



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월27일

(11) 등록번호 10-2826034

(24) 등록일자 2025년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4427 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7000125
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월05일
 심사청구일자 2022년05월18일
- (85) 번역문제출일자 2021년01월04일
- (65) 공개번호 10-2021-0018900
- (43) 공개일자 2021년02월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/064690
- (87) 국제공개번호 WO 2019/234115
 국제공개일자 2019년12월12일
- (30) 우선권주장
 PCT/EP2018/065016 2018년06월07일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 EP02481725 A1
 WO2003088908 A1
- (73) 특허권자
 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드
 스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91
- (72) 발명자
 블리 마르틴
 스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르
 시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
 브로치 크리스티네
 스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르
 시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 17 항

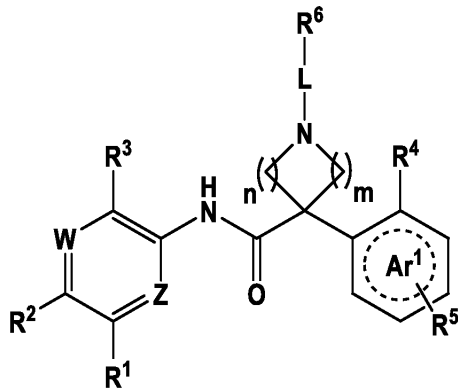
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 LPA1 수용체 안타고니스트로서의 알콕시-치환된 피리디닐 유도체 및 섬유증의 치료에서의 이
 의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I) 의 피리디닐 유도체, 이의 제조, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제약으로서의
 (뒷면에 계속)

이의 용도, 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 특히 LPA1 수용체 조절제로서의 이의 용도에 관한 것이다:



화학식 (I)

[식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Ar¹, L, W, Z, m 및 n 은 상세한 설명에 기재된 바와 같음].

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 43/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

레스콧 시릴

스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

윌리엄스 조디 티

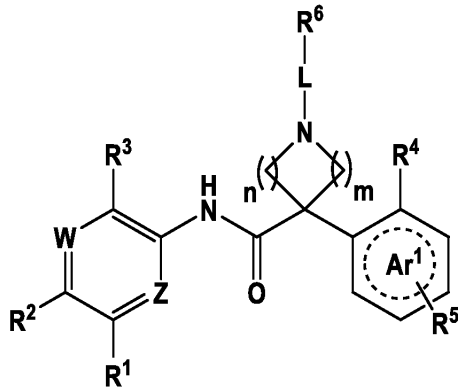
스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 (I)

[식 중,

● W 는 N 을 나타내고, Z 는 CH 를 나타내거나;

● Z 는 N 을 나타내고, W 는 CH 를 나타내고;

R¹ 은 수소 또는 플루오로이고;

R² 는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

R³ 은 C₁₋₃-알콕시 또는 C₁₋₃-플루오로알콕시이고;

Ar¹ 은 페닐, 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 기 Ar¹ 은 R⁴ 및 R⁵ 로 치환되고, 여기서

● R⁴ 는 n-프로필, 이소프로필, 0 또는 1 개의 고리 산소 원자를 함유하는 C₃₋₆-시클로알킬, 또는 시클로펜트-1-엔-1-일이고;

● R⁵ 는 수소, 플루오로, 메틸 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 하나의 치환기를 나타내고;

m 및 n 은 독립적으로 정수 1 또는 2 를 나타내고;

기 -L-R⁶ 은 하기를 나타냄:

● 수소;

● -C₁₋₄-알킬;

● -C₀₋₆-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬; 여기서 C₃₋₆-시클로알킬은 독립적으로 비치환되거나 할로젠으로 단일-치환됨;

● -CO-H;

● -L¹-CO-R^{C11}, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; -O-벤질; -O-C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 또는 -NR^{N11}R^{N12} 을 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N12} 은 수소, C₁₋₄-알킬, -SO₂-C₁₋₆-알킬, 또는 -O-

R^{011} 이고, 여기서 R^{011} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} -알킬, 또는 벤질을 나타내고;

$-L^1-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;

▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C_{1-6} -알킬렌은 독립적으로 히드록시, C_{1-3} -알콕시, $-O-CO-C_{1-4}$ -알킬, 또는 $-NR^{N13}R^{N14}$ 로 단일-치환되고; 여기서 독립적으로 R^{N13} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N14} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;

▷ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C_{2-6} -알킬렌은 독립적으로 이치환되고, 여기서 치환기는 히드록시 및 $-NR^{N15}R^{N16}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 독립적으로 R^{N15} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N16} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;

▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;

▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 은 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌을 나타내고, 여기서 상기 고리 질소는 이것이 유리 원자격을 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;

▷ $-C_{2-4}$ -알킬렌- $O-C_{2-4}$ -알킬렌- $O-C_{1-4}$ -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- $O-C_{2-4}$ -알킬렌- $O-C_{1-4}$ -알킬렌-;

▷ $-C_{2-4}$ -알킬렌- $X^{11}-C_{1-4}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-4}$ -알킬렌- $X^{11}-C_{1-4}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{2-4}$ -알킬렌- $X^{11}-C_{1-4}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-4}$ -알킬렌- $X^{11}-C_{1-4}$ -알킬렌-; 여기서 X^{11} 은 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;

▷ $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- $X^{12}-C_{1-4}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-4}$ -알킬렌- $X^{12}-C_{1-4}$ -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- $X^{12}-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 X^{12} 는 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬, 또는 C_{1-3} -알콕시- C_{2-4} -알킬로 단일-치환됨;

▷ $-C_{2-4}$ -알킬렌- $X^{13}-C_{1-4}$ -알킬렌-; 여기서 X^{13} 은 $-NH-CO-$ 을 나타내고, 상기 C_{2-4} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

▷ $-C_{1-4}$ -알킬렌- $X^{14}-C_{1-4}$ -알킬렌-; 여기서 X^{14} 는 $-CO-NH-$ 를 나타냄;

▷ $-CO-C_{2-6}$ -알케닐렌- 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알케닐렌-; 또는

▷ $-CO-C_{2-6}$ -플루오로알킬렌-;

● $-L^2-$ -히드록시; 여기서 $-L^2-$ 는 하기를 나타냄:

▷ -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C₁₋₆-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C₁-플루오로알킬, 또는 -NR^{N21}R^{N22} 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N21} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N22} 는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 여기서 상기 기에서, 상기 C₂₋₆-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C₁-플루오로알킬, 또는 -NR^{N23}R^{N24} 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N23} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N24} 는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

▷ -C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-;

▷ -C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy² 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타내고; 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

▷ -C₂₋₄-알킬렌-(O-C₂₋₄-알킬렌)_p- 또는 -CO-C₁₋₄-알킬렌-(O-C₂₋₄-알킬렌)_p-; 여기서 p 는 독립적으로 정수 1 또는 2 를 나타냄;

▷ -C₂₋₄-알킬렌-X²¹-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²¹ 은 질소 원자를 나타내고, 이는 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₂₋₄-알킬렌-, -CO-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₁₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-, 또는 -SO₂-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²² 는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

▷ -C₂₋₄-알킬렌-X²³-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X²³ 은 -NH-CO- 를 나타내고, 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

▷ -C₁₋₄-알킬렌-X²⁴-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²⁴ 는 -CO-NH- 를 나타내고, 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨; 또는

▷ 3,4-디옥소시클로부트-1-엔-1,2-디일;

● -L³-O-R⁰³¹, 여기서 R⁰³¹ 은 -C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₄-알킬 또는 -CO-C₂₋₄-알케닐이고;

-L³- 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

● -L⁴-NR^{N1}R^{N2}, 여기서 독립적으로 R^{N1} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고; R^{N2} 는 수소; C₁₋₄-알킬; C₁₋₃-플루오로알킬; C₃₋₆-시클로알킬; C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌; -CO-C₁₋₄-알킬; -SO₂-C₁₋₄-알킬; 또는 -SO₂-C₁-플루오로알킬이고;

-L⁴- 는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는

-SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-; 또는

▷ -C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy⁴는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타냄;

● -L⁵-NR^{N3, N4}R^{N3}, 여기서, R^{N3}은 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌이고; R^{N4}는 -CO-O-C₁₋₄-알킬; -CO-NR^{N51, N52}R^{N51} (여기서 R^{N51} 및 R^{N52}는 수소 및 C₁₋₄-알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는 -SO₂-NR^{N53, N54}R^{N53} (여기서 독립적으로 R^{N53}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N54}는 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬임) 이고;

-L⁵-는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

● -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{N61}, 여기서 R^{N61}은 수소, -CO-C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬이고; R^{N61}은 독립적으로 수소, C₁₋₆-알킬, 또는 벤질을 나타내고;

-L⁶-는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

● -L⁷-NR^{N5, N6}R^{N5}, 여기서 R^{N5}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고; R^{N6}은 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₃-플루오로알킬, 또는 C₃₋₆-시클로알킬이고;

-L⁷-는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -CO-, 또는 -SO₂-;

● -L⁸-SO₂-R^{N81}, 여기서 R^{N81}은 독립적으로 -C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 히드록시; -NR^{N81, N82}R^{N82}를 나타내고, 여기서 독립적으로 R^{N81}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N82}는 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₆-알킬이고;

-L⁸-는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

● -L⁹-HET¹, 여기서 HET¹는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고, 상기 HET¹는 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C₁₋₄-알킬; 할로겐; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸; -C₀₋₂-알킬렌-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹ (여기서, R⁰⁹¹은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, Cy⁹¹은 C₃₋₆-시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 -C₀₋₂-알킬렌-COOR⁰⁹² (여기서 R⁰⁹²은 수소 또는 C₁₋₄-알킬임)로부터 독립적으로 선택되고;

-L⁹-는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₀₋₆-알킬렌-, -CO-C₀₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₀₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

● $-L^{10}-C_{4-6}-$ 헤테로시클릴, 여기서 $C_{4-6}-$ 헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 기에서 상기 $C_{4-6}-$ 헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이-, 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:

▷ 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 각각 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기; 및/또는

▷ 고리 질소 원자 또는 고리 산소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 2 개의 메틸 치환기; 및/또는

▷ 고리 황 원자에서의 2 개의 옥소 치환기; 및/또는

▷ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 $C_{1-4}-$ 알킬, $C_{1-3}-$ 알콕시- $C_{2-4}-$ 알킬, $C_{2-3}-$ 플루오로알킬, 또는 $-CO-C_{1-4}-$ 알킬;

$-L^{10}-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ $-C_{0-6}-$ 알킬렌-, $-CO-C_{0-6}-$ 알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}-$ 알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}-$ 알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}-$ 알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}-$ 알킬렌-;

● $-L^{11}-$ 시아노; 여기서 $-L^{11}-$ 은 $-CO-C_{1-6}-$ 알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}-$ 알킬렌, 또는 $-C_{0-6}-$ 알킬렌- 을 나타냄;

● $-L^{12}-NO_2$; 여기서 $-L^{12}-$ 는 $-C_{2-6}-$ 알킬렌- 을 나타냄;

● $-L^{13}-C_{1-4}-$ 알킬; 여기서 $-L^{13}-$ 은 $-CO-$, $-CO-O-$, 또는 $-SO_2-$ 을 나타냄].

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

● **W** 는 N 을 나타내고, **Z** 는 CH 를 나타내고; R^2 는 수소, 메틸, 메톡시 또는 에톡시이거나;

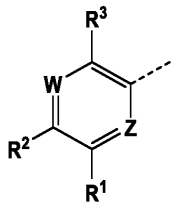
● **Z** 는 N 을 나타내고, **W** 는 CH 를 나타내고; R^2 는 클로로, 브로모, 메틸, 또는 메톡시임.

청구항 3

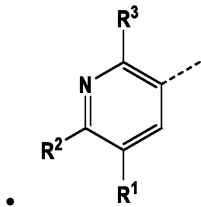
제 2 항에 있어서, R^3 이 메톡시, 또는 디플루오로메톡시를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

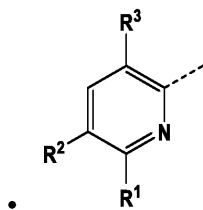
제 1 항에 있어서, 분절:



가 하기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



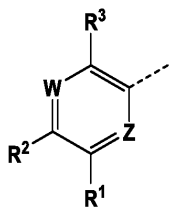
[식 중, R^1 은 수소 또는 플루오로이고; R^2 는 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고; R^3 은 C_{1-3} -알콕시 또는 C_{1-3} -플루오로알콕시임]; 또는



[식 중, R^1 은 수소이고; R^2 는 할로젠, 메틸, 또는 메톡시이고; R^3 은 C_{1-3} -알콕시 또는 C_{1-3} -플루오로알콕시임].

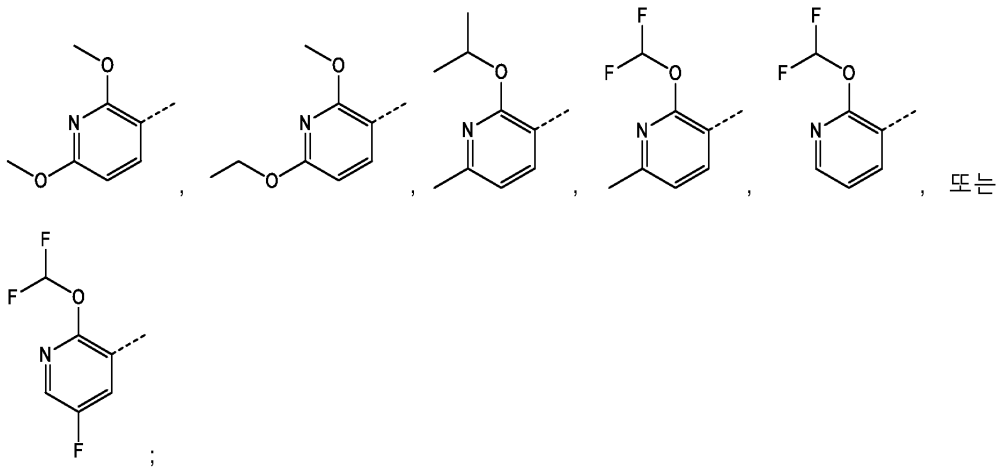
청구항 5

제 1 항에 있어서, 분절:

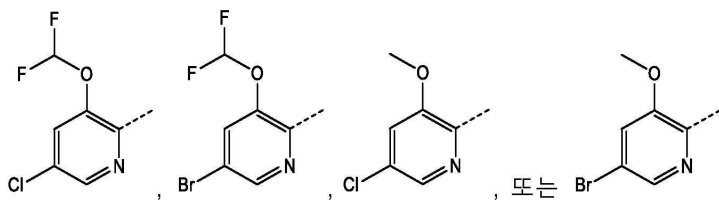


가 하기 군 A) 또는 B)로부터 독립적으로 선택되는 고리를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

A)



B)



청구항 6

제 3 항에 있어서, Ar^1 이 페닐을 나타내고; 여기서 상기 페닐 기가 R^4 및 R^5 로 치환되고, 여기서

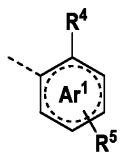
● R^4 가 n-프로필, 이소프로필, 또는 모노시클릭 C_{3-6} -시클로알킬을 나타내고;

● R^5 가 수소, 플루오로, 또는 메틸을 나타내는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

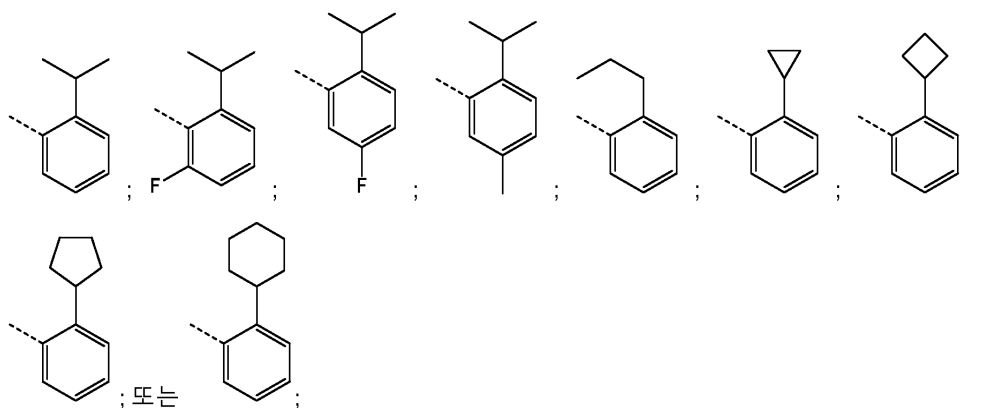
청구항 7

제 5 항에 있어서, 분절:

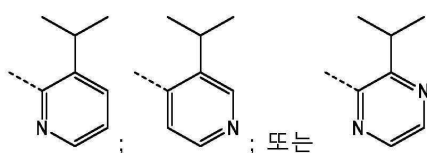


가 하기 군 A) 또는 B) 로부터 독립적으로 선택되는 고리를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

A)



B)



청구항 8

제 6 항에 있어서, **m** 및 **n** 모두가 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 7 항에 있어서, **m** 및 **n** 모두가 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 기 $-L-R^6$ 이 하기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

● 수소;

● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; -O-벤질; -O-C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 또는 $-NR^{N11}R^{N12}$ 을 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N12} 는 수소, C₁₋₄-알킬, -SO₂-C₁₋₆-알킬, 또는 -O- R^{O11} 이고, 여기서 R^{O11} 은 독립적으로 수소, C₁₋₆-알킬, 또는 벤질을 나타내고;

$-L^1$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C₁₋₆-알킬렌은 독립적으로 히드록시, C₁₋₃-알콕시, -O-CO-C₁₋₄-알킬, 또는 $-NR^{N13}R^{N14}$ 로 단일-치환되고; 여기서 독립적으로 R^{N13} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N14} 는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₂₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C₂₋₆-알킬렌은 독립적으로 이치환되고, 치환기는 히드록시 및 $-NR^{N15}R^{N16}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 독립적으로 R^{N15} 는

수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N16} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;

▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;

▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 은 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌을 나타내고, 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자격을 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;

▷ $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{1-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{1-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{0-4} -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 X^{12} 는 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬, 또는 C_{1-3} -알콕시- C_{2-4} -알킬로 단일-치환됨;

▷ $-C_{2-4}$ -알킬렌- X^{13} - C_{1-4} -알킬렌-; 여기서 X^{13} 은 $-NH-CO-$ 을 나타내고, 여기서 상기 C_{2-4} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

▷ $-CO-C_{2-6}$ -알케닐렌- 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알케닐렌-; 또는

▷ $-CO-C_{2-6}$ -플루오로알킬렌-;

● $-L^2$ -히드록시; 여기서 $-L^2$ - 은 하기를 나타냄:

▷ $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌- 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C_{1-6} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C_1 -플루오로알킬, 또는 $-NR^{N21}R^{N22}$ 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N21} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N22} 는 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;

▷ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-, 여기서 상기 기에서 상기 C_{2-6} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C_1 -플루오로알킬, 또는 $-NR^{N23}R^{N24}$ 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N23} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N24} 는 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;

▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;

▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^2 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^2 - C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^2 - C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^2 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌 기를 나타내고; 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자격을 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;

▷ $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{22} - C_{2-4} -알킬렌-, $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{22} - C_{1-4} -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{22} - C_{2-4} -알킬렌-; 여기서 X^{22} 는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨; 또는

▷ -C₂₋₄-알킬렌-X²³-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X²³ 은 -NH-CO- 를 나타내고, 여기서 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

● -L⁴-NR^{N1}R^{N2}, 여기서 독립적으로 R^{N1} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고; R^{N2} 는 수소; C₁₋₄-알킬; C₁₋₃-플루오로알킬; C₃₋₆-시클로알킬; C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌; -CO-C₁₋₄-알킬; -SO₂-C₁₋₄-알킬; 또는 -SO₂-C₁-플루오로알킬이고;

-L⁴- 는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-; 또는

▷ -C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy⁴ 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타냄;

● -L⁵-NR^{N3}R^{N4}, 여기서 R^{N3} 은 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌이고; R^{N4} 는 -CO-O-C₁₋₄-알킬; -CO-NR^{N51}R^{N52} (여기서 R^{N51} 및 R^{N52} 는 수소 및 C₁₋₄-알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는 -SO₂-NR^{N53}R^{N54} (여기서 독립적으로 R^{N53} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N54} 는 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬임) 이고;

-L⁵- 는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

● -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61}, 여기서 R^{N61} 은 수소, -CO-C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬이고; R^{O61} 은 독립적으로 수소, C₁₋₆-알킬, 또는 벤질을 나타내고;

-L⁶- 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

● -L⁷-NR^{N5}R^{N6}, 여기서 R^{N5} 는 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고; R^{N6} 은 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₃-플루오로알킬, 또는 C₃₋₆-시클로알킬이고;

-L⁷- 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -CO-, 또는 -SO₂-;

● -L⁸-SO₂-R^{S81}, 여기서 R^{S81} 은 독립적으로 -C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 히드록시; -NR^{N81}R^{N82} (여기서 독립적으로 R^{N81} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N82} 은 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₆-알킬임) 를 나타내고;

-L⁸- 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

● -L⁹-HET¹, 여기서 HET¹ 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고,

상기 **HET**¹ 는 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C₁₋₄-알킬, 할로젠; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸; -C₀₋₂-알킬렌-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹ (여기서, R⁰⁹¹ 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, Cy⁹¹ 은 C₃₋₆-시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 -C₀₋₂-알킬렌-COOR⁰⁹² (여기서, R⁰⁹² 는 수소 또는 C₁₋₄-알킬임) 로부터 독립적으로 선택되고;

-L⁹- 는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₀₋₆-알킬렌-, -CO-C₀₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₀₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

● -L¹⁰-C₄₋₆-헤테로시클릴, 여기서 C₄₋₆-헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 기에서 상기 C₄₋₆-헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이-, 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:

▷ 각각 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기; 및/또는

▷ 고리 질소 원자 또는 고리 산소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 2 개의 메틸 치환기; 및/또는

▷ 고리 황 원자에서의 2 개의 옥소 치환기; 및/또는

▷ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 C₁₋₄-알킬, C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬, C₂₋₃-플루오로알킬, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬;

-L¹⁰- 은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₀₋₆-알킬렌-, 또는 -CO-C₀₋₆-알킬렌-;

● -L¹¹-시아노; 여기서 -L¹¹- 은 -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌, 또는 -C₀₋₆-알킬렌- 을 나타냄; 또는

● -L¹³-C₁₋₄-알킬; 여기서 -L¹³- 은 -CO-, -CO-O, 또는 -SO₂ 을 나타냄.

청구항 11

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, -L-R⁶ 가 하기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

● -L¹-COOH; 여기서

-L¹- 은 하기를 나타냄:

▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

▷ -CO-C₁₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 C₁₋₆-알킬렌은 히드록시로 단일-치환됨;

▷ -C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₈-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₈-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₈-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -CO-O-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₈-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-;

▷ -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy¹-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy¹ 은 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌을 나타냄;

▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-X¹²-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X¹²는 독립적으로 질소 원자를 나타내고, 이는 비치환되거나, C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

▷ -CO-C₂₋₆-알케닐렌- 또는 -SO₂-C₂₋₆-알케닐렌-; 또는

▷ -CO-C₂₋₆-플루오로알킬렌-;

● -L²-히드록시; 여기서 -L²-는 하기를 나타냄:

▷ -C₂₋₆-알킬렌-, 여기서 C₂₋₆-알킬렌은 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨; 또는

▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²²는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 C₃₋₆-시클로알킬로 단일-치환됨;

● -L⁷-NR^{N5, N6}, 여기서 R^{N5}는 수소이고; R^{N6}는 수소, 또는 C₃₋₆-시클로알킬이고;

-L⁷-은 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -CO-, 또는 -SO₂-;

● -L⁹-HET¹, 여기서 HET¹는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐로부터 선택되는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 상기 HET¹은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C₁₋₄-알킬; 할로젠; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸; -C₀₋₂-알킬렌-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹ (여기서, R⁰⁹¹은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, Cy⁹¹은 C₃₋₆-시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 -C₀₋₂-알킬렌-COOR⁰⁹² (여기서, R⁰⁹²는 수소 또는 C₁₋₄-알킬임)로부터 독립적으로 선택되고;

-L⁹-는 독립적으로 하기를 나타냄:

▷ -C₀₋₆-알킬렌-, -CO-C₀₋₆-알킬렌-.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 기 -L-R⁶이 하기를 나타내는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

● -L¹-COOH; 및

여기서 -L¹-은 하기를 나타냄:

▷ -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, *-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-CH₂-CH₂-, *-CO-CH(CH₃)-CH₂-, *-CO-CH₂-C(OH)(CH₃)-, *-CO-CH₂-CH₂-CH₂-, *-CO-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-C(CH₃)₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-O-CH₂-, *-CO-O-CH(CH₃)-, *-CO-O-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-NH-C(CH₃)₂-CH₂-, *-CO-NH-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-NH-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-SO₂-NH-CH₂-; *-CH₂-CH₂-CH₂-시클로프로판-1,1-디일-, *-CO-시클로프로판-1,2-일-, *-CO-CH₂-시클로프로판-1,1-디일-, *-CO-CH₂-시클로부탄-1,1-디일-, *-SO₂-시클로프로판-1,1-디일-CH₂-, *-CO-O-시클로프로판-1,1-디일-, *-CO-O-CH₂-시클로프로판-1,1-디일-;

▷ $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-$ (테트라히드로-2H-피란-4,4-디일)-;

▷ $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{n-부틸})-\text{CH}_2-$;

▷ $^*-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $^*-\text{CO}-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$; 또는

▷ $^*-\text{CO}-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$;

● $-\text{L}^2$ -히드록시; 여기서 $-\text{L}^2$ - 는 하기를 나타냄:

▷ $^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; 또는

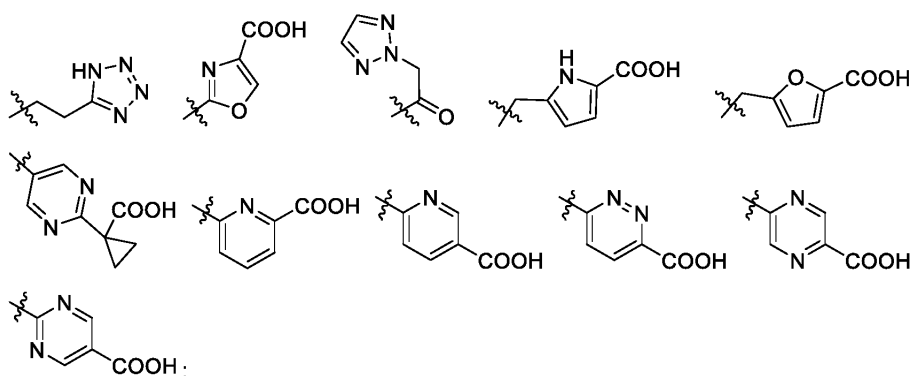
▷ $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

● $-\text{L}^7$ - NH_2 ; 여기서

$-\text{L}^7-$ 은 하기를 나타냄:

▷ $-\text{SO}_2-$;

● $-\text{L}^9$ - HET^1 , 여기서 $-\text{L}^9$ - HET^1 는 하기를 나타냄:



또는

● $-\text{L}^7$ -NH-시클로프로필; 여기서

$-\text{L}^7-$ 은 하기를 나타냄:

▷ $-\text{CO}-$;

여기서, 상기 기에서 별표는 분자의 나머지에 연결되는 결합을 나타냄.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)피롤리딘-3-카르복사미드;

1-(2-아미노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-시아노-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-히드록시시클로프로필)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(2-아미노프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로판산;

1-(2-시아노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드록시프로필)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸부탄산;

5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤-2-카르복실산;

5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)푸란-2-카르복실산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(4-히드록시-4-메틸펜틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸펜탄산;

1-(3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로필)시클로프로판-1-카르복실산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(메틸술폰아미도)에틸)아제티딘-3-카르복사미드;

(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시-3-(2-히드록시아세트아미도)프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(시아노메틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(4-시아노부타노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사

미드;

1-아세틸-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(3-술파모일프로파노일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(N-메틸술파모일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((메틸술파모일)글리실)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-메틸-N-술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-옥소펜타노일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-옥소펜타노일)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시옥세탄-3-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시이소옥사졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-옥소-2,3-디히드로이소옥사졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-5-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-5-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;

1-(L-알라닌)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메톡시에틸)글리실)피페리딘-4-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((2-히드록시에틸)글리실)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카

르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((2-히드록시에틸)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메톡시에틸)글리실)아제티딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(2-히드록시프로필)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((S)-(2-히드록시프로필)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(1-히드록시프로판-2-일)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(1-히드록시프로판-2-일)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로판산;

3-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산;

4-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄산;

(S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실산;

1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로부탄-1-카르복실산;

(R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸-4-옥소부탄산;

3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)부트-3-엔산;

(1S,2R)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산;

(1R,2S)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산;

5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-5-옥소펜탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디플루

오로-4-옥소부탄산;

(S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-2-메틸-4-옥소부탄산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-히드록시펜타노일)아제티딘-3-카르복사미드;

4-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(N-아세틸-N-히드록시글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아세트산;

2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)아세트산;

3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산;

3-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)프로판산;

3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)-2,2-디메틸프로판산;

2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)시클로프로필)아세트산;

4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)부탄산;

(E)-3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아크릴산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((3-(히드록시아미노)-3-옥소프로필)술포닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)아세트산;

2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르보닐)옥시)아세트산;

(R)-2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)프로판산;

1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)시클로프로판-1-카르복실산;

3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)-2,2-디메틸프로판산;

1-(((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)메틸)시클로프로판-1-카르복실산;

((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)글리

신;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(6-에톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-메틸술파모일)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(N-시클로프로필술파모일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(술파모일아미노)에틸)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미드)-3-메틸부탄산;

N1-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-카르복사미드;

3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미드)-2,2-디메틸프로판산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미드)-2,2-디메틸부탄산;

N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-디카르복사미드;

N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-N1-(2-히드록시에틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-디카르복사미드;

6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)니코틴산;

6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피콜린산;

2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카르복실산;

6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리다진-3-카르복실산;

5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실산;

1-(5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(4-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사

미드;

1-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(5-시아노피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

1-(5-시아노피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-메틸피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-히드록시-옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드];

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-히드록시-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아제티딘-3-카르복사미드];

3-(2-시클로펜틸페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;

3-(2-시클로헥실페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;

4-(3-(2-시클로부틸페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-(2-시클로펜틸페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-(2-시클로헥실페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필-5-메틸페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-프로필글리신;

메틸 N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리시네이트;

N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리신;

메틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리시네이트;

(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리신;

N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-에틸글리신;

3-(2-이소프로필페닐)-N-(6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N1-시클로프로필-N3-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1,3-디카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(3,5-디메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-시클로헥실페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;

메틸 4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부타노에이트;

4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산;

4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산;

메틸 4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트;

4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

4-(3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;

1-(2-(3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로부탄-1-카르복실산;

벤질

3-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판노에이트;

3-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산;

N-(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(3,5-디메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-시클로헥틸페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;

N³-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N¹-시클로프로필-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드;

N³-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N¹-시클로프로필-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드;

2-메톡시-2-옥소에틸 3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트;

2-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)아세트산;

1-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)시클로프로판-1-카르복실산; 또는

N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제

티딘-3-카르복사미드.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산; 또는

4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산.

청구항 15

제 1 항, 제 12 항, 제 13 항 또는 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로서, 섬유증, 피부 장애, 통증, 악성, 양성 증식성 질환, 호흡기 질환, 신경계 장애, 심장혈관계 질환, 염증성 장애, 비만, 또는 인슐린 저항의 방지 또는 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 16

제 1 항, 제 12 항, 제 13 항 또는 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 섬유증, 피부 장애, 통증, 악성, 양성 증식성 질환, 호흡기 질환, 신경계 장애, 심장혈관계 질환, 염증성 장애, 비만, 또는 인슐린 저항의 방지 또는 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

섬유증, 피부 장애, 통증, 악성, 양성 증식성 질환, 호흡기 질환, 신경계 장애, 심장혈관계 질환, 염증성 장애, 비만, 또는 인슐린 저항의 방지 또는 치료를 위한 약제로서, 상기 약제가 제 1 항, 제 12 항, 제 13 항 또는 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 방지 또는 치료를 위한 약제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 (I) 의 LPA_1 수용체 안타고니스트 및 약학 조성물의 제조에서 활성 성분으로서 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물의 제조 방법, 화학식 (I) 의 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 LPA_1 수용체가 단독으로 또는 다른 활성 화합물 또는 요법과 조합하여 역할을 하는 섬유증 과정 또는 다른 장애를 저해하는 약제로서 이의 용도를 포함하는 양상에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 라이소포스포리피드는 가장 의학적으로 중요한 것 중 하나가 라이소포파티드산 (LPA) 인 막-유래된 생활성 지질 매개체이다. LPA 는 단일 분자 엔티티가 아니지만, 다양한 길이 및 포화도의 지방산을 갖는 내인성 구조적 변형물의 집합이다 (Fujiwara et al., J. Biol. Chem. 2005, 280, 35038-35050). LPA 의 구조적 백본은 글리세롤-기반 인지질 예컨대 포스파티딜콜린 (PC) 또는 포스파티드산 (PA) 으로부터 유래된다. LPA 는 동일한 부류의 7-막관통 도메인 G 단백질-커플링된 (GPCR) 수용체에 결합함으로써 다양한 세포 신호 경로를 조절하는 생활성 지질 (신호 지질) 이다 (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4; Zhao, Y. et al, Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids, 2013, 1831, 86-92). 현재 공지된 LPA 수용체는 LPA_1 , LPA_2 , LPA_3 , LPA_4 , LPA_5 및 LPA_6 로서 지칭된다 (Choi, J. W., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2010, 50, 157-186). 인간 LPA_1 수용체를 위한 뉴클레오티드 서열 및 아미노산 서열은 당업계에 공지되어 있고 출판되어 있다 (Hecht et al 1996 J. Cell. Biol. 135:1071-83, An et al 1997 Biochem. Biophys. Res. Comm. 231:619-622).

