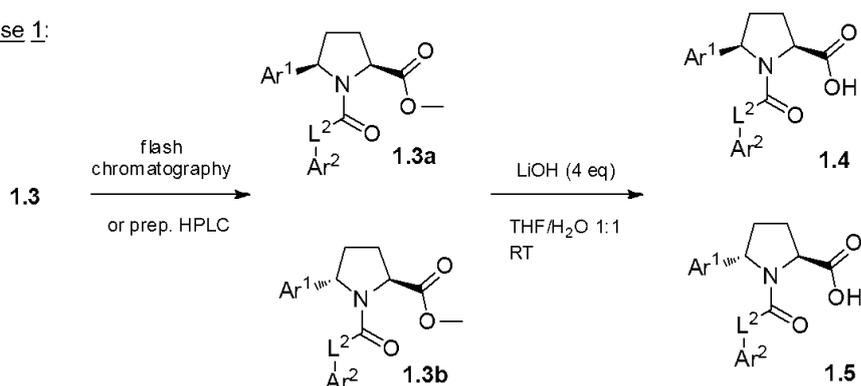
[0641] 본 발명의 대부분의 화합물의 합성을 위한 일반법은 다음 반응계획 1에 개략된 바와 같다:



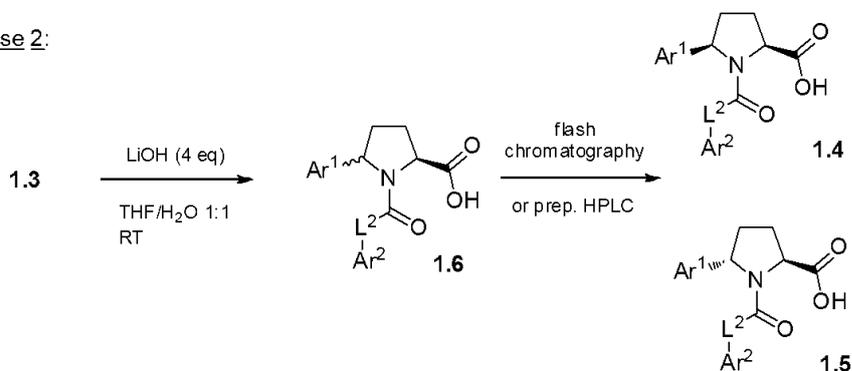
Reaction conditions A: X=Cl
DIEA (1.1eq), DCM, RT

Reaction conditions B: X=OH
HATU (1.2eq), DIEA (1.2eq),
ACN, RT to 60°C

case 1:



case 2:



반응과정 1: 본 발명의 대부분의 화합물의 일반적인 합성 방법

[0642]

[0643] 표준 아미드 커플링 공정을 이용하여 피롤리딘 메틸 아세테이트 중간체 1.1 을 아실 클로라이드 또는 카르복실산 중간체 1.2로 아실화시켜 에피머 혼합 화합물 1.3을 수득하였다.

[0644]

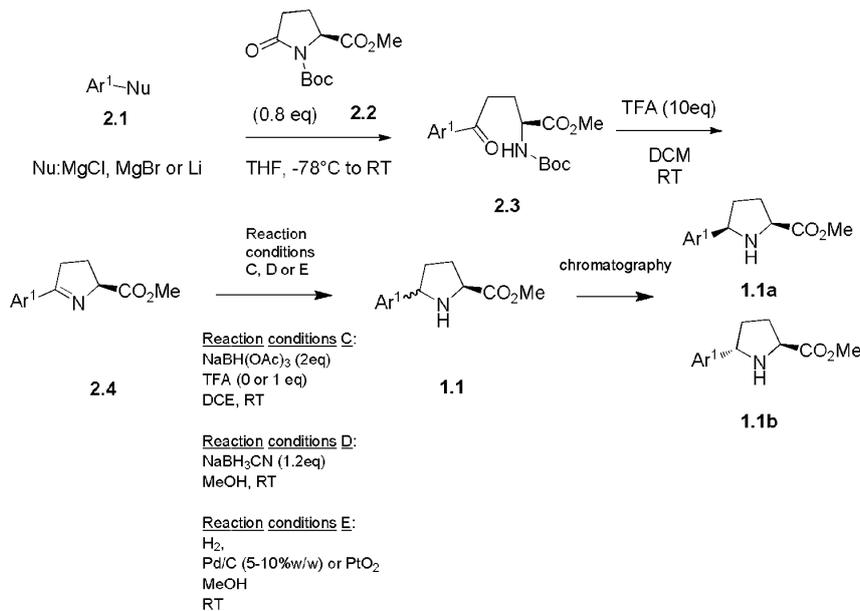
몇몇 경우, 에피머 1.3a 및 1.3b를 크로마토그래피 (플래쉬 크로마토그래피 또는 예비 HPLC)에 의해 분리하고; 수산화리튬을 이용하여 중간체 1.3a 및 1.3b를 비누화시켜 설명된 카르복실산 생성물 1.4 및 1.5를 각각 얻었다.

[0645]

별법으로 중간체 1.3를 수산화리튬으로 비누화시켜 에피머 혼합물 1.6을 얻고 이를 크로마토그래피 (플래쉬 크로마토그래피 또는 예비 HPLC)로 정제하여 각각 소망되는 카르복실산 생성물 1.4 및 1.5를 얻었다.

[0646]

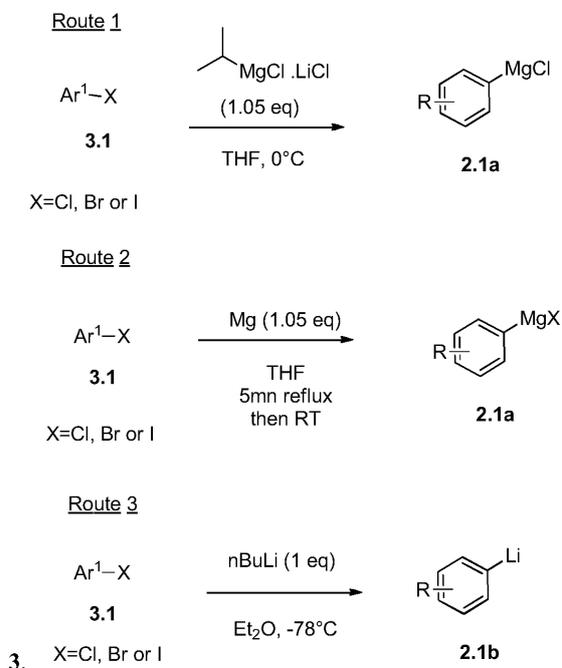
피롤리딘 에스테르 중간체 1.1를 아릴 또는 알킬 그리냐르(Grignard) 또는 아릴-리튬 시약으로부터 반응과정 2에 도시된 바와 같이 합성하였다.



반응과정 2: 피롤리딘 에스테르 중간체 **1.1**의 제조를 위한 합성 반응식

Colandrea 등의 문헌 [*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2905-2908] 및 Ying-zi Xu 등의 문헌 [*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4069-4078]에 기재된 바와 같이, 아릴 또는 알킬 그리냐르 또는 아릴-리튬 **2.1**을 N-Boc-L-피로그루탐산 메틸 에스테르 **2.2**에 첨가하여 중간체 **2.3**을 얻었다. 하나의 포트에서 산성 조건 하에 Boc 탈보호 및 시클릭 이민 형성을 수행하여 시클릭 이민 중간체 **2.4**를 얻고 이를 수소첨가 또는 보로하이드라이드 시약에 의해 환원시킴으로써 피롤리딘 에스테르 중간체 **1.1**을 얻을 수 있었다. 몇몇 경우 에피머 **1.1a** 및 **1.1b**를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

아릴 또는 알킬 그리냐르 및 아릴-리튬 시약 **2.1**은 다음 **반응과정**에 도시된 방법에 의해 제조하였다.

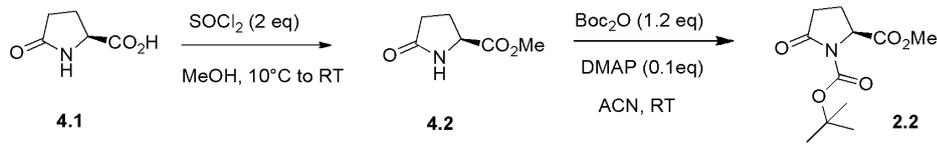


반응과정 3: 아릴 또는 알킬 마그네슘 및 아릴-리튬 시약의 제조를 위한 합성 반응과정

방법 1 (이소프로필 메그나슘 클로라이드/리튬 클로라이드) 또는 방법 2 (마그네슘)에 의하여 아릴 할라이드로부터 아릴 또는 알킬 그리냐르 시약 **2.1a**를 제조하고, 아릴-리튬 시약 **2.1b**는 방법 3 (n-부틸리튬)에 의해 합성

하였다.

[0652] N-Boc-L-피로글루탐산 메틸 에스테르 2.2를 **반응과정 4**에 도시된 방법에 의해 합성하였다.



반응과정 4: N-Boc-L-피로글루탐산 메틸 에스테르 2.2의 제조를 위한

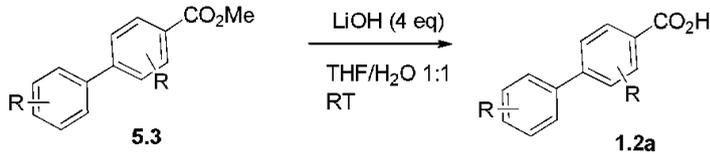
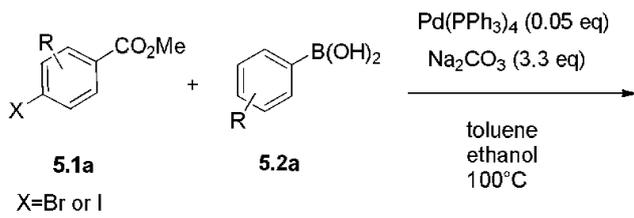
합성 반응과정

[0653]

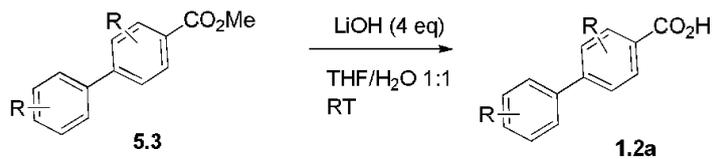
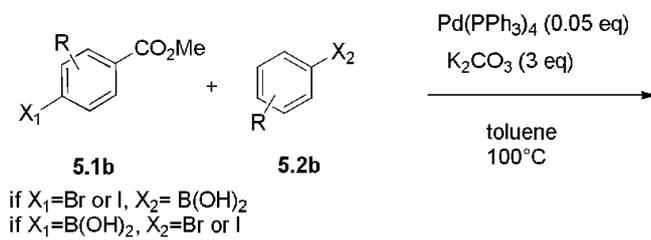
[0654] L-피로글루탐산 4.1을 메틸 에스테르 4.2로 전환시키고 이를 디-3차-부틸 디카르보네이트를 이용하여 Boc 보호 처리하여 중간체 2.2를 얻었다.

[0655] **반응과정 5**에 도시된 루트 (a, b 또는 c)를 이용하여 바이아릴 및 헤테로바이아릴 카르복실산 중간체 1.2a를 합성하였다.

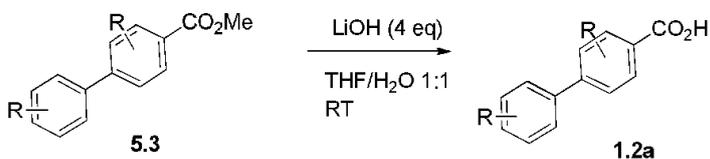
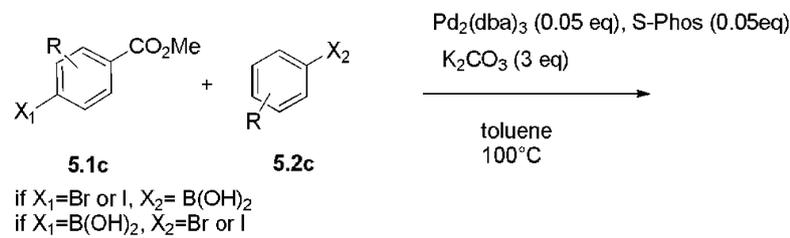
Route a:



Route b:



Route c:



[0656]

[0657]

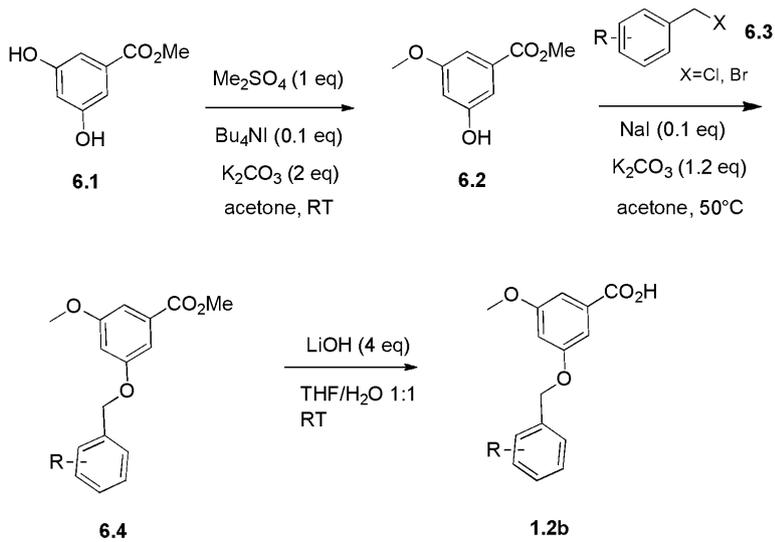
반응과정 5: 바이아릴 카르복실산 중간체 1.2a의 제조를 위한 합성 반응과정

[0658]

5.1과 5.2 간의 스즈키 커플링에 의하여 바이아릴 에스테르 중간체 5.3을 얻고 이어서 수산화리튬으로 비누화시켜 바이아릴 카르복실산 중간체 1.2a를 얻었다.

[0659]

벤질옥시벤조산 중간체 1.2b에 관한 **반응과정 6**에 도시된 방법을 이용하여 아르알킬옥시아릴 카르복실산 중간체 1.2를 합성하였다.

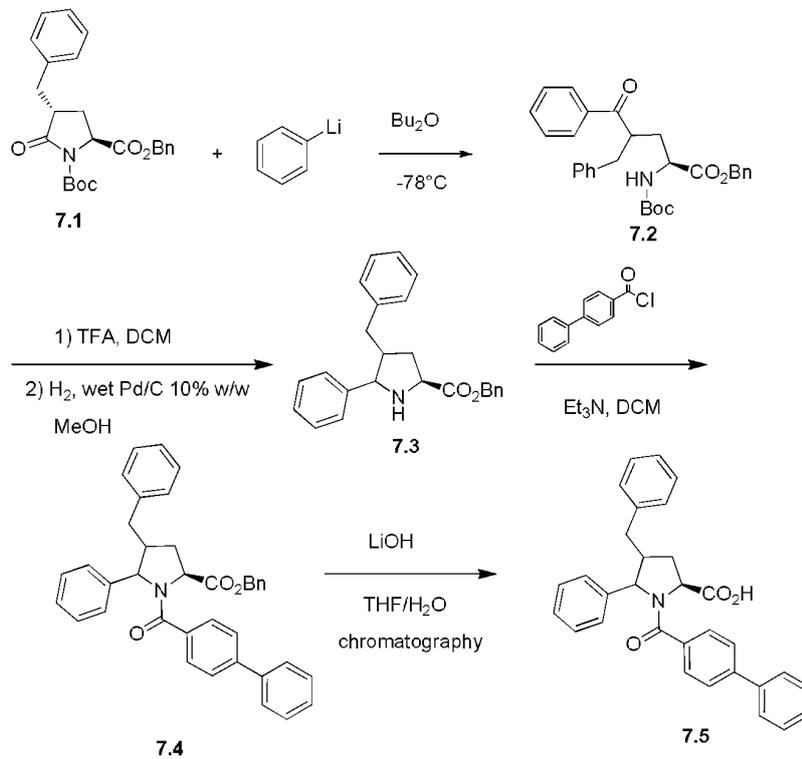


반응과정 6: 벤질옥시벤조산 중간체 1.2b의 제조를 위한 합성 반응과정

메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 6.1을 디메틸설페이트를 이용하여 메틸화시켜 중간체 6.2을 얻었다. 벤질 할라이드 시약 6.3을 이용하여 벤질화시켜 에스테르 중간체 6.4를 얻고 이를 수산화리튬으로 후속 비누화처리하여 벤질옥시벤조산 중간체 1.2b를 얻었다.

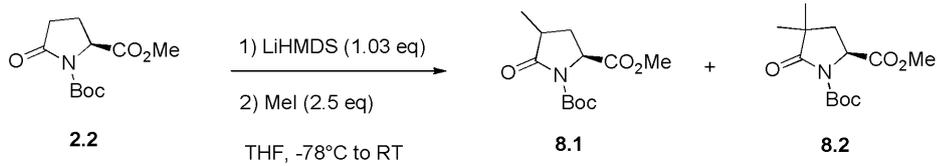
부가적인 합성 반응계획

화합물 no 24의 합성을 **반응과정 7**에 도시하였다.



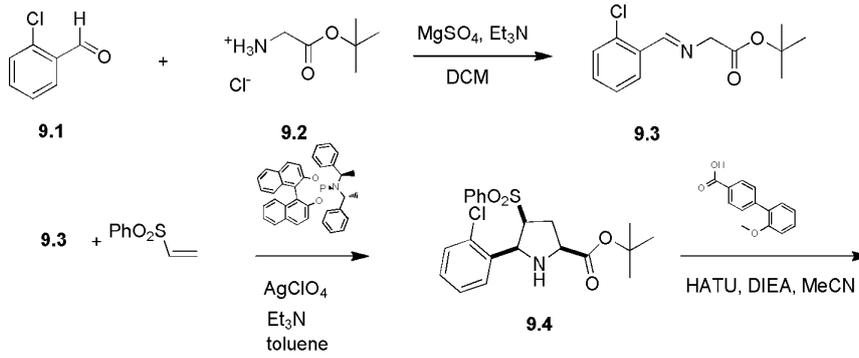
반응과정 7: 화합물 no 24의 합성

[0666] 메틸 치환된 피롤리딘은 중간체 2.2 합성과정을 **반응과정 8**에 도시하였다.