[0003] LPA 는 진핵 및 원핵 세포 모두에서 인지질 생합성의 전구체로서 오랫동안 공지되어 왔지만, LPA 는 활성화된

세포, 특히 혈소판에 의해 빠르게 생성 및 방출되어, 특정 세포-표면 수용체에 대해 작용하는 것에 의해 표적 세포에 영향을 주는 신호 분자로서 최근에야 드러났다 (예를 들어, Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881, 및 van Leewen et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212 참조). 세포질 망상구조에서 더 복잡한 인지질로 합성 및 가공되는 것 이외에, LPA 는 세포 활성화 이후 사전-존재하는 인지질의 가수분해를 통해 생성될 수 있고; 예를 들어, sn-2 위치는 통상적으로 탈아실화로 인해 지방산 잔기를 상실하여, 지방산으로 에스테르화된 sn-1 히드록실만을 남긴다. 또한, LPA 의 제조에서 핵심 효소, 오토택신 (lysoPLD/NPP2) 은, 많은 종양 유형이 오토택신을 상향조절하므로, 오토택신의 생성물일 수 있다 (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12). 인간 혈장 & 혈청 및 인간 기관지폐포 세척 유체 (BALF) 에서 LPA 의 농도는 민감하고 특이적인 LC/MS & LC/MS/MS 과정을 사용하여 이루어진 측정을 포함하여 보고되었다 (Baker et al., *Anal. Biochem.* 2001, 292, 287-295; Onorato et al., *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

[0004] LPA 은 세포 증식의 유도로부터, 세포 이동 및 신경돌기 수축의 자극, 갭 접합 폐쇄, 및 심지어 점균류 주화성에 이르는 범위의 다양한 생물학적 반응에 영향을 준다 (Goetzl, et al., *Scientific World J.*, 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). LPA 의 생물학에 대한 지식은 더욱 더 많은 세포 시스템이 LPA 반응성에 대해 테스트됨에 따라 계속해서 성장하고 있다. 예를 들어, 세포 성장 및 증식의 촉진 이외에, LPA 는 세포 긴장 및 세포-표면 피브로넥틴 결합을 촉진시키고, 이는 상처 회복 및 재생에서 중요한 이벤트라는 것이 이제 공지되었다 (Moolenaar et al., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). 최근, 항-아포프토시스성 (anti-apoptotic) 활성은 또한 LPA 에 기인하고, 최근 PPAR γ 가 LPA 를 위한 수용체/표적임이 보고되었다 (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14656-14662).

[0005] 섬유증은 말단-장기 부전을 궁극적으로 야기하는 세포외 매트릭스 (ECM) 의 불충분한 재흡수 및 과도한 축적을 야기하는 비제어된 조직 치유 과정의 결과이다 (Rockey et al., *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1138-1149). 최근, LPA $_1$ 수용체가 특발성 폐 섬유증 (IPF) 환자에서 과발현되었다는 것이 보고되었다. LPA $_1$ 수용체 녹아웃 마우스는 또한 블레오마이신-유도된 폐 섬유증으로부터 보호되었다 (Tager et al., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54). 따라서, LPA $_1$ 수용체의 길항화는 섬유증 예컨대 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 동맥 섬유증 및 전신 경화증 (Stoddard et al., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Rancoule et al., *Expert. Opin. Inv. Drug* 2011, 20 (85), 657-667; Yang et al., *IOVS* 2009, 50 (3) 1290-1298; Pradere et al., *J. Am. Soc. Nephro.* 2007, 18, 3110-3118; Abu El-Asrar et al., *Acta Ophthalmol.* 2012, 90, e84-e89) 및 이에 따른 섬유증으로부터 야기되는 질환 (폐 섬유증-특발성 폐 섬유증 [IPF], 간 섬유증-비알코올성 지방간염 [NASH], 신장 섬유증-당뇨신장병, 전신 경화증-경피증) (Castellino et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (5), 1405-1415) 의 치료에 유용할 수 있다.

[0006] 면역억제제 약물, 세포증식 억제제 약물 및 항산화제와 조합하여 코르티코스테로이드는 IPF 의 치료에서 사용된다. 코르티코스테로이드는 장기간 치료에서 사용될 때 부작용을 야기할 수 있다. 피르페니돈은 IPF 의 치료에 대해 승인되지만, 치료적 작용 메커니즘은 공지되어 있지 않고 또한 부작용은 피르페니돈의 사용과 연관된다. 따라서, 구체적으로 감소된 부작용을 갖는 섬유증 진행을 표적으로 하는 경구 활성 화합물은 비제어된 섬유증 질환의 현재의 치료를 유의하게 향상시킬 것이다.

[0007] LPA $_1$ 수용체 안타고니스트의 사용은 섬유증에 제한되지 않고, LPA/LPA $_1$ 수용체 축이 병리학에서 역할을 하는 다른 장애; 예컨대 통증 예컨대 급성 통증, 만성 통증, 및 신경병 통증 (Inoue et al., *Nat. Med.* 2004, 10 (7) 712-718; Kurer, *Nat. Med.* 2010, 16 (11), 1258-1266) 예컨대 수축성 (수의) 근육에서 섬유 상처 조직의 형성으로부터 기인하는 섬유근육통 (여기서 섬유증은 조직에 결합하고 혈액 흐름을 저해하여 통증을 야기함), 및 압통증; 악성 및 양성 증식성 질환 예컨대 암 (Stoddard et al., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Komachi et al., *Cancer Sci.* 2012, 103 (6), 1099-1104; Zeng et al., *The Prostate* 2009, 69, 283-292), 및 종양 세포의 증식, 암종의 침습 및 전이, 흉막중피종 (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99 (8), 1603-1610), 복막 중피종, 또는 뼈 전이 (Boucharaba et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba et al., *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103(25) 9643-9648) 의 조절; 염증 (Li et al., *Kidney International* 2017, 91(6), 1362-1373; Lin et al., *Am. J. Pathol.* 2018, 188 (2), 353-366; Watanabe et al., *J. Clin. Gastroenterol.* 2007, 41 (6), 616-623; Watanabe et al., *Life Sciences* 2007, 81, 1009-1015); 신경계 장애 (Stoddard et al., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Choi et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2013, 1831, 20-32; Nagai et al., *Molecular Pain* 2010, 6, 78); 및 호흡기 질환 예컨대 알러지성 호흡기 질환, 및 저산소증 (Georas et

al., Clin. Exp. Allergy 2007, 37 (3), 311-322) 에 적용될 수 있다. LPA 는 방광으로부터 단리된 방광 연근육 세포에 대한 수축성 작용을 갖고, 전립선-유래된 상피 세포의 성장을 촉진한다는 것이 나타났다 (J. Urology, 1999, 162, 1779-1784; J. Urology, 2000, 163, 1027-1032). LPA 는 또한 시험관내 (in vitro) 에서 요로 및 전립선을 수축시키고 생체내 (in vivo) 에서 요도내 압력을 증가시키는 것으로 나타났다 (WO 02/062389). LPA 는 또한 비만 및 인슐린 저항과 연관되었다 (K. D'Souza et al., Nutrients 2018, 10, 399).

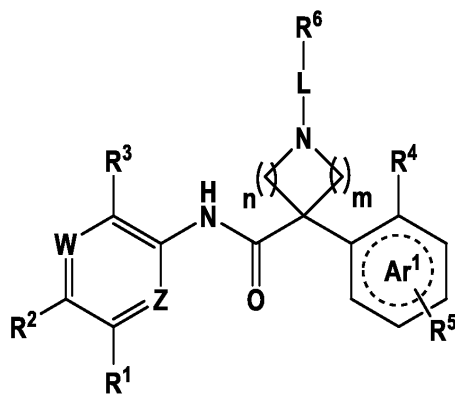
[0008] WO2013/096771 은 당뇨병의 치료에서 활성인 것으로 주장되는, TGR5 아고니스트의 폭넓은 일반적 범주를 개시하고 있다. US2007/0078120 (WO2005/037269) 은 LDL 콜레스테롤의 혈액 농도를 낮추는데 유용한 것으로 주장되는 피페리딘 유도체의 폭넓은 일반적 범주를 개시한다. WO2003/088908 은 일부 피페리딘 유도체를 예시하는 칼륨 채널 저해제의 폭넓은 일반적 범주를 개시하는데, 이는 그러나 적어도 본 발명의 의무적 치환기 R⁴의 부재에 의해 본 발명의 화합물과 상이하다. WO2012/078805 및 WO2009/135590 은 LPA₁ 수용체의 안타고니스트로서 작용하고 특정 항-섬유증 효과를 나타내는 것으로 주장되는 구조적으로 거리가 먼 화합물을 개시하고 있다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명은 G 단백질-커플링된 수용체 LPA₁ 을 위한 안타고니스트이고 관 누출을 저해하고, 섬유아세포의 근섬유아세포로의 전환을 저해하고, 및/또는 근섬유아세포에 의한 전-섬유증 시토카인의 후속 방출을 저해하는 것에 의해 매개될 수 있는 강력하고 장기간 지속되는 항-섬유증 효과를 가질 수 있는, 신규한 화학식 (I) 의 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 이에 따라 예를 들어 비체화된 섬유증 질환 및 LPA₁ 신호와 관련된 기타 질환 및 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0010] 1) 본 발명의 제 1 양상은 하기 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (I)

[0011]

[0012] [식 중,

[0013] ● W 는 N 을 나타내고, Z 는 CH 를 나타내거나;

[0014] ● Z 는 N 을 나타내고, W 는 CH 를 나타내고;

[0015] R¹ 은 수소 또는 플루오로이고;

[0016] R² 는 수소, 할로젠 (특히 클로로), 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

[0017] R³ 은 C₁₋₃-알콕시 (특히 메톡시, 이소프로폭시) 또는 C₁₋₃-플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시) 이고;

[0018] Ar¹ 은 페닐, 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴 (특히 피리디닐) 을 나타내고; (특히,

Ar^1 은 페닐을 나타냄), 여기서 상기 Ar^1 은 R^4 및 R^5 로 치환되고, 여기서

- [0019] ● R^4 는 n-프로필, 이소프로필, 임의로는 고리 산소 원자를 함유하는 C_{3-6} -시클로알킬 (특히 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로-2H-피란-4-일), 또는 시클로펜트-1-엔-1-일이고; [여기서, 상기 치환기 R^4 는 분자의 나머지의 부착 지점과 관련하여 오르토-위치에 부착된다는 것이 이해됨],
- [0020] ● R^5 는 수소, 플루오로, 메틸 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 하나의 치환기를 나타내고 [하위-구현예에서, Ar^1 가 페닐을 나타내는 경우, R^5 는 특히 상기 페닐 기의 수소; 위치 5 또는 6 에서의 플루오로; 위치 4, 5 또는 6 에서의 메틸; 또는 위치 5 에서의 메톡시를 나타내고; 특히, 상기 경우에, R^5 는 상기 페닐 기의 위치 5 에서의 수소, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 하나의 치환기임];
- [0021] m 및 n 은 독립적으로 정수 1 또는 2 를 나타내고;
- [0022] 기 $-L-R^6$ 은 하기를 나타냄:
- [0023] ● 수소;
- [0024] ● $-C_{1-4}$ -알킬;
- [0025] ● $-C_{0-6}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬; 여기서 C_{3-6} -시클로알킬은 독립적으로 비치환되거나 할로젠 (특히 플루오로) 으로 단일-치환됨;
- [0026] ● $-CO-H$;
- [0027] ● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; -O-벤질; -O- C_{1-6} -알킬; C_1 -플루오로알킬; 또는 $-NR^{N11}R^{N12}$ 을 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N12} 은 수소, C_{1-4} -알킬, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬, 또는 -O- R^{O11} 이고, 여기서 R^{O11} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} -알킬, 또는 벤질을 나타내고;
- [0028] $-L^1$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0029] ▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0030] ▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C_{1-6} -알킬렌은 독립적으로 히드록시, C_{1-3} -알콕시, -O-CO- C_{1-4} -알킬, 또는 $-NR^{N13}R^{N14}$ 로 단일-치환되고; 여기서 독립적으로 R^{N13} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N14} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 -CO-O- C_{1-4} -알킬임;
- [0031] ▷ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C_{2-6} -알킬렌은 독립적으로 비치환되고, 여기서 치환기는 히드록시 및 $-NR^{N15}R^{N16}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 독립적으로 R^{N15} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N16} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 -CO-O- C_{1-4} -알킬임;
- [0032] ▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;
- [0033] ▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 은 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클

로알킬렌을 나타내고, 여기서 상기 고리 질소는 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0034] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-O-C₂₋₄-알킬렌-O-C₁₋₄-알킬렌-, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬렌-O-C₂₋₄-알킬렌-O-C₁₋₄-알킬렌-;

[0035] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-X¹¹-C₁₋₄-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₄-알킬렌-X¹¹-C₁₋₄-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₄-알킬렌-X¹¹-C₁₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₄-알킬렌-X¹¹-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X¹¹은 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0036] ▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-X¹²-C₁₋₄-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₄-알킬렌-X¹²-C₁₋₄-알킬렌-, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬렌-X¹²-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 X¹²는 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, -CO-O-C₁₋₄-알킬, 또는 C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0037] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-X¹³-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X¹³은 -NH-CO-을 나타내고, 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

[0038] ▷ -C₁₋₄-알킬렌-X¹⁴-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X¹⁴는 -CO-NH-를 나타냄;

[0039] ▷ -CO-C₂₋₆-알케닐렌- 또는 -SO₂-C₂₋₆-알케닐렌-; 또는

[0040] ▷ -CO-C₂₋₆-플루오로알킬렌-;

[0041] ● -L²-히드록시; 여기서 -L²-는 하기를 나타냄:

[0042] ▷ -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C₁₋₆-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C₁-플루오로알킬, 또는 -NR^{N21}R^{N22}로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N21}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N22}는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

[0043] ▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 여기서 상기 기에서, 상기 C₂₋₆-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C₁-플루오로알킬, 또는 -NR^{N23}R^{N24}로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N23}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N24}는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

[0044] ▷ -C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-;

[0045] ▷ -C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy²는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타내고; 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0046] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-(O-C₂₋₄-알킬렌)_p- 또는 -CO-C₁₋₄-알킬렌-(O-C₂₋₄-알킬렌)_p-; 여기서 p는 독립적으로 정수 1 또는 2를 나타냄;

[0047] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-X²¹-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²¹은 질소 원자를 나타내고, 이는 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

- [0048] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{22}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{22}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{C}_{3-6}-\text{시클로알킬렌}-$, 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{22}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{22} 는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, $\text{C}_{3-6}-\text{시클로알킬}$, 또는 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 로 단일-치환됨;
- [0049] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{23}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{23} 은 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 를 나타내고, 상기 $\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}$ 은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;
- [0050] $\triangleright$ $-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{24}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{24} 는 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 를 나타내고, 상기 $\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}$ 은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨; 또는
- [0051] $\triangleright$ 3,4-디옥소시클로부트-1-엔-1,2-디일;
- [0052] ● $-\text{L}^3-\text{O}-\text{R}^{031}$, 여기서 R^{031} 은 $-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 또는 $-\text{CO}-\text{C}_{2-4}-\text{알케닐}$ 이고;
- [0053] $-\text{L}^3-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0054] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$;
- [0055] ● $-\text{L}^4-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, 여기서 독립적으로 R^{N1} 은 수소 또는 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 이고; R^{N2} 는 수소; $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$; $\text{C}_{1-3}-\text{플루오로알킬}$; $\text{C}_{3-6}-\text{시클로알킬}$; $\text{C}_{1-3}-\text{알콕시}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}$; $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$; $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$; 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{플루오로알킬}$ 이고;
- [0056] $-\text{L}^4-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0057] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$; 또는
- [0058] $\triangleright$ $-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{Cy}^4-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{Cy}^4-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{Cy}^4-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 Cy^4 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 $\text{C}_{3-6}-\text{헤테로시클로알킬렌}$ 기를 나타냄;
- [0059] ● $-\text{L}^5-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$, 여기서, R^{N3} 은 수소, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, 또는 $\text{C}_{1-3}-\text{알콕시}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}$ 이고; R^{N4} 는 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$; $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N51}}\text{R}^{\text{N52}}$ (여기서 R^{N51} 및 R^{N52} 는 수소 및 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 로부터 독립적으로 선택됨); 또는 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{N53}}\text{R}^{\text{N54}}$ (여기서 독립적으로 R^{N53} 은 수소 또는 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 이고, R^{N54} 는 수소, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, 또는 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 임) 이고;
- [0060] $-\text{L}^5-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0061] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$;
- [0062] ● $-\text{L}^6-\text{N}(\text{R}^{\text{N61}})-\text{O}-\text{R}^{\text{O61}}$, 여기서 R^{N61} 은 수소, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, 또는 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 이고; R^{O61} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$, 또는 벤질을 나타내고;
- [0063] $-\text{L}^6-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0064] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$;
- [0065] ● $-\text{L}^7-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$, 여기서 R^{N5} 는 수소 또는 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ (특히 수소) 이고; R^{N6} 은 수소, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}-$

플루오로알킬, 또는 C₃₋₆-시클로알킬 (특히 수소) 이고;

[0066] -L⁷ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0067] ▷ -CO-, 또는 -SO₂-;

[0068] ● -L⁸-SO₂-R^{S81}, 여기서 R^{S81} 은 독립적으로 -C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 히드록시; -NR^{N81, N82} 를 나타내고, 여기서 독립적으로 R^{N81} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N82} 는 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₆-알킬이고;

[0069] -L⁸ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0070] ▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

[0071] ● -L⁹-HET¹, 여기서 HET¹ 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐) 을 나타내고,

[0072] 상기 HET¹ 은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C₁₋₄-알킬 (특히 메틸); 할로젠; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸;

[0073] -C₀₋₂-알킬렌-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹ (여기서, R⁰⁹¹ 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, Cy⁹¹ 은 C₃₋₆-시클로알킬렌 기; 또는 -C₀₋₂-알킬렌-COOR⁰⁹² 를 나타내고, 여기서 R⁰⁹² 는 수소 또는 C₁₋₄-알킬임) 로부터 독립적으로 선택되고;

[0074] -L⁹ - 는 독립적으로 하기를 나타냄:

[0075] ▷ -C₀₋₆-알킬렌-, -CO-C₀₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₀₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

[0076] ● -L¹⁰-C₄₋₆-헤테로시클릴, 여기서 C₄₋₆-헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 기에서 상기 C₄₋₆-헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이-, 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:

[0077] ▷ 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 각각 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 질소와 함께 아마이드 기, 또는 고리 산소가 추가로 인접한 경우 카르바메이트 기, 또는 제 2 고리 질소가 추가로 인접한 경우 우레아 기를 형성함); 및/또는

[0078] ▷ 고리 질소 원자 또는 고리 산소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 2 개의 메틸 치환기 (이에 따라 질소와 함께 -C(CH₃)₂-N- 또는 산소와 함께 -C(CH₃)₂-O-기를 형성함); 및/또는

[0079] ▷ 고리 황 고리 원자에서의 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 -SO₂- 기를 형성함); 및/또는

[0080] ▷ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 C₁₋₄-알킬, C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬, C₂₋₃-플루오로알킬, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬;

[0081] -L¹⁰ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:

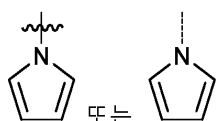
[0082] ▷ -C₀₋₆-알킬렌-, -CO-C₀₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₀₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

[0083] ● -L¹¹-시아노; 여기서 -L¹¹ - 은 -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌, 또는 -C₀₋₆-알킬렌- 을 나타냄;

- [0084] ● $-L^{12}-NO_2$; 여기서 $-L^{12}-$ 는 $-C_{2-6}$ -알킬렌- 을 나타냄; 또는
- [0085] ● $-L^{13}-C_{1-4}$ -알킬; 여기서 $-L^{13}-$ 은 $-CO-$, $-CO-O-$, 또는 $-SO_2-$ 을 나타냄].
- [0086] 하위-구현예에서, 본 발명은 특히 구현예 1) 에 정의된 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이고, 여기서 기 $-L-R^6$ 에서 연결기 L 이 본원에서 앞에서 (또는, 필요한 부분만 약간 수정하여, 아래의 구현예 중 어느 하나에서) 정의된 바와 같고, 여기서 상기 연결기 L (즉, 특정 연결기 $-L^1-$, $-L^2-$, $-L^3-$, $-L^4-$, $-L^5-$, $-L^6-$, $-L^7-$, $-L^8-$, $-L^9-$, $-L^{10}-$, $-L^{11}-$, $-L^{12}-$, 및 $-L^{13}-$ 각각) 의 길이는 기 R^6 가 최대 9 개의 원자에 의해 L 이 부착되는 질소 원자로부터 거리를 두는 정도이다 (바람직하게는 이는 최대 5 개의 원자에 의해 거리를 둠).
- [0087] 기 $-L-R^6$ 에서의 연결기 (예컨대 $-L^1-$, $-L^2-$, $-L^3-$, $-L^4-$, $-L^5-$, $-L^6-$, $-L^7-$, $-L^8-$, $-L^9-$, $-L^{10}-$, $-L^{11}-$, $-L^{12}-$, 및 $-L^{13}-$) 는 좌측으로부터 우측으로 읽혀짐이 이해된다: 예를 들어, 연결기 $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌- 은 상기 연결기의 $-CO-$ 기 부분 상에서 분자의 나머지에 부착된다.
- [0088] 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 하나 이상의 입체 이성질체적 또는 비대칭 중심 예컨대 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 이는 (R)- 뿐만 아니라 (S)-배열로 존재하는 것을 허용한다. 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 또한 하나 이상의 이중 결합을 갖는 화합물 (이는 Z- 뿐만 아니라 E-배열로 존재하는 것을 허용함) 및/또는 고리계에 치환기를 갖는 화합물 (이는 서로에 대해 시스- 뿐만 아니라 트랜스-배열로 존재하는 것을 허용함) 을 포함할 수 있다. 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 이에 따라 입체 이성질체의 혼합물로서 또는 바람직하게는 순수한 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 입체 이성질체의 혼합물은 당업자에 공지된 방식으로 분리될 수 있다.
- [0089] 특정 화합물 (또는 일반적 구조) 가 (R)- 또는 (S)-거울상 이성질체로서 지칭되는 경우, 상기 지칭은 강화된, 특히 본질적으로 순수한, 거울상 이성질체 형태도의 각각의 화합물 (또는 일반적 구조) 을 나타내는 것으로 이해된다. 또한, 화합물에서 특정 비대칭 중심이 (R)- 또는 (S)-배열인 것으로 또는 특정 상대적 배열인 것으로 지칭되는 경우, 상기 지칭은 상기 비대칭 중심의 배열 각각과 관련한 강화된, 특히 본질적으로 순수한 형태인 화합물을 나타내는 것으로 이해된다. 유사하게, 시스- 또는 트랜스-지칭은 강화된, 특히 본질적으로 순수한 형태도의 상대적 배열 각각의 입체 이성질체 각각을 나타내는 것으로 이해된다. 또한, 특정 화합물 (또는 일반적 구조) 이 Z- 또는 E-입체 이성질체로 지칭되는 경우 (또는 화합물에서의 특정 이중 결합이 Z- 또는 E-배열인 것으로 지칭되는 경우), 상기 지칭은 강화된, 특히 본질적으로 순수한, 입체 이성질체 형태의 각각의 화합물 (또는 일반적 구조) (또는 이중 결합의 각각의 배열과 관련하여 강화된, 특히 본질적으로 순수한 형태) 를 나타내는 것으로 이해된다.
- [0090] 용어 "강화된" 은 입체 이성질체의 맥락에서 사용되는 경우, 본 발명의 맥락에서 각각의 입체 이성질체가, 각각의 다른 입체 이성질체/ 각각의 다른 입체 이성질체 전체와 관련하여, 적어도 70:30, 특히 적어도 90:10 의 비율로 존재하는 것 (즉, 적어도 70 중량%, 특히 적어도 90 중량% 의 순도) 을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0091] 용어 "본질적으로 순수한" 은, 입체 이성질체의 맥락에서 사용될 때, 본 발명의 맥락에서, 각각의 입체 이성질체가, 각각의 다른 입체 이성질체 / 각각의 다른 입체 이성질체 전체와 관련하여, 적어도 95 중량%, 특히 적어도 99 중량% 의 순도로 존재하는 것을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0092] 본 발명은 또한 동위원소적으로 라벨링된, 특히 ^2H (중수소) 라벨링된 구현예 1) 내지 36) 에 따른 화학식 (I) 의 화합물을 포함하고, 이 화합물은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 각각 대체된다는 것을 제외하고는 화학식 (I) 의 화합물과 동일하다. 동위원소적으로 라벨링된, 특히 ^2H (중수소) 라벨링된 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물 및 이의 염은 본 발명의 범주 내에 있다. 더 무거운 동위원소 ^2H (중수소) 에 의한 수소의 치환은 더 큰 대사 안정성을 야기하여, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 요건을 야기할 수 있거나, 시토크롬 P450 효소의 감소된 저해를 야기하여, 예를 들어 개선된 안전 프로파일을 야기할 수 있다. 본 발명의 한 구현예에서, 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 동위원소적으로 라벨링되지 않거나, 이는 하나 이상의 중수소 원자로만 라벨링된다. 하위-구현예에서, 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 전혀 동위원소적으로 라벨링되지 않는다. 동위원소적으로 라벨링된 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 이하 기재된 방법과

유사하게, 그러나 적합한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위원소적 변형을 사용하여 제조될 수 있다.

[0093] 본 출원에서, 물결선 또는 점선으로 그려진 결합은 그려진 라디칼의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, 라디칼



는 1H-피롤-1-일 기이다.

[0094] 치환기 R^5 가 이것이 부착되는 페닐 모이어티의 특정 위치에 있는 것으로 지칭될 때마다, 치환기 R^4 의 부착점은 상기 페닐 모이어티의 위치 2 로 고려됨이 이해된다.

[0095] 일부 예에서, 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 토토머 형태를 함유할 수 있다. 상기 토토머 형태는 본 발명의 범주에 포함된다. 토토머 형태가 특정 잔기에 존재하고, 상기 잔기의 오로지 하나의 형태가 개시 또는 정의되는 경우, 다른 토토머 형태(들) 은 상기 개시된 잔기에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 기 3-히드록시-1H-피라졸-4-일은 이의 토토머 형태 3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일을 또한 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 기 3-히드록시-1H-피라졸-5-일은 또한 이의 토토머 형태 3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-5-일을 포함하는 것으로 이해되고; 기 3-히드록시-1H-1,2,4-트리아졸-5-일은 이의 토토머 형태 3-히드록시-4H-1,2,4-트리아졸-5-일, 3-히드록시-3H-1,2,4-트리아졸-5-일, 및 3-옥소-2,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-5-일 및 3-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-5-일을 포함하는 것으로 이해되고; 기 3-히드록시이속사졸-5-일은 또한 이의 토토머 형태 3-옥소-2,3-디히드로이속사졸-5-일을 포함하는 것으로 이해되고; 기 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일은 또한 이의 토토머 형태 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일을 포함하는 것으로 이해되고, 기 5-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸-2-일은 또한 이의 토토머 형태 5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-일을 포함하는 것으로 이해되고; 기 4-옥소-4,5-디히드로-옥사졸-2-일은 또한 이의 토토머 형태 4-히드록시-옥사졸-2-일을 의미하는 것으로 이해되고; 기 2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일은 또한 이의 토토머 형태 2,4-디히드록시-이미다졸-1-일을 포함하는 것으로 이해되고; 기 2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일은 또한 이의 토토머 형태 2,5-디히드록시-이미다졸-1-일을 포함하는 것으로 이해된다.

[0096] 복수의 형태가 화합물, 염, 약학 조성물, 질환 등에 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 염 등을 또한 의미하는 것으로 의도된다.

[0097] 구현예 1) 내지 36) 에 따른 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물에 대한 임의의 언급은, 적절하고 편리하다면, 상기 화합물의 염 (및 특히 약학적으로 허용가능한 염) 을 또한 나타내는 것으로 이해된다.

[0098] 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 주체 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 최소의 원치 않는 독물학적 효과를 나타내는 염을 나타낸다. 상기 염은 주체 화합물에서 염기성 및/또는 산성 기의 존재에 따라 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 포함한다. 참조로 예를 들어 ["Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008]; 및 ["Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012] 을 참조한다.

[0099] 본원에 제공된 정의는, 구현예 1) 내지 33) 중 어느 하나에 정의된 바와 같이, 그리고 필요한 부분만 약간 수정하여, 달리 표현적으로 제시된 정의가 더 넓거나 더 좁은 정의를 제공하지 않는 한 상세한 설명 및 청구한 전반에 걸쳐, 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물에 균등하게 적용하는 것으로 의도된다. 용어의 정의 또는 바람직한 정의는 본원에 정의된 바와 같은 임의의 또는 모든 다른 용어의 임의의 정의 또는 바람직한 정의와 독립적으로 (그리고 이와 조합하여) 각각의 용어를 대체할 수 있음이 잘 이해된다.

[0100] 치환기가 임의적으로 나타내어진 경우, 상기 치환기는 부재할 수 있고 (즉, 각각의 잔기는 상기 임의적 치환기와 관련하여 비치환됨), 이 경우에 유리 원자(들)을 갖는 모든 위치 (여기에 상기 임의적 치환기가 부착될 수 있음; 예컨대 예를 들어 방향족 고리에서 유리 원자(들)을 갖는 고리 탄소 원자 및/또는 고리 질소 원자) 는 적절한 경우 수소로 치환된다. 또한, 용어 "임의로는" 이 (고리) 헤테로원자(들) 의 맥락에서 사용되는 경우, 용어는 각각의 임의적 헤테로원자(들) 등이 부재하거나 (즉, 특정 모이어티가 헤테로원자(들)을 함유하지 않음/ 카르보사이클임/ 등), 각각의 임의적 헤테로원자(들) 등이 명백하게 정의된 바와 같이 존재한다.

[0101] 용어 "할로젠" 은 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 또는 염소를 의미한다.

[0102] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "알킬" 은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄

화수소 기를 나타낸다. 용어 " C_{x-y} -알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, C_{1-6} -알킬 기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert.-부틸, 3-메틸-부틸, 2,2-디메틸-프로필 및 3,3-디메틸-부틸이다. 어떠한 의심도 피하기 위해, 기가 예를 들어 프로필 또는 부틸로 나타내어지는 경우, 이는 n -프로필, 각각 n -부틸인 것을 의미한다. 바람직한 것은 메틸 및 에틸이다. 가장 바람직한 것은 메틸이다.

[0103] 단독으로 또는 조합하여 용어 " C_{x-y} -알킬렌-" 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 2가로 결합된 알킬 기를 나타낸다. 용어 " C_{0-y} -알킬렌-" 은 직접적 결합, 또는 앞에서 정의된 바와 같은 $-(C_{1-y})$ -알킬렌- 을 나타낸다. 바람직하게는 $-(C_{1-y})$ -알킬렌 기의 부착 지점은 1,1-디일, 1,2-디일, 또는 1,3-디일 배열에 있다. 바람직하게는, $-(C_{1-y})$ -알킬렌 기의 부착 지점은 1,2-디일 또는 1,3-디일 배열에 있다. C_{0-y} -알킬렌 기가 또다른 치환기와 조합하여 사용되는 경우, 용어는 상기 치환기가 분자의 나머지에 C_{1-y} -알킬렌 기를 통해 연결되거나, 이것이 직접 분자의 나머지에 부착되는 것 (즉, C_{1-y} -알킬렌 기는 분자의 나머지에 상기 치환기를 연결하는 직접적 결합을 나타냄) 을 의미한다. 알킬렌 기 $-C_2H_4-$ 는 명백하게 달리 나타내지 않는다면 $-CH_2-CH_2-$ 을 나타낸다. $-(C_{0-4})$ -알킬렌- 기의 예는 특히 메틸렌, 에틸렌, 및 프로판-1,3-디일이다. $-(C_{0-6})$ -알킬렌- 기의 예는 특히 메틸렌, 에틸렌, 프로판-1,3-디일, 및 3-메틸부탄-1,3-디일 (특히 메틸렌, 에틸렌, 및 프로판-1,3-디일) 이다. $-(C_{1-6})$ -알킬렌- 기의 예는 특히 메틸렌, 에틸렌, 에탄-1,1-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-2,2-디일, 2-메틸프로판-1,2-디일, 2-메틸프로판-1,1-디일, 2,2-디메틸프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일, 3-메틸부탄-1,3-디일, 및 4-메틸펜탄-1,4-디일이다. $-(C_{1-4})$ -알킬렌- 기의 예는 특히 메틸렌, 에틸렌, 프로판-2,2-디일, 및 2-메틸프로판-1,2-디일 (특히 메틸렌) 이다. $-(C_{2-6})$ -알킬렌- 기의 예는 특히 에틸렌, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 2,2-디메틸프로판-1,3-디일, 2-메틸프로판-1,2-디일, 3-메틸부탄-1,3-디일, 및 4-메틸펜탄-1,4-디일 (가장 바람직하게는 에틸렌, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 2-메틸프로판-1,2-디일, 3-메틸부탄-1,3-디일, 및 4-메틸펜탄-1,4-디일) 이다. $-(C_{2-4})$ -알킬렌- 기의 예는 특히 에틸렌, 프로판-1,2-디일 및 프로판-1,3-디일이다.

[0104] $-L^2-$ 가 C_{2-6} -알킬렌을 나타내고 이는 히드록시로 단일-치환되는 기 $-L^2$ -히드록시의 예는 2,3-디히드록시프로필이다.

[0105] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "알케닐" 은 2 내지 5 개의 탄소 원자 및 1 개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직선 또는 분지형 탄화수소 사슬을 나타낸다. 용어 " C_{x-y} -알케닐" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 알케닐 기를 나타낸다. 예를 들어 C_{2-5} -알케닐 기는 2 내지 5 개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 기의 예는 특히 프로프-1-엔-2-일이다.

[0106] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 " C_{x-y} -알케닐렌-" 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 2가로 결합된 알케닐 기를 나타낸다. $-(C_{2-6})$ -알케닐렌- 기의 예는 특히 에텐-1,2-디일, 프로프-1-엔-2,3-디일, 및 프로프-1-엔-1,3-디일이다.

[0107] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "플루오로알킬" 은, 하나 이상의 (및 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체된 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다. 용어 " C_{x-y} -플루오로알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어 C_{1-3} -플루오로알킬 기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하고, 여기서 1 내지 7 개의 수소 원자는 불소로 대체된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다. 바람직한 것은 C_1 -플루오로알킬 기 예컨대 트리플루오로메틸이다.

[0108] 용어 단독으로 또는 조합하여 사용된 "플루오로알콕시" 는 하나 이상의 (및 가능하게는 모든) 수소 원자가 불소로 대체된 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 알콕시 기를 나타낸다. 용어 " C_x -

y -플루오로알콕시" (x 및 y 각각은 정수임) 는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 플루오로알콕시 기를 나타낸다. 예를 들어 C_{1-3} -플루오로알콕시 기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 플루오로알콕시 기의 대표적인 예는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다. 바람직한 것은 C_1 -플루오로알콕시 기 예컨대 트리플루오로메톡시 및 디플루오로메톡시, 및 2,2,2-트리플루오로에톡시이다.

[0109] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "시클로알킬" 은 특히 포화 모노시클릭, 또는 3 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하는 융합된-, 가교된-, 또는 스피로-바이시클릭 탄화수소 고리를 나타낸다. 용어 " C_{x-y} -시클로알킬" (x 및 y 각각은 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어 C_{3-6} -시클로알킬 기는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헥틸, 및 바이시클릭 기 비시클로[1.1.1]펜탄이다. 바람직한 것은 시클로프로필, 시클로부틸, 및 시클로펜틸; 특히 시클로프로필이다.

[0110] 용어 "임의로는 고리 산소 원자를 함유하는 C_{x-y} -시클로알킬" 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 나타내고, 여기서 상기 C_{x-y} -시클로알킬의 하나의 고리 탄소 원자는 산소 원자로 대체될 수 있다. 상기 기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다. 예는 특히 C_{3-6} -시클로알킬 기 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실; 및 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐이다. 특정 " C_{3-6} -시클로알킬이 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C_{3-6} -시클로알킬" 은 테트라히드로-2H-피란-4-일이다.

[0111] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 " C_{x-y} -시클로알킬렌-" 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 2개로 결합된 시클로알킬 기를 나타낸다. 바람직하게는, 임의의 2개로 결합된 시클로알킬 기의 부착 지점은 1,1-디일, 또는 1,2-디일 배열에 있다. $-C_{3-6}$ -시클로알킬렌- 기의 예는 특히 시클로프로판-1,1-디일이다. $-C_{3-8}$ -시클로알킬렌- 기의 예는 특히 시클로프로판-1,1-디일, 시클로프로판-1,2-디일, 시클로부탄-1,1-디일, 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일, 시클로헥산-1,3-디일, 및 시클로헥산-1,4-디일 (특히 시클로프로판-1,1-디일, 시클로프로판-1,2-디일, 및 시클로부탄-1,1-디일) 이다.

[0112] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "알콕시" 는 알킬 기가 앞에서 정의된 바와 같은 알킬-0- 기를 나타낸다. 용어 " C_{x-y} -알콕시" (x 및 y 각각은 정수임) x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 알콕시 기를 나타낸다. 예를 들어 C_{1-4} -알콕시 기는 용어 " C_{1-4} -알킬" 이 앞에서 주어진 의미를 갖는 화학식 C_{1-4} -알킬-0- 의 기를 의미한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소프로폭시, n -부톡시, 이소부톡시, sec.-부톡시 및 tert.-부톡시이다. 바람직한 것은 에톡시 및 특히 메톡시이다.

[0113] 단독으로 또는 조합하여 사용된 그리고 더 넓거나 더 좁은 방식으로 명백하게 정의되지 않는 경우 용어 "헤테로시클릴" 은, 질소, 황, 및 산소 (특히 1 개의 산소 원자, 1 개의 황 원자, 1 개의 질소 원자, 2 개의 질소 원자, 2 개의 산소 원자, 1 개의 질소 원자 및 1 개의 산소 원자) 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 비방향족 모노시클릭 탄화수소 고리를 나타낸다.

[0114] 용어 " C_{x-y} -헤테로시클릴" 은 x 내지 y 개의 고리 원자를 함유하는 상기 헤테로사이클을 나타낸다. 기 $-L^{10}$ - C_{4-6} -헤테로시클릴에서 사용된 헤테로시클릴 기의 예는 특히 옥세탄-3-일, 티에탄-3-일, 이미다졸리딘-1-일, 4,5-디히드로옥사졸-2-일, 1,3-디옥솔란-4-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 모르폴린-3-일, 모르폴린-4-일 및 모르폴린-2-일이다. 헤테로시클릴 기는 비치환되거나 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다.

[0115] 단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 " C_{x-y} -헤테로시클로알킬렌-" 은 x 내지 y 개의 고리 원자를 함유하는 앞에서 정의된 바와 같은 2개로 결합된 헤테로시클릴 기를 나타낸다. 기 Cy^1 , Cy^2 , 및 필요한 부분만 약간 수정하여, Cy^4 에서 사용된 바와 같은 하나의 고리 질소 원자를 함유하거나 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C_3 -

6-헤테로시클로알킬렌의 예는 특히 질소 함유 기 아제티딘-1,3-디일, 아제티딘-3,3-디일, 피롤리딘-2,4-디일, 피페리딘-1,4-디일 및 피페리딘-4,4-디일; 및 산소 함유 기 옥세탄-3,3-디일, 테트라히드로푸란-3,3-디일, 및 테트라히드로-2H-피란-4,4-디일이다.

[0116]

단독으로 또는 조합하여 사용된 용어 "헤테로아릴"은 각각 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 최대 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 고리를 의미한다.

상기 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티오펜릴, 인다졸릴, 벤지미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤지속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 피롤로피라지닐, 이미다조피리디닐, 이미다조피리다지닐, 및 이미다조티아졸릴이다.

상기 언급된 헤테로아릴 기는 비치환되거나, 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다. 상기 언급된 헤테로아릴 기는 비치환되거나 명백하게 정의된 바와 같이 치환된다.

"1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴"을 나타내는 치환기 Ar^1 의 경우, 용어는 각각의 상기 언급된 6-원 기; 특히 피리디닐 또는 피라지닐; 특히 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 또는 피라진-2-일을 의미한다.

"5- 또는 6-원 헤테로아릴"을 나타내는 치환기 HET^1 의 경우, 용어는 상기 언급된 5- 또는 6-원 기를 의미한다.

특히, 용어는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴, 예컨대 특히 푸라닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴; 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴; 예컨대 특히 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 피리디닐을 나타낸다.

HET^1 에 대해 사용된 5-원 헤테로아릴의 예는 푸란-2-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-피롤-2-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 4H-1,2,4-트리아졸-4-일, 1H-1,2,4-트리아졸-5-일, 1H-테트라졸-1-일, 및 1H-테트라졸-5-일; 및 상기 열거된 것 이외에 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 및 2H-테트라졸-2-일이다. HET^1 에 대해 사용된 6-원 헤테로아릴의 특정 예는 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피리다진-3-일, 및 피라진-2-일이다.

[0117]

의심의 여지를 피하기 위해, 주로 방향족으로 고려될 수 있는 토토머 형태 (예컨대 예를 들어 3-히드록시-이속사졸릴, 5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-히드록시-1H-피라졸-4-일, 또는 2-히드록시-[1,3,4]옥사디아졸릴 기)를 갖는 특정 기는, 심지어 이의 상응하는 토토머 형태 (3-옥소-2,3-디히드로-2H-이속사졸릴, 각각, 5-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일, 3-옥소-4,5-디히드로-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일, 2-옥소-2,3-디히드로-3H-[1,3,4]옥사디아졸릴)가 또한 비방향족 헤테로시클릴 기로서 고려될 수 있음에도 불구하고, 헤테로아릴 기 HET^1 로서 본원에 정의된다.

마찬가지로, 치환기 $-L^{10}-C_{4-6}$ -헤테로시클릴에 대해 정의된 바와 같은 주로 비방향족으로 고려될 수 있는 토토머 형태 (예컨대 2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일, 4-옥소-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)를 갖는 특정 기는, 심지어 이의 상응하는 토토머 형태 (4-히드록시-옥사졸-2-일, 각각, 2,4-디히드록시-이미다졸-1-일)가 또한 헤테로아릴 기 HET^1 로 고려될 수 있음에도 불구하고, HET^1 에 대해 정의된 바와 같은 치환된 헤테로아릴 기의 일부가 아닌 것으로 본원에서 정의된다. 상응하는 토토머는 각각의 범주 $-L^9-HET^1$, 각각 정의된 바와 같은 $-L^{10}-C_{4-6}$ -헤테로시클릴에 포함되는 것으로 이해된다.

[0118]

용어 "시아노"는 기 $-CN$ 을 나타낸다.

[0119]

용어 "옥소"는 바람직하게는 예를 들어 카르보닐 기 $-(CO)-$, 또는 술폰릴 기 $-(SO_2)-$ 에서와 같이 사슬 또는 고리 탄소 또는 황 원자에 부착되는 기 $=O$ 를 나타낸다.

[0120]

단어 "내지"가 수치 범위를 기재하는데 사용된 경우, 이는 나타낸 범위의 중점이 명백하게 범위에 포함되는 것이 이해된다. 예를 들어: 온도 범위가 40 °C 및 80 °C 인 것으로 기재되는 경우, 이는 중점 40 °C 및 80 °C 가 범위에 포함됨을 의미하거나; 변수가 1 내지 4 의 정수인 것으로 정의되는 경우, 이는 변수가 정수 1, 2, 3, 또는 4 인 것을 의미한다.

[0121] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 수치 값 "X" 앞에 놓인 용어 "약" 은 본 출원에서 X - X 의 10% 로부터 X + X 의 10% 로 연장되는 간격을 나타내고, 바람직하게는 X - X 의 5% 로부터 X + X 의 5% 로 연장되는 간격을 나타낸다. 특정 온도의 경우에, 온도 "Y" 앞에 놓인 용어 "약" 은 본 출원에서 온도 Y - 10℃ 로부터 Y + 10℃ 로 연장되는 간격, 바람직하게는 Y - 5℃ 로부터 Y + 5℃ 로 연장되는 간격을 나타낸다. 그밖에, 본원에서 사용된 용어 "실온" 은 약 25℃ 의 온도를 나타낸다.

[0122] 본 발명의 추가 구현에는 이하에 제시된다:

[0123] 2) 제 2 구현에는 구현예 1) 에 있어서, R^1 이 수소인 화합물에 관한 것이다.

[0124] 3) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 있어서, R^1 이 플루오로인 화합물에 관한 것이다.

[0125] 4) 또다른 구현에는 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시인 화합물에 관한 것이다.

[0126] 5) 또다른 구현에는 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 있어서, 하기와 같은 화합물에 관한 것이다:

[0127] ● W 는 N 을 나타내고, Z 는 CH 를 나타내고; R^2 는 수소, 메틸, 메톡시 또는 에톡시 (특히 메틸) 이거나;

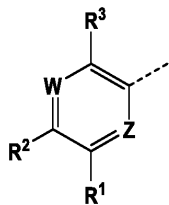
[0128] ● Z 는 N 을 나타내고, W 는 CH 를 나타내고; R^2 는 클로로, 브로모, 메틸, 또는 메톡시 (특히 클로로) 임.

[0129] 6) 또다른 구현에는 구현예 1) 내지 5) 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 메톡시, 이소프로폭시, 또는 디플루오로 메톡시 (특히 메톡시 또는 디플루오로메톡시) 인 화합물에 관한 것이다.

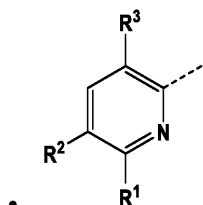
[0130] 7) 또다른 구현에는 구현예 1) 내지 5) 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 C₁₋₃-알콕시 (특히 메톡시, 이소프로폭시, 특히 메톡시) 인 화합물에 관한 것이다.

[0131] 8) 또다른 구현에는 구현예 1) 내지 5) 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 C₁₋₃-플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시) 인 화합물에 관한 것이다.

[0132] 9) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 있어서, 분절:

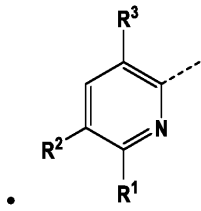


[0133] 가 하기를 나타내는 화합물에 관한 것이다:



[0134]

[0135] [식 중, R^1 은 수소 또는 플루오로 (특히 수소) 이고; R^2 는 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시 (특히 메틸) 이고; R^3 은 C₁₋₃-알콕시 (특히 메톡시, 이소프로폭시) 또는 C₁₋₃-플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시) 임]; 또는

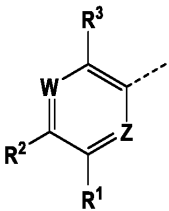


[0136]

[0137] [식 중, R^1 은 수소이고; R^2 는 할로겐 (특히 클로로), 메틸, 또는 메톡시이고; R^3 은 C_{1-3} -알콕시 (특히 메톡시) 또는 C_{1-3} -플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시) 임].

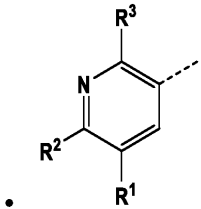
[0138]

10) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 있어서, 분절:



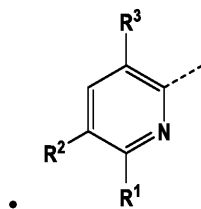
[0139]

가 하기를 나타내는 화합물에 관한 것이다:



[0140]

[0141] [식 중, R^1 은 수소이고; R^2 는 수소, 메틸, 메톡시 (특히 메틸) 이고; R^3 은 C_{1-3} -알콕시 (특히 메톡시) 또는 C_{1-3} -플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시) 임]; 또는

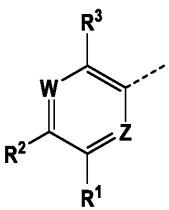


[0142]

[0143] [식 중, R^1 은 수소이고; R^2 는 할로겐 (특히 클로로) 이고; R^3 은 메톡시, 또는 디플루오로메톡시임].

[0144]

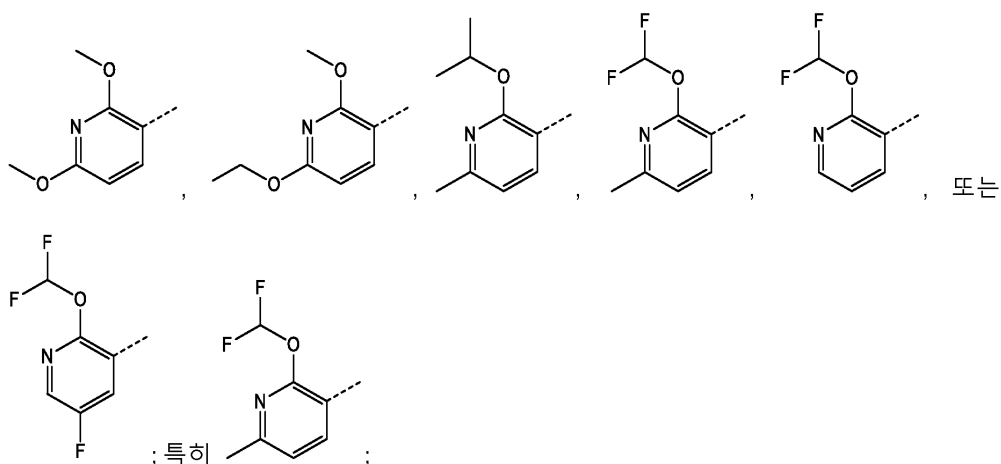
11) 또다른 구현에는 구현예 1) 에 있어서, 분절:



[0145]

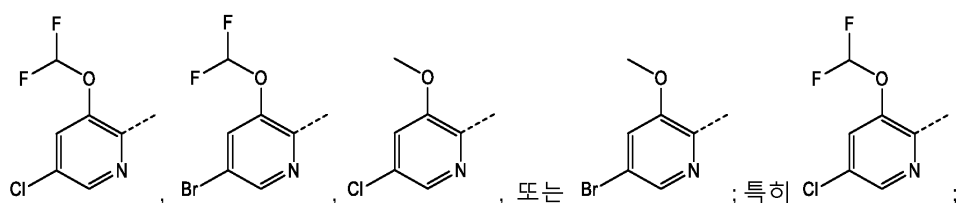
가 하기 군 A) 또는 B) 로부터 독립적으로 선택되는 고리를 나타내는 화합물에 관한 것이다:

[0146] A)



[0147]

[0148] B)



[0149]

[0150] [식 중, 상기 기 A) 및 B) 각각은 특정 하위-구현예를 형성함].

[0151] 12) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 11) 중 어느 하나에 있어서, Ar^1 이 페닐 [여기서, 상기 페닐은 명백하게 정의된 바와 같은 R^4 및 R^5 로 치환됨이 이해됨] 을 나타내는 화합물에 관한 것이다.

[0152] 13) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 11) 중 어느 하나에 있어서, Ar^1 은 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴 (특히 피리디닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐; 특히 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 또는 피라진-2-일) [여기서, 상기 헤테로아릴은 명백하게 정의된 R^4 및 R^5 로 치환됨이 이해됨] 인 화합물에 관한 것이다.

[0153] 14) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나 [특히 구현예 12)] 에 있어서, R^4 가 n-프로필, 이소프로필, 또는 모노시클릭 C_{3-6} -시클로알킬 (특히 시클로부틸, 또는 시클로펜틸) 인 화합물에 관한 것이다.

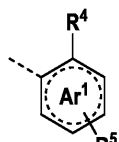
[0154] 15) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나 [특히 구현예 12) 또는 13)] 에 있어서, R^4 가 n-프로필, 이소프로필인 화합물에 관한 것이다.

[0155] 16) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나 [특히 구현예 12)] 에 있어서, R^4 가 모노시클릭 C_{3-6} -시클로알킬 (특히 시클로부틸, 시클로펜틸) 인 화합물에 관한 것이다.

[0156] 17) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 수소, 플루오로, 또는 메틸 (특히 수소, 또는 페닐 모이어티의 위치 5 또는 6 에서의 플루오로, 또는 페닐 모이어티의 위치 5 에서의 메틸; 특히 페닐 모이어티의 위치 5 또는 6 에서의 수소, 또는 플루오로) 을 나타내는 화합물에 관한 것이다.

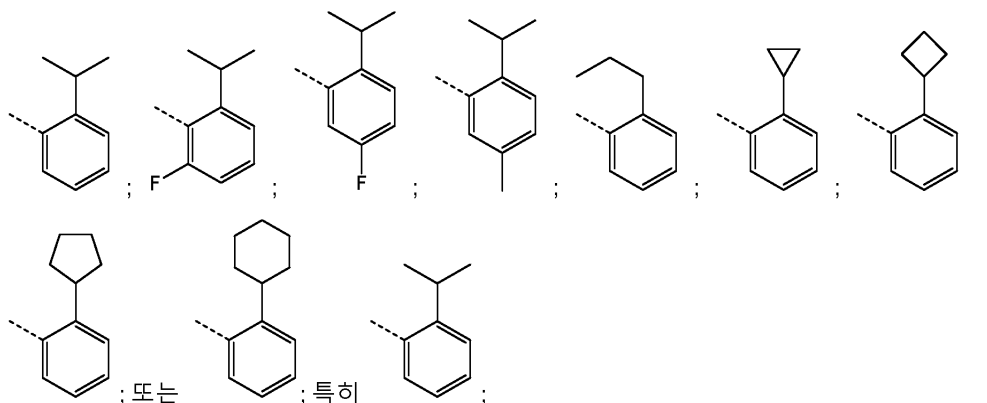
[0157] 18) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 수소를 나타내는 화합물에 관한 것이다.

[0158] 19) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 11) 중 어느 하나에 있어서, 분절:



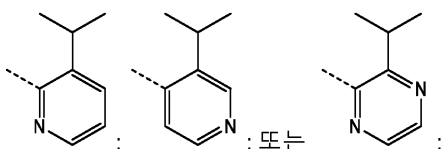
[0159] 가 하기 군 A) 또는 B) 로부터 독립적으로 선택되는 고리를 나타내는 화합물에 관한 것이고:

[0160] A)



[0161]

[0162] B)



[0163]

[0164] 여기서 상기 군 A) 및 B) 각각은 특정 하위-구현예를 형성한다.

[0165] 20) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 19) 중 어느 하나에 있어서, **m** 및 **n** 모두가 1 이거나, **m** 및 **n** 모두가 2 인 화합물에 관한 것이다.

[0166] 21) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 19) 중 어느 하나에 있어서, **m** 및 **n** 모두가 1 인 화합물에 관한 것이다.

[0167] 22) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 있어서, 기 $-L-R^6$ 이 하기를 나타내는 화합물에 관한 것이다:

[0168] ● 수소;

[0169] ● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; -O-벤질; -O-C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 또는 $-NR^{N11}R^{N12}$ 을 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N12} 는 수소, C₁₋₄-알킬, -SO₂-C₁₋₆-알킬, 또는 -O- R^{O11} 이고, 여기서 R^{O11} 은 독립적으로 수소, C₁₋₆-알킬, 또는 벤질을 나타내고;

[0170] $-L^1-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0171] ▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

[0172] ▷ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 기에서, 상기 C₁₋₆-알킬렌은 독립적으로 히드록시, C₁₋₃-알콕시, -O-CO-C₁₋₄-알킬, 또는 $-NR^{N13}R^{N14}$ 로 단일-치환되고; 여기서 독립적으로 R^{N13} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N14} 는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

- [0173] $\triangleright$ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C_{2-6} -알킬렌은 독립적으로 이치환되고, 치환기는 히드록시 및 $-NR^{N15}R^{N16}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 독립적으로 R^{N15} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N16} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;
- [0174] $\triangleright$ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;
- [0175] $\triangleright$ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 은 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌을 나타내고, 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;
- [0176] $\triangleright$ $-C_{2-4}$ -알킬렌- $O-C_{2-4}$ -알킬렌- $O-C_{1-4}$ -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- $O-C_{2-4}$ -알킬렌- $O-C_{1-4}$ -알킬렌-;
- [0177] $\triangleright$ $-C_{2-4}$ -알킬렌- X^{11} - C_{1-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-4}$ -알킬렌- X^{11} - C_{1-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{2-4}$ -알킬렌- X^{11} - C_{1-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-4}$ -알킬렌- X^{11} - C_{1-4} -알킬렌-; 여기서 X^{11} 은 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;
- [0178] $\triangleright$ $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{1-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{1-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{0-4} -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 X^{12} 는 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬로 단일-치환됨;
- [0179] $\triangleright$ $-C_{2-4}$ -알킬렌- X^{13} - C_{1-4} -알킬렌-; 여기서 X^{13} 은 $-NH-CO-$ 을 나타내고, 여기서 상기 C_{2-4} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;
- [0180] $\triangleright$ $-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{14} - C_{1-4} -알킬렌-; 여기서 X^{14} 는 $-CO-NH-$ 를 나타냄;
- [0181] $\triangleright$ $-CO-C_{2-6}$ -알케닐렌- 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알케닐렌-; 또는
- [0182] $\triangleright$ $-CO-C_{2-6}$ -플루오로알킬렌-;
- [0183] ● $-L^2$ -히드록시; 여기서 $-L^2$ -은 하기를 나타냄:
- [0184] $\triangleright$ $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌- 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C_{1-6} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C_1 -플루오로알킬, 또는 $-NR^{N21}R^{N22}$ 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N21} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N22} 는 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;
- [0185] $\triangleright$ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-, 여기서 상기 기에서 상기 C_{2-6} -알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C_1 -플루오로알킬, 또는 $-NR^{N23}R^{N24}$ 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N23} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N24} 는 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;
- [0186] $\triangleright$ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-6} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는

-SO₂-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-;

[0187] ▷ -C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy²-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy² 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타내고; 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0188] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-(O-C₂₋₄-알킬렌)_p- 또는 -CO-C₁₋₄-알킬렌-(O-C₂₋₄-알킬렌)_p-; 여기서 p 는 독립적으로 정수 1 또는 2 를 나타냄;

[0189] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-X²¹-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²¹ 은 질소 원자를 나타내고, 이는 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0190] ▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₂₋₄-알킬렌-, -CO-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₁₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-, 또는 -SO₂-C₁₋₄-알킬렌-X²²-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²² 는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0191] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-X²³-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 X²³ 은 -NH-CO- 를 나타내고, 여기서 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

[0192] ▷ -C₁₋₄-알킬렌-X²⁴-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 X²⁴ 는 -CO-NH- 를 나타내고, 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

[0193] ● -L³-O-R⁰³¹, 여기서 R⁰³¹ 은 -CO-C₁₋₄-알킬 또는 -CO-C₂₋₄-알케닐이고;

[0194] -L³- 은 독립적으로 하기를 나타냄;

[0195] ▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

[0196] ● -L⁴-NR^{N1}R^{N2}, 여기서 독립적으로 R^{N1} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고; R^{N2} 는 수소; C₁₋₄-알킬; C₁₋₃-플루오로알킬; C₃₋₆-시클로알킬; C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌; -CO-C₁₋₄-알킬; -SO₂-C₁₋₄-알킬; 또는 -SO₂-C₁-플루오로알킬이고;

[0197] -L⁴- 는 독립적으로 하기를 나타냄;

[0198] ▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-; 또는

[0199] ▷ -C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy⁴ 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타냄;

[0200] ● -L⁵-NR^{N3}R^{N4}, 여기서 R^{N3} 은 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌이고; R^{N4} 는 -CO-O-C₁₋₄-알킬; -CO-NR^{N51}R^{N52} (여기서 R^{N51} 및 R^{N52} 는 수소 및 C₁₋₄-알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는 -SO₂-NR^{N53}R^{N54} (여기서 독립적으로 R^{N53} 은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N54} 는 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬임) 이고;

[0201] -L⁵- 는 독립적으로 하기를 나타냄;

- [0202] $\triangleright$ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌- 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-;
- [0203] ● $-L^6-N(R^{N61})-O-R^{061}$, 여기서 R^{N61} 은 수소, $-CO-C_{1-4}$ -알킬, 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬이고; R^{061} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} -알킬, 또는 벤질을 나타내고;
- [0204] $-L^6-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0205] $\triangleright$ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ -알킬렌-;
- [0206] ● $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$, 여기서 R^{N5} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬 (특히 수소) 이고; R^{N6} 은 수소, C_{1-4} -알킬, $-CO-C_{1-4}$ -알킬, C_{1-3} -플루오로알킬, 또는 C_{3-6} -시클로알킬 (특히 수소) 이고;
- [0207] $-L^7-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0208] $\triangleright$ $-CO-$, 또는 $-SO_2-$;
- [0209] ● $-L^8-SO_2-R^{S81}$, 여기서 R^{S81} 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ -알킬; C_1 -플루오로알킬; 히드록시; $-NR^{N81}R^{N82}$ (여기서 독립적으로 R^{N81} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N82} 은 수소, C_{1-4} -알킬, $-CO-C_{1-6}$ -알킬임) 를 나타내고;
- [0210] $-L^8-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0211] $\triangleright$ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0212] ● $-L^9-HET^1$, 여기서 HET^1 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐) 을 나타내고,
- [0213] 상기 HET^1 는 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C_{1-4} -알킬 (특히 메틸), 할로젠, 시아노, 히드록시, $-C_{0-2}$ -알킬렌- $Cy^{91}-COOR^{091}$ (여기서, R^{091} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, Cy^{91} 은 C_{3-6} -시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 $-C_{0-2}$ -알킬렌- $COOR^{092}$ (여기서, R^{092} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬임) 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0214] $-L^9-$ 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0215] $\triangleright$ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0216] ● $-L^{10}-C_{4-6}$ -헤테로시클릴, 여기서 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 기에서 상기 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이-, 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0217] $\triangleright$ 각각 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 질소와 함께 아마이드 기를 형성하거나, 고리 산소가 추가로 인접한 경우, 카르바메이트 기를 형성하거나, 제 2 고리 질소가 추가로 인접한 경우, 우레아 기를 형성함); 및/또는
- [0218] $\triangleright$ 고리 질소 원자 또는 고리 산소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 2 개의 메틸

치환기 (이에 따라 질소와 함께 $-C(CH_3)_2-N-$ 를 형성하거나 산소와 함께 $-C(CH_3)_2-O-$ 기를 형성함); 및/또는

- [0219] ▷ 고리 황 고리 원자에서의 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 $-SO_2-$ 기를 형성함); 및/또는
- [0220] ▷ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 C_{1-4} -알킬, C_{1-3} -알콕시- C_{2-4} -알킬, C_{2-3} -플루오로알킬, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬;
- [0221] $-L^{10}$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0222] ▷ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0223] ● $-L^{11}$ -시아노; 여기서 $-L^{11}$ - 은 $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌, 또는 $-C_{0-6}$ -알킬렌- 을 나타냄;
- [0224] ● $-L^{12}-NO_2$; 여기서 $-L^{12}$ - 는 $-C_{2-6}$ -알킬렌- 을 나타냄; 또는
- [0225] ● $-L^{13}-C_{1-4}$ -알킬; 여기서 $-L^{13}$ - 은 $-CO-$, 또는 $-CO-O-$ 을 나타냄.
- [0226] 23) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 있어서, 기 $-L-R^6$ 가 하기를 나타내는 화합물에 관한 것이다:
- [0227] ● 수소;
- [0228] ● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; $-O$ -벤질; $-O-C_{1-6}$ -알킬; C_1 -플루오로알킬; 또는 $-NR^{N11}R^{N12}$ 을 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N12} 는 수소, C_{1-4} -알킬, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬, 또는 $-O-R^{O11}$ 이고, 여기서 R^{O11} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} -알킬, 또는 벤질을 나타내고;
- [0229] $-L^1-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0230] ▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0231] ▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C_{1-6} -알킬렌은 독립적으로 히드록시, C_{1-3} -알콕시, $-O-CO-C_{1-4}$ -알킬, 또는 $-NR^{N13}R^{N14}$ 로 단일-치환되고; 여기서 독립적으로 R^{N13} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N14} 는 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;
- [0232] ▷ $-C_{2-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{2-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{2-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C_{2-6} -알킬렌은 독립적으로 이치환되고, 여기서 치환기는 히드록시 및 $-NR^{N15}R^{N16}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 독립적으로 R^{N15} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N16} 은 수소, C_{1-4} -알킬 또는 $-CO-O-C_{1-4}$ -알킬임;
- [0233] ▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;
- [0234] ▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자, 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클

로알킬렌을 나타내고, 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0235] ▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-**X**¹²-C₁₋₄-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₄-알킬렌-**X**¹²-C₁₋₄-알킬렌-, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬렌-**X**¹²-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₈-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 **X**¹²는 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, -CO-O-C₁₋₄-알킬, 또는 C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬로 일-치환됨;

[0236] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-**X**¹³-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 **X**¹³은 -NH-CO-을 나타내고, 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

[0237] ▷ -CO-C₂₋₆-알케닐렌- 또는 -SO₂-C₂₋₆-알케닐렌-; 또는

[0238] ▷ -CO-C₂₋₆-플루오로알킬렌-;

[0239] ● -**L**²-히드록시; 여기서 -**L**²-는 하기를 나타냄:

[0240] ▷ -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-; 여기서 상기 기에서 상기 C₁₋₆-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C₁-플루오로알킬, 또는 -NR^{N21}R^{N22}로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N21}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N22}는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

[0241] ▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 여기서 상기 기에서 상기 C₂₋₆-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C₁-플루오로알킬, 또는 -NR^{N23}R^{N24}로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N23}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N24}는 수소, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬임;

[0242] ▷ -C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-C₀₋₄-알킬렌-;

[0243] ▷ -C₀₋₄-알킬렌-**Cy**²-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-**Cy**²-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-**Cy**²-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 **Cy**²는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자 또는 하나의 고리 질소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타내고; 여기서 상기 고리 질소는, 이것이 유리 원자가를 갖는 경우, 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨;

[0244] ▷ -CO-C₁₋₄-알킬렌-**X**²²-C₂₋₄-알킬렌-, -CO-C₁₋₄-알킬렌-**X**²²-C₁₋₄-알킬렌-C₃₋₆-시클로알킬렌-, 또는 -SO₂-C₁₋₄-알킬렌-**X**²²-C₂₋₄-알킬렌-; 여기서 **X**²²는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬로 단일-치환됨; 또는

[0245] ▷ -C₂₋₄-알킬렌-**X**²³-C₁₋₄-알킬렌-; 여기서 **X**²³은 -NH-CO-을 나타내고, 상기 C₂₋₄-알킬렌은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;

[0246] ● -**L**⁴-NR^{N1}R^{N2}, 여기서 독립적으로 R^{N1}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고; R^{N2}는 수소; C₁₋₄-알킬; C₁₋₃-플루오로알킬; C₃₋₆-시클로알킬; C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌; -CO-C₁₋₄-알킬; -SO₂-C₁₋₄-알킬; 또는 -SO₂-C₁-플루오로알킬이고;

[0247] -**L**⁴-는 독립적으로 하기를 나타냄:

[0248] ▷ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는

-SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-; 또는

[0249] $\triangleright$ -C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, -CO-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-, 또는 -SO₂-C₀₋₄-알킬렌-Cy⁴-C₀₋₄-알킬렌-; 여기서 Cy⁴는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C₃₋₆-헤테로시클로알킬렌 기를 나타내고;

[0250] ● -L⁵-NR^{N3, N4}R^{N3}, 여기서 R^{N3}은 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 C₁₋₃-알콕시-C₂₋₄-알킬렌이고; R^{N4}는 -CO-O-C₁₋₄-알킬; -CO-NR^{N51, N52}R^{N51} (여기서 R^{N51} 및 R^{N52}는 수소 및 C₁₋₄-알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는 -SO₂-NR^{N53, N54}R^{N53} (여기서 독립적으로 R^{N53}는 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N54}는 수소, C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-C₁₋₄-알킬임) 이고;

[0251] -L⁵-는 독립적으로 하기를 나타냄:

[0252] $\triangleright$ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌- 또는 -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

[0253] ● -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{N61}, 여기서 R^{N61}은 수소, -CO-C₁₋₄-알킬, 또는 -CO-O-C₁₋₄-알킬이고; R^{N61}은 독립적으로 수소, C₁₋₆-알킬, 또는 벤질을 나타내고;

[0254] -L⁶-은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0255] $\triangleright$ -C₂₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₂₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₂₋₆-알킬렌-;