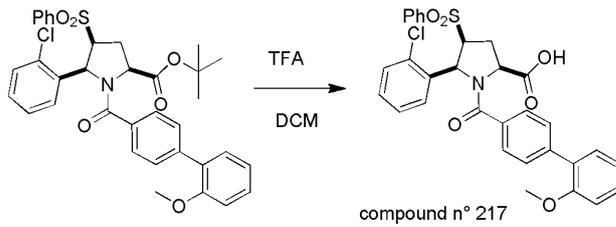


[0667] **반응과정 8**: 메틸 치환된 피롤리딘은 중간체의 합성

[0668] 쌍극성 시클로 첨가 방법론이 화합물 no 217의 합성과정에 예시되어 있으며 이를 **반응과정 9**에 도시하였다.



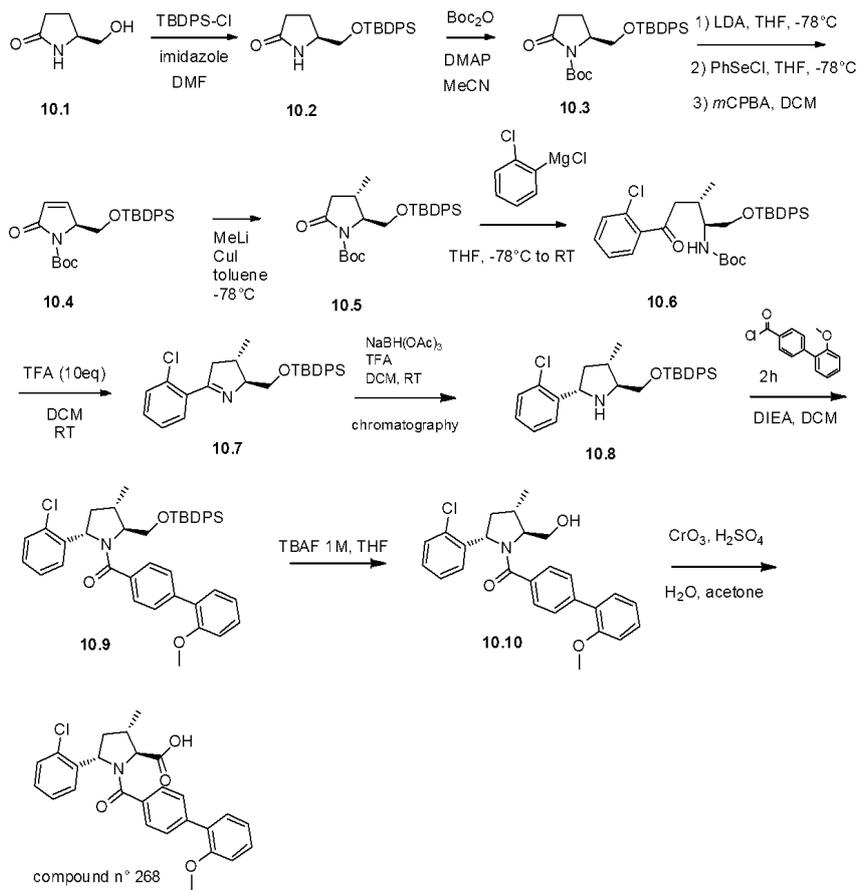
Najera et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5622



반응과정 9: 쌍극성 시클로첨가 방법학

[0669]

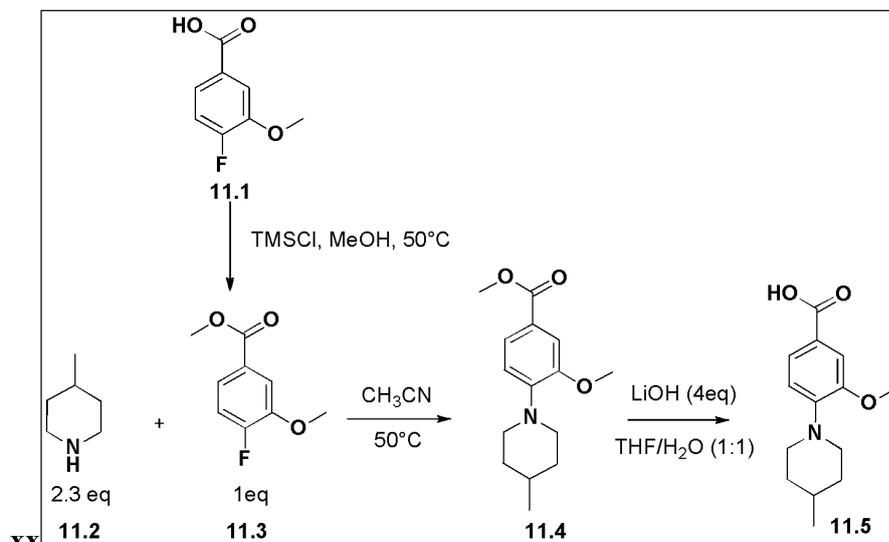
[0670] 화합물 no. 268의 합성과정을 반응과정 10에 도시하였다.



반응과정 10: 화합물 no 268의 합성

[0671]

[0672] 화합물 no 261의 제조에 사용된 중간체인 3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조산의 합성과정을 반응과정 11에 도시하였다.

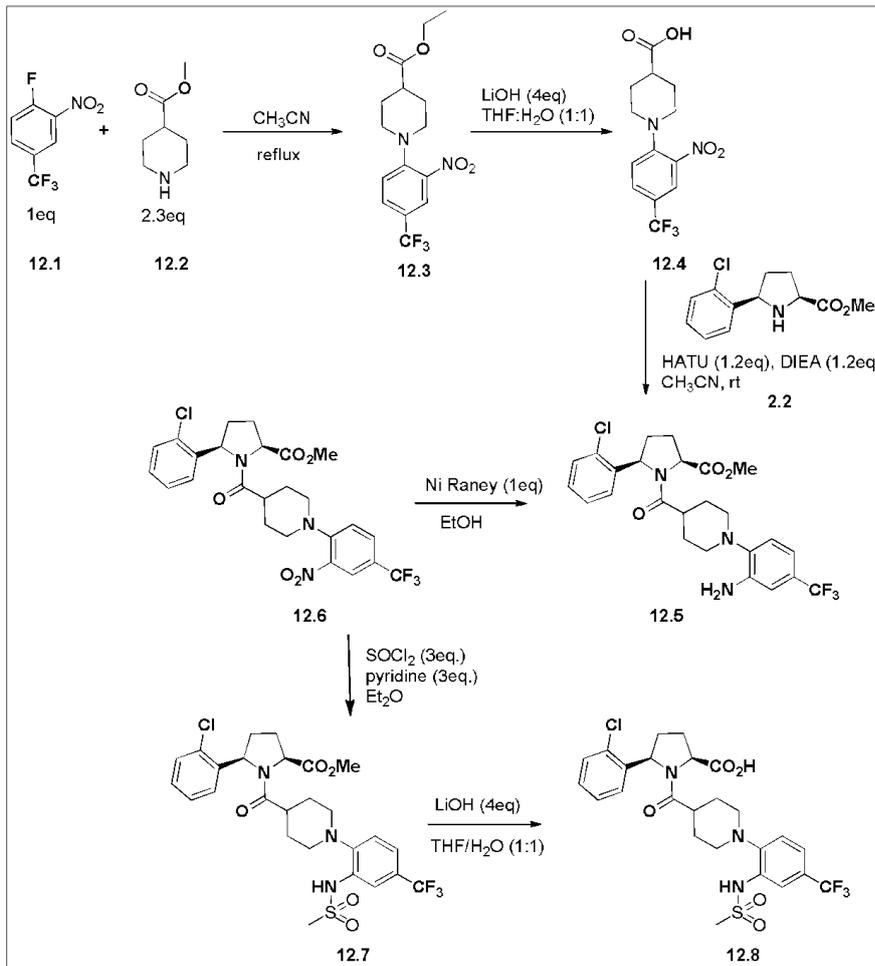


반응과정 11: 중간체 3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조산의 합성

[0673]

[0674]

화합물 no 393의 합성과정을 반응과정 12에 도시하였다.

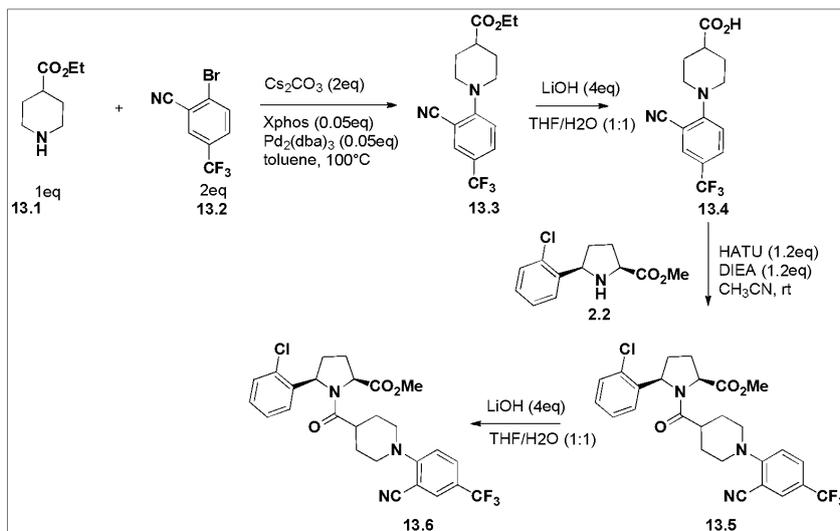


[0675]

반응과정 12: 화합물 no 393의 합성과정

[0676]

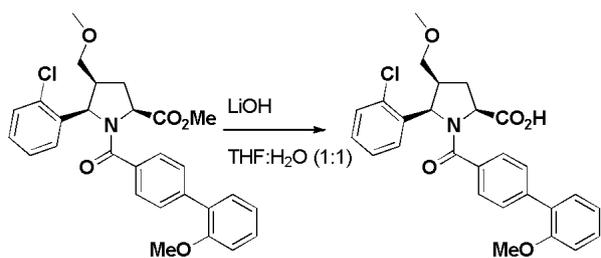
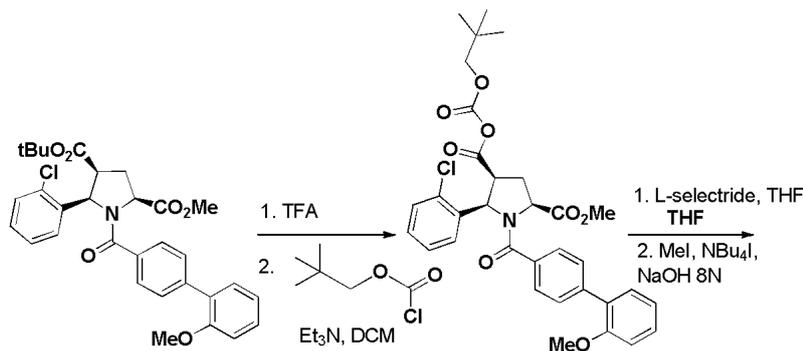
화합물 no 369의 합성과정을 반응과정 13에 도시하였다.



[0677]

반응과정 13: 화합물 no369의 합성

[0678] 화합물 no 279의 합성과정을 다음 **반응과정 14**에 도시하였다.



반응과정 14: 화합물 no 279의 합성

[0679]

[0680] **일반법**

[0681] **일반법 A: 피롤리딘 에스테르 중간체 1.1의 합성**

[0682] 일반법 A는 2-브로모피롤리딘으로부터 중간체 **1a** (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트, 중간체 **1b** (2S,5S)-메틸 5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 및 중간체 **1f** (2S,5R)-메틸 5-(피롤리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트를 합성하는 것과 관련하여 예시된다 (루트 3, 조건 E).

[0683] **단계 1:** (2-클로로페닐)마그네슘 클로라이드의 합성: 루트 1.

[0684] 무수 THF (5.76 mmol) 중 이소프로필마그네슘 클로라이드의 2M 용액에 실온에서 Ar 분위기 하에 Schlenk 튜브 중에서 증류된 THF 중 염화리튬(5.76 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15°C로 냉각시키고 1-브로모-2-클로로벤젠 (5.35 mmol)를 첨가한 다음 RM을 -15°C에서 3시간 더 교반하였다. (2-클로로페닐)마그네슘 클로라이드의 이 조절 용액을 -40°C로 냉각하고 단계 2에서 그대로 사용하였다.

[0685] **단계 2:** (S)-메틸 2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜타노에이트의 합성

[0686] 단계 1에서 얻은 (2-클로로페닐)마그네슘 클로라이드의 조절 용액에 -40°C, Ar 하에서, 증류된 THF (4 mL) 중 (S)-1-3차-부틸 2-메틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (4.11 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -40°C에서 2h 교반한 다음 염화암모늄 포화수용액 10 mL를 이용하여 급냉시켰다 (quenched). 혼합물을 AcOEt를 이용하여 3회 추출하고, 유기물들을 한데 모아 무수 MgSO₄로 건조시킨 다음 진공 농축시켰다. 조절의 물질들을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 시클로헥산/AcOEt)으로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y: 425 mg (29%), P: >95%, rt=4.24분, (M+H)⁺ = 256.

[0687] **단계 3:** (S)-메틸 5-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤-2-카르복실레이트의 합성.

[0688] TFA (2 mL)를 DCM (2mL) 중 (S)-메틸 2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-(2-클로로페닐)-5-옥소펜타노에이트 (1.08 mmol)의 용액에 첨가한 다음 이 반응 혼합물을 실온에서 2h 교반하였다. RM을 증발건조시켜 표제 화합물을 얻었다. Y: 574 mg (56%), P: >95%, rt=2.85분, (M+H)⁺ = 238.

[0689] **단계 4:**

[0690] **반응 조건 C:** 중간체 **1a** (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 및 중간체 **1b** (2S,5S)-메틸

5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 합성.

- [0691] RT 질소분위기 하에, 1,2-디클로로에탄 (200 mL) 중 (S)-메틸 5-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 (0.076 mol)의 교반 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.091 mol)를 수차례로 나누어 첨가하였다. TFA (0.76 mol)를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 1.5 h 동안 교반하였다. LCMS 측정 결과 출발 물질이 여전히 남은 것으로 관찰되어, TFA (~10mL)를 더 첨가하고 (pH 3-4가 되도록) 다시 1.5 h 동안 교반을 지속시켰다. 모든 출발물질들이 소모되었으며, 물 (30 mL)을 첨가한 다음 중성 pH가 될 때까지 NaHCO₃ 포화수용액(~400 mL)을 첨가하였다. 분리된 수층을 DCM (2 x 300ml)으로 추출하고 유기층들을 한데 모아 무수 MgSO₄로 건조 및 진공증발시켜 황색 오일(17.5 g)을 얻었다. 이 조질의 물질을 컬럼크로마토그래피 (용리액: PE/EtOAc)으로 정제하여 무색의 오일인 중간체 **1a**: Y: 12 g (66%), P: >95%, rt=2.73분, (M+H)⁺ = 240 및 중간체 **1b** Y: 3 g (16%), P: >95%, (M+H)⁺ = 240를 얻었다.
- [0692] **반응 조건 D:** 중간체 (2S)-메틸 5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 합성
- [0693] 무수 MeOH (20 mL) 중 (S)-메틸 5-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 (2.42 mmol)의 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드 (2.9 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 1h 교반하였다. RM을 물로 급냉하고 DCM으로 추출하였다. 유기층들을 한데 모아 무수 MgSO₄로 건조 및 진공 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. Y: 338 mg (59%), P: >95%, rt=2.73분, (M+H)⁺ = 240.
- [0694] **반응 조건 E:** 2-브로모피리딘로부터 중간체 **1f**: (2S,5R)-메틸 5-(피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트의 합성 (루트 3).
- [0695] 10mL 둥근바닥 플라스크에서 (S)-메틸 5-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로-2H-피롤-2-카르복실레이트 (0.208 mmol)를 IPA (550 μL)에 용해시켜 갈색 용액을 얻었다. 탄소상 팔라듐 (3.95 μmol) (10%w/w)을 첨가하고, 반응물을 H₂ 분위기 하에서 교반하였다.
- [0696] 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압 농축시켜 중간체 **1f**를 정량적인 수율로 얻었다. Y: 12 g (66%), P: >95%, rt=2.34분, (M+H)⁺ = 207.
- [0697] 다음의 중간체들을 일반법 A를 이용하여 ad-hoc 시약으로부터 합성하였다:
- [0698] 중간체 **1c**: 2-브로모-3-클로로피리딘로부터 (2S,5R)-메틸 5-(3-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 3, 조건 C);
- [0699] 중간체 **1e**: 바이페닐-3-일마그네슘 브로마이드로부터 (2S)-메틸 5-([1,1'-바이페닐]-3-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);
- [0700] 중간체 **1g**: 1-브로모-2-플루오로벤젠로부터 (2S)-메틸 5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C), rt=2.5분 (구배 A);
- [0701] 중간체 **1i**: 1-브로모-2-메톡시벤젠로부터 (2S)-메틸 5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 D);
- [0702] 중간체 **1j**: 1-브로모-2-클로로벤젠로부터 (2R)-메틸 5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 D);
- [0703] 중간체 **1k**: 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드로부터 (2S)-메틸 5-(4-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);
- [0704] 중간체 **1l**: [1,1'-바이페닐]-4-일마그네슘 브로마이드로부터 (2S)-메틸 5-([1,1'-바이페닐]-4-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);
- [0705] 중간체 **1m**: 2-클로로벤질마그네슘 클로라이드로부터 (2S)-메틸 5-(2-클로로벤질)피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);