[0256] ● -L⁷-NR^{N5, N6}R^{N5}, 여기서 R^{N5}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬 (특히 수소) 이고; R^{N6}은 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₃-플루오로알킬, 또는 C₃₋₆-시클로알킬 (특히 수소) 이고;

[0257] -L⁷-은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0258] $\triangleright$ -CO-, 또는 -SO₂-;

[0259] ● -L⁸-SO₂-R^{N81}, 여기서 R^{N81}은 독립적으로 -C₁₋₆-알킬; C₁-플루오로알킬; 히드록시; -NR^{N81, N82}R^{N82}를 나타내고, 여기서 독립적으로 R^{N81}은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, R^{N82}는 수소, C₁₋₄-알킬, -CO-C₁₋₆-알킬이고;

[0260] -L⁸-은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0261] $\triangleright$ -C₁₋₆-알킬렌-, -CO-C₁₋₆-알킬렌-, -SO₂-C₁₋₆-알킬렌-, -CO-O-C₂₋₆-알킬렌-, -CO-NH-C₁₋₆-알킬렌-, 또는 -SO₂-NH-C₁₋₆-알킬렌-;

[0262] ● -L⁹-HET¹, 여기서 HET¹은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐) 을 나타내고,

[0263] 상기 HET¹은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C₁₋₄-알킬 (특히 메틸); 할로젠; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸; -C₀₋₂-알킬렌-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹ (여기서, R⁰⁹¹은 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고, Cy⁹¹은 C₃₋₆-시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 -C₀₋₂-알킬렌-COOR⁰⁹² (여기서, R⁰⁹²는 수소 또는 C₁₋₄-알킬임) 로부터 독립적으로 선택되고;

[0264] -L⁹-는 독립적으로 하기를 나타냄:

- [0265] $\triangleright$ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0266] ● $-L^{10}$ - C_{4-6} -헤테로시클릴, 여기서 C_{4-6} -헤테로시클릴은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 기에서 상기 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이- 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:
- [0267] $\triangleright$ 각각 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 질소와 함께 아미드 기를 형성하거나, 고리 산소가 추가로 인접한 경우, 카르바메이트 기를 형성하거나, 제 2 고리 질소가 추가로 인접한 경우, 우레아 기를 형성함); 및/또는
- [0268] $\triangleright$ 고리 질소 원자 또는 고리 산소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 2 개의 메틸 치환기 (이에 따라 질소와 함께 $-C(CH_3)_2-N-$ 를 형성하거나 산소와 함께 $-C(CH_3)_2-O-$ 기를 형성함); 및/또는
- [0269] $\triangleright$ 고리 황 고리 원자에서의 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 $-SO_2-$ 기를 형성함); 및/또는
- [0270] $\triangleright$ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 C_{1-4} -알킬, C_{1-3} -알콕시- C_{2-4} -알킬, C_{2-3} -플루오로알킬, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬; 및
- [0271] $-L^{10}$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0272] $\triangleright$ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-;
- [0273] ● $-L^{11}$ -시아노; 여기서 $-L^{11}$ - 은 $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌, 또는 $-C_{0-6}$ -알킬렌- 을 나타냄; 또는
- [0274] ● $-L^{13}$ - C_{1-4} -알킬; 여기서 $-L^{13}$ - 은 $-CO-$, $-CO-O$, 또는 $-SO_2$ 을 나타냄.
- [0275] 24) 또다른 구현예는 1) 내지 21) 중 어느 하나에 있어서, 기 $-L-R^6$ 이 하기를 나타내는 화합물에 관한 것이다:
- [0276] ● 수소;
- [0277] ● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; $-O-C_{1-6}$ -알킬; C_1 -플루오로알킬; 또는 $-NR^{N11}R^{N12}$ 를 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소이고, R^{N12} 는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬이고;
- [0278] $-L^1$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0279] $\triangleright$ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0280] $\triangleright$ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서, 상기 기에서 상기 C_{1-6} -알킬렌은 독립적으로 히드록시로 단일-치환됨;
- [0281] $\triangleright$ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;
- [0282] $\triangleright$ $-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1 - C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌을 나타냄;
- [0283] $\triangleright$ $-CO-C_{1-4}$ -알킬렌- X^{12} - C_{1-4} -알킬렌-; 여기서 X^{12} 는 독립적으로 산소, 또는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬 또는 C_{3-6} -시클로알킬로 단일-치환됨;

- [0284] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{2-6}-\text{알케닐렌}-$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{2-6}-\text{알케닐렌}-$; 또는
- [0285] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{2-6}-\text{플루오로알킬렌}-$;
- [0286] ● $-\text{L}^2-$ 히드록시; 여기서 $-\text{L}^2-$ 은 하기를 나타냄:
- [0287] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$; 여기서 $\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}$ 은 비치환되거나, C_1 -플루오로알킬로 단일-치환됨;
- [0288] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 여기서 $\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}$ 은 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;
- [0289] $\triangleright$ $-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{C}_{3-6}-\text{시클로알킬렌}-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{CO}-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{C}_{3-6}-\text{시클로알킬렌}-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$;
- [0290] $\triangleright$ $-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{Cy}^2-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-\text{CO}-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-\text{Cy}^2-\text{C}_{0-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 Cy^2 는 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌 기를 나타냄;
- [0291] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{22}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{22} 는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬, 또는 C_{3-6} -시클로알킬로 단일-치환됨; 또는
- [0292] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{23}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{23} 은 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 을 나타내고, 상기 $\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}$ 은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨;
- [0293] ● $-\text{L}^4-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, 여기서 독립적으로 R^{N1} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고; R^{N2} 는 수소; C_{1-4} -알킬; C_{1-3} -플루오로알킬; C_{3-6} -시클로알킬; C_{1-3} -알콕시- C_{2-4} -알킬렌; $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -알킬; $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ -알킬; 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_1$ -플루오로알킬이고;
- [0294] $-\text{L}^4-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0295] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{L}^5-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$ 여기서 R^{N3} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고; R^{N4} 는 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{N53}}\text{R}^{\text{N54}}$ 이고, 여기서 독립적으로 R^{N53} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N54} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고;
- [0296] $-\text{L}^5-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0297] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$;
- [0298] ● $-\text{L}^6-\text{N}(\text{R}^{\text{N61}})-\text{O}-\text{R}^{\text{O61}}$, 여기서 R^{N61} 은 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 이고; R^{O61} 은 수소를 나타내고;
- [0299] $-\text{L}^6-$ 은 독립적으로 나타냄:
- [0300] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬렌}-$;
- [0301] ● $-\text{L}^7-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$, 여기서 R^{N5} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬 (특히 수소) 이고; R^{N6} 은 수소, C_{1-4} -알킬, 또는 C_{3-6} -시클로알킬이고;
- [0302] $-\text{L}^7-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0303] $\triangleright$ $-\text{CO}-$, 또는 $-\text{SO}_2-$;
- [0304] ● $-\text{L}^8-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S71}}$, 여기서 R^{S81} 은 독립적으로 $-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$; C_1 -플루오로알킬; 히드록시; $-\text{NR}^{\text{N81}}\text{R}^{\text{N82}}$ 를 나타내고, 여기서 독립적으로 R^{N81} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N82} 는 수소, C_{1-4} -알킬, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$ 이고;
- [0305] $-\text{L}^8-$ 독립적으로 하기를 나타냄:

- [0306] $\triangleright$ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0307] ● $-L^9-HET^1$, 여기서 HET^1 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐) 을 나타내고,
- [0308] 상기 HET^1 은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C_{1-4} -알킬 (특히 메틸); 할로겐; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸; $-C_{0-2}$ -알킬렌- $Cy^{91}-COOR^{091}$ (여기서, R^{091} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, Cy^{91} 은 C_{3-6} -시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 $-C_{0-2}$ -알킬렌- $COOR^{092}$ (여기서, R^{092} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬임) 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0309] $-L^9-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0310] $\triangleright$ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}$ -알킬렌-, 또는 $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0311] ● $-L^{10}-C_{4-6}$ -헤테로시클릴, 여기서 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 여기서 상기 기에서 상기 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:
- [0312] $\triangleright$ 각각 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 질소와 함께 아미드 기를 형성하거나, 고리 산소가 추가로 인접한 경우, 카르바메이트 기를 형성하거나, 제 2 고리 질소가 추가로 인접한 경우, 우레아 기를 형성함); 및/또는
- [0313] $\triangleright$ 고리 황 고리 원자에서의 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 $-SO_2-$ 기를 형성함); 및/또는
- [0314] $\triangleright$ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 C_{1-4} -알킬;
- [0315] $-L^{10}-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0316] $\triangleright$ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, 또는 $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-;
- [0317] ● $-L^{11}-$ 시아노; 여기서 $-L^{11}-$ 은 $-C_{0-6}$ -알킬렌- 을 나타냄; 또는
- [0318] ● $-L^{13}-C_{1-4}$ -알킬; 여기서 $-L^{13}-$ 은 $-CO-$ 을 나타냄.
- [0319] 25) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 있어서, 기 $-L-R^6$ 가 하기를 나타내는 화합물에 관한 것이다:
- [0320] ● $-L^1-COOH$; 여기서
- [0321] $-L^1-$ 은 하기를 나타냄:
- [0322] $\triangleright$ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0323] $\triangleright$ $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-; 여기서 상기 C_{1-6} -알킬렌은 히드록시로 단일-치환됨;
- [0324] $\triangleright$ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;
- [0325] $\triangleright$ $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- Cy^1-C_{0-4} -알킬렌-; 여기서 Cy^1 은 독립적으로 하나의 고리 산소 원자를 함유하는 C_{3-6} -헤테로시클로알킬렌을 나타냄;

- [0326] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{12}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{12} 는 독립적으로 질소 원자를 나타내고, 이는 비치환되거나, C_{1-4} -알킬로 단일-치환됨;
- [0327] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{2-6}-\text{알케닐렌}-$ 또는 $-\text{SO}_2-\text{C}_{2-6}-\text{알케닐렌}-$; 또는
- [0328] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{2-6}-\text{플루오로알킬렌}-$;
- [0329] ● $-\text{L}^2-$ 히드록시; 여기서 $-\text{L}^2-$ 는 하기를 나타냄:
- [0330] $\triangleright$ $-\text{C}_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 여기서 C_{2-6} -알킬렌은 비치환되거나, 히드록시로 단일-치환됨; 또는
- [0331] $\triangleright$ $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬렌}-\text{X}^{22}-\text{C}_{2-4}-\text{알킬렌}-$; 여기서 X^{22} 는 질소 원자를 나타내고, 이는 독립적으로 비치환되거나, C_{1-4} -알킬 또는 C_{3-6} -시클로알킬로 단일-치환됨;
- [0332] ● $-\text{L}^7-\text{NR}^{\text{N5}, \text{N6}}$, 여기서 R^{N5} 모두는 수소이고; R^{N6} 는 수소, 또는 C_{3-6} -시클로알킬이고;
- [0333] $-\text{L}^7-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0334] $\triangleright$ $-\text{CO}-$, 또는 $-\text{SO}_2-$; 또는
- [0335] ● $-\text{L}^9-\text{HET}^1$, 여기서 HET^1 는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 [특히 피롤릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐]로부터 선택되는 5- 또는 6-원 헤테로아릴을 나타내고,
- [0336] 여기서 상기 HET^1 은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 C_{1-4} -알킬 (특히 메틸); 할로젠; 시아노; 히드록시; 히드록시메틸; $-\text{C}_{0-2}-\text{알킬렌}-\text{Cy}^{91}-\text{COOR}^{091}$ (여기서, R^{091} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, Cy^{91} 은 C_{3-6} -시클로알킬렌 기를 나타냄); 또는 $-\text{C}_{0-2}-\text{알킬렌}-\text{COOR}^{092}$ (여기서, R^{092} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬임)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0337] $-\text{L}^9-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0338] $\triangleright$ $-\text{C}_{0-6}-\text{알킬렌}-$, $-\text{CO}-\text{C}_{0-6}-\text{알킬렌}-$.
- [0339] 26) 또다른 구현예는 구현예 1) 내지 21) 중 어느 하나에 있어서, 기 $-\text{L}-\text{R}^6$ 이 하기:
- [0340] ● $-\text{L}^1-\text{COOH}$; 및
- [0341] 여기서 $-\text{L}^1-$ 은 하기를 나타냄:
- [0342] $\triangleright$ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $^*-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $^*-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$; $^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -시클로프로판-1,1-디일-, $^*-\text{CO}$ -시클로프로판-1,2-일-, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2$ -시클로프로판-1,1-디일-, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2$ -시클로부탄-1,1-디일-, $^*-\text{SO}_2$ -시클로프로판-1,1-디일- CH_2- , $^*-\text{CO}-\text{O}$ -시클로프로판-1,1-디일-, $^*-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$ -시클로프로판-1,1-디일-;

[0343] $\triangleright$ ^{*}-CO-CH₂-(테트라히드로-2H-피란-4,4-디일)-;

[0344] $\triangleright$ $^{*}\text{-CO-CH}_2\text{-N(n-부틸)-CH}_2\text{-}$;

[0345] $\triangleright$ $^*\text{-SO}_2\text{-CH=CH-}$, $^*\text{-CO-C(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$; 또는

[0346] $\triangleright$ ^{*} $-\text{CO}-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$;

[0347] ● $-L^2$ -히드록시; 여기서 $-L^2$ 는 하기를 나타냄:

[0348] $\triangleright$ ^{*} $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$; 또는

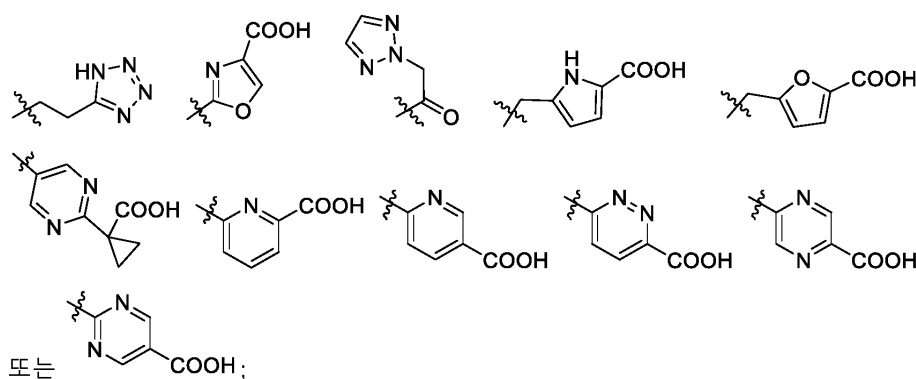
[0349] $\triangleright$ $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $^*-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

[0350] ● $-L^7-NH_2$; 여기서

[0351] $-L^7-$ 은 하기를 나타냄:

[0352] ▷ -SO₂-; 또는

[0353] ● $-L^9-HET^1$, 여기서 $-L^9-HET^1$ 는 하기를 나타냄:



[0355] 를 나타내거나;

[0356] 상기 열거된 기 이외에, 기 $-L-R^6$ 가 하기:

[0357] ● $-L^7-NH-$ 시클로프로필; 여기서

[0358] $-L^7-$ 은 하기를 나타냄:

[0359] $\triangleright$ -CO-;

[0360] 를 나타내는 화합물에 관한 것이며,

[0361] 여기서, 상기 기에서 별표는 분자의 나머지에 연결되는 결합을 나타냄.

[0362] 27) 따라서, 본 발명은 구현예 1)에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 각각의 종속의 요건 하에, 구현예 2) 내지 26) 중 어느 하나의 특징에 의해 추가로 제한된 상기 화합물; 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이하 본원에서 추가로 기재되는 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 어떠한 의심도 피하기 위해, 특히 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 하기 구현예가 이에 따라 가능하고 의도되며, 이와 함께 개별화된 형태로 구체적으로 개시된다.

1, 2+1, 5+1, 5+2+1, 6+1, 6+2+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 9+1, 11+1, 12+1, 12+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+5+1, 12+6+5+2+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+5+1, 12+8+5+2+1, 12+9+1, 12+11+1, 14+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+5+1, 14+12+5+2+1, 14+12+6+1, 14+12+6+2+1, 14+12+6+5+1, 14+12+6+5+2+1, 14+12+8+1, 14+12+8+2+1, 14+12+8+5+1, 14+12+8+5+2+1, 14+12+9+1, 14+12+11+1, 18+1, 18+12+1, 18+12+2+1, 18+12+5+1, 18+12+5+2+1, 18+12+6+1, 18+12+6+2+1, 18+12+6+5+1, 18+12+6+5+2+1, 18+12+8+1, 18+12+8+2+1, 18+12+8+5+1, 18+12+8+5+2+1, 18+12+9+1, 18+12+11+1, 18+14+1, 18+14+12+1, 18+14+12+2+1, 18+14+12+5+1, 18+14+12+5+2+1, 18+14+12+6+1,

[0363]

18+14+12+6+2+1, 18+14+12+6+5+1, 18+14+12+6+5+2+1, 18+14+12+8+1, 18+14+12+8+2+1, 18+14+12+8+5+1, 18+14+12+8+5+2+1, 18+14+12+9+1, 18+14+12+11+1, 19+1, 19+2+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+6+1, 19+6+2+1, 19+6+5+1, 19+6+5+2+1, 19+8+1, 19+8+2+1, 19+8+5+1, 19+8+5+2+1, 19+9+1, 19+11+1, 21+1, 21+2+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+6+1, 21+6+2+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1, 21+8+1, 21+8+2+1, 21+8+5+1, 21+8+5+2+1, 21+9+1, 21+11+1, 21+12+1, 21+12+2+1, 21+12+5+1, 21+12+5+2+1, 21+12+6+1, 21+12+6+2+1, 21+12+6+5+1, 21+12+6+5+2+1, 21+12+8+1, 21+12+8+2+1, 21+12+8+5+1, 21+12+8+5+2+1, 21+12+9+1, 21+12+11+1, 21+14+1, 21+14+12+1, 21+14+12+2+1, 21+14+12+5+1, 21+14+12+5+2+1, 21+14+12+6+1, 21+14+12+6+2+1, 21+14+12+6+5+1, 21+14+12+6+5+2+1, 21+14+12+8+1, 21+14+12+8+2+1, 21+14+12+8+5+1, 21+14+12+8+5+2+1, 21+14+12+9+1, 21+14+12+11+1, 21+18+1, 21+18+12+1, 21+18+12+2+1, 21+18+12+5+1, 21+18+12+5+2+1, 21+18+12+6+1, 21+18+12+6+2+1, 21+18+12+6+5+1, 21+18+12+6+5+2+1, 21+18+12+8+1, 21+18+12+8+2+1, 21+18+12+8+5+1, 21+18+12+8+5+2+1, 21+18+12+9+1, 21+18+12+11+1, 21+18+14+1, 21+18+14+12+1, 21+18+14+12+2+1, 21+18+14+12+5+1, 21+18+14+12+5+2+1, 21+18+14+12+6+1, 21+18+14+12+6+2+1, 21+18+14+12+6+5+1, 21+18+14+12+6+5+2+1, 21+18+14+12+8+1, 21+18+14+12+8+2+1, 21+18+14+12+8+5+1, 21+18+14+12+8+5+2+1, 21+18+14+12+9+1, 21+18+14+12+11+1, 21+19+1, 21+19+2+1, 21+19+5+1, 21+19+5+2+1, 21+19+6+1, 21+19+6+2+1, 21+19+6+5+1, 21+19+6+5+2+1, 21+19+8+1, 21+19+8+2+1, 21+19+8+5+1, 21+19+8+5+2+1, 21+19+9+1, 21+19+11+1, 25+1, 25+2+1, 25+5+1, 25+5+2+1, 25+6+1, 25+6+2+1, 25+6+5+1, 25+6+5+2+1, 25+8+1, 25+8+2+1, 25+8+5+1, 25+8+5+2+1, 25+9+1, 25+11+1, 25+12+1, 25+12+2+1, 25+12+5+1, 25+12+5+2+1, 25+12+6+1, 25+12+6+2+1, 25+12+6+5+1, 25+12+6+5+2+1, 25+12+8+1, 25+12+8+2+1, 25+12+8+5+1, 25+12+8+5+2+1, 25+12+9+1, 25+12+11+1, 25+14+1, 25+14+12+1, 25+14+12+2+1, 25+14+12+5+1, 25+14+12+5+2+1, 25+14+12+6+1, 25+14+12+6+2+1, 25+14+12+6+5+1, 25+14+12+6+5+2+1, 25+14+12+8+1, 25+14+12+8+2+1, 25+14+12+8+5+1, 25+14+12+8+5+2+1, 25+14+12+9+1, 25+14+12+11+1, 25+18+1, 25+18+12+1, 25+18+12+2+1, 25+18+12+5+1, 25+18+12+5+2+1, 25+18+12+6+1, 25+18+12+6+2+1, 25+18+12+6+5+1, 25+18+12+6+5+2+1, 25+18+12+8+1, 25+18+12+8+2+1, 25+18+12+8+5+1, 25+18+12+8+5+2+1, 25+18+12+9+1, 25+18+12+11+1, 25+18+14+1, 25+18+14+12+1, 25+18+14+12+2+1, 25+18+14+12+5+1, 25+18+14+12+5+2+1, 25+18+14+12+6+1, 25+18+14+12+6+2+1, 25+18+14+12+6+5+1, 25+18+14+12+6+5+2+1, 25+18+14+12+8+1, 25+18+14+12+8+2+1, 25+18+14+12+8+5+1, 25+18+14+12+8+5+2+1, 25+18+14+12+9+1, 25+18+14+12+11+1, 25+19+1, 25+19+2+1, 25+19+5+1, 25+19+5+2+1, 25+19+6+1, 25+19+6+2+1, 25+19+6+5+1, 25+19+6+5+2+1, 25+19+8+1, 25+19+8+2+1, 25+19+8+5+1, 25+19+8+5+2+1, 25+19+9+1, 25+19+11+1, 25+21+1, 25+21+2+1, 25+21+5+1, 25+21+5+2+1, 25+21+6+1, 25+21+6+2+1, 25+21+6+5+1, 25+21+6+5+2+1, 25+21+8+1, 25+21+8+2+1, 25+21+8+5+1, 25+21+8+5+2+1, 25+21+9+1, 25+21+11+1, 25+21+12+1, 25+21+12+2+1, 25+21+12+5+1, 25+21+12+5+2+1, 25+21+12+6+1, 25+21+12+6+2+1, 25+21+12+6+5+1, 25+21+12+6+5+2+1, 25+21+12+8+1, 25+21+12+8+2+1, 25+21+12+8+5+1, 25+21+12+8+5+2+1, 25+21+12+9+1, 25+21+12+11+1, 25+21+14+1, 25+21+14+12+1, 25+21+14+12+2+1, 25+21+14+12+5+1, 25+21+14+12+5+2+1, 25+21+14+12+6+1, 25+21+14+12+6+2+1, 25+21+14+12+6+5+1, 25+21+14+12+6+5+2+1, 25+21+14+12+8+1, 25+21+14+12+8+2+1, 25+21+14+12+8+5+1, 25+21+14+12+8+5+2+1, 25+21+14+12+9+1,

[0364]

25+21+14+12+11+1, 25+21+18+1, 25+21+18+12+1, 25+21+18+12+2+1, 25+21+18+12+5+1,
 25+21+18+12+5+2+1, 25+21+18+12+6+1, 25+21+18+12+6+2+1, 25+21+18+12+6+5+1,
 25+21+18+12+6+5+2+1, 25+21+18+12+8+1, 25+21+18+12+8+2+1, 25+21+18+12+8+5+1,
 25+21+18+12+8+5+2+1, 25+21+18+12+9+1, 25+21+18+12+11+1, 25+21+18+14+1, 25+21+18+14+12+1,
 25+21+18+14+12+2+1, 25+21+18+14+12+5+1, 25+21+18+14+12+5+2+1, 25+21+18+14+12+6+1,
 25+21+18+14+12+6+2+1, 25+21+18+14+12+6+5+1, 25+21+18+14+12+6+5+2+1, 25+21+18+14+12+8+1,
 25+21+18+14+12+8+2+1, 25+21+18+14+12+8+5+1, 25+21+18+14+12+8+5+2+1, 25+21+18+14+12+9+1,
 25+21+18+14+12+11+1, 25+21+19+1, 25+21+19+2+1, 25+21+19+5+1, 25+21+19+5+2+1, 25+21+19+6+1,
 25+21+19+6+2+1, 25+21+19+6+5+1, 25+21+19+6+5+2+1, 25+21+19+8+1, 25+21+19+8+2+1,
 25+21+19+8+5+1, 25+21+19+8+5+2+1, 25+21+19+9+1, 25+21+19+11+1, 26+1, 26+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1,
 26+6+1, 26+6+2+1, 26+6+5+1, 26+6+5+2+1, 26+8+1, 26+8+2+1, 26+8+5+1, 26+8+5+2+1, 26+9+1, 26+11+1,
 26+12+1, 26+12+2+1, 26+12+5+1, 26+12+5+2+1, 26+12+6+1, 26+12+6+2+1, 26+12+6+5+1, 26+12+6+5+2+1,
 26+12+8+1, 26+12+8+2+1, 26+12+8+5+1, 26+12+8+5+2+1, 26+12+9+1, 26+12+11+1, 26+14+1, 26+14+12+1,
 26+14+12+2+1, 26+14+12+5+1, 26+14+12+5+2+1, 26+14+12+6+1, 26+14+12+6+2+1, 26+14+12+6+5+1,
 26+14+12+6+5+2+1, 26+14+12+8+1, 26+14+12+8+2+1, 26+14+12+8+5+1, 26+14+12+8+5+2+1,
 26+14+12+9+1, 26+14+12+11+1, 26+18+1, 26+18+12+1, 26+18+12+2+1, 26+18+12+5+1, 26+18+12+5+2+1,
 26+18+12+6+1, 26+18+12+6+2+1, 26+18+12+6+5+1, 26+18+12+6+5+2+1, 26+18+12+8+1, 26+18+12+8+2+1,
 26+18+12+8+5+1, 26+18+12+8+5+2+1, 26+18+12+9+1, 26+18+12+11+1, 26+18+14+1, 26+18+14+12+1,
 26+18+14+12+2+1, 26+18+14+12+5+1, 26+18+14+12+5+2+1, 26+18+14+12+6+1, 26+18+14+12+6+2+1,
 26+18+14+12+6+5+1, 26+18+14+12+6+5+2+1, 26+18+14+12+8+1, 26+18+14+12+8+2+1,
 26+18+14+12+8+5+1, 26+18+14+12+8+5+2+1, 26+18+14+12+9+1, 26+18+14+12+11+1, 26+19+1,
 26+19+2+1, 26+19+5+1, 26+19+5+2+1, 26+19+6+1, 26+19+6+2+1, 26+19+6+5+1, 26+19+6+5+2+1,
 26+19+8+1, 26+19+8+2+1, 26+19+8+5+1, 26+19+8+5+2+1, 26+19+9+1, 26+19+11+1, 26+21+1, 26+21+2+1,
 26+21+5+1, 26+21+5+2+1, 26+21+6+1, 26+21+6+2+1, 26+21+6+5+1, 26+21+6+5+2+1, 26+21+8+1,
 26+21+8+2+1, 26+21+8+5+1, 26+21+8+5+2+1, 26+21+9+1, 26+21+11+1, 26+21+12+1, 26+21+12+2+1,
 26+21+12+5+1, 26+21+12+5+2+1, 26+21+12+6+1, 26+21+12+6+2+1, 26+21+12+6+5+1, 26+21+12+6+5+2+1,
 26+21+12+8+1, 26+21+12+8+2+1, 26+21+12+8+5+1, 26+21+12+8+5+2+1, 26+21+12+9+1, 26+21+12+11+1,
 26+21+14+1, 26+21+14+12+1, 26+21+14+12+2+1, 26+21+14+12+5+1, 26+21+14+12+5+2+1,
 26+21+14+12+6+1, 26+21+14+12+6+2+1, 26+21+14+12+6+5+1, 26+21+14+12+6+5+2+1, 26+21+14+12+8+1,
 26+21+14+12+8+2+1, 26+21+14+12+8+5+1, 26+21+14+12+8+5+2+1, 26+21+14+12+9+1,
 26+21+14+12+11+1, 26+21+18+1, 26+21+18+12+1, 26+21+18+12+2+1, 26+21+18+12+5+1,
 26+21+18+12+5+2+1, 26+21+18+12+6+1, 26+21+18+12+6+2+1, 26+21+18+12+6+5+1,
 26+21+18+12+6+5+2+1, 26+21+18+12+8+1, 26+21+18+12+8+2+1, 26+21+18+12+8+5+1,
 26+21+18+12+8+5+2+1, 26+21+18+12+9+1, 26+21+18+12+11+1, 26+21+18+14+1, 26+21+18+14+12+1,
 26+21+18+14+12+2+1, 26+21+18+14+12+5+1, 26+21+18+14+12+5+2+1, 26+21+18+14+12+6+1,
 26+21+18+14+12+6+2+1, 26+21+18+14+12+6+5+1, 26+21+18+14+12+6+5+2+1, 26+21+18+14+12+8+1,
 26+21+18+14+12+8+2+1, 26+21+18+14+12+8+5+1, 26+21+18+14+12+8+5+2+1, 26+21+18+14+12+9+1,

[0365]

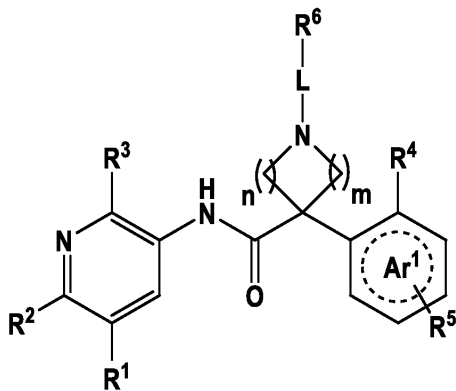
26+21+18+14+12+11+1, 26+21+19+1, 26+21+19+2+1, 26+21+19+5+1, 26+21+19+5+2+1, 26+21+19+6+1,
 26+21+19+6+2+1, 26+21+19+6+5+1, 26+21+19+6+5+2+1, 26+21+19+8+1, 26+21+19+8+2+1,
 26+21+19+8+5+1, 26+21+19+8+5+2+1, 26+21+19+9+1, 26+21+19+11+1.

[0366]

[0367]

상기 목록에서, 숫자는 본원에서 상기 제공되는 이의 넘버링에 따른 구현예를 나타내는 한편, "+" 는 또다른 구현예로부터의 종속을 나타낸다. 상이한 개별화된 구현예는 쉼표로 분리된다. 다른 말로, "26+21+11+1" 은 예를 들어 구현예 1) 에 따른, 구현예 11) 에 따른, 구현예 21) 에 따른 구현예 (26) 을 나타내고, 즉 구현예 "26+21+11+1" 은 추가로 구현예 11), 21), 및 26) 의 구조적 특징 모두에 의해 제한되는, 구현예 1) 에 정의된 화학식 (I) 의 화합물에 해당한다.