- [0706] 중간체 **1n**: 시클로헥실마그네슘 클로라이드로부터 (2S)-메틸 5-시클로헥실피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);
- [0707] 중간체 **1o**: [1,1'-바이페닐]-2-일마그네슘 브로마이드로부터 (2S)-메틸 5-([1,1'-바이페닐]-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);
- [0708] 중간체 **1p**: **반응과정 8**에 설명된 합성 루트를 이용하여 얻어진 (S)-1-3차-부틸 2-메틸 4,4-디메틸-5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트로부터 출발하여, (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C).
- [0709] 중간체 **1q**: (S)-1-3차-부틸 2-메틸-4-디메틸-5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트로부터 출발하여 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 C);
- [0710] 중간체 **1r**: (2S,5R)-메틸 5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복실레이트;
- [0711] 중간체 **1s**: (2S,5R)-메틸 5-(o-톨릴)피롤리딘-2-카르복실레이트;
- [0712] 중간체 **1t**: (2S,5R)-메틸 5-페닐피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 E);
- [0713] 중간체 **1u**: (2S,5R)-메틸 5-(3-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0714] 중간체 **1v**: (2S,5R)-메틸 5-(4-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0715] 중간체 **1w**: (2S,5R)-5-(3-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산 (루트 1, 조건 E);
- [0716] 중간체 **1x**: (2S,5R)-메틸 5-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 E);
- [0717] 중간체 **1y**: MeOH 중 PtO₂를 이용하여 중간체 **1t**를 수소첨가함으로써 (2S,5R)-메틸 5-시클로헥실피롤리딘-2-카르복실레이트를 합성하였다.
- [0718] 중간체 **1z**: (2R,5R)-메틸 5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0719] 중간체 **1a1**: (2S,5S)-메틸 5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 C);
- [0720] 중간체 **1b1**: (2R,5S)-메틸 5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 C);
- [0721] 중간체 **1c1**: (2S,5R)-메틸 5-(2,6-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 E);
- [0722] 중간체 **1d1**: (2S,5R)-메틸 5-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 E);
- [0723] 중간체 **1e1**: (2S,5R)-메틸 5-(2,4-디클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 C);
- [0724] 중간체 **1f1**: (2S,5R)-메틸 5-이소부틸피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 2, 조건 E);
- [0725] 중간체 **1g1**: (2S,5R)-메틸 5-이소프로필피롤리딘-2-카르복실레이트(루트 1, 조건 E);
- [0726] 중간체 **1h1**: (2S,5R)-메틸 5-시클로펜틸피롤리딘-2-카르복실레이트 (조건 E);
- [0727] 중간체 **1i1**: (2S,5R)-메틸 5-(2-브로모페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0728] 중간체 **1j1**: (2S,5S)-메틸 5-이소펜틸피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 2, 조건 E);
- [0729] 중간체 **1k1**: (2S,5R)-메틸 5-(2,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 E);
- [0730] 중간체 **111**: (2S,5R)-메틸 5-(3,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0731] 중간체 **1m1**: (2S,5R)-메틸 5-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0732] 중간체 **1n1**: (2S,5R)-메틸 5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C), rt=2.6분 (구배 A);
- [0733] 중간체 **1o1**: (2S,5R)-메틸 5-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C);
- [0734] 중간체 **1p1**: (2S,5R)-메틸 5-(4-시아노페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (루트 1, 조건 C).
- [0735] **일반법 B**: 아릴옥시아릴 카르복실산 중간체 **1.2b**의 합성

- [0736] 일반법 B는 중간체 **2a** 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조산의 합성과 관련하여 예시된다.
- [0737] 단계 1: 메틸 3-히드록시-5-메톡시벤조에이트의 합성.
- [0738] 무수 아세톤 (40 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (29.76 mmol)의 용액에 디메틸설페이트 (29.69 mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드 (2.97 mmol) 및 포타슘 카보네이트(59.42 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. RM를 물로 희석하고 AcOEt로 추출하였다. 유기물들을 한데 모아 무수 MgSO₄ 로 건조 및 진공농축시켰다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: PE/AcOEt)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y: 1.7 g (31%), P: >95%, rt=3.75분, (M+H)⁺ = 183.
- [0739] 단계 2: 메틸 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조에이트의 합성
- [0740] 무수 아세톤 (2 mL) 중 메틸 3-히드록시-5-메톡시벤조에이트 (0.55 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (0.55 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.66 mmol) 및 소듐 요오다이드 (0.055 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 55°C 에서 5h 동안 교반하였다. RM을 AcOEt 및 수산화나트륨 1M 수용액으로 희석하였다. 유기층을 분리하고 무수 MgSO₄로 건조 및 진공농축시켰다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: PE/AcOEt)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y: 104 mg (69%), P: >95%, rt=4.53분, (M+H)⁺ = 273.
- [0741] 단계 3: 중간체 **2a** 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조산의 합성.
- [0742] THF (1 mL) 중 메틸 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조에이트 (0.38 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 수산화리튬 (1.53 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. RM을 1M HCl 수용액으로 급냉시키고 DCM으로 3회 추출하였다. 유기물들을 한데 모아 무수 MgSO₄로 건조 및 진공 농축시켜 표제 화합물을 얻었다.. Y: 92 mg (94%), P: >95%, rt=3.95 mn, (M+H)⁺ = 259.
- [0743] 일반법 B를 이용하여 ad-hoc 시약으로부터 다음 중간체들을 합성하였다:
- [0744] 중간체 **2b**: 3-((4-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤조산,
- [0745] 중간체 **2c**: 3-메톡시-5-페넨톡시벤조산,
- [0746] 중간체 **2d**: 3-(3,3-디페닐프로폭시)-5-메톡시벤조산,
- [0747] 중간체 **2e**: 3-메톡시-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)벤조산,
- [0748] 중간체 **2f**: 3-메톡시-5-(2-메톡시에톡시)벤조산,
- [0749] 중간체 **2g**: 3-((3,5-디메틸이소사졸-4-일)메톡시)-5-메톡시벤조산.
- [0750] 일반법 C: 대부분의 본 발명의 화합물들의 합성
- [0751] 일반법 C는 실시예 1: 화합물 no 1: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산의 합성과 관련하여 예시된다..
- [0752] 단계 1: (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 합성
- [0753] 조건 A:
- [0754] 100mL 둥근 바닥 플라스크에, 아르곤 하에, DCM (138 mL) 중 2'-메톡시바이페닐-4-카르복실산 (15.714 g, 68.8 mmol)을 용해시켰다. 백색 현탁액이 얻어졌으며 여기에 티오닐 클로라이드(7.49 mL, 103 mmol) 및 DMF (0.107 mL, 1.377 mmol)를 연속 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류가열 시켰다 (40°C). 이 용액을 자연적으로 RT에 도달하게 하였다 (황색-오렌지색 용액). RM을 감압하에 농축시켰다. DCM을 이용하여 2회의 공증발에 의해 과량의 티오닐 클로라이드를 제거하였다. 얻어진 갈색 잔사를 진공 건조시켜 17g의 갈색 고체를 얻었다. 이 조질의 생성물을 다음 단계에 추가 정제없이 사용하였다.
- [0755] 아르곤 하, 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (15 g, 62.6 mmol), DCM (62.4 mL) 및 Et₃N (9.59 mL, 68.8 mmol)을 첨가하였다. 0°C로 냉각된 이 용액에, DCM (83 mL) 중 2'-메톡시바이페닐-4-카르보닐 클로라이드 (16.98 g, 68.8 mmol) 용액 (암갈색 용액)을 (적하 깔대기로)

적가하였다. RM을 0°C 내지 RT에서 밤새 교반하였다. RM을 분리 깔때기로 옮기고 75mL 물로 희석시킨 25 mL의 HCl 6M으로 세척하였다. 유기층을 0.3g의 Norit AS의 존재 하에 MgSO₄와 함께 교반 건조시키고, 여과 및 농축하여 담갈색 발포성 오일 잔사 34 g을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (용리액: EtOAc/PE: 1/2)로 정제하여 원하는 생성물을 베이지색 고체로서 얻었다. Y: 25.4 g (90 %), P > 95%.

[0756] 조건 B: 무수 ACN (2 mL) 중 2'-메톡시바이페닐-4-카르복실산 **2b** (1.1 mmol)의 용액에 HATU (1.1 mmol)를 첨가하였다. 5분 후 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 **1a** (1 mmol) 및 DIEA (1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일간 교반하였다. 반응 혼합물을 AcOEt로 희석하고 NaHCO₃ 포화수용액 및 물로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조 및 증발시켰다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (용리액: 시클로헥산/AcOEt)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Y: 300 mg (67%), P>95%, rt= 4.85분, (M+H)⁺ =451.

[0757] 단계 2: 실시예 1: 화합물 no 1: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산의 합성.

[0758] THF (5 mL) 중 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (0.67 mmol)의 용액에 물 (5 mL) 중 수산화리튬 (2.67 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. RM을 1M HCl 수용액으로 급냉시키고 AcOEt로 2회 추출하였다. 결합된 유기물들을 무수 MgSO₄ 로 건조시키고 진공농축하여 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다. Y: 250 mg (86%), P: >95%, rt=6.05분, (M+H)⁺ = 436.

[0759] 일반법 D: 바이아릴 카르복실산 중간체 **1.2a**의 합성

[0760] 바이아릴 또는 헤테로바이아릴 중간체를 제조하기 위해 3가지 루트 (a, b 및 c)를 이용하였다.

[0761] 루트 a는 중간체 **2h** 2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 합성하는데 이용되었다.

[0762] 단계 1: 메틸 2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트의 합성

[0763] EtOH (525 mL) 및 톨루엔 (975 mL) 중 메틸-4-요오도벤조에이트 (86.2g, 0.33 mol) 및 2-메톡시페닐 보론산 (50.0 g, 0.33 mol)의 혼합물을 30분간 질소 버블링시켜 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (19.0 g, 16.5 mmol) 및 4M 수성 Na₂CO₃ (271.5 mL, 1.09 mol)을 첨가하고 질소 분위기 하에 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각 후, EtOAc (1.5 L) 및 물 (1.5 L)을 첨가하고, 분리된 유기층을 건조(Na₂SO₄) 및 진공증발시켜 갈색의 오일상 고체(107 g)를 얻었다. 5-50% EtOAc/페트롤로부터 구배를 증가시키면서 잔사를 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. Y: 51 g (64%), P>80%.

[0764]

[0765] 단계 2: 중간체 **2h** 2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산의 합성

[0766] THF (500 mL) 및 H₂O (1 L)의 혼합물 중 메틸 2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트 (51 g, 0.21 mol)의 교반 용액에 LiOH.H₂O (89 g, 2.1 mol)를 첨가하였다. 추가량의 THF (~500 mL) 및 H₂O (~1 L)를 첨가하여 대부분의 고체를 용해시켰다. 실온에서 밤새 교반하자 더 많은 고체가 침전되었고 출발물질은 여전히 남아있었다. 혼합물을 50°C에서 4 시간 가열한 후에는, 모든 고체가 용해되었고 출발물질은 남지 않았다. 실온으로 냉각 후, 시트르산 포화수용액을 pH = 6-7이 될 때까지 첨가하자, 백색 침전물이 생성되었다. 진공증발에 의해 THF를 제거하고 얻어진 현탁액을 여과하였다. 고체를 물로 수차례 세척하고 50°C에서 밤새 건조시켜 중간체 **2h**를 회백색 고체로서 얻었다. Y: 43 g (90%), P>90%.

[0767] 루트 b는 중간체 **2s2** 4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조산을 합성하는데 이용되었다.

[0768] 단계 1: 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조에이트의 합성

[0769] 오븐 건조시킨 유리 튜브에, 아르곤 하, 4-메톡시카르보닐페닐보론산 (381 mg, 2.116 mmol) 및 4-브로모-2-메톡시피리미딘 (200mg, 1.058 mmol)을 첨가하였다. 3회의 진공/아르곤 사이클을 실시하고 톨루엔(5 mL)을 첨가한

다음, K₂CO₃ (0.106 mmol)의 2M 수용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기(용액 내로 아르곤을 5-10분간 버블링시킴)시켰다.

- [0770] 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.1 mmol)을 첨가하고 혼합물을 95°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 EtOAc로 희석하고 염수로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 더 추출하고 결합된 유기층들을 건조 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 정제시켜 (시클로헥산 / EtOAc), 소망 생성물 243 mg을 담황색 고체로서 얻었다 (94% 수율).
- [0771] 단계 2: 중간체 **2s2** 4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조산의 합성
- [0772] 루트 **a**의 단계 2와 동일한 조건을 이용하였다.
- [0773] 일반법 D 루트 **b**:를 이용하여 ad-hoc 시약으로부터 다음의 중간체들을 합성하였다.
- [0774] 중간체 **2i**: 2',5'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0775] 중간체 **2j**: 4-(피리미딘-5-일)벤조산;
- [0776] 중간체 **2k**: 4-(퓨란-3-일)벤조산;
- [0777] 중간체 **2l**: 4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조산,
- [0778] 중간체 **2m**: 4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조산;
- [0779] 중간체 **2n**: 4-(피리딘-3-일)벤조산;
- [0780] 중간체 **2o**: 4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤조산;
- [0781] 중간체 **2p**: 4-(피리딘-4-일)벤조산;
- [0782] 중간체 **2q**: 4-(6-메틸피리딘-3-일)벤조산;
- [0783] 중간체 **2r**: 4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조산, rt=3.4분 (구배 A);
- [0784] 중간체 **2s**: 4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0785] 중간체 **2t**: 4'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0786] 중간체 **2u**: 4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0787] 중간체 **2v**: 4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0788] 중간체 **2w**: 3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0789] 중간체 **2x**: 2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0790] 중간체 **2y**: 4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0791] 중간체 **2z**: 3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0792] 중간체 **2a1**: 2'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0793] 중간체 **2b1**: 4-(나프탈렌-2-일)벤조산;
- [0794] 중간체 **2c1**: 3',5'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0795] 중간체 **2d1**: 2'-히드록시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0796] 중간체 **2e1**: 2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0797] 중간체 **2f1**: 4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조산;
- [0798] 중간체 **2g1**: 4-(6-클로로피리딘-3-일)벤조산;
- [0799] 중간체 **2h1**: 4-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조산;
- [0800] 중간체 **2i1**: 5-메톡시-6-페닐니코틴산;

- [0801] 중간체 **2j1**: 4-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조산;
- [0802] 중간체 **2k1**: 2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0803] 중간체 **211**: 4-(6-클로로피리딘-3-일)벤조산;
- [0804] 중간체 **2m1**: 4-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조산;
- [0805] 중간체 **2n1**: 4-(티오펜-3-일)벤조산;
- [0806] 중간체 **2o1**: 4-시클로헥실벤조산;
- [0807] 중간체 **2p1**: 2'-(메틸설포닐)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0808] 중간체 **2q1**: 4-(피리미딘-2-일)벤조산;
- [0809] 중간체 **2r1**: 4-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)벤조산;
- [0810] 중간체 **2s1**: 4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조산, $r_t=3.4$ 분 (구배 A);
- [0811] 중간체 **2t1**: 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조산;
- [0812] 중간체 **2u1**: 4-(피리딘-2-일)벤조산;
- [0813] 중간체 **2v1**: 2'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0814] 중간체 **2w1**: 2',6'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산,
- [0815] 중간체 **2x1**: 2',4'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0816] 중간체 **2y1**: 2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0817] 중간체 **2z1**: 2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0818] 중간체 **2a2**: 4'-클로로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0819] 중간체 **2b2**: 4-(4-메톡시피리미딘-5-일)벤조산;
- [0820] 중간체 **2c2**: 4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조산;
- [0821] 중간체 **2d2**: 2-클로로바이페닐-4-카르복실산;
- [0822] 중간체 **2e2**: 2'-클로로-2-메톡시바이페닐-4-카르복실산,
- [0823] 중간체 **2f2**: 3-메톡시-4-(피리미딘-5-일)벤조산;
- [0824] 중간체 **2g2**: 2'-(메톡시메틸)바이페닐-4-카르복실산;
- [0825] 중간체 **2h2**: 4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0826] 중간체 **2i2**: 3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조산, $r_t=3.2$ 분 (구배 A);
- [0827] 중간체 **2j2**: 4-(5-메톡시피라진-2-일)벤조산;
- [0828] 중간체 **2k2**: 4-(3-메톡시피라진-2-일)벤조산;
- [0829] 중간체 **212**: 4-(2-클로로-4-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)벤조산;
- [0830] 중간체 **2m2**: 4-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)벤조산;
- [0831] 중간체 **2n2**: 4-(2-메틸티오펜-3-일)벤조산;
- [0832] 중간체 **2o2**: 메틸 2',6'-디클로로바이페닐-4-카르복실레이트;
- [0833] 중간체 **2p2**: 2'-클로로-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0834] 중간체 **2q2**: 2'-(디메틸아미노)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0835] 중간체 **2r2**: 3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0836] 중간체 **2t2**: 4-(2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-일)벤조산;

- [0837] 중간체 **2u2**: 4-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조산;
- [0838] 중간체 **2v2**: 2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0839] 중간체 **2w2**: 2',4'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0840] 중간체 **2x2**: 2-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0841] 중간체 **2y2**: 3-클로로-4-(피리미딘-4-일)벤조산;
- [0842] 중간체 **2z2**: 2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0843] 중간체 **2a3**: 2'-플루오로-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0844] 중간체 **2b3**: 4'-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0845] 중간체 **2c3**: 4-(6-에톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0846] 중간체 **2d3**: 4-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)벤조산;
- [0847] 중간체 **2e3**: 4-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조산;
- [0848] 중간체 **2f3**: 3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조산;
- [0849] 중간체 **2g3**: 3-클로로-4-(피리미딘-5-일)벤조산;
- [0850] 중간체 **2h3**: 2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0851] 중간체 **2i3**: 3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0852] 중간체 **2j3**: 2',3',4'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0853] 중간체 **2k3**: 2',3',6'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0854] 중간체 **2l3**: 3',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0855] 중간체 **2m3**: 2',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0856] 중간체 **2n3**: 2'-이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0857] 중간체 **2o3** ;2'-에틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0858] 중간체 **2p3** :4-(2,6-디메틸피리딘-3-일)벤조산;
- [0859] 중간체 **2q3** :4-(2,4-비스(벤질옥시)피리미딘-5-일)벤조산;
- [0860] 중간체 **2r3** :3-클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0861] 중간체 **2s3** :5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코틴산;
- [0862] 중간체 **2t3** :5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코틴산;
- [0863] 중간체 **2u3** :3'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0864] 중간체 **2v3** :3'-시아노-2',4'-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0865] 중간체 **2w3** :3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0866] 중간체 **2x3**: 메틸 3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트 (일반법 D, 루트 b에 의해 합성되었음)의 설포닐화 및 후속적인 비누화에 의해 2'-메틸-3'-(메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다. 설포닐화 공정 (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5300-5309에 설명된 바와 같음): 메틸 3'-아미노-2'-메틸바이페닐-4-카르복실레이트 (0.83 mmol)를 건조 Et₂O (5 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각하였다. 이어서, 피리딘 (5.00 mmol)을 첨가한 다음 메탄설포닐 클로라이드 (5.00 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반하였다. 침전물을 여과하고 Et₂O로 세척하였다. 유기층을 HCl 1M 수용액, 염수로 세척하고 건조 농축시켜 265 mg의 소망 생성물을 갈색 오일로서 정량적인 수율로 얻었다;
- [0867] 중간체 **2y3**: 메틸 3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트 (일반법 D, 루트 b에 의해 합성되었

음)의 아세틸화 및 후속적인 비누화에 의해 3'-아세트아미도-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다. 아세틸화 공정: N₂ 하, 건조 DCM (5 mL) 중 메틸 3'-아미노-2'-메틸바이페닐-4-카르복실레이트 (0.83 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.95 mmol), 및 이어서 Et₃N (0.91 mmol)를 첨가하였다. RM을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 RM을 농축하고 조질의 물질을 실리카 겔(시클로헥산 / EtOAc) 상에서 정제하여 205 mg의 소망 생성물을 황색 오일로서 얻었다 (87% 수율);

- [0868] 중간체 **2z3**: 5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산, rt=3.7분 (구배 A);
- [0869] 중간체 **2a4**: 5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산, rt=3.9분 (구배 A);
- [0870] 중간체 **2b4**: 4-(4,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0871] 중간체 **2c4**: 메틸 2'-메톡시-4'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트 (일반법 D, 루트 b에 의해 합성되었음)의 니트로기 환원에 이어서 아세틸 클로라이드를 이용한 아세틸화 (중간체 **2y3**의 합성에 설명된 공정) 및 비누화에 의하여 4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다.
- [0872] 중간체 **2d4**: 3-메톡시-4-(5-메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0873] 중간체 **2e4**: 2',3,6'-트리메톡시-[2,3'-바이피리딘]-5-카르복실산;
- [0874] 중간체 **2f4**: 5'-시아노-2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0875] 중간체 **2g4**: 2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0876] 중간체 **2h4**: 3',4',5'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0877] 중간체 **2i4**: 2'-(시아노메틸)-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0878] 중간체 **2j4**: 3',4'-디시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0879] 중간체 **2k4**: 5'-시아노-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0880] 중간체 **2l4**: 2-플루오로-3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0881] 중간체 **2m4**: 4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조산;
- [0882] 중간체 **2n4**: 3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0883] 중간체 **2r4**: 4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조산, rt=3.2분 (구배 A);
- [0884] 중간체 **2s4**: 2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0885] 중간체 **2u4**: 3'-시아노-4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0886] 중간체 **2v4**: 2'-클로로-5'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0887] 중간체 **2w4**: 2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0888] 중간체 **2x4**: 메틸 3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트의 설포닐화에 이어서, 요오도메탄을 이용한 설포아미드 N-메틸화, 후속적인 비누화에 의해 2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다. 일반법 D (루트 b)를 이용하여 메틸 3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트를 합성하였다; 설포아미드 N-메틸화 공정: 아르곤 분위기하 실온에서 유리 튜브에 건조 DMF (2 mL) 중 메틸 2'-메틸-3'-(메틸설포아미도)바이페닐-4-카르복실레이트 (0.438 mmol) 및 소듐 하이드라이드(0.570 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 후, 요오도메탄 (1.315 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서 염수를 첨가한 다음 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 감압하에 농축하여 조질의 소망되는 생성물을 정량적 수율로 담황색 오일로서 얻었다; rt=3.4분 (구배 A)
- [0889] 중간체 **2y4**: 6-(5-시아노-2-메톡시페닐)-5-메톡시니코틴산;
- [0890] 중간체 **2z4**: 6-(2,4-디메톡시페닐)-5-메톡시니코틴산;
- [0891] 중간체 **2a5**: 6-(2,4-디메톡시페닐)니코틴산;

- [0892] 중간체 **2f5**: 4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)벤조산.
- [0893] 루트 **c**를 이용하여 중간체 **2g5** 3-클로로-4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조산을 합성하였다.
- [0894] 단계 1: 메틸 3-클로로-4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조에이트의 합성
- [0895] 오븐 건조된 유리관에 아르곤 하, 2-클로로-4-(메톡시카르보닐)페닐보론산 (2.0 mmol) 및 5-요오도-2,4-디메톡시피리미딘 (1.0 mmol)을 첨가하였다. 유리관을 3회 진공/아르곤 사이클 처리하고 톨루엔(5 mL)을 첨가한 다음 K₂CO₃ (3.0 mmol)의 2M 수용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시켰다 (5-10분간 용액 내로 아르곤 버블링시킴). 이어서 트리스(디벤질리테나세톤)디팔라듐(0) (5%) 및 S-Phos (10%)를 첨가하고 혼합물을 95°C로 밤새 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 EtOAc로 희석하고 염수로 세척하였다. 수층을 다시 EtOAc로 추출한 다음 유기층들을 모아서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(시클로헥산 / EtOAc),로 정제하여 143 mg의 소량 생성물을 담황색 고체로서 얻었다. (93% 수율).
- [0896] 단계 2: 비누화는 2h 합성과 동일한 공정을 이용한다.
- [0897] 일반법 D 루트 **c**:를 이용하여 ad-hoc 시약으로부터 다음의 중간체들을 합성하였다.
- [0898] 중간체 **2h5**: 2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0899] 중간체 **2j5**: 5-(2-메톡시페닐)피라진-2-카르복실산;
- [0900] 중간체 **2k5**: 3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0901] 중간체 **2l5**: 3-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0902] 중간체 **2m5**: 3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조산 (상기 예시됨);
- [0903] 중간체 **2n5**: 4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조산;
- [0904] 중간체 **2r4**: 4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조산;
- [0905] 중간체 **2p5**: 메틸 2'-메톡시-4'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트 (일반법 D, 루트 **c**를 이용하여 합성됨)의 니트로기 환원 및 그에 이은 메탄설폰닐 클로라이드에 의한 설폰닐화 (중간체 **2x3**의 합성시 설명된 공정) 및 비누화에 의해 2'-메톡시-4'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다. 니트로 환원 공정: 무수 EtOH (35 ml) 중 메틸 2'-메톡시-4'-니트로바이페닐-4-카르복실레이트 (1.184 mmol)의 용액에 물 (0.4 mL) 중 라니 Ni의 슬러리를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. RM을 셀라이트 상에서 여과하고 고체를 MeOH로 세척하였다. 여액을 증발시켜 목적하는 생성물을 얻고 이를 추가 정제없이 사용하였다.
- [0906] 중간체 **2q5**: 4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조산;
- [0907] 중간체 **2s5**: 메틸 4'-아미노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트의 설폰닐화 및 후속 비누화에 의하여 2-플루오로-4'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다. 메틸 4'-아미노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트는 일반법 D, 루트 **c**를 이용하여 합성하였다;
- [0908] 중간체 **2t5**: 메틸 3'-아미노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트의 설폰닐화 및 이어서 비누화를 실시하여 2-플루오로-3'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다. 메틸 3'-아미노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트는 일반법 D, 루트 **c**에 의해 합성하였다;
- [0909] 중간체 **2u5**: 2'-시아노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산;
- [0910] 중간체 **2v5**: 2'-메톡시-4'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트의 니트로기 환원 및 이어서 메탄설폰닐 클로라이드에 의한 설폰닐화 및 요오도메탄에 의한 설폰아미드 N-메틸화, 그리고 비누화에 의하여, 2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산을 수득하였다; rt=3.7분 (구배 A). 메틸 2'-메톡시-4'-니트로-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트는 일반법 D (루트 **c**)에 의하여 합성하였다.

- [0911] 중간체 **2w5** 4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조산은 문헌 [*J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2176-2181]에 설명된 스텝키 커플링 공정을 이용하여 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트 및 (3,6-디메톡시피리다진-4-일)보론산으로부터 합성되었다; rt=3.5분 (구배 A).
- [0912] 달리 언급하지 않는 한, 실시예 **2** 내지 **44**의 화합물들은 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판되는 카르복실산 또는 아실 클로라이드로부터 합성하였다.
- [0913] 실시예 **2**: 화합물 no 2: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0914] 실시예 **3**: 화합물 no 3: (2S,5R)-1-(3-((4-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0915] 실시예 **4**: 화합물 no 4: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2b**로부터 합성하였다.
- [0916] 실시예 **5**: 화합물 no 5: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 .
- [0917] 실시예 **6**: 화합물 no 6: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2c**로부터 합성하였다.
- [0918] 실시예 **8**: 화합물 no 8: (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0919] 실시예 **9**: 화합물 no 9: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-(3,3-디페닐프로폭시)-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2d**로부터 합성하였다.
- [0920] 실시예 **10**: 화합물 no 10: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0921] 실시예 **11**: 화합물 no 11: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0922] 실시예 **12**: 화합물 no 12: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-((4-(메틸설포닐)벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2e**로부터 합성하였다.
- [0923] 실시예 **13**: 화합물 no 13: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0924] 실시예 **14**: 화합물 no 14: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0925] 실시예 **15**: 화합물 no 15: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(페녹시메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0926] 실시예 **16**: 화합물 no 16: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((2-플루오로벤질)옥시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0927] 실시예 **17**: 화합물 no 17: (2S,5R)-1-(3-클로로-5-메톡시벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0928] 실시예 **18**: 화합물 no 18: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0929] 실시예 **19**: 화합물 no 19: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0930] 실시예 **20**: 화합물 no 20: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(크로만-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0931] 실시예 **21**: 화합물 no 21: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디에톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0932] 실시예 **23**: 화합물 no 23: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-페네톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0933] 실시예 **24**: 화합물 no 24: (2S)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-벤질-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산을 반응과

정 24에 설명된 바와 같이 합성하였다.

- [0934] 실시예 25: 화합물 no 25: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0935] 실시예 26: 화합물 no 26: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-이소부틸벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0936] 실시예 27: 화합물 no 27: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-6-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0937] 실시예 28: 화합물 no 28: (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산.
- [0938] 실시예 29: 화합물 no 29: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-플루오로-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0939] 실시예 30: 화합물 no 30: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0940] 실시예 31: 화합물 no 31: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-(2-메톡시에톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2f로부터 합성하였다.
- [0941] 실시예 32: 화합물 no 32: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0942] 실시예 33: 화합물 no 33: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0943] 실시예 34: 화합물 no 34: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메톡시페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0944] 실시예 35: 화합물 no 35: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-이소프로폭시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0945] 실시예 36: 화합물 no 36: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-((3,5-디메틸이소사졸-4-일)메톡시)-5-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2g로부터 합성하였다.
- [0946] 실시예 37: 화합물 no 37: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0947] 실시예 38: 화합물 no 38: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0948] 실시예 39: 화합물 no 39: (2S,5R)-1-(3-(벤질옥시)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0949] 실시예 40: 화합물 no 40: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0950] 실시예 41: 화합물 no 41: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-페닐피리미딘-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0951] 실시예 42: 화합물 no 42: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(트리플루오로메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0952] 실시예 43: 화합물 no 43: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0953] 실시예 44: 화합물 no 44: 4-((2S,5R)-2-카르복시-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-1-카르보닐)-2,6-디메톡시피리미딘-1-뉴포르메이트.
- [0954] 실시예 45: 화합물 no 45: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페닐부타노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0955] 실시예 46: 화합물 no 46: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0956] 실시예 47: 화합물 no 47: (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(3-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1c로부터 합성하였다.
- [0957] 실시예 48: 화합물 no 48: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.

- [0958] 실시예 49: 화합물 no 49: (2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1b로부터 합성하였다.
- [0959] 실시예 50: 화합물 no 50: (2S,5R)-1-(3,5-디메톡시벤조일)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산을 중간체 1d ((2S,5R)-메틸 5-페닐피롤리딘-2-카르복실레이트)로부터 합성하였다. 1d는 반응과정 4에 설명된 합성 단계들을 이용하여, 시판되는 (2S,5R)-1-(3차-부톡시카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [0960] 실시예 51: 화합물 no 51: (S)-5-([1,1'-바이페닐]-3-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1e로부터 합성하였다.
- [0961] 실시예 52: 화합물 no 52: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-페닐프로파노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0962] 실시예 53: 화합물 no 53: (2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1b로부터 합성하였다.
- [0963] 실시예 54: 화합물 no 54: (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1f로부터 합성하였다.
- [0964] 실시예 55: 화합물 no 55: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-페닐피롤리노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0965] 실시예 57: 화합물 no 57: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1g로부터 합성하였다.
- [0966] 실시예 58: 화합물 no 58: (2S,5R)-1-(2-([1,1'-바이페닐]-4-일)아세틸)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0967] 실시예 59: 화합물 no 59: (2R,5S)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1h로부터 합성하였다. 1h는 반응과정 4에 설명된 합성 단계들을 이용하여 시판되는 (2R,5S)-1-(3차-부톡시카르보닐)-5-페닐피롤리딘-2-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [0968] 실시예 60: 화합물 no 60: (2S,5R)-5-페닐-1-(2-페닐아세틸)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1d로부터 합성하였다.
- [0969] 실시예 61: 화합물 no 61: (2R,5S)-5-페닐-1-(2-페닐아세틸)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1h로부터 합성하였다.
- [0970] 실시예 62: 화합물 no 62: (2S,5R)-1-(3-메톡시벤조일)-5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1i로부터 합성하였다.
- [0971] 실시예 63: 화합물 no 63: (2R,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1j로부터 합성하였다.
- [0972] 실시예 64: 화합물 no 64: (2R,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1j로부터 합성하였다.
- [0973] 실시예 65: 화합물 no 65: (2S)-5-(4-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1k로부터 합성하였다.
- [0974] 실시예 66: 화합물 no 66: (2S)-5-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1l로부터 합성하였다.
- [0975] 실시예 67: 화합물 no 67: (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실레이트를 일반법 C를 이용하되 최종 비누화 공정을 생략하여 합성하였다.
- [0976] 실시예 68: 화합물 no 68: (2S)-5-(2-클로로벤질)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1m로부터 합성하였다.
- [0977] 실시예 69: 화합물 no 69: (2S)-5-시클로헥실-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1n로부터 합성하였다.
- [0978] 실시예 70: 화합물 no 70: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(3-메톡시페닐)아세틸)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0979] 실시예 71: 화합물 no 71: (2S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(3,5-디메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C

를 이용하여 중간체 **1b**로부터 합성하였다.

- [0980] 실시예 72: 화합물 no 72: (2S,5R)-5-([1,1'-바이페닐]-2-일)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1o**로부터 합성하였다.
- [0981] 실시예 74: 화합물 no 74: 2-((2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-일)아세트산. 트리에틸아민 (1.03 eq)의 존재 하에 화합물 no. 40을 THF 중 에틸 클로로포르메이트 (1.03 eq)와 반응시킨 다음 디에틸 에테르 (2 eq) 중 디아조메탄 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2.5일간 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산 10% 수용액으로 급냉시키고 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화수용액 및 염수로 세척한 다음 진공 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고 은 벤조에이트 (1 eq) 및 트리에틸아민 (2 eq)을 첨가하였다. RM을 실온에서 45분 교반하고 AcOEt로 희석한 다음 중탄산나트륨 포화수용액, 염수 1M 및 HCl 수용액으로 세척한 다음 무수 MgSO₄로 건조 및 증발건조시켜 표제 화합물을 얻었다.
- [0982] 실시예 75: 화합물 no 75: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-페닐피리미딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0983] 실시예 76: 화합물 no 77: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-클로로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0984] 실시예 77: 화합물 no 78: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0985] 실시예 78: 화합물 no 79: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(3-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0986] 실시예 79: 화합물 no 80: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(3-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0987] 실시예 80: 화합물 no 81: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(4-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0988] 실시예 81: 화합물 no 82: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(4-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0989] 실시예 82: 화합물 no 83: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(2-클로로페닐)피리미딘-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0990] 실시예 83: 화합물 no 84: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0991] 실시예 84: 화합물 no 88: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2u1**로부터 합성하였다.
- [0992] 실시예 85: 화합물 no 89: (2S,5R)-1-(4-((4-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0993] 실시예 86: 화합물 no 91: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((4-메톡시페녹시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0994] 실시예 87: 화합물 no 92: (2S,5R)-1-(4-((2-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1b**로부터 합성하였다.
- [0995] 실시예 88: 화합물 no 95: (2S,5R)-1-(4-((3-클로로페녹시)메틸)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0996] 실시예 89: 화합물 no 96: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((p-톨릴옥시)메틸)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0997] 실시예 90: 화합물 no 99: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0998] 실시예 91: 화합물 no 102: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-4-일메톡시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [0999] 실시예 92: 화합물 no 104: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1000] 실시예 93: 화합물 no 105: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(이속사졸-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1001] 실시예 94: 화합물 no 106: (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1002] 실시예 95: 화합물 no 107: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.

- [1003] 실시예 96: 화합물 no 108: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-옥소-3-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1004] 실시예 97: 화합물 no 109: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1005] 실시예 98: 화합물 no 110: (2S,5R)-1-(4-(1H-피라졸-1-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1006] 실시예 99: 화합물 no 111: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(옥사졸-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1007] 실시예 100: 화합물 no 112: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1008] 실시예 101: 화합물 no 113: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2i로부터 합성하였다.
- [1009] 실시예 102: 화합물 no 114: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2j로부터 합성하였다.
- [1010] 실시예 103: 화합물 no 115: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(퓨란-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2k로부터 합성하였다.
- [1011] 실시예 104: 화합물 no 116: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2l로부터 합성하였다.
- [1012] 실시예 105: 화합물 no 117: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2m로부터 합성하였다.
- [1013] 실시예 106: 화합물 no 118: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2n로부터 합성하였다.
- [1014] 실시예 107: 화합물 no 119: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 간체 1a 및 2o로부터 합성하였다.
- [1015] 실시예 108: 화합물 no 120: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2p로부터 합성하였다.
- [1016] 실시예 109: 화합물 no 121: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2q로부터 합성하였다.
- [1017] 실시예 110: 화합물 no 122: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2r로부터 합성하였다.
- [1018] 실시예 111: 화합물 no 123: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2s로부터 합성하였다.
- [1019] 실시예 112: 화합물 no 124: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2t로부터 합성하였다.
- [1020] 실시예 113: 화합물 no 125: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2u로부터 합성하였다.
- [1021] 실시예 114: 화합물 no 126: (2S,5R)-1-(4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2v로부터 합성하였다.
- [1022] 실시예 115: 화합물 no 127: (2S,5R)-1-(3'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2w로부터 합성하였다.
- [1023] 실시예 116: 화합물 no 128: (2S,5R)-1-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2x로부터 합성하였다.
- [1024] 실시예 117: 화합물 no 129: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2y로부터 합성하였다.