[0368] 28) 본 발명의 제 2 양상은 하기 화학식 (II) 의 화합물인 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이며:



화학식 (II)

[0369]

[0370] [식 중, R^1 , R^2 , R^3 , Ar^1 , R^4 , R^5 , m , n , 및 기 $-L-R^6$ 은 구현예 1) 에 정의된 바와 같음];

[0371]

여기서, 구현예 2) 내지 27) 에 개시된 특징은 필요한 부분만 약간 수정하여 또한 구현예 28) 에 따른 화학식 (II) 의 화합물에 또한 적용되는 것으로 의도되고; 특히 하기 구현예가 이에 따라 가능하고 의도되며, 이와 함께 개별화된 형태로 구체적으로 개시된다:

28+2, 28+5+2, 28+5, 28+6+2, 28+6+5+2, 28+6+5, 28+6, 28+8+2, 28+8+5+2, 28+8+5, 28+8, 28+12+2, 28+12+5+2, 28+12+5, 28+12+6+2, 28+12+6+5+2, 28+12+6+5, 28+12+6, 28+12+8+2, 28+12+8+5+2, 28+12+8+5, 28+12+8, 28+12, 28+14+12+2, 28+14+12+5+2, 28+14+12+5, 28+14+12+6+2, 28+14+12+6+5+2, 28+14+12+6+5, 28+14+12+6, 28+14+12+8+2, 28+14+12+8+5+2, 28+14+12+8+5, 28+14+12+8, 28+14+12, 28+14, 28+18+12+2, 28+18+12+5+2, 28+18+12+5, 28+18+12+6+2, 28+18+12+6+5+2, 28+18+12+6+5,

[0372]

28+18+12+6, 28+18+12+8+2, 28+18+12+8+5+2, 28+18+12+8+5, 28+18+12+8, 28+18+12, 28+18+14+12+2,
 28+18+14+12+5+2, 28+18+14+12+5, 28+18+14+12+6+2, 28+18+14+12+6+5+2, 28+18+14+12+6+5,
 28+18+14+12+6, 28+18+14+12+8+2, 28+18+14+12+8+5+2, 28+18+14+12+8+5, 28+18+14+12+8,
 28+18+14+12, 28+18+14, 28+18, 28+21+2, 28+21+5+2, 28+21+5, 28+21+6+2, 28+21+6+5+2, 28+21+6+5,
 28+21+6, 28+21+8+2, 28+21+8+5+2, 28+21+8+5, 28+21+8, 28+21+12+2, 28+21+12+5+2, 28+21+12+5,
 28+21+12+6+2, 28+21+12+6+5+2, 28+21+12+6+5, 28+21+12+6, 28+21+12+8+2, 28+21+12+8+5+2,
 28+21+12+8+5, 28+21+12+8, 28+21+12, 28+21+14+12+2, 28+21+14+12+5+2, 28+21+14+12+5,
 28+21+14+12+6+2, 28+21+14+12+6+5+2, 28+21+14+12+6+5, 28+21+14+12+6, 28+21+14+12+8+2,
 28+21+14+12+8+5+2, 28+21+14+12+8+5, 28+21+14+12+8, 28+21+14+12, 28+21+14, 28+21+18+12+2,
 28+21+18+12+5+2, 28+21+18+12+5, 28+21+18+12+6+2, 28+21+18+12+6+5+2, 28+21+18+12+6+5,
 28+21+18+12+6, 28+21+18+12+8+2, 28+21+18+12+8+5+2, 28+21+18+12+8+5, 28+21+18+12+8,
 28+21+18+12, 28+21+18+14+12+2, 28+21+18+14+12+5+2, 28+21+18+14+12+5, 28+21+18+14+12+6+2,
 28+21+18+14+12+6+5+2, 28+21+18+14+12+6+5, 28+21+18+14+12+6, 28+21+18+14+12+8+2,
 28+21+18+14+12+8+5+2, 28+21+18+14+12+8+5, 28+21+18+14+12+8, 28+21+18+14+12, 28+21+18+14,
 28+21+18, 28+21, 28+22+2, 28+22+5+2, 28+22+5, 28+22+6+2, 28+22+6+5+2, 28+22+6+5, 28+22+6,
 28+22+8+2, 28+22+8+5+2, 28+22+8+5, 28+22+8, 28+22+12+2, 28+22+12+5+2, 28+22+12+5, 28+22+12+6+2,
 28+22+12+6+5+2, 28+22+12+6+5, 28+22+12+6, 28+22+12+8+2, 28+22+12+8+5+2, 28+22+12+8+5,
 28+22+12+8, 28+22+12, 28+22+14+12+2, 28+22+14+12+5+2, 28+22+14+12+5, 28+22+14+12+6+2,
 28+22+14+12+6+5+2, 28+22+14+12+6+5, 28+22+14+12+6, 28+22+14+12+8+2, 28+22+14+12+8+5+2,
 28+22+14+12+8+5, 28+22+14+12+8, 28+22+14+12, 28+22+14, 28+22+18+12+2, 28+22+18+12+5+2,
 28+22+18+12+5, 28+22+18+12+6+2, 28+22+18+12+6+5+2, 28+22+18+12+6+5, 28+22+18+12+6,
 28+22+18+12+8+2, 28+22+18+12+8+5+2, 28+22+18+12+8+5, 28+22+18+12+8, 28+22+18+12,
 28+22+18+14+12+2, 28+22+18+14+12+5+2, 28+22+18+14+12+5, 28+22+18+14+12+6+2,
 28+22+18+14+12+6+5+2, 28+22+18+14+12+6+5, 28+22+18+14+12+6, 28+22+18+14+12+8+2,
 28+22+18+14+12+8+5+2, 28+22+18+14+12+8+5, 28+22+18+14+12+8, 28+22+18+14+12, 28+22+18+14,
 28+22+18, 28+22+21+2, 28+22+21+5+2, 28+22+21+5, 28+22+21+6+2, 28+22+21+6+5+2, 28+22+21+6+5,
 28+22+21+6, 28+22+21+8+2, 28+22+21+8+5+2, 28+22+21+8+5, 28+22+21+8, 28+22+21+12+2,
 28+22+21+12+5+2, 28+22+21+12+5, 28+22+21+12+6+2, 28+22+21+12+6+5+2, 28+22+21+12+6+5,
 28+22+21+12+6, 28+22+21+12+8+2, 28+22+21+12+8+5+2, 28+22+21+12+8+5, 28+22+21+12+8,
 28+22+21+12, 28+22+21+14+12+2, 28+22+21+14+12+5+2, 28+22+21+14+12+5, 28+22+21+14+12+6+2,
 28+22+21+14+12+6+5+2, 28+22+21+14+12+6+5, 28+22+21+14+12+6, 28+22+21+14+12+8+2,
 28+22+21+14+12+8+5+2, 28+22+21+14+12+8+5, 28+22+21+14+12+8, 28+22+21+14+12, 28+22+21+14,
 28+22+21+18+12+2, 28+22+21+18+12+5+2, 28+22+21+18+12+5, 28+22+21+18+12+6+2,
 28+22+21+18+12+6+5+2, 28+22+21+18+12+6+5, 28+22+21+18+12+6, 28+22+21+18+12+8+2,
 28+22+21+18+12+8+5+2, 28+22+21+18+12+8+5, 28+22+21+18+12+8, 28+22+21+18+12,
 28+22+21+18+14+12+2, 28+22+21+18+14+12+5+2, 28+22+21+18+14+12+5, 28+22+21+18+14+12+6+2,
 28+22+21+18+14+12+6+5+2, 28+22+21+18+14+12+6+5, 28+22+21+18+14+12+6, 28+22+21+18+14+12+8+2,

[0373]

28+22+21+18+14+12+8+5+2, 28+22+21+18+14+12+8+5, 28+22+21+18+14+12+8, 28+22+21+18+14+12, 28+22+21+18+14, 28+22+21+18, 28+22+21, 28+22, 28+26+2, 28+26+5+2, 28+26+5, 28+26+6+2, 28+26+6+5+2, 28+26+6+5, 28+26+6, 28+26+8+2, 28+26+8+5+2, 28+26+8+5, 28+26+8, 28+26+12+2, 28+26+12+5+2, 28+26+12+5, 28+26+12+6+2, 28+26+12+6+5+2, 28+26+12+6+5, 28+26+12+6, 28+26+12+8+2, 28+26+12+8+5+2, 28+26+12+8+5, 28+26+12+8, 28+26+12, 28+26+14+12+2, 28+26+14+12+5+2, 28+26+14+12+5, 28+26+14+12+6+2, 28+26+14+12+6+5+2, 28+26+14+12+6+5, 28+26+14+12+6, 28+26+14+12+8+2, 28+26+14+12+8+5+2, 28+26+14+12+8+5, 28+26+14+12+8, 28+26+14+12, 28+26+14, 28+26+18+12+2, 28+26+18+12+5+2, 28+26+18+12+5, 28+26+18+12+6+2, 28+26+18+12+6+5+2, 28+26+18+12+6+5, 28+26+18+12+6, 28+26+18+12+8+2, 28+26+18+12+8+5+2, 28+26+18+12+8+5, 28+26+18+12+8, 28+26+18+12, 28+26+18+14+12+2, 28+26+18+14+12+5+2, 28+26+18+14+12+5, 28+26+18+14+12+6+2, 28+26+18+14+12+6+5+2, 28+26+18+14+12+6+5, 28+26+18+14+12+6, 28+26+18+14+12+8+2, 28+26+18+14+12+8+5+2, 28+26+18+14+12+8+5, 28+26+18+14+12+8, 28+26+18+14+12, 28+26+18+14, 28+26+18, 28+26+21+2, 28+26+21+5+2, 28+26+21+5, 28+26+21+6+2, 28+26+21+6+5+2, 28+26+21+6+5, 28+26+21+6, 28+26+21+8+2, 28+26+21+8+5+2, 28+26+21+8+5, 28+26+21+8, 28+26+21+12+2, 28+26+21+12+5+2, 28+26+21+12+5, 28+26+21+12+6+2, 28+26+21+12+6+5+2, 28+26+21+12+6+5, 28+26+21+12+6, 28+26+21+12+8+2, 28+26+21+12+8+5+2, 28+26+21+12+8+5, 28+26+21+12+8, 28+26+21+12, 28+26+21+14+12+2, 28+26+21+14+12+5+2, 28+26+21+14+12+5, 28+26+21+14+12+6+2, 28+26+21+14+12+6+5+2, 28+26+21+14+12+6+5, 28+26+21+14+12+6, 28+26+21+14+12+8+2, 28+26+21+14+12+8+5+2, 28+26+21+14+12+8+5, 28+26+21+14+12+8, 28+26+21+14+12, 28+26+21+14, 28+26+21+18+12+2, 28+26+21+18+12+5+2, 28+26+21+18+12+5, 28+26+21+18+12+6+2, 28+26+21+18+12+6+5+2, 28+26+21+18+12+6+5, 28+26+21+18+12+6, 28+26+21+18+12+8+2, 28+26+21+18+12+8+5+2, 28+26+21+18+12+8+5, 28+26+21+18+12+8, 28+26+21+18+12, 28+26+21+18+14+12+2, 28+26+21+18+14+12+5+2, 28+26+21+18+14+12+5, 28+26+21+18+14+12+6+2, 28+26+21+18+14+12+6+5+2, 28+26+21+18+14+12+6+5, 28+26+21+18+14+12+6, 28+26+21+18+14+12+8+2, 28+26+21+18+14+12+8+5+2, 28+26+21+18+14+12+8+5, 28+26+21+18+14+12+8, 28+26+21+18+14+12, 28+26+21+18+14, 28+26+21+18, 28+26+21, 28+26.

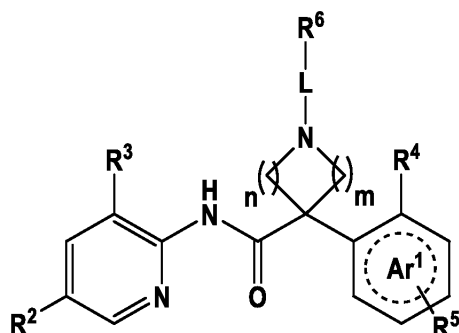
[0374]

[0375]

상기 목록에서, 숫자는 본원에서 상기 제공된 이의 넘버링에 따른 구현예를 나타내는 한편, "+" 는 상기 열거된 바와 같은 제한을 나타낸다.

[0376]

29) 본 발명의 제 3 양상은 하기 화학식 (III) 의 화합물인 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이며:



화학식 (III)

[0377]

[0378]

[식 중, R^2 , R^3 , Ar^1 , R^4 , R^5 , m , n , 및 기 $-L-R^6$ 는 구현예 1) 에서 정의된 바와 같음];

[0379]

여기서, 구현예 2) 내지 27) 에 개시된 특징은 필요한 부분만 약간 수정하여 또한 구현예 29) 에 따른 화학식 (III) 의 화합물에 또한 적용되는 것으로 의도되고; 특히 하기 구현예가 이에 따라 가능하고 의도되며, 이와 함

개별화된 형태로 구체적으로 개시된다:

29+8, 29+11, 29+12+8, 29+12+11, 29+12, 29+15+8, 29+15+11, 29+15+12+8, 29+15+12+11, 29+15+12, 29+15, 29+18+8, 29+18+11, 29+18+12+8, 29+18+12+11, 29+18+12, 29+18+15+8, 29+18+15+11, 29+18+15+12+8, 29+18+15+12+11, 29+18+15+12, 29+18+15, 29+18, 29+21+8, 29+21+11, 29+21+12+8, 29+21+12+11, 29+21+12, 29+21+15+8, 29+21+15+11, 29+21+15+12+8, 29+21+15+12+11, 29+21+15+12, 29+21+15, 29+21+18+8, 29+21+18+11, 29+21+18+12+8, 29+21+18+12+11, 29+21+18+12, 29+21+18+15+8, 29+21+18+15+11, 29+21+18+15+12+8, 29+21+18+15+12+11, 29+21+18+15+12, 29+21+18+15, 29+21+18, 29+21, 29+26+8, 29+26+11, 29+26+12+8, 29+26+12+11, 29+26+12, 29+26+15+8, 29+26+15+11, 29+26+15+12+8, 29+26+15+12+11, 29+26+15+12, 29+26+15, 29+26+18+8, 29+26+18+11, 29+26+18+12+8, 29+26+18+12+11, 29+26+18+12, 29+26+18+15+8, 29+26+18+15+11, 29+26+18+15+12+8, 29+26+18+15+12+11, 29+26+18+15+12, 29+26+18+15, 29+26+18, 29+26+21+8, 29+26+21+11, 29+26+21+12+8, 29+26+21+12+11, 29+26+21+12, 29+26+21+15+8, 29+26+21+15+11, 29+26+21+15+12+8, 29+26+21+15+12+11, 29+26+21+15+12, 29+26+21+15, 29+26+21+18+8, 29+26+21+18+11, 29+26+21+18+12+8, 29+26+21+18+12+11, 29+26+21+18+12, 29+26+21+18+15+8, 29+26+21+18+15+11, 29+26+21+18+15+12+8, 29+26+21+18+15+12+11, 29+26+21+18+15+12, 29+26+21+18+15, 29+26+21+18, 29+26+21, 29+26, 29.

[0380]

[0381]

상기 목록에서, 숫자는 본원에서 상기 제공된 이의 넘버링에 따른 구현예를 나타내는 한편, "+" 는 상기 열거된 바와 같은 제한을 나타낸다.

[0382]

30) 또다른 구현예는 구현예 29) 에 있어서, 하기와 같은 화학식 (III) 의 화합물에 관한 것이다:

[0383]

R^2 는 할로젠 (특히 클로로), 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

[0384]

R^3 은 C_{1-3} -알콕시 (특히 메톡시) 또는 C_{1-3} -플루오로알콕시 (특히 디플루오로메톡시) 이고;

[0385]

Ar^1 은 페닐, 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 헤테로아릴 (특히 피리디닐); (특히, Ar^1 은 페닐 을 나타냄) 을 나타내고, 여기서 상기 기 Ar^1 은 R^4 및 R^5 로 치환되고, 여기서

[0386]

● R^4 는 n-프로필, 이소프로필, 또는 임의로는 고리 산소 원자를 함유하는 C_{3-6} -시클로알킬 (특히 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로-2H-피란-4-일) 이고; [여기서 상기 치환기 R^4 은 분자의 나머지의 부착 지점과 관련하여 오르토-위치에 부착된다는 것이 이해됨] (여기서, R^4 는 특히 이소프로필임),

[0387]

● R^5 는 수소 또는 플루오로 (여기서, R^5 는 특히 수소임) 를 나타내고;

[0388]

m 및 n 은 독립적으로 정수 1 또는 2 (특히 m 및 n 모두는 정수 1 을 나타냄) 를 나타내고;

[0389]

기 $-L-R^6$ 은 하기를 나타냄:

[0390]

● 수소;

[0391]

● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; -O-벤질; -O- C_{1-6} -알킬; C_1 -플루오로알킬; 또는 $-NR^{N11}R^{N12}$ 를 나타내고; 여기서 독립적으로 R^{N11} 은 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고, R^{N12} 는 수소, C_{1-4} -알킬, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬, 또는 -O- R^{O11} 이고, 여기서 R^{O11} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} -알킬, 또는 벤질을 나타내고;

[0392]

$-L^1-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:

[0393]

▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;

- [0394] $\triangleright$ $-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-8}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$, $-CO-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-8}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$, $-SO_2-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-8}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$, $-CO-NH-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-8}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-CO-O-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-8}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$;
- [0395] ● $-L^2-$ 히드록시; 여기서 $-L^2-$ 는 하기를 나타냄:
- [0396] $\triangleright$ $-CO-C_{1-6}-\text{알킬렌}-$ 또는 $-SO_2-C_{1-6}-\text{알킬렌}-$; 여기서 상기 기에서 상기 $C_{1-6}-\text{알킬렌}$ 은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C_1 -플루오로알킬, 또는 $-NR^{N21}R^{N22}$ 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N21} 은 수소 또는 $C_{1-4}-\text{알킬}$ 이고, R^{N22} 는 수소, $C_{1-4}-\text{알킬}$ 또는 $-CO-O-C_{1-4}-\text{알킬}$ 임;
- [0397] $\triangleright$ $-C_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-CO-O-C_{2-6}-\text{알킬렌}-$, $-CO-NH-C_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-SO_2-NH-C_{2-6}-\text{알킬렌}-$, 여기서 상기 기에서 상기 $C_{2-6}-\text{알킬렌}$ 은 독립적으로 비치환되거나, 히드록시, C_1 -플루오로알킬, 또는 $-NR^{N23}R^{N24}$ 로 단일-치환되고, 여기서 독립적으로 R^{N23} 은 수소 또는 $C_{1-4}-\text{알킬}$ 이고, R^{N24} 는 수소, $C_{1-4}-\text{알킬}$ 또는 $-CO-O-C_{1-4}-\text{알킬}$ 임;
- [0398] $\triangleright$ $-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-6}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$, $-CO-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-6}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-SO_2-C_{0-4}-\text{알킬렌}-C_{3-6}-\text{시클로알킬렌}-C_{0-4}-\text{알킬렌}-$;
- [0399] ● $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$, 여기서 R^{N5} 는 수소 또는 $C_{1-4}-\text{알킬}$ (특히 수소) 이고; R^{N6} 은 수소, $C_{1-4}-\text{알킬}$, $-CO-C_{1-4}-\text{알킬}$, $C_{1-3}-\text{플루오로알킬}$, 또는 $C_{3-6}-\text{시클로알킬}$ (특히 수소) 이고;
- [0400] $-L^7-$ 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0401] $\triangleright$ $-CO-$, 또는 $-SO_2-$;
- [0402] ● $-L^9-HET^1$, 여기서 HET^1 은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (특히 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐) 을 나타내고,
- [0403] 상기 HET^1 는 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 또는 이치환되고, 여기서 치환기는 $C_{1-4}-\text{알킬}$ (특히 메틸), 할로젠, 시아노, 히드록시, 히드록시메틸, 및
- [0404] $-C_{0-2}-\text{알킬렌}-Cy^{91}-COOR^{091}$ (여기서 R^{091} 은 수소 또는 $C_{1-4}-\text{알킬}$ 이고, Cy^{91} 은 $C_{3-6}-\text{시클로알킬렌}$ 기를 나타냄); 또는 $-C_{0-2}-\text{알킬렌}-COOR^{092}$ (여기서 R^{092} 는 수소 또는 $C_{1-4}-\text{알킬}$ 임) 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0405] $-L^9-$ 는 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0406] $\triangleright$ $-C_{0-6}-\text{알킬렌}-$, $-CO-C_{0-6}-\text{알킬렌}-$, $-SO_2-C_{0-6}-\text{알킬렌}-$, $-CO-O-C_{1-6}-\text{알킬렌}-$, $-CO-NH-C_{1-6}-\text{알킬렌}-$, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}-\text{알킬렌}-$; 또는
- [0407] ● $-L^{10}-C_{4-6}-\text{헤테로시클릴}$, 여기서 $C_{4-6}-\text{헤테로시클릴}$ 은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 기에서 상기 $C_{4-6}-\text{헤테로시클릴}$ 은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이- 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:
- [0408] $\triangleright$ 각각 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 질소와 함께 아미드 기를 형성하거나, 고리 산소가 추가로 인접한 경우, 카르바메이트 기를 형성하거나, 제 2 고리 질소가 추가로 인접한 경우, 우레아 기를 형성함); 및/또는
- [0409] $\triangleright$ 고리 질소 원자 또는 고리 산소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 2 개의 메틸

치환기 (이에 따라 질소와 함께 $-C(CH_3)_2-N-$ 을 형성하거나, 산소와 함께 $-C(CH_3)_2-O-$ 기를 형성함); 및/또는

- [0410] ▷ 고리 황 고리 원자에서의 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 $-SO_2-$ 기를 형성함); 및/또는
- [0411] ▷ 유리 원자가를 갖는 고리 질소 원자에 부착된 C_{1-4} -알킬, C_{1-3} -알콕시- C_{2-4} -알킬, C_{2-3} -플루오로알킬, 또는 $-CO-C_{1-4}$ -알킬;
- [0412] $-L^{10}$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0413] ▷ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-.
- [0414] 31) 또다른 구현예는 구현예 29) 또는 30) 에 있어서, R^2 가 할로젠 (특히 클로로), 메틸, 또는 메톡시인 화학식 (III) 의 화합물에 관한 것이다.
- [0415] 32) 또다른 구현예는 구현예 29) 또는 31) 에 있어서, R^4 가 이소프로필인 화학식 (III) 의 화합물에 관한 것이다.
- [0416] 33) 또다른 구현예는 구현예 29) 또는 32) 에 있어서, 기 $-L-R^6$ 가 하기를 나타내는 화학식 (III) 의 화합물에 관한 것이다:
- [0417] ● 수소;
- [0418] ● $-L^1-CO-R^{C11}$, 여기서 R^{C11} 은 독립적으로 히드록시; -O-벤질; 또는 -O- C_{1-6} -알킬을 나타내고;
- [0419] $-L^1$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0420] ▷ $-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-;
- [0421] ▷ $-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, $-CO-NH-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-, 또는 $-CO-O-C_{0-4}$ -알킬렌- C_{3-8} -시클로알킬렌- C_{0-4} -알킬렌-;
- [0422] ● $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$, 여기서 R^{N5} 는 수소 또는 C_{1-4} -알킬 (특히 수소) 이고; R^{N6} 은 수소, C_{1-4} -알킬, $-CO-C_{1-4}$ -알킬, C_{1-3} -플루오로알킬, 또는 C_{3-6} -시클로알킬 (특히 수소) 이고;
- [0423] $-L^7$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0424] ▷ $-CO-$, 또는 $-SO_2-$; 또는
- [0425] ● $-L^{10}-C_{4-6}$ -헤테로시클릴, 여기서 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하고; 여기서 상기 기에서 상기 C_{4-6} -헤테로시클릴은 독립적으로 비치환되거나, 단일-, 이- 또는 삼-치환되고, 여기서 치환기는 하기로부터 독립적으로 선택되고:
- [0426] ▷ 각각 고리 질소 원자에 대해 알파 위치에서 고리 탄소 원자에 부착된 1 또는 2 개의 옥소 치환기 (이에 따라 질소와 함께 아미드 기를 형성하거나, 고리 산소가 추가로 인접한 경우, 카르바메이트 기를 형성하거나, 제 2 고리 질소가 추가로 인접한 경우, 우레아 기를 형성함);
- [0427] $-L^{10}$ - 은 독립적으로 하기를 나타냄:
- [0428] ▷ $-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-SO_2-C_{0-6}$ -알킬렌-, $-CO-O-C_{1-6}$ -알킬렌-, $-CO-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-, 또는 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ -알킬렌-.

- [0429] 34) 또다른 구현예는 구현예 1) 에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다:
- [0430] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0431] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0432] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)피롤리딘-3-카르복사미드;
- [0433] 1-(2-아미노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0434] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0435] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0436] 1-시아노-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0437] 1-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0438] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0439] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-히드록시시클로프로필)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0440] 1-(2-아미노프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0441] 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로판산;
- [0442] 1-(2-시아노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0443] (R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0444] (R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드록시프로필)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0445] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0446] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)부탄산;
- [0447] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산;
- [0448] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸부탄산;
- [0449] 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤-2-카르복실산;
- [0450] 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)푸란-2-카르복실산;
- [0451] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(4-히드록시-4-메틸펜틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0452] 5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸펜탄산;
- [0453] 1-(3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로필)시클로프로판-1-카르복실산;

- [0454] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(메틸술폰아미도)에틸)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0455] (S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시-3-(2-히드록시아세트아미도)프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0456] 1-(시아노메틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0457] 1-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0458] 1-(4-시아노부타노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0459] 1-아세틸-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0460] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(3-술파모일프로파노일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0461] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(N-메틸술파모일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0462] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((메틸술포닐)글리실)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0463] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-메틸-N-술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0464] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-옥소펜타노일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0465] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-옥소펜타노일)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0466] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시옥세탄-3-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0467] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시이속사졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-옥소-2,3-디히드로이속사졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드];
- [0468] 1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0469] 1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0470] 1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0471] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-5-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-5-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드];
- [0472] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드];
- [0473] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드];

- [0474] 1-(L-알라닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0475] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메톡시에틸)글리실)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0476] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((2-히드록시에틸)글리실)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드;
- [0477] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((2-히드록시에틸)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0478] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메톡시에틸)글리실)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0479] (R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(2-히드록시프로필)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0480] (S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((S)-(2-히드록시프로필)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0481] (R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(1-히드록시프로판-2-일)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0482] (S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(1-히드록시프로판-2-일)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0483] 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로판산;
- [0484] 3-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판산;
- [0485] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산;
- [0486] 4-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄산;
- [0487] (S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소부탄산;
- [0488] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0489] 1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실산;
- [0490] 1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로부탄-1-카르복실산;
- [0491] (R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-메틸-4-옥소부탄산;
- [0492] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0493] 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)부트-3-엔산;
- [0494] (1S,2R)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산;
- [0495] (1R,2S)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보

닐)시클로프로판-1-카르복실산;

- [0496] 5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-5-옥소펜탄산;
- [0497] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디플루오로-4-옥소부탄산;
- [0498] (S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-2-메틸-4-옥소부탄산;
- [0499] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-히드록시펜타노일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0500] 4-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산;
- [0501] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0502] 1-(N-아세틸-N-히드록시글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0503] 2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아세트산;
- [0504] 2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)아세트산;
- [0505] 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산;
- [0506] 3-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)프로판산;
- [0507] 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)-2,2-디메틸프로판산;
- [0508] 2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)시클로프로필)아세트산;
- [0509] 4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)부탄산;
- [0510] (E)-3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아크릴산;
- [0511] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((3-(히드록시아미노)-3-옥소프로필)술포닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0512] 2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)아세트산;
- [0513] 2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르보닐)옥시)아세트산;
- [0514] (R)-2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)프로판산;
- [0515] 1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)시클로프로판-1-카르복실산;
- [0516] 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)

-2,2-디메틸프로판산;

- [0517] 1-(((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)메틸)시클로프로판-1-카르복실산;
- [0518] ((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)글리신;
- [0519] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0520] N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0521] N-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0522] N-(6-에톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0523] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-메틸술포모일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0524] 1-(N-시클로프로필술포모일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0525] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(술포모일아미노)에틸)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0526] N-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0527] 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-3-메틸부탄산;
- [0528] N1-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-카르복사미드;
- [0529] 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-2,2-디메틸프로판산;
- [0530] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-2,2-디메틸부탄산;
- [0531] N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-디카르복사미드;
- [0532] N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-N1-(2-히드록시에틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-디카르복사미드;
- [0533] 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)니코틴산;
- [0534] 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피콜린산;
- [0535] 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카르복실산;
- [0536] 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리다진-3-카르복실산;
- [0537] 5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실산;
- [0538] 1-(5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실산;
- [0539] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(4-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0540] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카

르복사미드;

- [0541] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0542] N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0543] 1-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0544] 1-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0545] 1-(5-시아노피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0546] 1-(5-시아노피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0547] 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산;
- [0548] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0549] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-메틸피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0550] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-히드록시-옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드];
- [0551] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-히드록시-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아제티딘-3-카르복사미드];
- [0552] 3-(2-시클로헥실페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0553] 3-(2-시클로헥실페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0554] 4-(3-(2-시클로부틸페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0555] 4-(3-(2-시클로헥틸페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0556] 4-(3-(2-시클로헥실페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0557] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0558] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0559] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필-5-메틸페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0560] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0561] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산; 및
- [0562] N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소

에틸)-N-프로필글리신.

- [0563] 35) 구현예 33) 에 열거된 화합물 이외에, 구현예 1) 에 있어서, 화학식 (I) 의 추가 화합물은 하기 화합물로부터 선택된다:
- [0564] 메틸 N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리시네이트;
- [0565] N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리신;
- [0566] 메틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리시네이트;
- [0567] (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리신;
- [0568] N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-에틸글리신;
- [0569] 3-(2-이소프로필페닐)-N-(6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0570] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0571] 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산;
- [0572] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0573] N1-시클로프로필-N3-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1,3-디카르복사미드;
- [0574] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0575] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0576] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0577] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0578] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)아제티딘-3-카르복사미드; 및
- [0579] N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드.
- [0580] 36) 구현예 33) 및 34) 에 열거된 화합물 이외에, 구현예 1) 에 따른 추가의 화학식 (I) 의 화합물은 하기 화합물로부터 선택된다:
- [0581] N-(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0582] N-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0583] N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0584] N-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0585] N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0586] N-(3,5-디메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0587] N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-시클로헥틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드;

- [0588] N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0589] 메틸 4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부타노에이트;
- [0590] 4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산;
- [0591] 4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산;
- [0592] 메틸 4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트;
- [0593] 4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0594] 4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0595] 4-(3-((5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0596] 4-(3-((5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0597] 4-(3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- [0598] 1-(2-(3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로부탄-1-카르복실산;
- [0599] 벤질 3-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로파노에이트;
- [0600] 3-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산;
- [0601] N-(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0602] N-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0603] N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0604] N-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0605] N-(3,5-디메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0606] N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-시클로펜틸페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0607] N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드;
- [0608] N³-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N¹-시클로프로필-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드;
- [0609] N³-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N¹-시클로프로필-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드;
- [0610] 2-메톡시-2-옥소에틸 3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트;

- [0611] 2-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)아세트산;
- [0612] 1-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)시클로프로판-1-카르복실산; 및
- [0613] N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드.
- [0614] 구현예 1) 내지 36) 에 따른 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약제로서, 예를 들어 장관 (특히 경구 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태) 또는 장관외 투여 (예컨대 국부 적용 또는 흡입) 를 위한 약학 조성물의 형태로 사용될 수 있다.
- [0615] 약학 조성물의 제조는 기재된 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 임의로는 다른 치료적으로 가치 있는 물질과 조합하여, 적합한, 무독성, 불활성, 치료적 적합한 고체 또는 액체 담체 물질 및 원하는 경우 유용한 약학적 아조반트와 함께 생약 투여 형태로 만듦으로써, 임의의 당업자에게 친숙할 방식 (예를 들어 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조) 으로 실행될 수 있다.
- [0616] 본 발명은 또한 구현예 1) 내지 36) 에 따른 화학식 (I), (II) 또는 (III) 의 화합물의 약학적 활성량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 언급된 질환 또는 장애의 방지/예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0617] 어떠한 의심도 피하기 위해, 화합물이 특정 질환의 방지/예방 또는 치료에 유용한 것으로 기재되는 경우, 상기 화합물은 또한 상기 질환의 방지/예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서 사용하기에 적합하다. 마찬가지로, 상기 화합물은 또한 이를 필요로 하는 대상체 (포유류, 특히 인간) 에게 상기 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 방지/예방 또는 치료 방법에서 적합하다.
- [0618] 구현예 1) 내지 36) 에 따른 화학식 (I), (II), 및 (III) 의 화합물은 섬유증 (및 섬유증과 관련된 질환 또는 장애), 또는 LPA₁ 수용체 신호에 의해 매개된 다른 장애의 방지 및/또는 치료에 유용하다.
- [0619] 용어 "섬유증" 은 장기에서 증가된 섬유아세포 동원 (recruitment) 및/또는 콜라겐 및/또는 피브로넥틴 및/또는 세포의 비정상적 축적과 연관되는 병상; 예컨대 개별적 장기 또는 조직 예컨대 심장, 신장, 간, 관절, 폐, 늑막 조직, 복막 조직, 피부, 각막, 망막, 근육 및 소화관의 섬유증을 나타낸다.
- [0620] 용어 섬유증은 특히 하기를 포함하는 것으로 정의된다:
- [0621] ● 모든 형태의 폐 섬유증 예컨대 섬유증과 관련된 폐 질환, 예컨대 특발성 폐 섬유증; 전신 염증성 질환에 대해 2차적인 폐 섬유증 예컨대 류마티스 관절염, 경피증, 루프스; 잠복성 섬유성 폐렴; 유육종증에 2차적인 폐 섬유증; 의원성 폐 섬유증 예컨대 방사선 유도된 섬유증; 규폐증; 석면 유도된 폐 섬유증; 및 흉막 섬유증;
- [0622] ● 신장 섬유증; 예컨대 CKD 와 관련된 신장 섬유증, 만성 신장 부전, 세뇨관 간질성 신염, 및/또는 만성 신증 예컨대 (1차) 사구체 신염 및 전신 염증성 질환에 2차적인 사구체 신염 예컨대 루프스 및 경피증, 당뇨병, 국소 분절성 사구체 경화증, IgA 신증, 고혈압, 신장 동종이식 및 알포트 증후군 (Alport syndrome);
- [0623] ● 장 섬유증, 예컨대 경피증에 이차적인 장 섬유증, 및 방사선 유도된 장 섬유증;
- [0624] ● 모든 형태의 간 섬유증, 예컨대 간경변, 알코올 유도된 간 섬유증, 비알코올성 지방간염, 담관 손상, 원발성 담즙성 간경변 (또한 1차성 담즙성 담관염으로 공지됨), 감염 또는 바이러스 유도된 간 섬유증 (예를 들어, 만성 HCV 감염), 및 자가면역 간염;
- [0625] ● 두경부 섬유증, 예컨대 방사선 유도된 두경부 섬유증;
- [0626] ● 각막 흉터, 예컨대 LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis) 의 후유증, 각막 이식 및 섬유주절제술;
- [0627] ● 비대성 흉터 및 켈로이드, 예컨대 화상 유도된 또는 외과적 비대성 흉터 및 켈로이드;
- [0628] ● 및 기타 섬유증 질환, 예를 들어 자궁 내막증, 척수 섬유증, 골수 섬유증, 심장 섬유증, 혈관주위 섬유증; 및 흉터 조직의 형성, 페이로니 질환 (Peyronie's disease), 복부 또는 장 유착, 방광 섬유증, 비강의 섬유증, 및 섬유아세포에 의해 매개된 섬유증.