- [1025] 실시예 118: 화합물 no 130: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2z로부터 합성하였다.
- [1026] 실시예 119: 화합물 no 131: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메틸설포아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2a1로부터 합성하였다.
- [1027] 실시예 120: 화합물 no 132: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(나프탈렌-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2b1로부터 합성하였다.
- [1028] 실시예 121: 화합물 no 133: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',5'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2c1로부터 합성하였다.
- [1029] 실시예 122: 화합물 no 134: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-히드록시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2d1로부터 합성하였다.
- [1030] 실시예 123: 화합물 no 135: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2e1로부터 합성하였다.
- [1031] 실시예 124: 화합물 no 136: (2S,5R)-1-(2'-(벤질옥시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1032] 실시예 125: 화합물 no 137: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-페녹시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1033] 실시예 126: 화합물 no 138: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소프로폭시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1034] 실시예 127: 화합물 no 139: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소부톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1035] 실시예 128: 화합물 no 140: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시클로프로필메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1036] 실시예 129: 화합물 no 141: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-((4-플루오로벤질)옥시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1037] 실시예 130: 화합물 no 142: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-클로로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 211로부터 합성하였다.
- [1038] 실시예 131: 화합물 no 143: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-플루오로피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2m1로부터 합성하였다.
- [1039] 실시예 132: 화합물 no 149: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(티오펜-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2n1로부터 합성하였다.
- [1040] 실시예 133: 화합물 no 150: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-시클로헥실벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2o1로부터 합성하였다.
- [1041] 실시예 134: 화합물 no 152: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(9-옥소-9H-플루오렌-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1042] 실시예 135: 화합물 no 153: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메틸설포닐)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2p1로부터 합성하였다.
- [1043] 실시예 136: 화합물 no 155: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(9-메틸-9H-카르바졸-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1044] 실시예 137: 화합물 no 156: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페녹시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1045] 실시예 138: 화합물 no 157: (2S,5R)-1-(4-벤질벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1046] 실시예 139: 화합물 no 158: (2S,5R)-1-(4-벤조일벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.

- [1047] 실시예 140: 화합물 no 159: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피리미딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2q1로부터 합성하였다.
- [1048] 실시예 141: 화합물 no 160: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2r1로부터 합성하였다.
- [1049] 실시예 142: 화합물 no 161: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2s1로부터 합성하였다.
- [1050] 실시예 143: 화합물 no 162: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2t1로부터 합성하였다.
- [1051] 실시예 144: 화합물 no 168: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1052] 실시예 145: 화합물 no 169: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-메틸펜타노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1053] 실시예 146: 화합물 no 172: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메틸피페리딘-1-일)-3-니트로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1054] 실시예 147: 화합물 no 173: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1055] 실시예 148: 화합물 no 174: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메틸-4-모르폴리노벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1056] 실시예 149: 화합물 no 175: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1057] 실시예 150: 화합물 no 176: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-모르폴리노벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1058] 실시예 151: 화합물 no 177: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1059] 실시예 152: 화합물 no 178: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-클로로페닐)시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1060] 실시예 153: 화합물 no 179: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-페닐시클로헥산카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1061] 실시예 154: 화합물 no 183: ((2R,5S)-2-(2-클로로페닐)-5-(1H-테트라졸-5-일)피롤리딘-1-일)(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메탄올:
- [1062] 단계 1: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복사미드의 합성
- [1063] THF (5 mL) 중 화합물 no 1 (0.2 g, 0.459 mmol)을 함유하는 유리관에 CDI (0.167 g, 0.11 mmol)를 첨가하였다. RM을 실온에서 30분간 교반한 다음 RM에서 1분간 NH₃ 버블링시켰다. RM을 HCl 1M으로 희석하고 EtOAc으로 추출하였다. 유기층들을 밤새 MgSO₄로 건조시켰다. RM을 진공농축시키고 잔사(164 mg)를 MeCN에 희석한 다음 새로운 PE-AX (2 g) 카트리지를 통해 통과시켰다. 여액을 농축하여 표제의 중간체를 얻었다. Y: 0.14 g (70%), P > 80%, rt=4.08 mn (구배 A).
- [1064] 단계 2: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴의 합성
- [1065] (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복사미드 (0.14 g, 0.322 mmol)를 함유하는 50 mL 둥근바닥 플라스크에 DMF (3.22 mL)를 첨가하였다. RM을 탈기시키고 Ar 하에 두었다. 시아누릭 클로라이드 (0.059 g, 0.322 mmol)를 첨가하고 RM을 RT에서 90분간 교반하였다. RM을 NaHCO₃ (포화수용액)으로 희석하고 AcOEt로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고 (2x), MgSO₄로 건조 및 여과농축시켜 표제 생성물 126mg을 얻었다. Y: 0.126 g (94%), P > 80%, rt = 4.53 mn (구배 A), (M+H)⁺=417/419.
- [1066] 단계 3: 화합물 no 183의 합성.
- [1067] Ar 하 오븐 건조된 유리관에 소듐 아지드 (0.086 g, 1.330 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 1mL THF에 희석된 알루미늄 클로라이드 (0.101 g, 0.756 mmol) 및 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르보니트릴 (0.126 g, 0.302 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. RM을 60°C로 밤새 가열

하였다. 소듐 아지드 (0.086 g, 1.33 mmol) 및 알루미늄 클로라이드 (0.101 g, 0.756 mmol)를 첨가하고 RM을 60°C에서 다시 7시간 교반하였다. RM을 실온에 도달하도록 하고 HCl 6N으로 급냉시킨 다음 AcOEt (2x)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조, 여과 및 농축시켜 160mg의 조질의 생성물을 황색 오일로서 얻었다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH : 95/5) 및 SPE에 의해, PEAX 카트리지를 이용하고, ACN, 이어서 ACN + HCl로 용리시켜 정제하였다. PEAX로부터 얻은 조질의 MeCN 용액을 진공농축시켰다. 잔사를 ACN/물 (2 mL / 1 mL)에 동결건조시켰다. Y: 13mg (9%), P=100 %, rt =5.19 mn (구배 B), (M+H)⁺=460.

- [1068] 실시예 155: 화합물 no 184: (2R,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1j 및 2h로부터 합성하였다.
- [1069] 실시예 160: 화합물 no 189: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2-플루오로페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1070] 실시예 162: 화합물 no 191: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-페닐니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2i1로부터 합성하였다.
- [1071] 실시예 163: 화합물 no 192: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시페녹시)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1072] 실시예 164: 화합물 no 193: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2j1로부터 합성하였다.
- [1073] 실시예 165: 화합물 no 194: (2S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1p 및 2h로부터 합성하였다.
- [1074] 실시예 166: 화합물 no 195: (2S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1q 및 2h로부터 합성하였다.
- [1075] 실시예 167: 화합물 no 196: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2k1로부터 합성하였다.
- [1076] 실시예 168: 화합물 no 197: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2v1로부터 합성하였다.
- [1077] 실시예 169: 화합물 no 198: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',6'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2w1로부터 합성하였다.
- [1078] 실시예 170: 화합물 no 199: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2x1로부터 합성하였다.
- [1079] 실시예 171: 화합물 no 200: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2y1로부터 합성하였다.
- [1080] 실시예 172: 화합물 no 201: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2z1로부터 합성하였다.
- [1081] 실시예 173: 화합물 no 202: (2S,5R)-1-(4'-클로로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2a2로부터 합성하였다.
- [1082] 실시예 174: 화합물 no 203: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2b2로부터 합성하였다.
- [1083] 실시예 175: 화합물 no 204: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1a 및 2c2로부터 합성하였다.
- [1084] 실시예 176: 화합물 no 205: (2S,5R)-1-([1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1r로부터 합성하였다.
- [1085] 실시예 177: 화합물 no 206: (2R,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 1j로부터 합성하였다.

- [1086] 실시예 178: 화합물 no 207: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1087] 실시예 179: 화합물 no 208: (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 을 일반법 C의 단계 1에서 얻었다.
- [1088] 실시예 180: 화합물 no 217: (2S,4S,5S)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-(페닐설폰)피롤리딘-2-카르복실산을 **반응과정 9**에 설명된 방법을 이용하여 합성하였다.
- [1089] 실시예 181: 화합물 no 220: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 **반응과정 9**에 설명된 방법을 이용하여 합성하였다.
- [1090] 실시예 182: 화합물 no 224: (2S,5R)-1-(2-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2d2로부터** 합성하였다.
- [1091] 실시예 183: 화합물 no 225: (2S,5R)-1-(2'-클로로-2-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2e2로부터** 합성하였다.
- [1092] 실시예 184: 화합물 no 226: 메틸 2'-(2-메톡시에톡시)바이페닐-4-카르복실레이트를 비누화하여 얻은 2'-(2-메톡시에톡시)바이페닐-4-카르복실산 및 중간체 **1a**로부터 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(2-메톡시에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다. 중간체 2'-(2-메톡시에톡시)바이페닐-4-카르복실산는 미즈노부 화학반응에 의해 제조하였다:
- [1093] THF (12.5 mL) 중 2-메톡시에탄올 (130 μ L, 1.64 mmol), 트리페닐포스핀 (517 mg, 1.97 mmol) 및 메틸 2'-히드록시바이페닐-4-카르복실레이트 (300 mg, 1.31 mmol)의 용액에 0°C에서 디이소프로필아조디카르복실레이트 (388 μ L, 1.97 mmol)을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 반응물을 메탄올로 급냉시켰다. 반응혼합물을 물로 희석하고 DCM (25 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조한 다음 진공농축시켰다. 조질의 물질을 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산/ EtOAc = 1/1)로 정제하여 2'-(2-메톡시에톡시)바이페닐-4-카르복실레이트를 황색 오일로서 얻었다. Y: 450 mg (78 %), P: 65%, rt= 2.5 mn (구배 A), Rf (시클로헥산/EtOAc = 95/5)=0.75.
- [1094] 실시예 185: 화합물 no 230: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2f2로부터** 합성하였다.
- [1095] 실시예 186: 화합물 no 231: (2S,5R)-1-(2'-카르바미미도일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산.
- [1096] 단계 1: EtOH (1 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (32 mg, 0.45 mmol) 및 화합물 no 197 전구체 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.225 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민(64 μ L, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2일간 환류하에 교반하였다. 혼합물을 RT로 냉각하고 농축시켰다. 조질의 물질을 컬럼 크로마토그래피 (DCM/ MeOH = 98/2)에 의해 정제하여 (2S,5R)-메틸-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-((E)-N'-히드록시카르바미미도일)바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 무색 고체로서 얻었다. Y: 113 mg (63 %), P: >80%, rt= 3.6 mn (구배 A), Rf (DCM/ MeOH = 9/1)=0.3.
- [1097] 단계 2:
- [1098] (EtOH/THF/AcOH=1/1/0.025) (2 mL) 중 (2S,5R)-메틸-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-((E)-N'-히드록시카르바미미도일)바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 용액을 H₂ 대기압 하, 실온에서 물 (2 진공/N₂ 사이클 및 이어서 2 진공/H₂ 사이클) 중 라니 니켈 촉매의 슬러리 용액을 이용하여 45분간 수소첨가시켰다. 촉매를 Celite를 통해 여과하고 진공농축시켜 (2S,5R)-메틸 1-(2'-카르바미미도일바이페닐카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 녹색 고체로서 얻었다. Y: 64 mg (99 %), P: 70%, rt= 3.5 mn (구배 A).
- [1099] 단계 3: (2S,5R)-메틸 1-(2'-카르바미미도일바이페닐카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 일반법 C에 예시된 바와 같이 비누화시켜 화합물 no 231을 얻었다.
- [1100] 실시예 187: 화합물 no 232: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1g로부터** 합성하였다.

- [1101] 실시예 188: 화합물 no 233: (2S,5R)-1-(2'-(메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(o-톨릴)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1s**로부터 합성하였다.
- [1102] 실시예 189: 화합물 no 234: (2S,5R)-1-(2'-(메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-메톡시페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1i**로부터 합성하였다.
- [1103] 실시예 190: 화합물 no 235: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(메톡시메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2g2**로부터 합성하였다.
- [1104] 실시예 191: 화합물 no 236: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2h2**로부터 합성하였다.
- [1105] 실시예 192: 화합물 no 237: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2i2**로부터 합성하였다.
- [1106] 실시예 193: 화합물 no 238: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메톡시피라진-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2j2**로부터 합성하였다.
- [1107] 실시예 194: 화합물 no 239: 메틸 4-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)벤조에이트의 비누화에 의하여 얻은 4-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)벤조산 및 중간체 **1a**로부터 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다. 중간체 4-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)벤조산은 화합물 no 226의 합성과 관련하여 설명된 미츠노부 화학반응을 이용하여 제조되었다.
- [1108] 실시예 195: 화합물 no 240: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피라진-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2k2**로부터 합성하였다.
- [1109] 실시예 **196**: 화합물 no 241: (2S,5R)-1-(4-(2-클로로-4-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2l2**로부터 합성하였다.
- [1110] 실시예 197: 화합물 no 242: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2m2**로부터 합성하였다.
- [1111] 실시예 198: 화합물 no 227: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메틸티오펜-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2n2**로부터 합성하고 예비 HPLC에 의해 추가 정제하였다.
- [1112] 실시예 199: 화합물 no 228: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',6'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2o2**로부터 합성하였다.
- [1113] 실시예 200: 화합물 no 229: (2S,5R)-1-(2'-클로로-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2p2**로부터 합성하였다.
- [1114] 실시예 201: 화합물 no 243: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(디메틸아미노)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2q2**로부터 합성하였다.
- [1115] 실시예 202: 화합물 no 246: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2r**로부터 합성하였다.
- [1116] 실시예 203: 화합물 no 247: (2S,5R)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2s1**로부터 합성하였다.
- [1117] 실시예 204: 화합물 no 249: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2r2**로부터 합성하였다.
- [1118] 실시예 205: 화합물 no 269: (2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2h2**로부터 합성하였다.
- [1119] 실시예 206: 화합물 no 261: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C를 이용하여 중간체 **1a** 및 3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조산으로부터 합성하였다. (조건 B). 3-메톡시-4-(4-메틸피페리딘-1-일)벤조산의 합성방법은 **반응과정 11**에 도시되어 있다.
- [1120] 실시예 207: 화합물 no 272: (2S,5R)-1-(2'-(메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-페닐)피롤리딘-2-카르복실산

을 일반법 C(조건 A)를 이용하여 중간체 **1t** 및 **2h**로부터 합성하였다.

- [1121] 실시예 **208**: 화합물 no 273: (2S,5R)-5-(3-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C(조건 A)를 이용하여 중간체 **1u** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1122] 실시예 **209**: 화합물 no 274: (2S,5R)-5-(4-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1v** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1123] 실시예 **210**: 화합물 no 275: (2S,5R)-5-(3-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1w** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1124] 실시예 **211**: 화합물 no 276: (2S,5R)-5-(4-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1x** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1125] 실시예 **212**: 화합물 no 278: 마지막 단계에서 (TFA, DCM) 대신 (Me₃SnOH (10eq), DCE, 90°C)을 이용한 것을 제외하고, **반응과정 9**에 설명된 것과 동일한 쌍극성 시클로부타 방법론을 이용하여 (2S,5R)-4-아세틸-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 (2S,4S,5R)-메틸 4-아세틸-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트로부터 합성하였다.
- [1126] 실시예 **213**: 화합물 no 279: **반응과정 9**. 에 설명된 쌍극성 시클로첨가 방법론을 이용하여 수득된 (2S,4S,5R)-4-3차-부틸 2-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2,4-디카르복실레이트로부터 (2S,4S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-(메톡시메틸)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다. 화합물 no 279의 합성을 수행하기 위한 마지막 단계는 **반응과정 14**에 설명되어 있다.
- [1127] 실시예 **214**: 화합물 no 280: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2s2**로부터 합성하였다.
- [1128] 실시예 **215**: 화합물 no 281: (2S,5R)-5-시클로헥실-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1y** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1129] 실시예 **216**: 화합물 no 283: (2S,5R)-1-(4-(2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2t2**로부터 합성하였다.
- [1130] 실시예 **217**: 화합물 no 284: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3-메톡시피리딘-2-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2u2**로부터 합성하였다.
- [1131] 실시예 **218**: 화합물 no 285: (2R,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1z** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1132] 실시예 **219**: 화합물 no 286: (2S,5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1a1** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1133] 실시예 **220**: 화합물 no 287: (2R,5S)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1b1** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1134] 실시예 **221**: 화합물 no 288: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2v2**로부터 합성하였다.
- [1135] 실시예 **222**: 화합물 no 289: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',4'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2w2**로부터 합성하였다.
- [1136] 실시예 **223**: 화합물 no 290: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 **1a** 및 **2x2**로부터 합성하였다.
- [1137] 실시예 **224**: 화합물 no 291: (2S,5R)-5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1c1** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1138] 실시예 **225**: 화합물 no 292: (2S,5R)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1d1** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1139] 실시예 **226**: 화합물 no 293: (2S,5R)-5-(2,4-디클로로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리

딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1e1** 및 **2h**로부터 합성하였다.

- [1140] 실시예 **227**: 화합물 no 294: (2S,5R)-5-이소부틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1f1** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1141] 실시예 **228**: 화합물 no 295: (2S,5R)-5-이소프로필-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1g1** 및 **2h**로부터 합성하였다.
- [1142] 실시예 **229**: 화합물 no 296: (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(피리미딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2y2**로부터 합성하였다.
- [1143] 실시예 **230**: 화합물 no 297: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2z2**로부터 합성하였다.
- [1144] 실시예 **231**: 화합물 no 298: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-플루오로-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2a3**로부터 합성하였다.
- [1145] 실시예 **232**: 화합물 no 299: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2b3**로부터 합성하였다.
- [1146] 실시예 **233**: 화합물 no 300: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-에톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2c3**로부터 합성하였다.
- [1147] 실시예 **234a**: 화합물 no 301: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2d3**로부터 합성하였다.
- [1148] 실시예 **234b**: 화합물 no 302: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2e3**로부터 합성하였다.
- [1149] 실시예 **235**: 화합물 no 303: (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2f3**로부터 합성하였다.
- [1150] 실시예 **236**: 화합물 no 304: (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2g3**로부터 합성하였다.
- [1151] 실시예 **237**: 화합물 no 305: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-2-카르복실산을 **반응과정 9**에 설명된 1,3-쌍극성 시클로첨가에 의하여 합성하였다.
- [1152] 실시예 **238**: 화합물 no 306: (2S,4S,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-시아노-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산을 **반응과정 9**에 설명된 1,3-쌍극성 시클로첨가에 의하여 합성하였다.
- [1153] 실시예 **239**: 화합물 no 307: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2h3**로부터 합성하였다.
- [1154] 실시예 **240**: 화합물 no 308: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2i3**로부터 합성하였다.
- [1155] 실시예 **241**: 화합물 no 309: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3',4'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2j3**로부터 합성하였다.
- [1156] 실시예 **242**: 화합물 no 310: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3',6'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2k3**로부터 합성하였다.
- [1157] 실시예 **243**: 화합물 no 311: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2l3**로부터 합성하였다.
- [1158] 실시예 **244**: 화합물 no 312: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2m3**로부터 합성하였다.