- [0629] 용어 "섬유증의 방지/예방"은 장기 또는 조직의 섬유증의 위험성, 특히 폐, 간 또는 신장 섬유증의 위험성을 증가시키는 것으로 공지된 하나 이상의 환경적 조건에 노출된 대상체; 또는 장기 또는 조직의 섬유증을 전개시키는 유전적 소인을 갖는 대상체에서의 섬유증의 방지; 및 수술을 비롯한 상해에 따른 상처의 방지 또는 최소화를 포함한다.
- [0630] LPA₁ 수용체 신호에 의해 매개된 기타 장애는 특히 피부 장애, 통증, 악성 및 양성 증식성 질환, 호흡기 질환, 신경계 장애, 심장혈관계 질환, 및 염증성 장애, 비만, 및 인슐린 저항을 포함한다.
- [0631] 용어 "피부과적 장애"는 피부 장애를 나타낸다. 상기 피부 장애는 피부의 증식성 또는 염증성 장애 예컨대 전신 경화증, 아토피성 피부염, 수포성 장애, 콜라겐증, 건선, 경피증, 건선성 병변, 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 두드러기, 주사비, 상처 치유, 흉터, 비대성 흉터, 켈로이드, 가와사키 병 (Kawasaki disease), 쇼그렌-라르소 증후군 (Sjogren-Larsson syndrome); 특히 전신 경화증을 포함한다.
- [0632] 용어 "통증"은 급성 통증, 만성 통증, 및 신경병 통증을 나타낸다. 특정 예는 섬유근육통, 특히 수축성 근육에서 섬유성 흉터 조직의 형성으로부터 기인하는 섬유근육통, 및 암 통증이다.
- [0633] 용어 "악성 및 양성의 증식성 질환"은 특히 암, 및 종양 세포의 증식의 조절, 암종의 침습 및/또는 전이를 나타낸다.
- [0634] 용어 "암"은 모든 종류의 암 예컨대 암종; 선암종; 백혈병; 육종; 림프종; 골수종; 전이성 암; 뇌종양; 신경모세포종; 췌장암; 위장암; 폐암; 유방암; 전립선 암; 자궁 내막암; 피부암; 방광암; 두경부암; 신경내분비 종양; 난소암; 자궁경부암; 구강 종양; 비인두 종양; 흉부암; 및 바이러스 유도된 종양을 나타낸다. 특히 용어는 흉막 중피종, 복막 중피종, 및 뼈 전이, 및 뇌종양 예컨대 뇌 전이, 악성 신경교종, 다형성 교아종, 수모세포종, 수막종; 신경아세포종; 췌장암 예컨대 췌장 선암종/췌장관 선암종; 위장암 예컨대 결장 암종, 결직장 선종, 결직장 선암종, 전이성 결직장암, 가족성 대장 폴립종 (FAP), 위암, 담낭암, 담관암종, 간세포 암종; 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma); 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병; 림프종 예컨대 버킷 림프종 (Burkitt's lymphoma), 호지킨 림프종 (Hodgkin's lymphoma), MALT 림프종, 및 일차성 안구내 B-세포 림프종; 폐암 예컨대 비소세포 폐암; 유방암 예컨대 삼중 음성 유방암종; 횡문근육종; 전립선 암 예컨대 거세-저항성 전립선 암; 식도 편평 암; (경구) 편평 세포 암종; 자궁 내막 암; 갑상선 암종 예컨대 유두 갑상선 암종; 전이성 암; 폐 전이; 흑색종 및 전이성 흑색종을 포함하는 피부암; 방광암 예컨대 비뇨 방광암, 요로상피 세포 암종; 다발성 골수종; 골육종; 두경부암; 및 신장 암종 예컨대 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 전이성 신장 세포 암종, 전이성 신장 투명 세포 암종; 및 신경 내분비 종양; 난소암; 자궁 경부암; 구강 종양; 비인두 종양; 흉부암; 용모막 종양; 유잉 육종 (Ewing's sarcoma); 및 바이러스 유도된 종양을 나타낸다.
- [0635] 용어 "호흡기 질환"은 호흡에 관여하는 장기, 예컨대 코, 인후, 후두, 유스타키오관, 장기, 기관지, 폐, 관련된 근육 (예를 들어, 횡격막 및 늑간근), 및 신경에 영향을 미치는 질환을 나타낸다. 호흡기 질환은 간질성 폐렴, 원인이 무엇이든지 간에 (내인성, 외인성, 또는 둘 모두; 알려지지성 또는 비알려지지성) 기도 수축과 연관된 폐 기체 흐름의 변화에 의해 특징지어지는 폐의 임의의 장애를 나타내는 천식 예컨대 성인 호흡 곤란 증후군 및 알려지지성 (외인성) 천식, 비알려지지성 (내인성) 천식, 급성 중증 천식, 만성 천식, 임상적 천식, 야간 천식, 알레르겐-유도된 천식, 아스피린-감응성 천식, 운동-유도된 천식, 아이소카프닉 과호흡증후군 (isocapnic hyperventilation), 아동 발병 천식, 성인 발병 천식, 기침-변형 천식, 직업 천식, 스테로이드-저항성 천식, 계절성 천식; 비염 예컨대 계절성 알러지성 비염, 연중 알레르기 비염; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 예컨대 만성 기관지염 또는 폐기종; 기도 염증, 유육종증, 낭포성 섬유증, 저산소증, 및 급성 폐 손상 및 급성 호흡 곤란 (예컨대 세균성 폐렴 유도됨, 외상 유도됨, 바이러스성 폐렴 유도됨, 인공호흡기 유도됨, 비폐 패혈증 유도됨, 및 흡인 유도됨)을 포함한다.
- [0636] 용어 "신경계 장애"는 뇌, 척수 또는 말초 신경계의 구조 또는 기능을 바꾸는 병상, 예컨대 제한 없이, 알츠하이머 질환, 뇌부종, 다발성 경화증, 신경병증, 파킨슨 질환, 무딘 또는 외과적 외상으로로부터 야기된 신경계 장애 (예컨대 수술후 인지 기능장애 및 척수 또는 뇌간 손상, 및 두부 손상), 편두통, 및 장애의 신경학적 양상 예컨대 퇴행성 디스크 질환 및 좌골 신경통을 나타낸다.
- [0637] 본원에서 사용된 용어 "심혈관 질환"은 심장 또는 혈관 또는 둘 모두에 영향을 주는 질환, 예컨대 제한 없이 하기를 나타낸다: 부정맥 (심방 또는 심실 또는 둘 모두); 죽상 경화증 및 이의 후유증; 뇌허혈, 뇌졸중, 협심증; 심박 장애; 심근 허혈; 심근 경색증; 심장 또는 혈관 동맥류 예컨대 대동맥류; 망막 허혈; 뇌, 심장 또는 기타 장기 또는 조직의 허혈에 따른 허혈재관류 손상; 재협착; 사지, 장기 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증;

내독성, 수술적 또는 외상성 쇼크; 고혈압, 판막성 심장 질환, 심부전, 비정상적 혈압; 쇼크; 혈관 수축 (편두통과 관련된 것을 포함); 혈관 이상, 혈전증, 단일 장기 또는 조직에 제한된 부전증.

[0638] 용어 "염증성 장애" 는 건선, 류마티스 관절염, 혈관염, 염증성 장 질환, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 질염, 간질성 방광염, 경피증, 습진, 동종 또는 이종 이식 (장기, 골수, 줄기 세포 및 다른 세포 및 조직) 이식 편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 혼합된 결합 조직 질환, 홍반성 루프스, I형 당뇨병, 피부근염, 정맥염, 쇼그렌 증후군, 다발혈관염을 갖는 육아종증 (GPA, 베그너 육아종증 (Wegener's granulomatosis)), 갑상선염 (예를 들어, 하시모토 (Hashimoto) 및 자가면역 갑상선염), 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 만성 재발성 결막염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 축농증, 및 호중구에 의해 매개된 염증을 포함한다.

[0639] LPA₁ 수용체가 역할을 하는 추가 장애는, 특히 전립선 및 방광 장애 예컨대 전립선 비대증, 호산구 및/또는 호염기구 및/또는 수지상 세포 및/또는 호중구 및/또는 단핵구 및/또는 T-세포 동원에 연관된 질환, 심근병증, 심근 리모델링, 혈관 리모델링, 혈관 투과성 장애, 신장 질환, 신장 유두 괴사, 신부전, 종양 성장, 대사성 질환, 가려움증, 안질환, 황반 변성, 내분비 장애, 갑상선 기능 항진증, 골다공증, 당뇨병-관련 질환 (신장병, 망막증) 을 포함한다.

[0640] 본 발명은 또한 본원에 언급된 질환 및 장애의 치료 (특히, 섬유증의 치료) 에서 사용하기 위한 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물에 관한 것이고, 여기서 화학식 (I), (II), 및 (III) 의 화합물은 하나 또는 여러 항섬유증제와 조합하여 (단일 약학 조성물로 또는 별도의 치료로) 사용되는 것이 의도된다. 상기 항섬유증제의 예는 코르티코스테로이드, 면역억제제, B-세포 안타고니스트, 및 유테로글로빈을 포함한다.

[0641] **화학식 (I), (II), 및 (III) 의 화합물의 제조:**

[0642] 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 익히 공지된 문헌 방법에 의해, 이하 주어지는 방법에 의해, 아래의 실험 부분에 주어진 방법에 의해, 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물질 또는 용매에 따라 변화될 수 있으나, 상기 조건은 통상적인 최적화 과정에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다. 일부 경우에서, 하기 반응 도식 및/또는 반응 단계를 수행하는 순서는 반응을 촉진시키거나 원치 않는 반응 생성물을 회피하기 위해 변화될 수 있다. 아래 열거된 반응의 일반적인 순서에서, 일반적인 기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 L 은 화학식 (I) 에 대해 정의된 바와 같다.

[0643] 본원에서 사용된 다른 약어는 명백하게 정의되거나, 실험 부분에서 정의된 바와 같다. 일부 예에서, 일반적인 기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 L 은 이하의 도식에서 예시되는 집합과 부적합할 수 있고, 이에 따라 보호 기 (PG) 의 사용을 필요로 할 것이다. 보호기의 사용은 당업계에 익히 공지되어 있다 (예를 들어 "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994 참조). 이러한 논의의 목적으로, 상기 보호기는 필요하다면 실행됨이 가정될 것이다. 일부 경우에, 최종 생성물은 예를 들어 신규한 최종 생성물을 제공하기 위해 치환기의 조작에 의해 추가로 개질될 수 있다. 이러한 조작은 제한 없이, 당업자에 통상적으로 공지된 환원, 산화, 알킬화, 아실화, 가수분해 및 전이-금속 촉매작용된 가교 반응을 포함할 수 있다. 수득된 화합물은 또한 공지된 방식 그 자체로 염, 특히 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

[0644] 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 아래 주어진 방법에 의해, 실험 부분에 주어진 방법에 의해, 또는 유사한 방법에 의해 생산될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물질 또는 용매에 따라 변화될 수 있으나, 상기 조건은 통상적인 최적화 과정에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

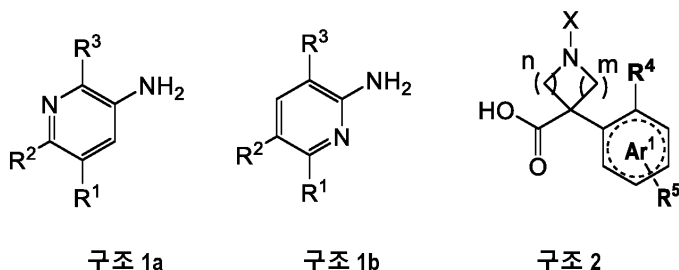
[0645] 본 발명의 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 아래 열거된 반응의 일반적인 순서에 따라 제조될 수 있다. 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물을 야기하는 오로지 몇 가지의 합성 가능성이 기재된다.

[0646] 화학식 (I) 의 화합물은 하나 이상의 카르복실레이트 활성화제 예컨대 SOCl₂, (COCl)₂, POCl₃, EDC, HOBt, HBTU, TBTU, DCC, CDI, T3P 등의 존재 하에 및 염기 예컨대 TEA, DIPEA, NaH, K₂CO₃, 등의 존재 또는 부재 하에, 용매 예컨대 DMF, THF, DCM, EtOAc 등에서 구조 2 의 화합물과 구조 1a 또는 구조 1b 의 화합물을 반응시켜 제조된다 (Montalbetti CA., Falque V. Tetrahedron 2005 (46) 10827-10852; Valeur E., Bradley M. Chem. Soc. Rev. 2009 (389) 606-31). 잔기 R⁴ 는 커플링 단계에서 존재할 수 있거나, 네기시 (Negishi) 조건 하에 알킬기에 의해 Br 을 대체하는 것에 의해 또는 당업자에 공지된 스즈키 (Suzuki) / 수소화 과정을 통해 이후의 단계에서 도입될 수 있다 (Matsushita LH., Negishi E. J. Org. Chem. 1982 (47) 4161-4165; Kerins, F. et al. J.

Org. Chem. 2002 (67) 4968-4971).

[0647]

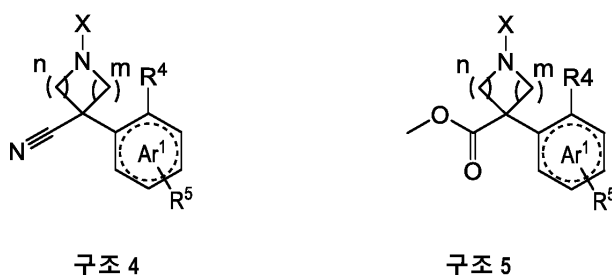
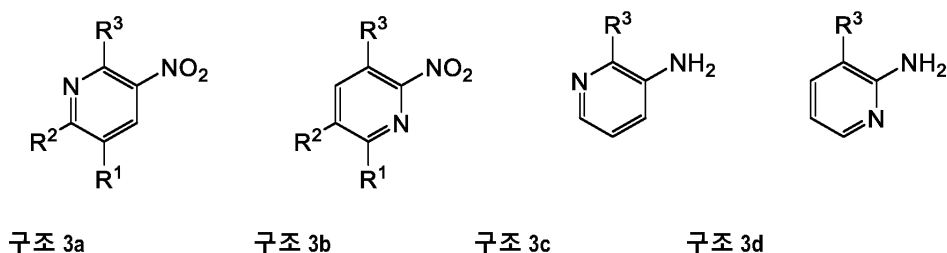
화학식 I 의 화합물에서, 구조 1a 및 구조 1b 와 구조 2 를 커플링하는 것은, 이미 존재하는 측쇄 $L-R^6 = X$ 를 사용하여 또는 N 이 보호기 = X 를 포함하는 구조 2 를 사용하여 수행될 수 있다. 관능기 R^6 은 이후 탈보호 이후, 아민, 아마이드, 술폰아마이드, 카르바메이트, 우레아 또는 술파마이드 연결기 (L) 의 형성에 의해, 예를 들어 당업자에 공지된 임의의 방식으로 도입된다.



[0648]

[0649]

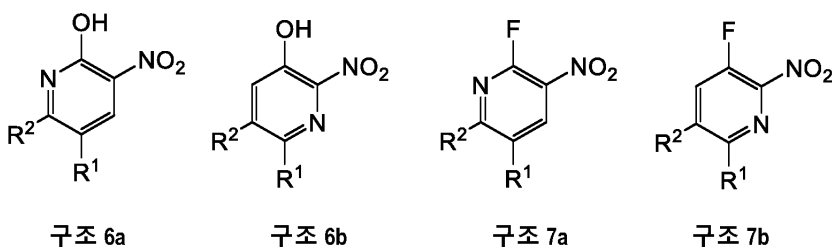
구조 1a 및 구조 1b 의 화합물은 시판되거나, 용매 예컨대 THF, MeOH, EtOH, iPrOH 등 중에서, $H_2/Pd/C$ 또는 $H_2/Pt+V/C$ 또는 Fe 등의 존재 하에, 구조 3a 또는 구조 3b 의 화합물을 환원시키는 것에 의해 제조될 수 있다 (Dolle V. et al. Tetrahedron 1997 (53) 12505-12524; Mφbus K. et al. Top. Catal. 2010 (53),1126-1131; W02012/055995). $R^1 = H$ 및 $R^2 = Cl$ 또는 Br 인 경우, 구조 1a 및 구조 1b 는 또한 당업자에 공지된 방식으로 N-클로로숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드를 사용한 구조 3c 및 구조 3d 의 화합물의 브로화 또는 염소화에 의해 제조될 수 있다.



[0650]

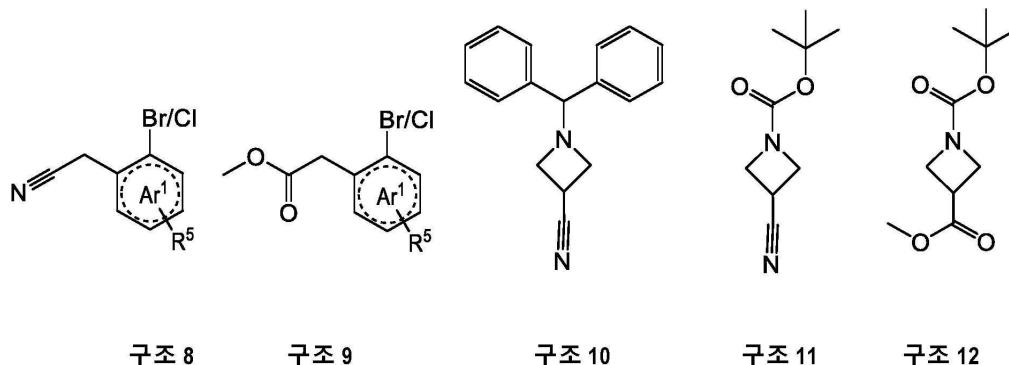
[0651]

구조 2 의 화합물은 25% NaOH 또는 농축된 $H_2SO_4/AcOH$ 또는 농축된 HCl 을 사용하여 상승된 온도에서 용매 예컨대 물, EtOH 등 중에서 구조 4 의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다 (US20120232026; W02005/049605; US20080319188). 구조 2 의 화합물은 또한 용매 예컨대 물, MeOH, EtOH, THF 등 중에서 NaOH, 또는 LiOH 등의 수용액을 사용한 구조 5 의 화합물의 가수분해에 의해 제조될 수 있다.



[0652]

[0653] 구조 3a, 구조 3b, 구조 3c 및 구조 3d 의 화합물은 시판되거나, Na_2SO_4 또는 염기 예컨대 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 등의 존재 하에, 용매 예컨대 DMF, MeCN, 등 중에서 60 °C 이상에서, 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 또는 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산과 구조 6a 또는 구조 6b (여기서, R^1 은 H 또는 F 를 나타내고, R^2 는 H, 할로젠, C_{1-2} -알킬, OMe 또는 OEt 를 나타냄) 를 반응시켜 제조될 수 있다 (Thomson C.S. et al. J.Fluorine.Chem. 2014 (168) 34-39; Sperry J. B. et al. Org.ProcessRes.Dev. 2011 (15) 721-725; WO2012/055995). 구조 3a, 구조 3b, 구조 3c 및 구조 3d 의 화합물은 또한 용매 예컨대 THF, DMF 등 중에서 알코올레이트 예컨대 NaOMe, NaOiPr 과 구조 7a 또는 구조 7b 의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다 (WO2010/023181). 구조 3c 및 구조 3d 의 경우, 니트로 기는 예를 들어 H_2 및 Pd/C 를 사용하여 하기 단계에서 환원된다. 잔기 R^3 은 또한 이후의 단계에서, 아마도 커플링 이후에 도입될 수 있다.



[0654]

[0655] 구조 4 및 구조 5 의 화합물은 시판되거나, 염기 예컨대 NaOH, NaH 등의 존재 하에 및 용매 예컨대 THF 중에서 60 °C 이상에서, 2-(2-할로아릴)아세트니트릴 (구조 8) 또는 메틸 2-(2-할로아릴)아세테이트 (구조 9) 각각을 N-벤질-N,N-비스(2-클로로에틸)아민 또는 N-boc-N,N-비스(2-클로로에틸)아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (n 및/또는 m > 1 의 경우). 구조 4 및 구조 5 의 화합물은 또한 염기 예컨대 K_2CO_3 의 존재 하에 용매 예컨대 DMF 중에서 2-(2-브로모페닐)아세트니트릴과 파라포름알데히드를 반응 이후 DCM 중에서 시판되는 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴메틸)벤질아민에 의한 TFA-촉매작용된 1,3-2극성 고리화 부가에 의해 제조될 수 있다 (Lit: JP2008110971). n = m = 1 의 경우, 구조 4 의 화합물은 염기 예컨대 KHMDS 의 존재 하에 용매 예컨대 THF 중에서 구조 10, 11 또는 12 의 화합물과 1,2-디할로아릴, 예컨대 1-브로모-2-플루오로벤젠을 반응시켜 합성될 수 있다 (WO2012/017359). 대안적으로, 브로모 치환기는 네기시 조건 하에 또는 당업자에 공지된 스즈키-수소화 과정을 통해 이후의 단계에서 R^4 = 알킬로 대체될 수 있다.

[0656]

화학식 (I), (II) 및 (III) 에서 잔기 R^6 에 존재하는 관능기의 성질에 따라, 이러한 관능기는 일시적 보호를 필요로 할 수 있다. 적절한 보호기는 당업자에 공지되어 있고, 예를 들어 알코올을 보호하기 위한 벤질, 아세틸, 또는 트리알킬실릴 기, 디올을 보호하기 위한 케탈, 산을 보호하기 위한 에스테르를 등을 포함한다. 이러한 보호기는 표준 방법론에 따라 사용될 수 있다.

[0657]

화학식 (I), (II) 또는 (III) 의 화합물이 입체 이성질체 예컨대 특히 거울상 이성질체의 형태로 수득된다면, 입체 이성질체는 당업자에 공지된 방법을 사용하여: 예를 들어 부분입체 이성질체적 염의 형성 및 분리에 의해 또는 키랄 정지 상 예컨대 Daicel ChiralPak AD-H (5 μm) 컬럼, Daicel ChiralCel OD-H (5 μm) 컬럼, Daicel ChiralCel OD (10 μm) 컬럼, Daicel ChiralPak IA 또는 IB 또는 IC 또는 ID 또는 IE (5 μm) 컬럼, Daicel ChiralPak AS-H (5 μm) 컬럼 또는 (R,R)-Whelk-01 (5 μm) 컬럼을 통한 HPLC 에 의해 분리될 수 있다. 키랄 HPLC 의 전형적인 조건은 용리액 A (EtOH, 염기 예컨대 TEA 및/또는 디에틸아민 또는 산 예컨대 TFA 의 존재 또는 부재 하에) 및 용리액 B (헵탄) 의 등용매 혼합물이다. 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC: Supercritical Fluid Chromatography) 조건에서, 용리액 A 는 CO_2 이고, 용리액 B 는 이소프로판올이다.

[0658]

실험 부분

[0659]

하기 실시예는 본 발명을 설명하나, 그 범주를 전혀 제한하지 않는다.

[0660]

모든 온도는 °C 로 나타내어진다. 시판되는 출발 물질은 추가 정제 없이 받은대로 사용되었다. 달리 명

시되지 않는 한, 모든 반응은 질소 또는 아르곤 분위기 하에 수행되었다. 화합물은 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (Biotage) 에 의해, prep TLC (Merck 사제의 TLC-플레이트, 실리카 겔 60 F₂₅₄) 에 의해, 또는 분취 HPLC (preparative HPLC) 에 의해 정제되었다. 본 발명에 기재된 화합물은 아래 열거된 조건을 사용하여 ¹H-NMR (400 MHz 또는 500 MHz Bruker; 화학적 이동은 사용된 용매에 대해 ppm 으로 주어짐; 다중도: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, quint = 오중항, hex = 육중항, hept = 칠중항, m = 다중항, br = 브로드, 커플링 상수는 Hz 로 주어짐) 및/또는 LCMS (체류 시간 t_R 은 min 으로 주어지고, 질량 스펙트럼에 대해 얻어진 분자량은 g/mol 로 주어짐) 에 의해 특징분석된다.

- [0661] 산성 조건을 사용한 LCMS
- [0662] **LCMS-1:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. 컬럼: Acquity UPLC CSH C18 1.7 μ m 2.1x50 mm, Waters 사제, 60 °C 에서 Acquity UPLC Column Manager 에서 자동온도조절됨. 용리액: A: H₂O + 0.05% 포름산; B: AcCN + 0.045% FA. 방법: 구배: 2.0 min 에 걸쳐 2% B → 98% B. 흐름: 1.0 mL/min. 검출: UV 214 nm 및 ELSD.
- [0663] **LCMS-2:** 질량 분광분석 검출 (MS: Finnigan single quadrupole) 과 함께 Agilent 1100 시리즈. 컬럼: Zorbax RRHD SB-Aq (1.8 μ m, 3.0 x 50 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.04% TFA [용리액 B]. 구배: 5 min 에 걸쳐 95% B → 5% B (흐름: 4.5 mL/min)
- [0664] 산성 조건을 사용한 분취 HPLC
- [0665] **Prep-HPLC-1:** 컬럼: Waters XBridge C18 (10 μ m, 75 x 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5% 포름산 [용리액 B]. 구배: 5 min 에 걸쳐 95% B → 5% B (흐름: 75 mL/min). 검출: UV/Vis + MS
- [0666] **Prep-HPLC-2:** 컬럼: Waters Zorbax SB-Aq (5 μ m, 75 x 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5% 포름산 [용리액 B]. 구배: 5 min 에 걸쳐 95% B → 5% B (흐름: 75 mL/min). 검출: UV/Vis + MS
- [0667] 염기성 조건을 사용한 분취 HPLC
- [0668] **Prep-HPLC-3:** 컬럼: Waters XBridge C18 (10 μ m, 75 x 30 mm). 조건: MeCN [용리액 A]; 물 + 0.5% NH₄OH [용리액 B]. 구배: 6.5 min 에 걸쳐 90% B → 5% B (흐름: 75 mL/min). 검출: UV/Vis + MS
- [0669] 라세미체는 예를 들어 분취 HPLC (컬럼: ChiralPaK AS-H 30x250 mm, 5 μ m, 초임계 CO₂ 중 20% iPrOH) 에 의해 이의 거울상 이성질체로 분리될 수 있다.
- [0670] 약어 (본원에서 사용됨):
- [0671] Ac 아세틸
- [0672] AcOH 아세트산
- [0673] aq. 수성
- [0674] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸
- [0675] Boc tert-부톡시카르보닐
- [0676] Boc-D-Glu-OtBu Boc-L-글루탐산 1-tert-부틸 에스테르
- [0677] Bn 벤질
- [0678] BSA 소 혈청 알부민
- [0679] Bu tert.-Bu (= 3차 부틸) 에서와 같은 부틸
- [0680] CDI 카르보닐 디이미다졸
- [0681] Cs₂CO₃ 세슘 카르보네이트
- [0682] DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센

[0683]	DCC	디시클로헥실 카르보디이미드
[0684]	DCM	디클로로메탄
[0685]	DIPEA	디이소프로필-에틸아민, 휘니그 염기 (Huenig's base), 에틸-디이소프로필아민
[0686]	DMA	디메틸아세트아미드
[0687]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[0688]	DMF	디메틸포름아미드
[0689]	DMSO	디메틸설폭시드
[0690]	EDC	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드
[0691]	eq.	당량
[0692]	Et	(OEt: 에톡시에서와 같은) 에틸
[0693]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0694]	EtOH	에탄올
[0695]	Ex.	실시예(들)
[0696]	h	시간
[0697]	HATU 스페이트	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포
[0698]	HBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0699]	HCl	염산
[0700]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0701]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0702]	H ₂ SO ₄	황산
[0703]	iPr	이소프로필
[0704]	KHMDS	칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드
[0705]	K ₂ CO ₃	칼륨 카르보네이트
[0706]	LCMS	액체 크로마토그래피 - 질량 분광분석
[0707]	Lit.	문헌
[0708]	LPA	라이소포파티드산
[0709]	LPAR ₁	라이소포스파티드산 수용체 1
[0710]	Me	(OMe: 메톡시에서와 같은) 메틸
[0711]	MeCN	아세토니트릴
[0712]	MeOH	메탄올
[0713]	NaBH ₄	나트륨 보로하이드라이드
[0714]	NaH	나트륨 히드라이드
[0715]	NaOtBu	나트륨 tert-부톡시드
[0716]	Na ₂ SO ₄	나트륨 술파이트

[0717]	NMM	N-메틸모르폴린
[0718]	POCl ₃	포스포릴 클로라이드
[0719]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0720]	Pd(OH) ₂ /C	숯 중 팔라듐 하이드록시드
[0721]	Pd(OAc) ₂	팔라듐 아세테이트
[0722]	prep.	분취
[0723]	r. t.	실온
[0724]	sat.	포화
[0725]	TBME	tert-부틸 메틸 에테르
[0726]	TBTU	2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,2,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0727]	TEA	트리에틸아민
[0728]	TFA	트리플루오로아세트산
[0729]	THF	테트라히드로푸란
[0730]	TLC	박층 크로마토그래피
[0731]	T3P	프로필포스포산 무수물
[0732]	t _R	체류 시간
[0733]	중간체의 제조	
[0734]	중간체 1.A: 2-메톡시-6-메틸피리딘-3-아민	
[0735]	단계 1. 0 °C 에서 무수 THF (10 mL) 중 NaH (오일 중 60% 분산액, 256 mg, 6.39 mmol) 의 교반 현탁액에 메탄올 (256 μl, 6.39 mmol) 을 적가하고, 생성된 용액을 0.5 h 동안 교반한다. 이러한 용액에 무수 THF (5 mL) 중 2-플루오로-6-메틸-3-니트로피리딘 (1.0 g, 6.09 mmol) 의 용액을 적가한다. 완전한 첨가 이후, 용액을 0 °C 에서 0.5 h 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온시킨다. 반응을 주변 온도에서 18 h 동안 교반하고, 물 (30 mL) 로 켄칭하고, 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 염수 (30 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축한다. prep-HPLC (Prep-HPLC-3) 에 의한 정제 이후, 2-메톡시-6-메틸-3-니트로피리딘을 황색 오일로서 수득한다 (539 mg, 53 % 수율).	
[0736]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D ₆) δ: 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).	
[0737]	단계 2. 메탄올 (10 mL) 중 2-메톡시-6-메틸-3-니트로피리딘 (539 mg, 3.21 mmol) 의 탈기된 용액에 Pd(OH)₂/C (255 mg) 이후 암모늄 포르메이트를 첨가한다.	
[0738]	반응 혼합물을 50 °C 에서 20 h 동안 교반한 후, 와트만-필터 (Whatmann-Filter) 를 통해 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 EtOAc (30 mL) 에 용해시키고, 유기 용액을 sat. NaHCO₃ sol. (15 mL) 이후 염수 (15 mL) 로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 2-메톡시-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.A 을 황색 오일로서 생성한다 (199 mg, 45% 수율). LCMS-2: t_R = 0.38 min, [M+1]⁺ 139.13;	
[0739]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO D ₆) δ: 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H).	
[0740]	중간체 1.B: 2-이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-아민	
[0741]	시판되는 2-플루오로-6-메틸-3-니트로피리딘 및 이소프로판올로부터 출발하여 I-1.A 에 대해 기재된 방법론을	

사용하여 이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-아민 **I-1.B** 을 합성한다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6 H).

[0743] 중간체 1.C: 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민

단계 1. MeCN (250 mL) 중 6-메틸-3-니트로피리딘-2-올 (10 g, 61.6 mmol) 및 Na_2SO_4 (21.89 g, 15.4 mmol) 의 현탁액을 60 °C 까지 가열하고, 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산 (8.8 mL, 80 mmol) 을 10 min 에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 또다른 시간 동안 교반한 후, NaOH 3M (250 mL) 로 킨칭하고, 아세토니트릴 을 진공 하에 제거한다. 잔여 수성 성분을 EtOAc (3 x 200 mL) 로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 물 (50 mL) 이후 염수 (100 mL) 로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축한다. 황색 오일 을 컬럼 크로마토그래피 (Biotage, 헵탄:EtOAc 1:0 $\rightarrow$ 1:1) 에 의해 정제하여, 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸-3-니트로피리딘을 황색 오일로서 생성하고, 이는 정치시에 결정화된다 (10.9 g, 85 % 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.82 (t, J = 71.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.37 (s), 2.55 (s, 3 H).

단계 2. 탈기된 메탄올 (100 mL) 중 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸-3-니트로피리딘 (4.65 g, 22.8 mmol) 에 10% 팔라듐/탄소-50% 습식 (350 mg) 을 첨가하고, 반응물을 18 h 동안 대기압에서 수소화시킨다. 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과한다. 패드를 THF (3 x 10 mL) 로 행구고, 유기 용액을 진공 하에 농축시켜, 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 **I-1.C** 을 담황색 오일로서 수득하고, 이는 정치시에 결정화된다 (4.1 g, 92 % 수율). LCMS-2: t_R = 0.75 min, 질량 분광분석 없음;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (t, J = 73.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H).

[0748] 중간체 2 : 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르복실산

단계 1. THF (60 mL) 중 시판되는 1-브로모-2-플루오로벤젠 (5 g, 28.6 mmol) 의 용액에 1-벤즈히드릴아제티딘-3-카르보닐트릴 (10.6 g, 42.9 mmol) 및 KHMDs 95% (10.3 mL, 42.9 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 둔다. 반응 혼합물을 이후 진공 하에 오일로 농축시키고, EtOAc (100 mL) 로 희석하고, 물 (2 x 50 mL) 로 세척한다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 진공 하에 농축시킨다. 미정제 물질을 prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐트릴 을 베이지색 고체로서 수득한다 (7.64 g, 66% 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.47-7.42 (m, 6 H), 7.36-7.31 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.49-3.42 (m, 2 H).

단계 2. 에탄올 (80 mL) 중 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐트릴 (7.2 g, 17.9 mmol) 의 용액에 NaOH 25% (40 mL) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 80 °C 에서 3-4 일 동안 교반하고 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 이후 0 °C 로 냉각시키고, aq. 2M HCl 에 의해 산성화시킨다. 혼합물을 EtOAc (2 x 200 mL) 로 추출하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH 9:1) 에 의해 정제하여, 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르복실산 **I-2** 을 황색 폼 (foam) 으로서 생성한다 (6.37 g, 84% 수율). LCMS-2: t_R = 0.83 min, $[\text{M}+1]^+$ 423.99;

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.43-7.41 (m, 4 H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 2 H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 4 H), 7.21-7.17 (m, 3 H), 4.47 (s, 1 H), 3.88 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.36 (d, J = 7.7 Hz, 2 H).

[0753] 중간체 3: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐 클로라이드

벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르복실산 **I-3** (538 mg, 1.38mmol) 을 DCM (10 mL) 에 용해시킨다.

DMF 3 점적을 첨가한 후, 티오닐 클로라이드 (0.5 mL, 6.9 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 50 °C 에서 1 h 동안 교반한다 (LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 증발시켜, 미정제 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐 클로라이드 **I-3** 를 왁스로서 생성하고 (620 mg), 이는 그 자체로 사용된다.

[0755] **중간체 4: 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산**

[0756] **단계 1.** 60 mL 의 THF 및 90 mL 의 50% 수성 NaOH 용액 중 시판되는 2-브로모페닐아세트니트릴 (10 g, 51 mmol) 및 테트라부틸암모늄 히드로젠 술페이트 (1.77 g, 5.1 mmol) 의 혼합물을 환류 하에 10 min 동안 가열한다. 이후, N-벤질-N,N-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드 (15 g, 56.1 mmol) 를 r.t. 에서 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시킨다. r.t. 로의 냉각 이후 물 (120 mL) 을 사용한 희석 및 EtOAc (2 x 200 mL) 을 사용한 추출이 뒤따른다. 합쳐진 유기 추출물을 염수 (100mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 진공 하에 농축한다. 미정제 화합물을 아세트니트릴 중에서 결정화하여, 1-벤질-4-(2-브로모페닐)피페리딘-4-카르보니트릴 (12.6 g, 69% 수율) 을 백색 결정질 고체로서 생성한다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO D6) δ: 7.75 (dd, *J*₁ = 1.3 Hz, *J*₂ = 7.9 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1 H), 7.48 (td, *J*₁ = 1.3 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 1 H), 7.35-7.32 (m, 5 H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.01-2.98 (m, 1 H), 2.98-2.95 (m, 1 H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2 H), 2.00 (td, *J*₁ = 3.4 Hz, *J*₂ = 12.8 Hz, 2 H).

[0757]

[0758] **단계 2.** 물 (75 mL) 중 1-벤질-4-(2-브로모페닐)피페리딘-4-카르보니트릴 (29.4 g, 82.9 mmol), 아세트산 (75 mL) 및 농축된 황산 (75 mL) 의 혼합물을 4 일 동안 환류 하에 교반한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 물 (50 mL) 및 25% 수용액 HCl (50 mL) 로 희석시키고, 15 min 동안 교반한다. TBME (100 mL) 를 첨가한다. 혼합물을 또다른 15 min 동안 교반하고, 4 °C 에서 밤새 저장한다. 백색 침전물을 여과하고, TBME 로 행구고, 진공 하에 건조시켜, 1-벤질-4-(2-브로모페닐)피페리딘-4-카르복실산 (22.1 g, 71% 수율) 을 백색 분말로서 생성한다. LCMS-2: *t*_R = 0.72 min, [M+1]⁺ 374.17 및 376.18.

[0759]

단계 3. 1-벤질-4-(2-브로모페닐)피페리딘-4-카르복실산 (10 g, 26.7 mmol) 및 이소프로페닐 보론산 피나콜에스테르 (15.1 mL, 80.2 mmol) 를 디옥산 (120 mL) 및 물 (60 mL) 에 용해시킨다. 3칼륨 포스페이트 (29.9 g, 134 mmol) 를 이후 첨가하고, 이후 팔라듐 아세테이트 (300 mg, 1.34 mmol) 및 디(1-아다만틸)-n-부틸포스핀 (969 mg, 2.67 mmol) 를 첨가한다. 탈기된 반응 혼합물을 100°C 에서 밤새 가열한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응물을 EtOAc (200 mL) 로 희석하고, 2N HCl (20 mL) 로 추출한다. 산성 수성 상을 EtOAc (3 x 150 mL) 로 추출한다. 모든 유기 상을 합치고 (650 mL), 염수 (20 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 미정제 화합물을 생성하고, 이는 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제되어, 1-벤질-4-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)피페리딘-4-카르복실산 **I-4** 를 베이지색 고체 (8.4 g, 93 % 수율) 로서 생성한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 12.70 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.33-7.18 (m, 7 H), 7.01 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 7.3 Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 2.43-2.38 (m, 4 H), 2.34-2.31 (m, 2 H), 2.13-2.11 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H).

[0760]

[0761] **단계 4.** MeOH/THF 1:1 (200 mL) 중 1-벤질-4-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)피페리딘-4-카르복실산 (8.4 g, 24.8 mmol) 및 Pd/C 10%-50% 물 (2g) 의 탈기된 혼합물을 4 일 동안 r.t. 에서 수소화시킨다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, Celite 패드에서 여과하고, THF 로 행구고, MgSO₄ 로 건조시키고, 증발하여, 4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산 (5.6 g, 92% 수율) 을 백색 고체로서 생성한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.06 (s br, 1 H), 7.38 (dd, *J*₁ = 1.4 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 7.24-7.16 (m, 1 H), 3.44 (s br, 1 H), 3.27-3.12 (m, 5 H), 2.38 (m, 2 H), 2.20-2.12 (m, 2 H), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H).

[0762]

[0763] **단계 5.** 4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산 (5.65 g, 23.2 mmol) , DIPEA (13.6 mL, 79.7 mmol) 및 Boc₂O (4.8 g, 21.9 mmol) 의 혼합물을 24 h 동안 r.t. 에서 교반한다. 물을 이후 첨가하고, 이후 1N HCl 을 첨가하여, pH 를 1 로 조절한다. 반응 혼합물을 DCM (4 x 200 mL) 로 4 회 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르

복실산 **I-4** (9 g, 정량적) 을 황색 오일로서 생성한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 12.73 (s, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 3.75-3.65 (m, 2 H), 3.32-3.25 (m, 3 H), 2.28-2.20 (m, 2 H), 1.89-1.77 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

[0764]

대안적으로, **I-4** 은 시판되는 4-(2-브로모페닐)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 제조될 수 있다:

[0766]

단계 1. **I-4** 에 대해 단계 3 에서 기재된 방법론에 따라 시판되는 4-(2-브로모페닐)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산으로부터 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)피페리딘-4-카르복실산을 제조한다 (59% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 7.44 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1 H), 7.30-7.22 (m, 2 H), 7.05 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1 H), 5.14 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 3.32-3.15 (m, 2 H), 2.27-2.23 (m, 2 H), 2.06-2.00 (m, 5 H).

[0767]

단계 2. MeOH/THF 1:1 (60 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)피페리딘-4-카르복실산 (986 mg, 2.85 mmol) 및 Pd/C 10%-50% 물 (100 mg) 의 탈기된 혼합물을 1 h 동안 r.t. 에서 수소화한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, Celite 패드에서 여과하고, THF 로 행구고, MgSO₄ 로 건조시키고, 증발시켜, 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산 **I-4** 을 백색 폼으로서 생성한다 (923 mg, 93% 수율).

[0769]

중간체 5: 1-벤질-3-(2-브로모페닐)피롤리딘-3-카르복실산

[0770]

단계 1. DMF (60 mL) 중 시판되는 2-브로모페닐아세트니트릴 (1.32 mL, 9.9 mmol) 의 용액에 파라포름알데히드 (2.17 mL, 14.8 mmol) 및 K₂CO₃ (1.37 g, 9.9 mmol) 을 첨가한다. 반응을 80 °C 에서 하룻밤 동안 교반한다. r.t. 로 냉각한 이후, 물 (100 mL) 을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (150 mL, 50 mL) 로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 화합물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 2-(2-브로모페닐)아크릴로니트릴 (561 mg, 27% 수율) 을 오렌지색 오일로서 생성한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 7.77-7.74 (m, 1 H), 7.53-7.48 (m, 2 H), 7.42 (ddd, J_1 = 2.9 Hz, J_2 = 6.3 Hz, J_3 = 8.0 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H).

[0771]

단계 2. 2-(2-브로모페닐)아크릴로니트릴 (461 mg, 2.22 mmol) 및 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴메틸)벤질아민 (1.18 mL, 4.43 mmol) 을 DCM (10mL) 에 용해시킨다. 이러한 용액에 TFA (208 μ l, 2.66 mmol) 를 얼음-냉각 하에 첨가한다. rt 로 되돌린 이후, 반응을 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 이후 물 (25 mL) 에 붓고, DCM (2x50mL) 으로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 NaHCO₃ 로 세척하고, 이후 염수로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 화합물을 prep HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 1-벤질-3-(2-브로모페닐)피롤리딘-3-카르보니트릴 (495 mg, 65% 수율) 을 황색 오일로서 생성한다. LCMS-2: t_R = 0.74 min, $[M+1]^+$ 341.22 및 343.20.

[0773]

단계 3. 1-벤질-3-(2-브로모페닐)피롤리딘-3-카르보니트릴 (495 mg, 1.45 mmol) 을 **I-4** 에 기재된 가수분해 조건에 적용하여, 1-벤질-3-(2-브로모페닐)피롤리딘-3-카르복실산 **I-5** 을 베이지색 고체로서 생성한다 (293 mg, 56% 수율). LCMS-2: t_R = 0.64 min, $[M+1]^+$ 360.16 및 362.16.

[0774]

중간체 6: 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산

[0775]

단계 1. MeOH (30 mL) 중 **I-2** (5.0 g, 11.8 mmol) 의 용액에 conc. 황산 (10mL) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 75 °C 에서 24 h 동안 교반한 후, 증발시킨다. 잔여물을 EtOAc (100 mL) 에 용해시키고, sat. NaHCO₃ 로

세척한다. 상을 분리하고, 유기 상을 염수 (50 mL) 로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 화합물을 크로마토그래피 (CombiFlash Hept /EtOAc 9:1) 에 의해 정제하여, 메틸 1-벤즈히드릴-3-(2-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르복실레이트를 황색 오일로서 생성한다 (4.12 g, 80% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (dd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1 H), 7.49-7.41 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.26 (m, 5 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.17 (td, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H).

[0776]

단계 2. 메틸 1-벤즈히드릴-3-(2-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르복실레이트 (4.12 g, 9.44 mmol) 를 중간체 3 에 기재된 스즈키 조건에 적용하여 메틸 1-벤즈히드릴-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아제티딘-3-카르복실레이트를 황색 오일로서 생성한다 (3.64 g, 97% 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.40-7.38 (m, 4 H), 7.30-7.23 (m, 7 H), 7.21-7.17 (m, 2 H), 7.12-7.10 (m, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H).

[0778]

단계 3. 메틸 1-벤즈히드릴-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아제티딘-3-카르복실레이트 (3.64 g, 9.16 mmol) 를 I-3 에 기재된 비누화 조건에 적용하여, 1-벤즈히드릴-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아제티딘-3-카르복실산을 페이지색 고체로서 생성한다 (3.35 g, 95% 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 4 H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H), 7.23-7.17 (m, 5 H), 7.11-7.09 (m, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.95 (s, 3 H).

[0780]

단계 4. MeOH (100 mL) 중 1-벤즈히드릴-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아제티딘-3-카르복실산 (3.35 g, 8.74 mmol), 25% HCl 용액 (18 mL) 및 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20% (1.6 g) 의 혼합물을 탈기시키고, 이후 18 h 동안 1 bar 에서 수소화한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 아르곤으로 탈기시키고, Celite 에서 여과하고, 이를 MeOH 로 행궤다. 휘발물을 증발시키고, 잔여물을 MeCN 중에서 결정화하여, 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복실산의 히드로클로라이드를 백색 고체로서 생성한다 (1.17 g, 61% 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 13.55 (s br, 1 H), 9.40 (s br, 1 H), 9.15 (s br, 1 H), 7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.57-4.54 (m, 2 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

[0782]

단계 5. DCM (25 mL) 중 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복실산 히드로클로라이드 (1.17 g, 4.57 mmol) 의 현탁액에 DIPEA (5.9 mL, 34.4 mmol) 이후 Boc_2O (1.1 g, 5.02 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반한다. 1N HCl 을 첨가하여, pH 를 1 로 조절하고, 반응 혼합물을 DCM 으로 추출한다 (4 회). 합쳐진 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 크로마토그래피 (CombiFlash Hept/EtOAc 1.5:1) 에 의해 정제하여, 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산 **I-6** 을 백색 고체로서 생성한다 (0.85 g, 58% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

[0784]

중간체 7: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모-6-메틸페닐)아제티딘-3-카르복실산

중간체 **I-7** 을 **I-2** 에 대해 기재된 방법에 따라 3-브로모-2-플루오로톨루엔으로부터 제조한다. 니트릴 기의 상응하는 카르복실산으로의 더 깨끗한 가수분해를 위해, **I-4** 에 기재된 아미드의 산성 가수분해가 뒤따르는 중간체 아미드를 형성하기 위한 제 1 염기성 조건 (KOH) 를 사용하는 2 개의 단계 순서가 미리형성된다. LCMS-2: $t_R = 0.84$ min, $[\text{M}+1]^+$ 435.86.

[0787]

중간체 8: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모-5-메틸페닐)아제티딘-3-카르복실산

[0788] I-2 에 기재된 방법에 따라 4-브로모-3-플루오로톨루엔으로부터 중간체 I-8 을 제조한다. LCMS-2: $t_R = 0.85 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 435.75.

[0789] **중간체 9: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모-4-메틸페닐)아제티딘-3-카르복실산**

[0790] I-2 에 기재된 방법에 따라 3-브로모-4-플루오로톨루엔으로부터 중간체 I-9 을 제조한다. 니트릴 기의 상응하는 카르복실산으로의 더 깨끗한 가수분해를 위해, I-4 에 기재된 아미드의 산성 가수분해가 뒤따르는 중간체 아미드를 형성하기 위한 제 1 염기성 조건 (KOH) 을 사용하는 2 개의 단계 순서가 미리형성된다. LCMS-2: $t_R = 0.86 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 435.93.

[0791] **중간체 10: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모-6-플루오로페닐)아제티딘-3-카르복실산**

[0792] I-2 에 기재된 방법에 따라 1-브로모-2,3-디플루오로-벤젠으로부터 중간체 I-10 을 제조한다. LCMS-2: $t_R = 0.83 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 440.24.

[0793] **중간체 11: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모-5-플루오로페닐)아제티딘-3-카르복실산**

[0794] I-2 에 기재된 방법에 따라 1-브로모-2,4-디플루오로-벤젠으로부터 중간체 I-11 을 제조한다. LCMS-2: $t_R = 0.83 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 440.21.

[0795] **중간체 12: 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모-5-메톡시페닐)아제티딘-3-카르복실산**

[0796] I-2 에 기재된 방법에 따라 4-브로모-3-플루오로아니솔로부터 중간체 I-12 을 제조한다. LCMS-2: $t_R = 0.84 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 451.97.

[0797] **중간체 13: 3-(카르복시메틸)옥세탄-3-카르복실산**

[0798] US20080207573 에 기재된 방법에 따라 시판되는 에틸-2-(3-시아노옥세탄-2-일)아세테이트로부터 표제 화합물 I-13 을 제조한다.

[0799] **중간체 14: 3-(2-(벤질옥시)-2-옥소에톡시)프로판산**

[0800] DMF (60 mL) 중 벤질-글리콜레이트 (1.0 g, 6.02 mmol) 의 용액에 NaH (오일 중 60 % 분산액, 433 mg, 10.8 mmol) 의 현탁액을 첨가한다. 1 h 이후 DMF (2 mL) 중 2-(3-브롬-프로폭시)-테트라히드로-2H-피란 (1.07 g, 4.81 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 h 동안 80 °C 에서 교반한다. 물 (23 mL) 을 이후 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (100 mL) 로 추출한다. 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 황색 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 벤질 2-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)아세테이트 (192 mg) 를 황색 오일로서 생성한다. 다음으로, MeOH (10 mL) 중 벤질 2-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)아세테이트 (138 mg, 0.46 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (8.8 mg, 0.05 mmol) 의 용액을 2 h 동안 r.t. 에서 교반한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응을 Et₂O (60 mL) 로 희석하고, NaHCO₃ (10 mL) 로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 미정제 벤질 2-(3-히드록시프로폭시)아세테이트를 생성하고, 이는 MeCN (5 mL) 중 에 용해된다. 순차적으로 NaH₂PO₄ (0.1mol/L, 0.5 mL) 의 완충 용액, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼 (TEMPO, 7.3 mg, 0.05 mmol), 나트륨 클로라이드의 수용액 (80 g/L, 1.1 mL) 및 나트륨 하이포클로라이트 (50 μl) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 50 °C 에서 교반한다. 혼합물을 이후 포화 나트륨 술파이트 (2 mL) 로 캔칭하고, 휘발물을 증발시킨다. 잔여물을 3 mL 의 DMF/MeCN (1:1) 에 용해시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 I-14 을 베이지색 왁스 (11 mg) 로서 생성한다. LCMS-2: $t_R = 0.76 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 239.18;

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 7.38 (m), 7.42-7.30 (m, 5 H), 5.20 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2 H).

[0801]
[0802] **중간체 15: 3-(메톡시카르보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산**

[0803] [J.Med.Chem. 2012, 55(7), 3414-3424 (Stepan, A. F. et al.)] 에 기재된 방법에 따라 시판되는 디메틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디카르복실레이트로부터 표제 화합물 **I-15** 을 제조한다.

[0804] **중간체 16: 3-(메틸술폰아미도)-3-옥소프로판산**

[X. Wang et al.Tetrahedron 2011, 67, 6294-6299] 에 기재된 방법에 따라 시판되는 메틸프로피올레이트 및 메탄술폰닐아자이드로부터 표제 화합물 **I-16** 을 제조한다.

[0806] **중간체 17: 4-에톡시-3,3-디플루오로-4-옥소부탄산**

[0807] 이소프로필아세테이트 (2 mL) 중 2,2-디플루오로숙신산 (100 mg, 0.649 mmol) 의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (108 μ l, 0.78 mmol) 를 첨가한다. 용액을 1 h 동안 50 °C 에서 교반하여, 2,2-디플루오로숙신산 무수물을 수득하고, 이는 에탄올 (200 μ l) 로 시작하여, 미정제 3,3-디플루오로-4-메톡시-4-옥소부탄산 **I-17** (160 mg) 을 황색 오일로서 수득한다.

[0808] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 13.20 (s br, 1 H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.36 (t, J_{HF} = 14.9 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0809] **중간체 18: (S)-(+)-시트라말산**

[0810] [M. Gill et al., Aust. J. Chem. 2000, 53, 245-256] 에 기재된 방법에 따라 시판되는 (R)-(+)-4-메틸-4-(트리클로로메틸)-2-옥세타논으로부터 중간체 **I-18** 을 제조한다.

[0811] **실시예**

[0812] **실시예 1: 3-(2-이소프로필페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드**

[0813] **단계 1.** THF (10 mL) 중 2-메톡시-6-메틸피리딘-3-아민 **I-1.A** (191 mg, 1.38 mmol) 의 용액에 NaH (오일 중 60 % 분산액, 120 mg, 2.76 mmol) 의 현탁액을 첨가한다. 30 min 동안 혼합물을 교반한 이후, THF (10 mL) 중 벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐 클로라이드 **I-3** (608 mg, 1.38 mmol) 의 현탁액을 적가하고, 교반을 2 h 동안 지속한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 DCM (50 mL) 로 희석하고, 물 (20 mL) 로 세척한다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 화합물을 MeCN 중에서 결정화하여, 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드를 황백색 고체로서 생성한다 (278 mg, 37% 수율).

[0814] ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 11.10 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.62-7.57 (m, 5 H), 7.40-7.34 (m, 5 H), 7.28-7.18 (m, 4 H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 4.01 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.52 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H).

[0815] **단계 2.** **I-6** - 단계 3 에 기재된 방법론에 따라 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드로부터 1-벤즈히드릴-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아제티딘-3-카르복사미드를 제조한다 (216 mg, 84% 수율).

[0816] ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 11.24 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 4 H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 4 H), 7.26-7.15 (m, 5 H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.87 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.33 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H).

[0817] **단계 3.** MeOH (25 mL) 중 1-벤즈히드릴-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 (216 mg, 0.43 mmol), 25% HCl 용액 (4.5 mL) 및 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20% wt. % (300 mg) 의 혼합물을 탈기시키고, 이후 18 h 동안 1 bar 에서 수소화한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 아르곤으로 탈기시키고, Celite 패드에서 여과하고, 이를 MeOH (10 mL) 로 행군다. 휘발물을 증발시키고, 잔여물을 EtOAc (60 mL) 에 용해시킨다. 유기 용액을 NaOH 5N aq. (30 mL) 의 용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 물질을 prep-TLC (용리액: DCM/MeOH: 9/1) 에 의해 정제하여, 3-(2-이소프로필페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 1** 를 백색 고체

로서 생성한다 (32 mg, 22% 수율). LCMS-1: $t_R = 0.68$ min, $[M+1]^+$ 340.43;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.46-7.35 (m, 4 H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.49 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

실시예 2: N-(2-이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-아민 **I-1.B** (1.8 g) 및 벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐 클로라이드 **I-3** (4.36 g) 로부터 N-(2-이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드를 제조한다 (1.29 g, 백색 고체). LCMS-1: $t_R = 0.80$ min, $[M+1]^+$ 368.34;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.49-7.47 (m, 2 H), 7.43-7.40 (m, 2 H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.18-5.11 (m, 1 H), 4.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.37-2.44 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 7 H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H).

실시예 3: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 **I-1.C** (229 mg) 및 벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보닐 클로라이드 **I-3** (608 mg) 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드를 제조한다 (110 mg, 황색 오일). LCMS-1: $t_R = 0.71$ min, $[M+1]^+$ 376.22;

^1H NMR (500 MHz, DMSO D_6) δ : 9.90 (s, 1 H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.63 (t, $J = 72.6$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1 H), 7.28 (td, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1 H), 7.19 (m, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

실시예 4: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드 및 실시예 4.1: tert-부틸 4-((2-히드록시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르복실레이트

단계 1. 피리딘 (20 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복실산 **I-4** (2 g, 5.76 mmol) 및 DMF (1 mL) 의 용액에 $POCl_3$ (0.79 mL, 8.63 mmol) 을 35 min 에 걸쳐 적가한다 (이의 아실 클로라이드로의 완전한 전환은 MeOH 켄치와 함께 LCMS 에 의해 모니터링됨). 다음으로, 반응 혼합물을 증발하여, 휘발물을 제거한다. 미정제 물질을 피리딘 (20 mL) 에 현탁시키고, 피리딘 (10 mL) 중 3-아미노-6-메틸피리딘-2-올 (14.4 mmol, 1.79 g) 의 용액에 적가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 2 h 동안 교반한 후, 증발시킨다. 잔여물을 EtOAc (50 mL) 에 용해시키고, 물 (20 mL) 이후 sat. $NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 및 염수 (50 mL) 로 세척한다. 유기 상을 이후 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 생성물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, tert-부틸 4-((2-히드록시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (850 mg, 33% 수율) 를 황색 오일로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 1.24$ min, $[M+1]^+$ 454.07;

^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 11.88 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.29 (td, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1 H), 5.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.49 (s br, 4 H), 3.11-3.04 (m, 1 H), 2.28-2.24 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.99-1.95 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).

단계 2. DMF (20 mL) 중 4-((2-히드록시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (850 mg, 1.87 mmol) 의 용액에 CS_2CO_3 (916 mg, 2.81 mmol) 이후 나트륨 클로로디플루오로아세테이

트 (429 mg, 2.81 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 60℃ 에서 18 h 동안 교반한다. 다음으로, 혼합물을 EtOAc (50 mL) 로 희석하고, sat. NaHCO₃ 용액 (25 mL) 이후 염수 (25 mL) 로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, tert-부틸 4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 베이지색 분말로서 (709 mg) **실시예 4-1** 생성하고, 이는 약 15% 의 위치이성질체를 함유한다. LCMS-1 : t_R = 1.48 min, [M+1]⁺ 504.17.

¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 8.23 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 72.6 Hz, 1 H), 7.50-7.48 (m, 1 H), 7.41 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.67-3.60 (m, 2 H), 3.53-3.42 (m, 2 H), 3.28-3.20 (m, 1 H), 2.41-2.37 (m, 5 H), 1.98-1.90 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

[0829]

[0830]

단계 3. DCM (20 mL) 중 4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (709 mg, 1.41mmol) 의 용액에 TFA (1.1 mL, 14.1mmol) 를 10 °C 에서 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 2 h 동안 교반하고 (LCMS 에 의해 모니터링함), 이후 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드 **실시예 4** (416 mg, 73% 수율) 를 백색 고체로서 생성한다. LCMS-1 : t_R = 0.74 min, [M+1]⁺ 404.06.

¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.53-7.51 (m, 1 H), 7.50 (t, J = 72.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1 H), 7.33-7.25 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.26-3.17 (m, 1 H), 3.01-2.96 (m, 2 H), 2.75-2.71 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.34-2.27 (m, 2 H), 1.95-1.89 (m, 2 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

[0831]

[0832]

실시예 5: N-(6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0833]

단계 1. EtOAc (1 mL) 중 **I-6** (40 mg, 0.125 mmol), 시판되는 6-클로로-2-메톡시피리딘-3-아민 (25 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘 (70 μl, 0.07 mmol) 의 용액에 EtOAc 중 T3P 50% sol. (300 μl, 0.5 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 65 °C 에서 밤새 교반한다. 물 (5 mL) 을 이후 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, tert-부틸 3-((6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트를 황색 오일로서 생성한다 (54 mg, 62% 수율). LCMS-2: t_R = 1.22 min, [M+1]⁺ 460.37.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.48-7.41 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.80-4.54 (m, 2 H), 4.52-4.28 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.43 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

[0834]

[0835]

단계 2. tert-부틸 3-((6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트를 **실시예 4** 에 기재된 Boc 탈보호 조건에 적용하여, **실시예 5** 를 무색 오일로서 생성한다 (30 mg, 75% 수율). LCMS-1: t_R = 0.72 min, [M+1]⁺ 360.30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.41-7.36 (m, 2 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.27 (s br, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 2.51-2.41 (m, 1 H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[0836]

[0837]

실시예 6: N-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 및 실시예 6-1: tert-부틸 3-((2,6-디메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트

- [0838] 실시예 5 에 기재된 방법론에 따라 시판되는 3-아미노-2,6-디메톡시피리딘 히드로클로라이드 (35 mg) 및 I-6 (46 mg) 로부터 N-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 실시예 6 및 tert-부틸 3-((2,6-디메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트 실시예 6-1 을 제조한다.
- [0839] 실시예 6 (65 mg, 황색 왁스). LCMS-1: $t_R = 0.70$ min, $[M+1]^+$ 356.02.
- [0840] 실시예 6-1 (72 mg, 백색 고체). LCMS-1: $t_R = 1.44$ min, $[M+1]^+$ 456.24.
- [0841] 실시예 7: N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드
- [0842] 실시예 5 에 기재된 방법론에 따라 시판되는 2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아민 히드로클로라이드 (32 mg) 및 I-6 (40 mg) 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 실시예 7 을 제조한다 (31 mg, 백색 고체). LCMS-1: $t_R = 0.68$ min, $[M+1]^+$ 362.33;
- ^1H NMR (500 MHz, DMSO D6) δ : 8.63 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J = 72.2$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.48-7.40 (m, 2 H), 7.39-7.29 (m, 2 H), 4.74-4.61 (m, 2 H), 4.48-4.42 (m, 2 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).
- [0843]
- [0844] 실시예 8: N-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드
- [0845] 실시예 4 에 기재된 방법론에 따라 시판되는 3-아미노-5-플루오로피리딘-2-올 (89 mg) 및 I-6 (86 mg) 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 8 을 제조한다 (13.5 mg, 무색 오일). LCMS-1: $t_R = 0.72$ min, $[M+1]^+$ 380.13.
- [0846] 실시예 9: N-(6-에톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드
- [0847] 실시예 4 에 기재된 방법론에 따라 $POCl_3$ 를 사용하여 시판되는 6-에톡시-2-메톡시피리딘-3-아민 (77 mg) 및 I-6 (70 mg) 로부터 N-(6-에톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 9 를 제조한다 (88 mg, 황색 오일). LCMS-1: $t_R = 0.76$ min, $[M+1]^+$ 470.10.
- [0848] 실시예 10: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)피롤리딘-3-카르복사미드
- [0849] 단계 1. 실시예 1, 단계 1 에 기재된 방법론에 따라 1-벤질-3-(2-브로모페닐)피롤리딘-3-카르복실산 I-5 (273 mg, 0.76 mmol) 을 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 히드로클로라이드 I-1.C (319, 1.52 mmol) 에 커플링하여, 1-벤질-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-3-카르복사미드 (317 mg, 81% 수율) 를 담황색 오일로서 생성한다. LCMS-2: $t_R = 0.89$ min, $[M+1]^+$ 516.17 및 518.16.
- [0850] 단계 2. I-4 - 단계 3 에 기재된 방법론에 따라, 1-벤질-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-3-카르복사미드 (307 mg, 0.60 mmol) 을 이소프로페닐 보론산 피나콜에스테르 (0.56 mL, 2.97 mmol) 와 반응시켜, 벤질-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)피롤리딘-3-카르복사미드를 무색 오일로서 생성한다 (228 mg, 80% 수율). LCMS-2: $t_R = 0.94$ min, $[M+1]^+$ 478.30.
- [0851] 단계 3. 10 mL 의 메탄올/THF 1:1 중 1-벤질-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(프로프-1-엔-2-일)페닐)피롤리딘-3-카르복사미드 (228 mg, 0.48 mmol) 의 용액에 Pd/C 10% (100 mg, 0.03 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 1 bar 에서 수소화하고, 2 h 동안 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합물을 Celite 상에서 여과하고, 증발시켜 건조하여, 표제 화합물 실시예 10 (138 mg, 74% 수율) 을 무색 오일로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.83$ min, $[M+1]^+$ 390.29.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45-7.37 (m, 2 H), 7.29 (m, $J = 76.8$ Hz, 1 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.81-3.68 (m, 1 H), 3.47-3.25 (m, 2 H), 3.15-2.94 (m, 2 H), 2.90-2.75 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.31-2.18 (m, 1 H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H).

[0852]

[0853]

실시예 11-1: 1-(2-아미노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0854]

단계 1. DCM (5 mL) 중 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 3** (200 mg, 0.53 mmol) 및 TEA (222 μL , 1.60 mmol) 의 용액에 N-Boc-브로모에틸아민 (239 mg, 1.07 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한다. N-Boc-브로모에틸아민 (239 mg, 1.07 mmol) 의 또다른 분획을 이후 첨가하고, 교반을 24 h 동안 지속한다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL) 로 희석하고, 물 (15 mL) 이후 염수 (10 mL) 로 세척한다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여 물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, tert-부틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)카르바메이트 (180 mg, 0.35 mmol, 66% 수율) 를 생성한다. LCMS-2: $t_R = 0.99$ min, $[\text{M}+1]^+$ 519.19.

[0855]

단계 2. tert-부틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)카르바메이트를 DCM (10 mL) 에 용해시키고, TFA (250 μL , 3.27 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, sat. NaHCO_3 (5 mL) 로 켄칭한다. 유기 상을 합치고, 수성 상을 DCM (2 x 10 mL) 으로 추출한다. 합쳐진 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, 1-(2-아미노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 11-1** (90 mg, 62% 수율) 을 왁스로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.64$ min, $[\text{M}+1]^+$ 419.4.

[0856]

표 1: 실시예 11-2 내지 11-11

[0857]

실시예 3 또는 **실시예 4** 및 다양한 할로알칸으로부터 출발하여 **실시예 11-1** 에 기재된 방법론을 사용하여 친핵체 치환에 의해 실시예 11-2 내지 11-11 합성한다. 단계 1 에서 TEA 이외의 다른 염기 예컨대 NaOAc 또는 Cs_2CO_3 가 사용될 수 있다. 단계 1 에서, DCM 은 DMF, MeCN 또는 MeOH 로 대체될 수 있다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 11-2	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 420.36 t _R 0.71
실시예 11-3	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시에틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 448.38 t _R 0.73
실시예 11-4	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 434.17 t _R 0.73
실시예 11-5	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 446.39 t _R 0.74
실시예 11-6	1-시아노-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 401.43 t _R 1.26
실시예 11-7	1-(3-(1H-테트라졸-5-일)프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 486.44 t _R 0.80

[0858]

실시예 11-8	1-((1H-테트라졸-5-일)메틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 458.10 t _R 0.92
실시예 11-9	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 462.03 t _R 0.84
실시예 11-10	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-히드록시시클로프로필)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 460.04 t _R 0.83
실시예 11-11	1-(2-아미노프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 433.36 t _R 0.75

[0859]

[0860]

실시예 11-12: 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)아세트산

[0861]

단계 1. 세슘 카르보네이트 (87 mg, 0.27 mmol) 및 벤질 브로모아세테이트 (33 μ l, 0.2 mmol) 를 DMF (2 mL) 중 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 3** (50 mg, 0.13 mmol) 의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 밤새 교반한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합물을 이후 물 (10 mL) 로 희석하고, EtOAc (2 x 15 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 벤질 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)아세테이트 (16 mg, 23% 수율) 를 무색 오일로서 생성하고, 이는 다음 단계

에서 그 자체로 사용된다. LCMS-2: $t_R = 1.01$ min, $[M+H]^+ = 524.17$.

[0862] **단계 2.** 1 mL 의 에탄올/THF 1:1 중 벤질 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)아세테이트 (16 mg, 0.03 mmol) 의 용액에, Pd/C (4 mg, 0.03 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 1 bar 에서 수소화하고, 밤새 교반한다. 혼합물을 Celite 에서 여과하고, 증발시켜 건조하여, 표제 화합물 **실시예 11-12** (11 mg, 83% 수율) 을 백색 고체로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.86$ min, $[M+1]^+ 434.30$.

[0863] **실시예 11-13:** 에틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로파노에이트 및 **실시예 11-14:** 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로판산

[0864] **단계 1.** DMF (15 mL) 중 **실시예 3** 히드로클로라이드 (60 mg, 0.15 mmol), 메틸 아크릴레이트 (20 μ l, 0.19 mmol) 및 Cs_2CO_3 (71 mg, 0.22 mmol) 의 혼합물을 r.t. 에서 18 h 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 prep-HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 11-13** 을 백색 고체 (51 mg, 73% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.82$ min, $[M+1]^+ 476.33$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.89 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J = 73.0$ Hz, 1 H), 7.35-7.33 (m, 2 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.22-4.11 (m, 4 H), 3.70-3.55 (m, 2 H), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.58-2.46 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H).

[0865]

[0866] **단계 2.** 에틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로파노에이트 **실시예 11-13** (45 mg, 0.09 mmol) 을 MeOH/THF 1:1 (5 mL) 에 용해시키고, 2M LiOH (1 mL, 2.0 mmol) 로 처리한다. 용액을 r.t. 에서 2 h 동안 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 주사기 필터를 통해 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep-HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 11-14** 을 백색 고체 (11 mg, 25% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.77$ min, $[M+1]^+ 447.99$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.46-7.42 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.30 (t, $J = 72.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.48-4.28 (m, 2 H), 3.99-3.75 (m, 2 H), 3.00 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.50-2.40 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H).