- [1159] 실시예 245: 화합물 no 313: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2n3로부터** 합성하였다.
- [1160] 실시예 246: 화합물 no 314: (2S,5R)-1-(2,2'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2z1로부터** 합성하였다.
- [1161] 실시예 247: 화합물 no 315: (2S,5R)-1-(2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2h5로부터** 합성하였다.
- [1162] 실시예 248: 화합물 no 316: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2h5로부터** 합성하였다.
- [1163] 실시예 249: 화합물 no 318: (2S,5R)-5-시클로펜틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1h1** 및 **2h로부터** 합성하였다.
- [1164] 실시예 250: 화합물 no 319: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-에틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2o3로부터** 합성하였다.
- [1165] 실시예 251: 화합물 no 320: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메틸피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2p3로부터** 합성하였다.
- [1166] 실시예 252: 화합물 no 321: (2S,5R)-1-(4-(2,4-비스(벤질옥시)피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2q3로부터** 합성하였다.
- [1167] 실시예 253: 화합물 no 322: (2S,5R)-1-([1,1':4',1''-테르페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1,1':4',1''-테르페닐]-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1168] 실시예 254: 화합물 no 323: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4'-프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 4'-프로필-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1169] 실시예 255: 화합물 no 324: (2S,5R)-1-(4'-(3차-부틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 4'-(3차-부틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1170] 실시예 256: 화합물 no 325: (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2g5로부터** 합성하였다.
- [1171] 실시예 257: 화합물 no 326: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-(2-메톡시페닐)피라진-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2j5로부터** 합성하였다.
- [1172] 실시예 258: 화합물 no 327: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(4-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2k5로부터** 합성하였다.
- [1173] 실시예 259: 화합물 no 328: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2l5로부터** 합성하였다.
- [1174] 실시예 260: 화합물 no 329: (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(2-메톡시피리미딘-5-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2m5로부터** 합성하였다.
- [1175] 실시예 261: 화합물 no 330: (2S,5R)-1-(3-클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2r3로부터** 합성하였다.
- [1176] 실시예 262: 화합물 no 331: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1177] 실시예 263: 화합물 no 332: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2s3으로부터** 합성하였다.
- [1178] 실시예 264: 화합물 no 333: (2S,5R)-1-(1-(벤조[d]옥사졸-2-일)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리

딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(벤조[d]옥사졸-2-일)피롤리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.

- [1179] 실시예 **265**: 화합물 no 334: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(피롤리딘-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을, 4-메틸피페리딘 대신 피롤리딘을 사용한 것을 제외하고 **반응과정 11**에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 합성하였다.
- [1180] 실시예 **266**: 화합물 no 335: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5-메톡시-6-(2-메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2t3로부터** 합성하였다.
- [1181] 실시예 **267**: 화합물 no 336: 2-시아노-4-트리플루오로메틸-브로모벤젠 대신 2-메톡시-브로모벤젠을 사용한 것을 제외하고 **반응과정 13**에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다.
- [1182] 실시예 **268**: 화합물 no 337: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2n5로부터** 합성하였다.
- [1183] 실시예 **269**: 화합물 no 338: (2S,5R)-5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1i1** 및 **2h로부터** 합성하였다.
- [1184] 실시예 **270**: 화합물 no 339: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 3'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1185] 실시예 **271**: 화합물 no 340: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2u3으로부터** 합성하였다.
- [1186] 실시예 **272**: 화합물 no 341: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-2',4'-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2v3으로부터** 합성하였다.
- [1187] 실시예 **273**: 화합물 no 342: (2S,5R)-1-(3'-아미노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2w3으로부터** 합성하였다.
- [1188] 실시예 **274**: 화합물 no 343: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2x3로부터** 합성하였다.
- [1189] 실시예 **275**: 화합물 no 344: (2S,5R)-1-(3'-아세트아미도-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2y3으로부터** 합성하였다.
- [1190] 실시예 **276**: 화합물 no 345: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2z3으로부터** 합성하였다.
- [1191] 실시예 **277**: 화합물 no 346: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2a4로부터** 합성하였다.
- [1192] 실시예 **278**: 화합물 no 347: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리다진-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2b4로부터** 합성하였다.
- [1193] 실시예 **279**: 화합물 no 348: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2r4로부터** 합성하였다.
- [1194] 실시예 **280**: 화합물 no 349: (2S,5S)-5-이소펜틸-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 **1j1** 및 **2h로부터** 합성하였다.
- [1195] 실시예 **281**: 화합물 no 350: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2p5로부터** 합성하였다.
- [1196] 실시예 **282**: 화합물 no 351: (2S,5R)-1-(4'-아세트아미도-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2c4로부터** 합성하였다.
- [1197] 실시예 **283**: 화합물 no 352: (2S,5R)-1-(3'-카르바미도일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피

롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여, 중간체 **1a** 및 시판하는 3'-시아노바이페닐-4-카르복실산으로부터 수득된 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트로부터 합성하였다.

- [1198] **단계 1:** N₂ 하 건조 EtOH (5 mL) 중 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (1.0 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.0 mmol)의 용액에, 실온에서 NEt₃ (2.0 mmol)을 적가하였다. 이 혼합물을 환류하에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축시킨 다음 실리카 겔(시클로헥스 / EtOAc) 정제하여 300 mg의 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3'-((E)-N'-히드록시카르바미미도일)바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 백색 고체로서 얻었다 (60% 수율).
- [1199] **단계 2:** 대기압 하 실온에서, 물 (0.5 mL) 중 라니 니켈 촉매 슬러리 용액을 이용하여, EtOH/THF/AcOH (3mL/3mL/0.1mL) 중 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3'-((E)-N'-히드록시카르바미미도일)바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (0.42 mmol) 용액을 수소첨가시켰다. 촉매를 Celite 여과해내고 여액을 농축하여 160 mg의 백색 고체를 얻었다 (83% 수율).
- [1200] **단계 3:** 일반법 C에 설명된 표준 방법론을 이용한 비누화.
- [1201] **실시예 284:** 화합물 no 353: 일반법 C에 설명된 비누화 표준 방법을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-((E)-N'-히드록시카르바미미도일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3'-((E)-N'-히드록시카르바미미도일)바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (화합물 no 352의 합성 단계 1)로부터 얻었다:
- [1202] 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 3'-시아노바이페닐-4-카르복실산으로부터 얻은 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노바이페닐카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 가수분해 및 LiOH를 이용하여 비누화에 의하여(2S,5R)-1-(3'-카르바모일-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 얻었다.
- [1203] **실시예 285:** 화합물 no 360: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2',3'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2f4**로부터 합성하였다.
- [1204] **실시예 286:** 화합물 no 361: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2g4**로부터 합성하였다.
- [1205] **실시예 287:** 화합물 no 362: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4',5'-트리메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2h4**로부터 합성하였다.
- [1206] **실시예 288:** 화합물 no 363: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-(시아노메틸)-4',5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2i4**로부터 합성하였다.
- [1207] **실시예 289:** 화합물 no 364: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2j4**로부터 합성하였다.
- [1208] **실시예 290:** 화합물 no 365: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(5'-시아노-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2k4**로부터 합성하였다.
- [1209] **실시예 291:** 화합물 no 366: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2l4**로부터 합성하였다.
- [1210] **실시예 292:** 화합물 no 367: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2m4**로부터 합성하였다.
- [1211] **실시예 293:** 화합물 no 368: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 **2n4**로부터 합성하였다.
- [1212] **실시예 294:** 화합물 no 369: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 **반응과정 13**에 설명된 방법론을 이용하여 합성하였다.
- [1213] **실시예 295:** 화합물 no 370: 2-시아노-4-트리플루오로메틸-브로모벤젠 대신 2-클로로-4-트리플루오로메틸-브로모벤젠을 사용한 것을 제외하고 **반응과정 13**에 설명된 방법론을 이용하여 (2S,5R)-1-(1-(2-클로로-4-(트리플루

오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다.

- [1214] 실시예 296: 화합물 no 371: (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2z3**로부터 합성하였다.
- [1215] 실시예 297: 화합물 no 372: (2S,5R)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-플루오로벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2m4**로부터 합성하였다.
- [1216] 실시예 298: 화합물 no 373: (2S,5R)-1-(3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1g** 및 **2n4**로부터 합성하였다.
- [1217] 실시예 299: 화합물 no 374: (2S,5R)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)벤조일)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2r4**로부터 합성하였다.
- [1218] 실시예 300: 화합물 no 375: (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 니트릴 모이어티의 가수분해 및 LiOH를 이용한 후속 비누화에 의하여 (2S,5R)-1-(3'-카르바모일-4'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다. (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(3',4'-디시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 일반법 C (조건 B)를 이용하여 **1a** 및 중간체 **2j4** 로부터 합성하였다.
- [1219] 실시예 302: 화합물 no 376: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1220] 실시예 303: 화합물 no 377: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(모르폴리노설포닐)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(2-니트로-4-(피페리딘-1-일설포닐)페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1221] 실시예 304: 화합물 no 378: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(피페리딘-1-일설포닐)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(4-(N,N-디에틸설포모일)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1222] 실시예 305: 화합물 no 379: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-(N,N-디에틸설포모일)-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(4-메틸-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1223] 실시예 306: 화합물 no 380: 2-니트로-4-트리플루오로메틸-플루오로벤젠 대신 2-니트로-4-메틸-플루오로벤젠을 사용한 것을 제외하고, **반응과정 12**에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-메틸-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다.
- [1224] 실시예 307: 화합물 no 381: 2-니트로-4-트리플루오로메틸-플루오로벤젠 대신 2-시아노-4-메틸-플루오로벤젠을 사용한 것을 제외하고, **반응과정 12**에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다.
- [1225] 실시예 308: 화합물 no 382: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실산을 합성하였다.
- [1226] 실시예 309: 화합물 no 383: 2-시아노-4-트리플루오로메틸-브로모벤젠 대신 2-플루오로-4-니트로-브로모벤젠을 사용한 것을 제외하고, **반응과정 13**에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 합성하였다.
- [1227] 실시예 310: 화합물 no 384: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(3-메톡시-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(3-메톡시-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1228] 실시예 311: 화합물 no 385: (2S,5R)-1-(1-(5-클로로-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 1-(5-클로로-2-니트로페닐)피페리

딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.

- [1229] 실시예 312: 화합물 no 386: (2S,5R)-메틸 5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 시안화 및 후속적인 비누화에 의해 (2S,5R)-5-(2-시아노페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다. (2S,5R)-메틸 5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 일반법 C (조건 A)를 이용하여 중간체 1i1 및 2h로부터 수득하였다. 시안화법: 카루셀 튜브에 NMP (0.2 mL), *i*-PrOH (9.7 μ L), 소듐 카보네이트(0.021 g, 0.202 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.908 mg, 4.05 μ L) 및 (2S,5R)-메틸 5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (0.1 g, 0.202 mmol)를 넣었다. RM을 140 °C로 가열하고 포타슘 페로시아나이트·3H₂O (0.026 g, 0.061 mmol)를 첨가하였다. 가열을 중단하고 RM을 밤새 교반하였다. RM을 물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 수층을 산성화시키고 (갈색에서 청색으로 색상변화가 관찰되었다) 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층들을 한데 모아 MgSO₄로 건조, 여과 및 농축시켜 갈색 잔사를 얻었다. 조질의 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/PE : 1/2)에 의해 정제하여 화합물 no 386을 얻었다. Y=10%, P>90%.
- [1230] 실시예 313: 화합물 no 387: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 1a 및 중간체 2s4로부터 합성하였다.
- [1231] 실시예 314: 화합물 no 388: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-4'-(메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 1a 및 중간체 2s5로부터 합성하였다.
- [1232] 실시예 315: 화합물 no 389: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2-플루오로-3'-(메틸설포나미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 1a 및 중간체 2t5로부터 합성하였다.
- [1233] 실시예 316: 화합물 no 390: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-2-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 1a 및 중간체 2u5로부터 합성하였다.
- [1234] 실시예 317: 화합물 no 391: 일반법 C (조건 B)를 이용하여 중간체 1a 및 시판하는 1-(2-시아노-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 수득된 (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 니트로 환원, 설포닐화 및 비누화에 의하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-(메틸설포나미도)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다.
- [1235] 실시예 318: 화합물 no 392: 2-시아노-4-트리플루오로메틸-브로모벤젠 대신 2-시아노-4-메톡시-브로모벤젠을 사용한 것을 제외하고 반응과정 13에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-시아노-4-메톡시페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다.
- [1236] 실시예 319: 화합물 no 393: (2S,5R)-메틸 5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 니트로기의 환원, 이어서 메탄 설포닐 클로라이드를 이용한 설포닐화, 및 후속적인 비누화에 의하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-(메틸설포나미도)-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다. (2S,5R)-메틸-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1a 및 시판하는 1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 수득하였다.
- [1237] 실시예 320: 화합물 no 394: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-니트로페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1a 및 시판하는 1-(2-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1238] 실시예 321: 화합물 no 395: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(4-시아노페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1a 및 시판하는 1-(4-시아노페닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 합성하였다.
- [1239] 실시예 322: 화합물 no 396: (2S,5R)-5-(3,5-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)을 이용하여 중간체 111 및 중간체 2h로부터 합성하였다.
- [1240] 실시예 323: 화합물 no 397: (2S,5R)-5-(3,4-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤

리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)을 이용하여 중간체 **1m1** 및 중간체 **2h**로부터 합성하였다.

- [1241] 실시예 **324**: 화합물 no 398: (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)을 이용하여 중간체 **1n1** 및 중간체 **2h**로부터 합성하였다.
- [1242] 실시예 **325**: 화합물 no 399: (2S,5R)-5-(2,5-디플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)을 이용하여 중간체 **1o1** 및 중간체 **2h**로부터 합성하였다.
- [1243] 실시예 **326**: 화합물 no 400: (2S,5R)-메틸 5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 페닐보론산과 스즈키 커플링시킨 다음 비누화를 실시함으로써 (2S,5R)-5-([1,1'-바이페닐]-2-일)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다. (2S,5R)-메틸 5-(2-브로모페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트를 일반법 C (조건 A)을 이용하여 중간체 **1i1** 및 **2h**로부터 수득하였다.
- [1244] 실시예 **327**: 화합물 no 401: (2S,5R)-1-(2'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1g** 및 **2s4**로부터 수득하였다.
- [1245] 실시예 **328**: 화합물 no 402: (2S,5R)-5-(4-시아노페닐)-1-(2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 A)을 이용하여 중간체 **1p1** 및 **2h**로부터 수득하였다.
- [1246] 실시예 **329**: 화합물 no 403: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-메틸-4-(페닐설폰일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 시판하는 4-(5-메틸-4-(페닐설폰일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산으로부터 합성하였다.
- [1247] 실시예 **330**: 화합물 no 404: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3'-시아노-4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2u4** 로부터 합성하였다.
- [1248] 실시예 **331**: 화합물 no 405: (2S,5R)-1-(2'-클로로-5'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2v4** 로부터 합성하였다.
- [1249] 실시예 **332**: 화합물 no 406: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2w4**로부터 합성하였다.
- [1250] 실시예 **333**: 화합물 no 407: 2-니트로-4-트리플루오로메틸-플루오로벤젠 대신 2-메톡시-4-트리플루오로메틸-플루오로벤젠을 사용한 것을 제외하고 **반응과정 12**에 설명된 것과 동일한 방법론을 이용하여 (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(1-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)피페리딘-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다.
- [1251] 실시예 **334**: 화합물 no 408: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2x4** 로부터 수득하였다.
- [1252] 실시예 **335**: 화합물 no 409: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2v5** 로부터 수득하였다.
- [1253] 실시예 **336**: 화합물 no 410: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(5-시아노-2-메톡시페닐)-5-메톡시니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2y4** 로부터 수득하였다.
- [1254] 실시예 **337**: 화합물 no 411: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)-5-메톡시니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2z4** 로부터 수득하였다.
- [1255] 실시예 **338**: 화합물 no 412: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(6-(2,4-디메톡시페닐)니코티노일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1a** 및 중간체 **2a5** 로부터 수득하였다.
- [1256] 실시예 **339**: 화합물 no 413: (2S,5R)-1-(2'-시아노-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 **1g** 및 중간체 **2w4** 로부터 수득하였다.

- [1257] 실시예 340: 화합물 no 414: (2S,5R)-1-(3'-시아노-4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1g 및 중간체 2u4로부터 수득하였다.
- [1258] 실시예 341: 화합물 no 415: (2S,5R)-1-(2'-클로로-5'-시아노-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1g 및 중간체 2v4로부터 수득하였다.
- [1259] 실시예 342: 화합물 no 416: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(3,6-디메톡시피리다진-4-일)-3-플루오로벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 1a 및 2w5로부터 수득하였다.
- [1260] 실시예 343: 화합물 no 417: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메틸-3'-(N-메틸메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1g 및 2x4로부터 합성하였다.
- [1261] 실시예 344: 화합물 no 418: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(N-메틸메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 1g 및 2v5로부터 합성하였다.
- [1262] 실시예 345: 화합물 no 419: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(4-(4,6-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 1a 및 2f5로부터 합성하였다.
- [1263] 실시예 346: 화합물 no 420: (2S,5R)-5-(2,3-디플루오로페닐)-1-(4-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1n1 및 2s1로부터 합성하였다.
- [1264] 실시예 347: 화합물 no 421: (2S,5R)-1-(5'-시아노-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1n1 및 2a4로부터 합성하였다.
- [1265] 실시예 348: 화합물 no 354: (2S,5R)-5-(2-플루오로페닐)-1-(2'-메톡시-4'-(메틸설폰아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1g 및 2p5로부터 합성하였다.
- [1266] 실시예 349: 화합물 no 355: (2S,5R)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1k1 및 2q5로부터 합성하였다.
- [1267] 실시예 350: 화합물 no 356: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(3-메톡시-4-(5-메톡시피리딘-3-일)벤조일)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1a 및 2d4로부터 합성하였다.
- [1268] 실시예 351: 화합물 no 357: (2S,5R)-1-(4'-아미노-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카르보닐)-5-(2-클로로페닐)피롤리딘-2-카르복실산을 중간체 1a 및 중간체 2p5의 합성시 수득된 메틸 2'-메톡시-4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실레이트로부터 합성하였다.
- [1269] 실시예 352: 화합물 no 358: (2S,5R)-5-(2-클로로페닐)-1-(2',3,6'-트리메톡시-[2,3'-바이피리딘]-5-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 일반법 C (조건 B)을 이용하여 중간체 1a 및 2e4로부터 합성하였다.
- [1270] **막 결합 실험 (Membrane binding assay); GTP γ S 결합 실험**
- [1271] GPR43 활성을 측정하기 위하여 다음의 실험을 할 수 있다. GPCR가 활성 상태일 때, 리간드 결합의 결과이거나 또는 구성 성분의 활성 결과로서, 수용체는 G 단백질과 결합되고, GDP 방출 및 이어지는 GTP의 G 단백질과의 결합을 자극한다. G 단백질-수용체 복합체의 알파 서브유닛은 GTPase로서의 역할을 하고 GTP를 서서히 GDP로 가수분해하는데, 이 시점에서 상기 수용체는 일반적으로 비활성화된다. 활성화된 수용체는 계속하여 GDP를 GTP로 교환한다. 비가수분해성 GTP 유사체인 [³⁵S]GTP γ S를 [³⁵S]GTP γ S과 수용체들을 발현하는 막과의 결합 증가를 증명하기 위하여 사용하였다. 상기 실험은 상기 관련 수용체들을 발현하는 막에 대한 [³⁵S]GTP γ S의 결합을 자극하는 GPCR의 기능을 이용한다. 그러므로, 상기 실험은 내생적인 또는 비내생적인 GPCR 후보 화합물을 스크리닝하는 직접적인 식별 방법으로 사용될 수 있다.
- [1272] 막 추출물의 추출:
- [1273] 다음과 같이 인간 GPR43 수용체 (hGPR43)를 발현하는 세포로부터 막 추출물을 추출하였다: 배지를 흡출시키고 플레이트로부터 세포를 Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺ 무함유 인산 완충액 (PBS) 내로 긁어내었다. 그 후 세포를 1500 g에서 3 분간 원심분리하고 펠렛을 완충액 A (15 mM Tris-HCl pH 7.5, 2 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA)로 재현탁시켜 글래스 호모지나이저에서 균질화하였다. 완충액 A 세척 단계를 사이에 둔 연속적인 2회 원심 분리 단계 (40.000 x g, 25 분)를 통하여 1차 막 분획을 수집하였다. 최종 펠렛을 완충액 B (75 mM Tris-HCl pH 7.5, 12.5 mM

MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1mM EGTA, 250 mM 수크로오스) 500 μl에 재현탁하고 액체 질소 내에서 순간 동결시킨다. 단백질 함량을 폴린법 (Folin method)으로 분석하였다.

[1274] GTP γS 분석 (SPA법):

[1275] 본 발명의 화합물들의 활성을 측정하기 위하여 상기 실험을 하였다. [³⁵S]GTP γS 실험은 최종 부피 100 μl의 20 mM HEPES pH7.4, 100 mM NaCl, 10 μg/ml 사포닌, MgCl₂ 30 mM, GDP 10 μM, 막 발현 hGPR43 5 μg, 맥아 아글루티닌 비드 (아머삼, ref: RPNQ001) 250 μg, 본 발명의 화합물의 농도 범위 (30 μM 내지 1 nM) 중에서 30 분간 실온에서 진행되었다. 양성 대조군으로 SCFA 프로피오네이트를 최종 농도 1 mM로 사용하였다. 그 후 플레이트를 2000 rpm에서 10 분간 원심분리하고, 실온에서 2 시간 반응시킨 후 섬광계수기 (TopCount, PerkinElmer)로 1 분간 계수하였다. 피실험 화합물의 결과는, 이들 화합물로 유발된 최대 활성 수준의 50% (EC₅₀)에 도달하는데 필요한 상기 화합물의 농도로서 나타낸다.

[1276] 진술한 실험으로 시험하였을 때, 표 3에 기술된 화합물들이 GPR43 수용체를 활성화한다. 얻어진 EC₅₀ 값은 다음과 같이 표현된다: "+++"은 EC₅₀ < 200 nM을 의미하고; "++"는 200 nM ≤ EC₅₀ ≤ 1 μM을 의미하며; "+"는 EC₅₀ > 1 μM을 의미한다.

[1277] 표 3: GTP γ³⁵S 실험에서의 화합물들의 EC₅₀ 값.

화합물 n°	EC ₅₀ (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
23	+
24	+
26	+
27	+

[1278]

30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
47	+
48	+
49	+
52	+
53	+
58	+
59	+
77	+++
78	++
83	+
88	+
89	++
91	++
96	++
99	++
102	+
105	+
107	+
108	+
109	+
113	+++
114	+
116	++
117	++

[1279]

120	+
121	++
122	+++
123	+++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+
132	+++
133	++
134	++
135	+++
136	++
137	++
138	+++
140	+++
141	++
143	+
149	++
150	++
151	++
153	+
155	+
156	++
157	+++
160	++
161	+++
162	+
169	+
174	+
176	+
177	+
178	++
179	+
183	+
184	++

[1280]

189	++
191	++
192	++
193	+++
194	++
195	++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	++
204	+++
206	+
207	+
224	+++
225	+++
226	++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+
231	+
232	+++
233	++
234	+
235	+++
236	+++
237	++
239	++
240	++
242	++
246	+++
247	+++
261	++
268	+++
269	+++

[1281]

272	++
273	++
274	++
275	+++
276	++
278	++
279	+
280	+
281	++
283	+++
284	++
285	+
286	+
287	++
288	++
289	+++
290	+++
291	++
292	+++
293	++
294	++
295	+
296	+
297	+++
298	+++
299	+++
300	++
301	++
302	+++
303	++
304	+
305	+
306	+
307	+++
308	+++
309	++
310	++
311	+++
312	+++

[1282]

313	++
314	+++
315	+++
316	+++
318	+
319	++
320	+++
321	++
322	++
323	++
324	++
325	+++
326	+
327	++
328	+++
329	++
330	++
331	++
332	+
333	+
334	++
335	+
336	+
337	+++
338	+++
339	++
340	+++
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	++
350	+++
351	+++
352	+

[1283]

353	++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	++
359	++
360	+++
361	+++
362	+++
363	++
364	+
365	++
366	+++
367	+++
368	+++
369	++
370	+
371	+++
372	+++
373	++
374	++
375	++
386	++
387	+++
388	+++
389	+++
390	+++
391	+
392	+
393	+
395	++
396	++
397	++
398	+++
399	+++
400	++
401	+++
402	+

[1284]

403	+
404	++
405	+++
406	+++
407	++
408	+++
409	+++
410	++
411	++
412	++
413	+++
414	+
415	+++
416	+++
417	+++
418	++
419	+++
420	+++
421	+++

[1285]

[1286] 인간 GPR43 재조합 세포주로부터 추출한 세포막 추출물을 이용한 방사능 리간드 결합 실험 (Radioligand

Binding assay; RLB assay)

[1287] 96 웰 플레이트 (Master Block, Greiner, 786201)의 각 웰에 본 발명의 화합물 50 μ l (실험 완충액: 50 mM Tris pH 7.4에 희석)를 농도를 증가시키며 첨가하고, 연속적으로 실험 완충액에 희석시킨 방사능 표지된 길항제 (EP10305100.9에 기재된 화합물 n° 227) 25 μ l 및 세포막 추출물 (10 μ g 단백질/웰)을 첨가함으로써 인간 GPR43 방사능 리간드 결합 실험을 수행한다. 이 실험에서 방사능 표지된 길항제의 최종 농도는 10 nM이다. 플레이트를 25°C 수조에서 60 분간 반응시킨 후 필트레이션 유닛 (Perkin Elmer)을 포함하는 GF/B 필터를 통하여 여과한다 (Perkin Elmer, 6005177, 실온에서 0.05% Brij로 2 시간 동안 미리 적심). 필터를 빙냉 세척 완충액 (50 mM Tris pH 7.4) 0.5 ml로 3회 세척한다. Microscint 20 (Packard) 50 μ l를 첨가하고 플레이트를 오비탈 셰이커 상에서 15 분간 반응시킨 후 웰당 1분간 TopCount™으로 계수한다.

[1288] 표 4에는 전술한 RLB 실험을 통하여 얻은 본 발명의 화합물의 생물학적 결과가 표 형식으로 기재되어 있다. 이 표에는, 본 발명의 화합물에 의하여 수행되는 방사능 리간드 결합 억제 상수 (Ki)가 주어진다. 얻어진 Ki 값 (nM)은 다음과 같이 표현된다: "+++"은 $K_i < 1 \mu$ M을 의미하고; "++"은 1μ M $\leq K_i \leq 2 \mu$ M을 의미하며; "+"은 2μ M $< K_i$ 를 의미한다.

[1289] 표 4: RLB 실험에서 화합물의 Ki 값.

화합물 n°	Ki (nM)
376	+++
377	+
378	++
379	+
380	++
381	++
382	+
383	+
384	+
385	+++
394	+

[1290]

[1291] 세포계 실험: 칼슘 플릭스. 에퀴린 (aequorin)계 실험.

[1292] GPR43 활성을 측정하기 위하여 다음의 실험을 할 수 있다. 에퀴린 실험은 GPCRs의 활성에 의하여 유발된 세포 내 칼슘 방출에 대한 미토콘드리아 아포에퀴린 (apoequorin)의 반응성을 이용한다 (Stables et al., 1997, Anal. Biochem. 252:115-126; Detheux et al., 2000, J. Exp. Med., 192 1501-1508). 간략하게, 미토콘드리아 아포에퀴린과 G α 16를 공발현시키기 위하여 GPCR-발현 클론을 트랜스펙션한다. GPR43 수용체를 발현하는 세포를 5 μ M 코엘렌테라진 H (Coelenterazine H)(Molecular Probes)과 함께 실온에서 4 시간 반응시키고, DMEM-F12 배양 배지에서 세척하여 0.5 x 10⁶ 세포/ml의 농도로 재현탁시킨다 (최적화를 위해 양은 변할 수 있다). 그 후, 세포를 시험 화합물과 혼합하고, 에퀴린에 의한 방사광을 30 초간 발광측정기로 기록한다. 결과는 상대 광 단위 (RLU)로 표현된다. 대조군은, 후보 화합물들의 가능한 비특이적 효과를 제외하기 위하여 GPR43을 발현하지 않는 세포 (가(假)트랜스펙션)를 사용한 실험을 포함한다.

[1293] GPR43을 발현하고 본 발명의 화합물로 처리된 세포 시료에서 광세기가 10% 이상 증가 또는 감소하면, GPR43을 발현하지만 본 발명의 화합물로 처리되지 않은 세포 시료 또는 GPR43을 발현하지 않지만 (가 트랜스펙션된 세포) 본 발명의 화합물로 처리된 세포 시료와 비교하여 에퀴린 활성 또는 세포 내 칼슘 수준이 "변화한다".

[1294] 세포계 실험: 세포 내 이노시톨-인산염 추적 실험 (Gq 결합 수용체)

[1295] GPR43 활성을 측정하기 위하여 다음 실험을 할 수 있다. 제1일에, 중간-로그기에 있는 GPR43-발현 세포를 PBS-EDTA로 분리하고, 2000 x g에서 2 분간 원심분리하여 항생제를 함유하지 않는 배지에 재현탁한다. 계수 후, 세포를 항생제를 함유하지 않는 배지에 4 x 10⁵ 세포/ml (최적화를 위해 양은 변할 수 있다)로 재현탁하고, 96 웰

플레이트 (100 μ l/웰)에 분배하여 5% CO₂ 조건으로 37°C에서 밤새 배양한다. 제2일에, 배지를 제거하고 본 발명의 화합물을 농도를 증가시키면서 첨가하여 (24 μ l/웰) 5% CO₂, 95% 공기의 습윤 환경, 37°C에서 플레이트를 30 분간 배양한다. 그 후, 제조사의 권고에 따라 IP1-HTRF 분석 키트 (Cisbio international, France) 를 사용하여 IP1 농도를 측정한다.

- [1296] **세포계 실험: cAMP 측정 실험 (G_{i/o} 결합 수용체)**
- [1297] GPR43 활성을 측정하기 위하여 다음 실험을 할 수 있다. 항생제를 함유하지 않는 배지에서 성장시켜 중간-로그기에 있는 GPR43-발현 세포를 PBS-EDTA로 분리하고, 원심분리하여 항생제를 함유하지 않는 배지에 재현탁한다. 세포를 계수하고 실험 완충액 중에 4.2 x 10⁵ 세포/ml로 재현탁한다. 96 웰 플레이트를 세포 (5 x 10³ 세포/웰) 12 μ l, 본 발명의 화합물 6 μ l (농도를 증가시키며) 및 포스폴린 6 μ l (최종 농도 10 μ M)로 채운다. 그 후, 플레이트를 실온에서 30 분간 배양한다. 용해 완충액을 첨가한 후, 제조사의 설명에 따라 Cis-Bio International의 HTRF 키트를 이용하여 cAMP 농도를 측정한다.
- [1298] **3T3-L1 세포주에서 화합물 활성을 평가하기 위한 인 비트로 실험.**
- [1299] 3T3-L1 지방세포 세포주는 지방 분해 억제와 글루코스 흡수의 활성화 등 인슐린 매개 효과를 모사하는 화합물을 평가하기 위한 세포 모델로서 설명되어 왔다.
- [1300] 지방 분해
- [1301] 3T3-L1 세포 (ATCC)를 24 웰 플레이트의 10% (v/v) 소 혈청을 함유하는 Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM) (통상의 신선 배지)에서 배양한다. 제0일 (3T3-L1 지방 전구 세포가 컨플루언시 상태에 도달하고 2일 후), 인슐린 (10 μ g/ml), IBMX (0.5 mM) 및 덱사메타손 (1 μ M)으로 세포를 분화 유도한다. 그 후, 제3일 및 제14일까지 매 3일마다 통상의 신선 배지를 교체한다.
- [1302] 제14일에, 배지를 제거하고 1 ml의 세척 완충액 (Hank's balanced salt solution)으로 세포를 2회 세척한다. 세척액을 제거하고 SCFA 또는 피험 화합물, 또는 두 가지를 조합하여 2% BSA-FAF 보충 Hank's 완충액에 원하는 농도로 첨가하여 37°C에서 10 분간 배양한다. 그 후, 이소프로테레놀 (100 nM)를 첨가하여 지방 분해를 유도하고 37°C에서 30 분간 배양한다. 상층액을 글리세롤 무함유 용기에 모은다. 세포-유리 상층액 25 μ l (최적화를 위해 양은 변할 수 있다)를 96-웰 마이크로타이타 플레이트에 넣고, 글리세롤 무함유 실험 제제 (Chemicon, 최적화를 위해 양은 변할 수 있다) 25 μ l를 각 웰에 첨가하고 실험 플레이트를 실온에서 15 분간 반응시킨다. 540 또는 560 nm에서 분광 광도계로 흡광도를 기록한다. 상층액을 이용하여, 제조사의 권고에 따라 NEFA 분석 키트 (Wako)를 사용하여 유리 지방산 양을 평가할 수 있다.
- [1303] 글루코스 흡수
- [1304] 14일간의 분화 기간 중, 3T3-L1 세포를 전술한 바와 같이 30 μ M(최적화를 위해 농도는 변할 수 있음)의 피험 화합물을 함유하거나 함유하지 않도록 하여 분화시킨다. 실험 당일, 세포를 2 mM 피루브산나트륨으로 보충된 KREBS-Ringer 바이카보네이트 (pH 7.3)로 2회 세척하고 동일한 완충액 중에서 5% CO₂, 95% O₂를 함유하는 조건, 37°C에서 30 분간 스타빙한다. 그 후, 10 nM 인슐린 (최적화를 위해 양은 변할 수 있다)을 함께 첨가하거나 첨가하지 않고 다양한 양의 SCFA, 피험 화합물 또는 두 가지를 조합하여 5% CO₂, 95% O₂를 함유하는 조건, 37°C에서 30 분간 첨가한다. 그 후, D-(³H)-2 디옥시글루코스 (0.2 μ Ci/웰) 및 D-2-디옥시글루코스 (0.1 mM)을 30 분간 첨가한다. 반응을 중지시키기 위하여 세포를 빙냉 염 완충액에 넣고, 30 분간 세척하고, 그 후 60 분간 55°C에서 1 M NaOH에 용해시킨다. NaOH를 1 M HCL로 중화시킨다. 상기 추출물 중 하나의 엘리퀴트의 3H 표지된 방사능을 신틸레이션 완충액의 존재하에서 계수한다.
- [1305] **NCI-H716 세포주에서 화합물 활성을 평가하기 위한 인 비트로 실험.**
- [1306] 인간 장 세포주 NCI-H716은 글루카곤 유사 펩타이드-1 (GLP-1) 분비 등 영양 매개 효과를 모사하는 화합물을 평가하기 위한 세포 모델로서 설명되어 왔다.
- [1307] GLP-1 방출.
- [1308] NCI-H716 세포 (ATCC, Manassas)를 75 ml 플라스크에 10% (v/v) 소 혈청, 2 mM L-글루타민, 100 IU/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신을 함유하는 Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM)에서 배양한다. 세포

유착과 내분비 분화는 매트릭셀로 코팅된 96 웰 플레이트에서 2일간 10% (v/v) 소 혈청, 2 mM L-글루타민, 100 IU/ml 페니실린 및 100 µg/ml 스트렙토마이신을 함유하는 High Glucose DMEM으로 세포를 배양시킴으로써 개시된다.

- [1309] 제2일에, 배지를 제거하고 세포를 미리 덥혀둔 세척 완충액 (인산 완충 염 용액)으로 1회 세척한다. 세척액을 제거하고 SCFA 또는 피험 화합물, 또는 두 가지를 조합하여 0.1% (v/v) 소 혈청을 함유하는 High Glucose DMEM에 원하는 농도로 첨가하여 37°C에서 2 시간 배양한다. 상층액을 용기에 모은다. 세포-유리 상층액을 이용하여, 제조자 (ALPCON)의 권고에 따라 GLP-1 특이적 ELISA 분석 키트를 사용하여 GLP-1의 양을 평가한다.
- [1310] **정상 래트 또는 마우스와 고지방식을 먹인 마우스로부터 유래한 지방세포 중에서 화합물의 활성을 측정하기 위한 엑스 비보 분석.**
- [1311] 실험 상태 동안에 마크로론 타입 IV 그룹 하우스 케이지(56 x 35 x 20 cm³)에서 웅성 C56Black6 마우스를 사육한다. 동물 케이지의 깔짚은 1주일에 1회 교환한다. 이들을 22 +/- 2 °C 및 50 +/- 5 % 상대습도 조건 하의 12명암(오후 8시 30분에 소등)에서, 10마리씩의 그룹으로 사육한다. 동물들을 1주 동안 환경에 길들인다. 전 기간 동안에, 표준식이 또는 지방 에너지가 높은 식이(Research Diets, New Brunswick, NJ) 및 수도물을 자유롭게 제공한다. 동물들은 연구 당시 16주령이다.
- [1312] 고지방 식이에 반응해 온 마우스만을 유지하기 위하여, 엑스 비보 연구를 수행하기 직전에 이들 마우스의 공복 혈당을 측정한다.
- [1313] 분리된 지방세포 중에서 글루코스 섭취 분석
- [1314] 동물을 경추 탈골로 희생시키고, 정소상체 지방 패드를 제거하고, 대략 50분 동안 37°C/120 rpm에서 콜라게나제 완충액 중에서 소화시킨다. 소화물을 거즈를 통해 여과하여 지방세포를 회수하고, 이를 세척하고 1% BSA, 200nM 아데노신 및 2mM 글루코스를 포함하는 KRH(Krebs-Ringer Hepes) 완충액 중에 재현탁시킨다.
- [1315] 분리된 지방세포를 글루코스 프리 KRH-완충액으로 세척하고, 30%로 재현탁시킨다. 그 다음, 지방세포를 시험 화합물(30 µM, 10 µM 및 1 µM)과 함께 인슐린(10nM)의 존재 또는 부존재 중에서, 37°C/80 rpm에서 30분 동안 배양한다. 2-디옥시글루코스 및 2-디옥시-D-[1-³H]-글루코스(³H-2-DOG)를 첨가하고, 10분 동안 배양을 지속한다. 그 다음 사이토카라신 b를 첨가하여 반응을 중지시키고 나서, 디노닐프탈레이트를 통한 원심분리를 수행하여 지방세포를 회수한다. 섬광계수기로 ³H-2-DOG-의 섭취를 측정하였다. 각각의 데이터 점은 2개의 독립된 실험 중에 3회 조사한다.
- [1316] 분리된 지방세포 중에서 지방분해 분석
- [1317] 분리된 지방세포를 KRH-완충액 중에서 5%로 희석시키고, 시험 화합물(30 µM, 10 µM 및 1 µM)로 37°C/120 rpm에서 30분 동안 전처리한다. 전처리 후에, 이소프레날린(1 µM)을 지방세포에 첨가하고 그 다음 37°C/150 rpm에서 30분 동안 배양한다. 반응을 얼음위에 두고, 글리세롤 키나아제 및 글리세롤-3-포스페이트 디하이드로게나제에 의하여 촉매되는 반응 중에서 글리세롤의 분해로부터의 NADH⁺ 생산 및/또는 비에스테르화 지방산(NEFA)에 대하여 완충액을 분광학적으로 분석한다. 각각의 데이터 점은 2개의 독립된 실험 중에 3회 조사한다.
- [1318] 상기 기술한 방법에 따르고, 설명의 방법에 의하여, 화합물 n^o 1; 2; 4; 5; 8; 10; 11 및 13은 정상 래트로부터 유래한 지방세포 중의 이소프레날린-유도된 지방분해를 30 µM의 농도에서 억제한다(도 1).
- [1319] **설치류 당뇨병 모델 중에서 화합물 활성을 분석하기 위한 인 비보 분석.**
- [1320] 유전적 설치류 모델:
- [1321] 비만 및 인슐린 저항성과 관련된 T2D 설치류 모델이 개발되었다. 질병의 병태생리에 대한 이해 및 약학적 후보 화합물의 시험을 위하여, 마우스 중의 db/db 및 ob/ob와 주커 래트 중의 fa/fa와 같은 유전적 모델이 개발되어

왔다. 동형의 동물인, 잭슨 실험실에 의하여 개발된 C57 블랙/6-db/db 마우스는 비만하고, 고혈당증, 고인슐린 혈증 및 인슐린 저항성이 있는 반면에(J Clin Invest, 1990, 85:962-967), 이형체들은 야위고 정상혈당이다. db/db 모델에서 마우스는 연령에 따라 점진적으로 인슐린 감소증을 발전시키는데, 이는 당 레벨이 불충분하게 조절되는 경우 인간 T2D의 후기 단계에서 흔히 관찰되는 것이다. 이러한 모델이 인간 T2D와 유사하기 때문에, 혈장 글루코스 및 트리글리세리드를 낮추는 것을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아닌 활성에 대하여 화합물을 시험한다. 주커(fa/fa) 래트는 심각하게 비만하고, 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성이며, fa/fa 변이는 뮤린 db 변이의 래트 동가일 것이다.

[1322] 유전적으로 변형된 비만한 당뇨병 마우스(db/db)(웅성, 7-9 주령)을 22°C 및 50% 상대습도에서 표준 실험실 조건하에서 사육하고, 퓨리나 설치류 사료 먹이 및 물을 자유롭게 공급하여 유지한다. 처리 이전에 각 동물의 꼬리 정맥으로부터 혈액을 수집하고, 원터치 베이직 글루코스 모니터 시스템(Lifescan)을 이용하여 혈중 글루코스 농도를 측정한다. 250 내지 500 mg/dl 사이의 혈장 글루코스 레벨을 가지는 마우스를 사용한다. 각각의 그룹은 연구의 시점에 각 그룹 중에 글루코스 레벨 평균이 동등하도록 분배된 수 마리의 마우스로 구성된다. Db/db 마우스는 이소플루란 마취제를 사용하여 삽입된 마이크로-삼투압 펌프에 의하여 본 발명의 화합물, 식염수 또는 관련없는 화합물을 마우스 정맥 내로(i.v) 투여받는다. 그 후 막간에 꼬리 정맥으로부터 혈액을 수집하고 혈액 글루코스 농도를 측정한다. 그룹 간(본 발명의 화합물을 식염수 처리된 것과 비교)의 유의한 차이를 스튜던트 t-테스트를 사용하여 평가한다.

[1323] Ob/ob 또는 비만한 마우스는 과도하게 먹고 완전히 비만하며, 고인슐린혈증 및 고혈당증이된 랩틴 결핍 마우스이다. 이는 제2형 당뇨병의 동물 모델이다. 이와 같은 모델은 경구 글루코스 관용성 테스트(OGTTs)를 위하여 사용될 수 있다. 총 16마리의 웅성 ob/ob 마우스(6 주령)를 할란(Harlan)으로부터 얻었다. 동물 유닛에 도착하여, 보통의 사료를 포함하는 피더가 탑재된 설치류 케이지 속에 케이지당 4마리씩 사육하였다. 조절된 온도 조건(22-24°C)하에서 12/12h의 명암 사이클(빛은 0600-1800 h)에 마우스를 두었다. 섭취한 혈액 글루코스 및 체중을 2일째 날 08:00 AM 및 09:00 AM 사이 아침에 측정하였다. 섭취 글루코스 레벨(2일째 날의 것)에 따라 동물을 임의로 2그룹으로 나누었다. 평균에 가장 가까운 혈액 글루코스 및 체중을 가지는 16마리의 마우스를 다음의 그룹으로 나누었다: 그룹 1: 부형제 p.o. 바이 데일리(bi-daily), (n=8) 및 그룹 2: 본 발명의 화합물, p.o., 바이 데일리, (n=8).

[1324] 첫째 날은 투여 첫날이다. 28일간 07:00 AM 및 04:00 PM 에 본 발명의 화합물을 동물에 투여하였다. 27일째 날 저녁에, 음식을 제거하고 마우스를 청결한 케이지로 이동시켰다. OGTT를 수행할 때까지 마우스를 뒤이어 17 시간 동안 단식시켰다. -15분에 혈액 글루코스를 측정하고(글루코스 분석계를 사용함), 본 발명의 화합물 또는 부형제를 동물에 투여하였다. 시점 0에, 혈액 글루코스를 다시 측정하고, 경구 보급기로 글루코스를 투여하였다(1g/kg 글루코스). 그 다음 혈액 글루코스를 15, 30, 45, 60 및 120분 시점에 측정하였다. 그 다음, -15 내지 120분 시점으로부터의 커브(AUC) 아래 혈중 글루코스 면적을 산정하였다(GraphPad software). 본 발명의 화합물에 의하여 유도되는 AUC 억제 퍼센트를 다음과 같이 계산하였다: AUC 억제 %:[1-(AUC 화합물/AUC 부형제)]*100.

[1325] 상기 기술한 분석법으로 시험한 때, 화합물 1은 40%의 AUC 억제 %를 나타내었는데, 이는 화합물 1이 당뇨병 동물 모델 중에서 혈중 글루코스의 레벨을 현저히 감소시킬 수 있음을 나타낸다(도 2A 및 2B).

[1326] **고도 지방 식이 마우스:**

[1327] 이 모델은 본래 1988년에 서르윗(Surwit) 등에 의하여 도입되었다. 이 모델은 정맥 글루코스 관용 테스트에 의하여 결정된 것처럼, 인슐린 저항성 및 인슐린 저항성에 대한 불충분한 아일렛 보상을 수반하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 모델은 손상된 글루코스 관용(IGT) 및 타입 2 당뇨병의 병태생리 연구 및 새로운 치료법의 개발을 위하여 사용되어 왔다.

[1328] C57BL/6J 마우스를 12-h 명암 사이클의 온도 조절된 방(22°C)에서 유지시켰다. 도착 1주일 후에, 마우스를 2개의 그룹으로 나누고, 최대 12개월 동안 고지방 먹이를 먹이거나 또는 정상 먹이를 연속적으로 먹이었다. 칼로리 기반에서, 고지방 식이는 라드 지방 58%, 탄수화물 25.6% 및 단백질 16.4%(총 23.4 kJ/g)으로 구성되는 반면, 정상 먹이는 지방 11.4%, 탄수화물 62.8% 및 단백질 25.8%(총 12.6 kJ/g)을 포함한다. 음식 섭취 및 체중을 일주일에 한번 측정하고, 지시된 시점에 단식시키지 않은 마취시킨 마우스의 안구 내부의 안구 후 망상 조직으로부터 혈액 시료를 채취한다.

[1329] 정맥 내 글루코스 관용 테스트(IVGTTs)를 위하여, 4-h 단식시킨 마우스를 플루아니손/펜라닐 7.2 mg/kg 및 미다졸람 15.3 mg/kg으로 마취시킨다. 그 후, 혈액 시료를 안구 후부, 안구 내부, 모세 망상조직으로부터 채취하고,

그 다음 D-글루코스(1 g/kg)를 꼬리 혈관 속으로 정맥 내 투여한다(부피 로드 10 l/ g). 주입 후 1, 5, 10, 20, 50, 및 75분에 추가 혈액 시료를 채취한다. 4C에서 즉시 원심분리하고, 혈장을 분리하여 분석까지 -20℃에서 보관한다. 경구 글루코스 관용 테스트(OGTTs)를 위하여, 위장 내로 삽입된 위장 튜브(외직경 1.2 mm)을 통하여 보급기로 글루코스 150 mg을 16-h 단식시킨 마취된 마우스에 투여한다. 글루코스 투여 후, 0, 15, 30, 60, 90, 및 120분에 혈액 시료를 채취하고 상기와 같이 취급한다.

[1330] 화합물의 투여: 5주령의 마우스에게 8주 동안 고지방식 또는 정상식을 먹인다. 4주 후에, 마우스는 본 발명의 화합물을 식수 중에 추가적으로 공급받는다(0.3 mg/ml, 상기 양은 최적화를 위해 변경될 수 있음). 대조군은 화합물 없이 수도물을 공급받는다. 또 다른 4주 후에, 마우스에 대하여 상기 기술한 바와 같이 OGTT를 수행한다.

[1331] 인슐린 및 글루코스 측정: 인슐린은 ELISA 분석 키트(Linco Research, St. Charles, MO)를 사용하여 효소적으로 측정된다. 혈장 글루코스는 글루코스 옥시다제 방법으로 측정한다.

[1332] **설치류 모델 중에서 화합물의 항-비만 활성을 분석하기 위한 인 비보 분석.**

[1333] 마우스의 급속 식품 섭취 및 체중 변화:

[1334] 웅성의 C57BL/6N 야생형 마우스의 체중을 재고, 빛 주기의 어둠 상태가 시작되기 대략 30분 전에, 구강 보급기에 의하여 웅성 마우스에게 부형제 또는 시험 화합물을 투여하였다. 마우스들은 어둠 상태 속에서 다음의 투여량을 자유롭게 공급받았다. 사전에 무게를 잰, 매우 맛이 좋은 중간상태 고도 지방 먹이의 할당량을 빛 사이클의 어둠 상태가 시작되기 5분 전에 케이지의 식품 깔대기에 제공하고, 빛 사이클의 어둠 상태의 시작 이후 2 및 18시간 후에 그 무게를 재었다.

[1335] 식이-유도된 비만(DIO) 래트에 대한 급속 연구:

[1336] 급속 실험을 위하여, 찰스 리버 실험실로부터 구입한 웅성의 스프라그 돌리 DIO 래트를 4주령부터 중간 정도의 고도 지방(32% kcal) 및 수크로스 함량이 높은(25% kcal) 먹이로 사육한다. 동물이 12주령이 되면 이용하며, 이를 12/12h 명암 사이클에서 유지시킨다. 시험 화합물 및 부형제 투여에 대하여 래트를 임의로 그룹으로 나눈다(n=6/그룹). 밤새 체중에 끼친 영향을 측정하기 위하여, 투여 17시간 후에 래트의 체중을 다시 측정한다. 시험 화합물은 어둠 사이클이 시작되기 1시간 전에 원하는 양으로 구강투여 또는 s.c. 투여한다. 18 시간 동안 5분의 간격으로 연속적으로 무게를 측정하는 식품 컵에 분쇄한 먹이를 제공하고, 컴퓨터 시스템을 사용하여 데이터를 기록한다.

[1337] 식이-유도된 비만 래트에 대한 장기간 연구:

[1338] 14일의 장기간 실험을 위하여, 웅성 스프라그 돌리 DIO 래트를 상기와 같이 취득하였다. 동물은 15주령 때 사용하였고, 12/12 시간의 명암 사이클 동안 유지시켰다. 기저라인 측정에 앞서 4일 동안, 구강 보급기를 사용하여 또는 s.c. 루트로 부형제를 투여하는 조건에 래트를 두었다. 그 후, 구강 보급기 또는 s.c.에 의하여 부형제 또는 화합물을 동물에게 매일 투여한다. 시험 화합물 또는 부형제를 어둠 사이클이 시작되기 1시간 전에 14일 동안 투여한다. 듀얼 에너지 X-레이 밀도측정계(DEXAscan)를 사용하여, 본 연구의 5일 전과 14일간 연구의 마지막 날에 몸의 조성을 측정한다. 매일 종말점은 체중 및 식품 섭취를 포함하였다.

[1339] **설치류 모델 중에서 화합물의 항 지방분해 활성을 분석하기 위한 인 비보 분석.**

[1340] 일정한 온도(22-25℃)로 12시간 명암 사이클로 유지되는 방 속에 있는 케이지 당 웅성 C57BL/6N 야생형 한 마리를 음식 및 물에의 자유로운 접근을 허용하여 사육한다. 시험 화합물의 항 지방분해 효과를 깨어있는 마우스 중에서 시험한다. 동물들은 실험상 사용 전에 밤새 단식시킨다. 실험 당일에, 동물을 대사 케이지에 넣고, 환경에 적응하도록 1-2시간 동안 혼란하지 않게 둔다. 안구 내 안구후면 망상 조직으로부터 지시된 시점에 혈액 시료를 채취한다. 선을 씻기 위해 1% 소듐 시트레이트 식염수 용액을 사용한다. 유리지방산(FFA) 및 트리글리세리드(TG)에 대한 기저값을 측정하기 위하여, 각각의 동물로부터 전처리한 혈액 시료를 채취한다. 다른 실험 시리즈 각각을 위하여, 구강 보급기(gavage), sc 투여, iv 투여 또는 ip 투여로 시험 화합물을 투여한다. 트리글리세리드 및 글리세롤의 측정을 위하여 헤파린으로 사전에 코팅한 미리 식힌 튜브 속으로(혈액 200 μl, Li-헤파린, Sarstedt), 그리고 혈장 유리지방산의 측정을 위하여 불화나트륨을 첨가한 트리-포타슘 EDTA 중으로

혈액 시료를 수집한다(혈액 200 μ l, K₃-EDTA, 1.6 mg/mL + 1% NaF, Sarstedt). 상기 튜브를 축축한 얼음 펜딩 프로세싱 위에 둔다. 혈액 시료를 4°C, 4000 x g에서 15분 동안 원심분리할 것이고, 생성된 혈장을 코팅되지 않은 튜브로 옮기고 분석할 때까지 -80°C에서 저장할 것이다. 상업적 키트(Wako Chemicals)를 사용하여 FFA 및 TG 측정으로 위하여 혈장을 4°C에서 녹인다.

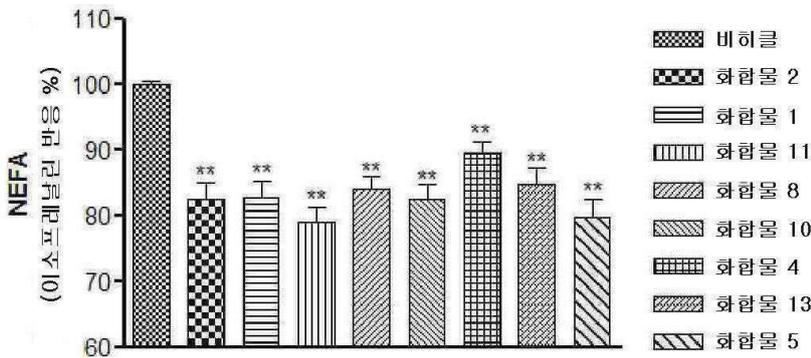
[1341]

[1342]

본 발명의 구현예가 기술되고 묘사되었지만, 이러한 구현예들은 본 발명의 모든 가능한 형태를 기술하고 묘사하기 위해 의도된 것이 아니다. 오히려, 본 명세서에 사용된 단어들은 한정이 아닌 기술하기 위한 단어이고, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 아니하면서 다양한 변형들이 만들어질 수 있다.

도면

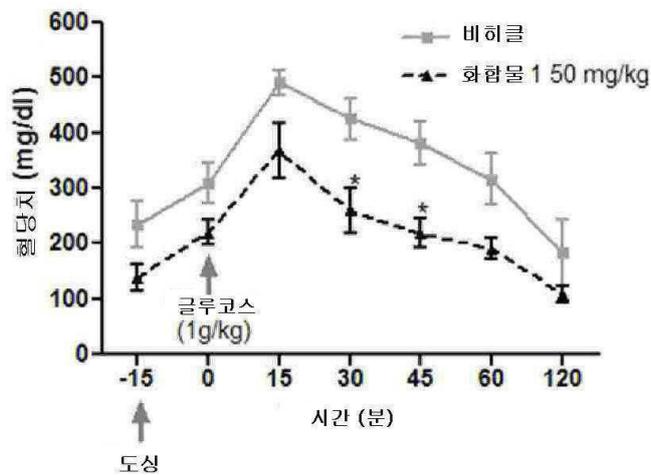
도면1



통계학: 원웨이 ANOVA 및 Dunnett's 사후 검정
** p < 0.01 처리군 대 비히클군

도면2a

28일간의 치료 중 제28일의 OGTT
ob/ob 마우스



통계학: 투웨이 ANOVA 및 Bonferroni 사후 검정
** p < 0.05; 처리군 대 비히클군 (n=8 ± sem)

도면2b