[0867]

[0868] **실시예 11-15:** 1-(2-아미노-2-옥소에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0869] 0 °C 에서 DCM (0.5 mL) 중 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)아세트산 **실시예 11-12** (11 mg, 0.025 mmol) 의 용액에 질소 하에 이소부틸 클로로포르메이트 (8 mg, 0.06 mmol) 이후 TEA (8 μ l, 0.06 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, 암모늄 히드록시드 (8 μ l, 0.05 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 r.t. 까지 가온시키고, 30 min 동안 교반한다. 휘발물을 진공 하에 증발시키고, 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 1-(2-아미노-2-옥소에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 11-15** (10 mg, 80% 수율) 를 무색 오일로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.72$ min, $[M+H]^+ = 433.33$.

[0870] **실시예 11-16:** 1-(2-시아노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0871] **실시예 3** 및 아크릴로니트릴로부터 **실시예 11-13** 에 기재된 방법론에 따라 1-(2-시아노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 11-16** 를 제조하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.93$ min, $[M+H]^+ = 529.14$.

[0872] 실시예 11-17: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0873] MeOH (2 mL) 중 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복스-아미드 실시예 3 (68 mg, 0.18 mmol) 및 3-히드록시-2,2-디메틸-프로파날 (25 mg, 0.245 mmol) 의 용액에 불활성 분위기 하에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (18 mg, 0.29 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 50 °C 에서 2 h 동안 교반하고 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 이후 물 (2 mL) 로 켄칭한다. 혼합물을 MeCN (2 mL) 로 희석한 후, prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 11-17 (46 mg, 55% 수율) 을 무색 글래스 (glass) 로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.79 min, $[M+1]^+$ 462.41;

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.42-7.35 (m, 3 H), 7.33-7.29 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.25 (s br, 2 H), 3.70 (s br, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 2.60 (s, 2 H), 2.53-2.45 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 0.94 (s, 6 H).

[0874]

[0875] 표 2: 실시예 11-18 내지 11-66

[0876] 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 다른 환원제를 사용하여 실시예 3 또는 실시예 4 및 다양한 알데히드로부터 출발하여 실시예 11-17 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 11-18 내지 11-66 을 합성한다. 관능기, 예컨대 알코올 또는 산은 적절한 보호기에 의해 보호될 수 있다. 예를 들어 에스테르는 환원적 아민화 단계 이후에 2N LiOH 에 의해 비누화된다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 11-18	(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	$[M+1]^+$ 450.22 t_R 0.71
실시예 11-19	(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드록시프로필)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	$[M+1]^+$ 478.39 t_R 0.72
실시예 11-20	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-카르복사미드	$[M+1]^+$ 432.35 t_R 0.84

[0877]

실시예 11-21	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메틸옥사졸-4-일)메틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 471.37 t _R 0.81
실시예 11-22	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 470.37 t _R 0.86
실시예 11-23	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 470.38 t _R 0.74
실시예 11-24	메틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸프로판노에이트	[M+1] ⁺ 490.04 t _R 0.96
실시예 11-25	3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸프로판산	[M+1] ⁺ 476.05 t _R 0.93
실시예 11-26	메틸 1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 488.29 t _R 0.82
실시예 11-27	1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 474.02 t _R 0.85

[0878]

실시예 11-28	메틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)부타노에이트	[M+1] ⁺ 476.48 t _R 0.82
실시예 11-29	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)부탄산	[M+1] ⁺ 462.35 t _R 0.74
실시예 11-30	메틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부타노에이 트	[M+1] ⁺ 504.35 t _R 0.86
실시예 11-31	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산	[M+1] ⁺ 490.01 t _R 0.78
실시예 11-32	에틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸부타노에이 트	[M+1] ⁺ 518.02 t _R 0.99
실시예 11-33	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸부탄산	[M+1] ⁺ 490.33 t _R 0.91
실시예 11-34	에틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)이속사졸-3-카르 복실레이트	[M+1] ⁺ 529.24 t _R 1.24
실시예 11-35	5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)이속사졸-3-카르 복실산	[M+1] ⁺ 501.02 t _R 0.95

[0879]

실시예 11-36	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(이속사졸-5-일메틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 457.00 t _R 0.88
실시예 11-37	메틸 4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 514.38 t _R 0.88
실시예 11-38	4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복실산	[M+1] ⁺ 500.22 t _R 0.88
실시예 11-39	에틸 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 528.10 t _R 0.84
실시예 11-40	3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산	[M+1] ⁺ 500.37 t _R 0.87
실시예 11-41	메틸 2-(2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤-1-일)아세테이트	[M+1] ⁺ 527.41 t _R 0.87
실시예 11-42	2-(2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤-1-일)아세트산	[M+1] ⁺ 513.03 t _R 0.97

[0880]

실시예 11-43	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤-2-카르복실레이트	[M+1]⁺513.14 t_R 0.84
실시예 11-44	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-피롤-2-카르복실산	[M+1]⁺499.38 t_R 0.77
실시예 11-45	메틸 6-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피콜리네이트	[M+1]⁺525.31 t_R 0.84
실시예 11-46	6-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피콜린산	[M+1]⁺511.05 t_R 0.84
실시예 11-47	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥사졸-2-일)메틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1]⁺457.24 t_R 0.96
실시예 11-48	메틸 2-(4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세트레이트	[M+1]⁺529.02 t_R 0.78
실시예 11-49	2-(4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세트산	[M+1]⁺515.09 t_R 0.82
실시예 11-50	메틸 4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피콜리네이트	[M+1]⁺525.04 t_R 0.97

[0881]

실시예 11-51	4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피콜린산	$[M+1]^+511.03$ t_R 0.88
실시예 11-52	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피콜리네이트	$[M+1]^+525.08$ t_R 0.92
실시예 11-53	5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피콜린산	$[M+1]^+511.05$ t_R 0.85
실시예 11-54	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피라진-2-카르복실레이트	$[M+1]^+526.47$ t_R 0.89
실시예 11-55	5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)피라진-2-카르복실산	$[M+1]^+512.08$ t_R 0.84
실시예 11-56	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)푸란-2-카르복실레이트	$[M+1]^+514.42$ t_R 0.97
실시예 11-57	5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)푸란-2-카르복실산	$[M+1]^+500.27$ t_R 0.87

[0882]

실시예 11-58	에틸 2-(2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)옥사졸-4-일)아세트레이트	[M+1] ⁺ 543.24 t _R 1.07
실시예 11-59	세트산 2-(2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)옥사졸-4-일)아세트산	[M+1] ⁺ 515.27 t _R 0.90
실시예 11-60	1-(4-시아노-4-메틸펜틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 471.46 t _R 0.90
실시예 11-61	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-메틸-4-니트로펜틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 505.50 t _R 0.94
실시예 11-62	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(메틸아미노)에틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 433.05 t _R 0.74
실시예 11-63	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(에틸아미노)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 447.31 t _R 0.77
실시예 11-64	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-메틸-2-(메틸아미노)프로필)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 461.20 t _R 0.91
실시예 11-65	5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-메틸펜탄-2-일아세트레이트	[M+1] ⁺ 510.08 t _R 0.95
실시예 11-66	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(4-히드록시-4-메틸펜틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 476.50 t _R 0.85

[0883]

[0884]

실시예 11-67: 메틸 2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로프로필)아세트레이트 및 **실시예 11-68:** 2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로프로필)아세트산

[0885]

단계 1. MeCN (1 mL) 중 **실시예 3** 히드로클로라이드 (50 mg, 0.115 mmol), 메틸 2-[1-(브로모메틸)시클로프로필]아세트레이트 (37.5 mg, 0.172 mmol) 및 Cs₂CO₃ (150 mg, 0.46 mmol) 의 혼합물을 18 h 동안 50 °C 에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 prep-HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 11-67** 을 무색 오일 (32 mg, 56% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.85 min, [M+1]⁺ 502.06.

[0886]

단계 2. 메틸 2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로프로필)아세트레이트 **실시예 11-67** (30 mg, 0.06 mmol) 을 MeOH (2 mL) 에 용해시키고, 2M LiOH (1 mL, 2.0 mmol) 로 처리한다. 용액을 r.t. 에서 밤새 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 2N HCl 의 용액을 사용해 pH 4 로 천천히 산성화시킨다. 수용액을 이후 EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, **실시예 11-**

68 의 히드로클로라이드 염을 백색 고체 (20 mg, 69% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.84$ min, $[M+1]^+$ 488.04.

표 3: 실시예 11-69 내지 11-76

관능화된 할로알칸과 반응되는 실시예 3 으로부터 출발하여 실시예 11-68 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 11-69 내지 11-76 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 11-69	5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸펜탄산	$[M+1]^+504.42$ $t_R 0.81$

	메틸	
실시예 11-70	1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로필시클로프로판-1-카르복실레이트	$[M+1]^+516.07$ $t_R 0.87$
실시예 11-71	1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)프로필시클로프로판-1-카르복실산	$[M+1]^+502.07$ $t_R 0.81$
실시예 11-72	1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)시클로프로판-1-카르복실산	$[M+1]^+488.08$ $t_R 1.14$
실시예 11-73	1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)시클로부탄-1-카르복실산	$[M+1]^+502.09$ $t_R 1.20$
실시예 11-74	에틸 2-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에톡시)아세트이트	$[M+1]^+506.48$ $t_R 0.84$
실시예 11-75	2-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에톡시)아세트산	$[M+1]^+478.04$ $t_R 0.80$
실시예 11-76	3-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)테트라히드로푸란-3-카르복실산	$[M+1]^+518.12$ $t_R 1.22$

- [0891] 실시예 11-77: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(메틸술폰아미도)에틸)아제티딘-3-카르복사미드
- [0892] DCM (10 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 11-1 (73 mg, 0.18 mmol) 의 용액에 트리에틸아민 (98 μ l, 0.78 mmol) 이후 메탄술폰닐클로라이드 (27 μ l, 0.35 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 밤새 교반한다. 휘발물을 증발시키고, 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 11-77 (18 mg, 21% 수율) 을 폼으로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.73 min, $[M+1]^+$ 497.06.
- [0893] 실시예 11-78: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드
- [0894] 실시예 11-76 의 제조에 기재된 방법론에 따라 실시예 11-2 로부터 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸 메탄술폰네이트를 합성한다. 메실레이트 (40 mg, 0.08 mmol) 를 이후 THF (5 mL) 중 1M 디메틸아민과 반응시키고, 60 °C 에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의한 정제에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 11-78 (8 mg, 22% 수율) 을 폼으로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.80 min, $[M+1]^+$ 447.03.
- [0895] 실시예 11-79: 에틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)글리시네이트 및 실시예 11-80: (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)글리신
- [0896] 단계 1. 실시예 11-67 의 제조에 대해 기재된 프로토콜에 따라 실시예 11-1 및 에틸 클로로아세테이트로부터 메틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)글리시네이트 실시예 11-79 를 합성한다. LCMS-1: t_R = 0.87 min, $[M+1]^+$ 505.11.
- [0897] 단계 2. (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)글리신 실시예 11-80 을 실시예 11-14 의 제조에 기재된 프로토콜에 따라 합성한다. LCMS-1: t_R = 0.76 min, $[M+1]^+$ 477.07.
- [0898] 실시예 11-81: 에틸 N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)-N-메틸글리시네이트 및 실시예 11-82: N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에틸)-N-메틸글리신
- [0899] 실시예 11-81 및 11-82 을 실시예 11-79 및 실시예 11-80 과 유사한 방식으로 실시예 11-62 로부터 제조한다.
- [0900] 실시예 11-81 LCMS-1: t_R = 0.94 min, $[M+1]^+$ 519.06. 실시예 11-82 LCMS-1: t_R = 0.77 min, $[M+1]^+$ 491.12
- [0901] 실시예 11-83: (S)-1-(3-아미노-2-히드록시프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드
- [0902] 단계 1. 이소프로판올 (5 mL) 중 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 3 (450 mg, 1.2 mmol) 의 용액에 3M NaOH 의 수용액 (1.5 mL) 이후 R-에피클로르히드린 (282 μ l, 3.6 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 밤새 교반하고, EtOAc (15 mL) 로 희석시키고, 물 (10 mL) 로 세척한다. 유기 상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. TLC (용리액: 헵탄/에틸아세테이트 4:1) 에 의해 정제하여, (R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥시란-2-일메틸)아제티딘-3-카르복사미드 (245 mg, 47% 수율) 를 오일로서 생성한다. LCMS-2: t_R = 0.89 min, $[M+H]^+$ = 432.10.
- [0903] 단계 2. MeOH (1 mL) 중 (R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(옥시란-2-일메틸)아제티딘-3-카르복사미드 (50 mg, 0.12 mmol) 의 용액에 MeOH 중 7M NH_3 (10 μ l, 0.35 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 60°C 에서 6 h 동안 교반한다. 휘발물을 이후 증발시키고, 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 11-83 (53 mg, 100% 수율) 을 글래스로서

생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.53 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 449.07.

[0904] 표 4: 실시예 11-84 및 11-85

[0905] 친핵체로서 메틸- 또는 디메틸아민을 사용하여 실시예 11-83 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 11-84 및 11-85 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 11-84	(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	$[M+1]^+$ 463.08 t_R 0.54
실시예 11-85	(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(디메틸아미노)-2-히드록시프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	$[M+1]^+$ 477.17 t_R 0.55

[0906]

[0907] 실시예 11-86: (S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-히드록시-3-(2-히드록시아세트아미도)프로필)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0908] (S)-1-(3-아미노-2-히드록시프로필)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 11-83 (52 mg, 0.12 mmol) 을, DMF (5 mL) 중 글리콜산 (0.14 mmol, 11 mg), EDC (33 mg, 0.17 mmol), HOBT (23.5 mg, 0.17 mmol) 및 DIPEA (40 μL , 0.23 mmol) 의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후, 증발하여 건조시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 11-86 (22 mg, 37% 수율) 을 오일로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.68 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 507.35;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.62-7.57 (m, 1 H), 7.49-7.43 (m, 3 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.26 (t, $J = 83.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.21 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H), 5.70-5.01 (m, 4H), 4.19-4.05 (m, 3 H), 3.48-3.42 (m, 1 H), 3.42-3.33 (m, 2 H), 3.29-3.20 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.29-2.18 (m, 1 H), 1.19 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6 H).

[0909]

[0910] 실시예 11-87: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2-히드록시아세트아미도)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0911] 실시예 11-86 에 기재된 방법론에 따라 1-(2-아미노에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐) 아제티딘-3-카르복사미드 실시예 11-1 (73 mg, 0.17 mmol) 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2-히드록시아세트아미도)에틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 11-87 (35 mg, 고체) 를 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.69 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 477.36;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.24-7.43 (m, 5 H), 7.16 (m, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.32-3.14 (m, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.79-3.57 (m, 2 H), 3.44-3.42 (m, 2 H), 2.79 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H), 2.50-2.43 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.16 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6 H).

[0912]

[0913] 실시예 11-88: 1-(시아노메틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

- [0914] DMF (2 mL) 중 **실시예 3** 히드로클로라이드 (100 mg, 0.24 mmol) 및 브로모아세토니트릴 (19 μ l, 0.27 mmol) 의 용액에 Cs₂CO₃ (158 mg, 0.49 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반시킨 후 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), DCM (2 x 20 mL) 으로 추출한다. 유기 추출물을 물 (10 mL) 이후 염수 (10mL) 로 세척한 후, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 **실시예 11-88** (50 mg, 50% 수율) 을 베이지색 고체로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.25 min, [M+1]⁺ 415.37;
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.42-7.38 (m, 2 H), 7.32 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.30-4.21 (m, 2 H), 3.96-3.85 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).
- [0915]
- [0916] **실시예 11-89: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드**
- [0917] MeCN (10 mL) 중 **실시예 3** 히드로클로라이드 (200 mg, 0.49 mmol) 및 3-(브로모-메틸)옥세타닐-3-일)메탄올 (88 μ l, 0.49 mmol) 의 용액에 Cs₂CO₃ (316 mg, 0.97 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 85°C 에서 2 h 동안 교반한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 물 (20 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 이후 EtOAc (2 x 50 mL) 로 추출한다. 유기 추출물을 염수 (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 **실시예 11-89** (157 mg, 68% 수율) 을 베이지색 고체로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.75 min, [M+1]⁺ 476.37.
- [0918] **실시예 11-90: 메틸 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)옥세탄-3-카르복실레이트 및 실시예 11-91: 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)옥세탄-3-카르복실산**
- [0919] **실시예 11-89** 에 기재된 방법론에 따라, 시판되는 3-(브로모메틸)옥세탄-3-카르복실산 및 트리메틸실릴디아조메탄으로부터 제조된 메틸 3-(브로모메틸)옥세탄-3-카르복실레이트 (172 mg, 0.82 mmol) 와 **실시예 3** 히드로클로라이드 (150 mg, 0.36 mmol) 을 반응시켜, 메틸 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)옥세탄-3-카르복실레이트 **실시예 11-90** 을 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.02 min, [M+1]⁺ 504.03. 메틸에스테르를 이후 **실시예 11-14** 에 기재된 방법론에 따라 LiOH 로 비누화하여, **실시예 11-91** (17 mg, 9% 수율) 를 베이지색 왁스로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.90 min, [M+1]⁺ 490.29.
- [0920] **실시예 11-92: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3,3-디메틸-4-(메틸아미노)-4-옥소부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드**
- [0921] **실시예 11-86** 에 기재된 방법론에 따라, THF 중 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산 **실시예 11-31** 및 2N 메틸아민으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3,3-디메틸-4-(메틸아미노)-4-옥소부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 11-92** 를 제조한다. 무색 오일. LCMS-1: t_R = 0.79 min, [M+1]⁺ 503.52.
- [0922] **실시예 11-93: 1-(4-아미노-3,3-디메틸-4-옥소부틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드**
- [0923] **실시예 11-86** 에 기재된 방법론에 따라 **실시예 11-31** (60 mg, 0.114 mmol) 를 알릴아민 (10 μ l, 0.125 mmol) 과 반응시킨다. 수득된 알릴아미드를 prep HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제시킨 후, 테트라클로로비스(2,7-디메틸-2,6-옥타디에닐렌)디루테늄 (1.7 mg, 0.002 mmol), KIO₄ (21 mg, 0.09 mmol) 및 물 (1 mL) 을 함유하는 밀봉된 튜브에 도입한다 (48 mg, 0.09 mmol). 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 2 h 동안 100°C 에서 가열한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 로 추출한다. 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 화합물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 표제

화합물 실시예 11-93 을 무색 오일 (8 mg, 18%) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.82$ min, $[M+1]^+$ 489.12.

[0924] 실시예 11-94: 1-(4-아미노-4-메틸펜틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0925] AcOH (5 mL) 중 실시예 11-61 (82 mg, 0.16 mmol) 의 용액에 ZnBr (2.5 eq, 114 mg) 를 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 100 °C 에서 2 h 동안 교반한다. ZnBr (1.1 eq., 50 mg) 의 또다른 분획을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C 에서 2 h 동안 교반한다. prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의한 정제는 표제 화합물 실시예 11-94 을 베이지색 왁스 (16 mg, 17% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.61$ min, $[M+1]^+$ 475.15.

[0926] 실시예 11-95: 1-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0927] 실시예 11-1 내지 11-11 에 기재된 방법론에 따라, 3-(2-이소프로필페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 3 및 5-(2-브로모에틸)-1H-1,2,3,4-테트라졸로부터 1-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 11-95 을 제조하였다. 무색 오일. LCMS-1: $t_R = 0.80$ min, $[M+1]^+$ 472.06.

[0928] 실시예 12-1: 1-(4-시아노부타노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0929] DMF (2 mL) 중 3-(2-이소프로필페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 3 (72 mg, 0.19 mmol) 및 4-시아노부탄산 (21.6 mg, 0.19 mmol) 의 용액에 EDC (55 mg, 0.29 mmol), HOBt (39 mg, 0.29 mmol) 및 DIPEA (65 μ L, 0.49 mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 이를 sat. aq. NaHCO₃ 로 희석시키고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 org. 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 미정제 생성물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 1-(4-시아노부타노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-1 (52 mg, 58% 수율) 을 황색 오일로서 생성한다; LCMS-1: $t_R = 1.17$ min, $[M+1]^+$ 471.07.

[0930] 표 5: 실시예 12-2 내지 12-31

[0931] 실시예 3 또는 실시예 4 로부터 출발하여 상기 실시예 12-1 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 12-2 내지 12-31 을 합성한다. 표준 커플링제 예컨대 EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P 가 사용될 수 있다. 카르복실산 작용제는 시판되거나, 문헌 프로토콜에 따라 제조된다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 12-2	1-아세틸-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 418.06 t _R 1.14
실시예 12-3	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에탄-1-술폰산	[M+1] ⁺ 498.10 t _R 1.33
실시예 12-4	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-술파모일아세틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 497.10 t _R 1.07
실시예 12-5	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(3-술파모일프로파노일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 511.17 t _R 1.07

[0932]

실시예 12-6	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(N-메틸술파모일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 511.30 t _R 1.12
실시예 12-7	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((메틸술폴닐)글리실)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 511.15 t _R 1.10
실시예 12-8	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-메틸-N-술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 526.18 t _R 1.11
실시예 12-9	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(3-(메틸술폰아미도)-3-옥소프로파노일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 539.20 t _R 1.11
실시예 12-10	1-(카르바모일글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 476.44 t _R 0.99
실시예 12-11	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-옥소펜타노일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 528.43 t _R 1.21
실시예 12-12	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-옥소펜타노일)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 556.28 t _R 1.28
실시예 12-13	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시옥세탄-3-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 490.02 t _R 1.08

[0933]

실시예 12-14	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시옥세탄-3-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 518.36 t _R 1.15
실시예 12-15	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(1H-피라졸-4-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 470.09 t _R 1.08
실시예 12-16	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시이속사졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-옥소-2,3-디히드로이속사졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 487.24 t _R 1.16
실시예 12-17	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-히드록시-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 486.96 t _R 1.05
실시예 12-18	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(1H-테트라졸-5-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 472.09 t _R 1.30
실시예 12-19	1-(2-(1H-테트라졸-5-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 486.06 t _R 1.07

[0934]

실시예 12-20	1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 514.37 t _R 1.16
실시예 12-21	1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 484.99 t _R 1.16
실시예 12-22	1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 513.06 t _R 1.21
실시예 12-23	1-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 485.33 t _R 1.01
실시예 12-24	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-5-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-5-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 500.11 t _R 1.01
실시예 12-25	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-5-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-5-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 528.01 t _R 1.06

[0935]

실시예 12-26	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 500.32 t _R 1.03
실시예 12-27	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시-1H-피라졸-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드 [및 이의 토토머 형태, 예컨대 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-옥소-2,3-디히드로-1H-피라졸-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 528.21 t _R 1.08
실시예 12-28	1-(3-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)프로파노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 499.36 t _R 1.00
실시예 12-29	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(3-히드록시이속사졸-5-일)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(3-옥소-2,3-디히드로이속사졸-5-일)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드]	[M+1] ⁺ 514.99 t _R 1.12
실시예 12-30	1-(4-(1H-테트라졸-5-일)부타노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 514.17 t _R 1.08

[0936]

실시예 12-31	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 515.18 t _R 0.77
-----------	---	--

[0937]

[0938] 실시예 12-32: tert-부틸 (1-(4-(2-이소프로필페닐)-4-((2-메톡시-4-메틸페닐)카르바모일)피페리딘-1-카르보닐)시클로프로필)카르바메이트 및 실시예 12-33: 1-(L-알라닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0939] 단계 1. 실시예 12-1 에 기재된 방법에 따라 실시예 3 (69 mg, 0.183 mmol) 및 시판되는 Boc-알라닌 (35 mg, 0.183 mmol) 로부터 tert-부틸 (S)-(1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 실시예 12-32 을 제조한다. 백색 고체 (81 mg,

81% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.30$ min, $[M+1]^+$ 547.02.

[0940] **단계 2.** 실시예 11-1 에 기재된 단계 2 의 반응 조건에 따라 실시예 12-32 (75 mg, 0.137 mmol)로부터 1-(L-알라닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-33 을 제조한다: 44 mg, prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 이후 72% 수율. LCMS-1: $t_R = 0.74$ min, $[M+1]^+$ 446.99;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48-7.45 (m, 2 H), 7.42-7.37 (m, 1 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 7.26 (d, $J = 72.8$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.17-4.94 (m, 1 H), 4.78-4.40 (m, 3 H), 3.70-3.50 (m, 1 H), 2.46-2.39 (m, 4 H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5 H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5 H), 1.23-1.09 (m, 6 H).

[0941]

[0942] **표 6: 실시예 12-34 내지 12-51**

[0943] 실시예 3 또는 실시예 4 로부터 출발하여 실시예 12-33 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 12-34 내지 12-51 을 합성한다. 표준 커플링제 예컨대 예를 들어 EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P 가 사용될 수 있다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 12-34	(S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 492.14 t _R 1.05
실시예 12-35	(R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 492.17 t _R 1.05
실시예 12-36	(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2,2-디메틸-5-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)아세틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 560.02 t _R 1.31
실시예 12-37	(S)-4-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-2-히드록시-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 520.35 t _R 1.11
실시예 12-38	1-(2-(3-아미노옥세탄-3-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 489.36 t _R 0.75
실시예 12-39	tert-부틸 (S)-(1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-히드록시-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트	[M+1] ⁺ 563.20 t _R 1.21
실시예 12-40	1-(L-세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 463.36 t _R 0.72
실시예 12-41	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 489.37 t _R 0.73
실시예 12-42	(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(모르폴린-2-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 489.38 t _R 0.76

[0944]

실시예 12-43	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(모르폴린-3-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 489.20 t _R 0.76
실시예 12-44	(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(모르폴린-3-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 503.37 t _R 0.76
실시예 12-45	(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(모르폴린-3-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 503.16 t _R 0.76
실시예 12-46	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(3-옥소피페라진-2-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 516.17 t _R 0.73
실시예 12-47	tert-부틸 (2-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(2-메톡시에틸)카르바메이트	[M+1] ⁺ 619.29 t _R 1.37
실시예 12-48	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메톡시에틸)글리실)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 519.40 t _R 0.80
실시예 12-49	tert-부틸 (2-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(2-히드록시에틸)카르바메이트	[M+1] ⁺ 605.18 t _R 1.29
실시예 12-50	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((2-히드록시에틸)글리실)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-4-카르복사미드	[M+1] ⁺ 505.34 t _R 0.78
실시예 12-51	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 536.14 t _R 1.08

[0945]

[0946]

실시예 12-52: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((2-히드록시에틸)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0947]

단계 1. THF (10 mL) 중 **실시예 3** (150 mg, 0.4 mmol) 및 DIPEA (205 μ L, 1.2 mmol) 의 얼음-냉각 용액에 클로로아세트 클로라이드 (48 μ L, 0.6 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 18 h 동안 교반한 후, EtOAc 로 희석시킨다. 유기 용액을 물로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, 미정제 클로로아세트아미드 중간체를 생성하고, 이는 다음 단계에서 그대로 사용된다.

[0948]

단계 2. 클로로아세트아미드 중간체를 MeCN (10 mL) 에 용해시킨다. 에탄올아민 (49 μ L, 0.80 mmol) 및 K₂CO₃ (221 mg, 1.6 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 65 °C 에서 18 h 동안 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합물을 DCM (20 mL) 로 희석하고, 물 (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 이후 prep-TLC (DCM/MeOH 9:1) 에 의해 정제하여, **실시예 12-52** 을 담황색 폼으로서 생성한다 (60 mg, 32% 수율). LCMS-1: t_R = 0.73 min, [M+1]⁺ 477.15.

[0949] 표 7: 실시예 12-53 내지 12-60

[0950] 실시예 3 으로부터 출발하여 상기 실시예 12-52 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 12-53 내지 12-60 를 합성 한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 12-53	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 489.29 t _R 0.77
실시예 12-54	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((2-메톡시에틸)글리실)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 491.41 t _R 0.76
실시예 12-55	(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(2-히드록시프로필)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 491.38 t _R 0.75
실시예	(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((S)-(2-히드록시	[M+1] ⁺ 491.07 t _R 0.75

[0951]

12-56	프로필)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	
실시예 12-57	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(((1-히드록시시클로프로필)메틸)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 503.38 t _R 0.76
실시예 12-58	(R)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(1-히드록시프로판-2-일)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 491.40 t _R 0.75
실시예 12-59	(S)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((R)-(1-히드록시프로판-2-일)글리실)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 491.40 t _R 0.75
실시예 12-60	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-((2-히드록시에틸)아미노)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 491.39 t _R 0.74

[0952]

[0953] 실시예 12-61: 메틸 4-(3-(2-이소프로필페닐)-3-((2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일) 아제티딘-1-일)-4-옥소부타노에이트 및 실시예 12-62: 4-(3-(2-이소프로필페닐)-3-((2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산

[0954] 단계 1. 3-(2-이소프로필페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 1 (30 mg, 0.088 mmol) 및 4-메톡시-4-옥소부탄산 (14.7 mg, 0.11 mmol) 의 용액에 , HATU (40.3 mg, 0.11 mmol), 및 DIPEA (45 μ l, 0.26 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후 (반응 진행은 LCMS 에 의

해 모니터링됨), 이를 sat. aq. NaHCO₃ 로 희석시키고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 org. 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 미정제 생성물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 메틸 4-(3-(2-이소프로필페닐)-3-((2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-4-옥소부타노에이트 실시예 12-61 (20 mg, 50% 수율) 을 황색 오일로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.18 min, [M+1]⁺ 454.39;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.40-7.34 (m, 3 H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.08-4.96 (m, 1 H), 4.72-4.62 (m, 1 H), 4.58-4.45 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.79-2.73 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.51-2.41 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.18 (d, J₁ = 6.7 Hz, 3 H), 1.12 (d, J₁ = 6.7 Hz, 3 H).

[0955]

[0956]

단계 2. 4-(3-(2-이소프로필페닐)-3-((2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-4-옥소부타노에이트 (20 mg, 0.044 mmol) 을 MeOH/THF 1:1 (1 mL) 에 용해시키고, 2M LiOH (45 μl, 18.4 mmol) 로 처리한다. 용액을 r.t. 에서 2 h 동안 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 물로 희석시키고, 6N HCl 로 pH 1 로 산성화시키고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, 4-(3-(2-이소프로필페닐)-3-((2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산 실시예 12-62 을 담황색 오일 (13 mg, 67% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.07 min, [M+1]⁺ 440.36;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.51-7.43 (m, 2 H), 7.41-7.30 (m, 3 H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.12-4.95 (m, 1 H), 4.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.62-4.44 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.82-2.64 (m, 2 H), 2.60-2.48 (m, 2 H), 2.45-2.41 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

[0957]

[0958]

표 8: 실시예 12-63 내지 12-114

[0959]

실시예 2, 실시예 3, 실시예 4, 실시예 5, 실시예 6, 실시예 7, 실시예 8, 또는 실시예 10 으로부터 출발하여 실시예 12-62 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 12-63 내지 12-114 를 합성한다. 표준 커플링제 예컨대 예를 들어 EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P 가 사용될 수 있다. 카르복실산 작용제는 시판되거나, 문헌 프로토콜 에 따라 제조된다. 또다른 관능기가 존재하는 경우, 추가적인 탈보호 단계 예컨대 산성 조건 하의 아민의 Boc 분해가 요구된다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 12-63	3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로판산	[M+1] ⁺ 462.01 t _R 1.09
실시예 12-64	1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-1-카르보닐시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 488.13 t _R 1.12
실시예 12-65	에틸-3-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판노에이트	[M+1] ⁺ 518.21 t _R 1.27
실시예 12-66	3-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판산	[M+1] ⁺ 490.21 t _R 1.15
실시예 12-67	메틸 4-(3-((2-이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 482.42 t _R 1.33
실시예 12-68	4-(3-((2-이소프로폭시-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 468.38 t _R 1.23
실시예 12-69	메틸 4-(3-((6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 474.13 t _R 1.23
실시예 12-70	4-(3-((6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 460.41 t _R 1.12
실시예 12-71	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 475.97 t _R 1.09

[0960]

실시예 12-72	메틸 4-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 518.05 t _R 1.25
실시예 12-73	4-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 504.20 t _R 1.15
실시예 12-74	에틸 (E)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부트-2-에노에이트	[M+1] ⁺ 501.99 t _R 1.29
실시예 12-75	(E)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔산	[M+1] ⁺ 474.13 t _R 1.13
실시예 12-76	에틸 (Z)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부트-2-에노에이트	[M+1] ⁺ 502.09 t _R 1.24
실시예 12-77	(Z)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부트-2-엔산	[M+1] ⁺ 474.10 t _R 1.17
실시예 12-78	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 490.05 t _R 1.13
실시예 12-79	(S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 490.00 t _R 1.13
실시예 12-80	(R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 490.08 t _R 1.13

[0961]

실시예 12-81	메틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에 이트	[M+1] ⁺ 518.01 t _R 1.30
실시예 12-82	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 504.19 t _R 1.20
실시예 12-83	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)피롤리딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 518.02 t _R 1.21
실시예 12-84	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 490.14 t _R 1.14
실시예 12-85	메틸 4-(3-((2,6-디메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 498.15 t _R 1.28
실시예 12-86	4-(3-((2,6-디메톡시피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 484.03 t _R 1.17
실시예 12-87	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 508.02 t _R 1.19
실시예 12-88	1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 502.32 t _R 1.15
실시예 12-89	1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로부탄-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 516.00 t _R 1.22

[0962]

실시예 12-90	(R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 490.35 t _R 1.13
실시예 12-91	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 504.32 t _R 1.18
실시예 12-92	메틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)부트-3-에노에이트	[M+1] ⁺ 502.07 t _R 1.24
실시예 12-93	3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)부트-3-엔산	[M+1] ⁺ 488.11 t _R 1.15
실시예 12-94	메틸 (1S,2R)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 502.34 t _R 1.18
실시예 12-95	(1S,2R)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 488.08 t _R 1.10
실시예 12-96	메틸 (1R,2S)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 502.17 t _R 1.18
실시예 12-97	(1R,2S)-2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 488.02 t _R 1.10

[0963]

실시예 12-98	3-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)옥세탄-3-카르복실산	[M+1] ⁺ 518.08 t _R 1.09
실시예 12-99	2-(3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)옥세탄-3-일)아세트산	[M+1] ⁺ 518.02 t _R 1.09
실시예 12-100	에틸 (S)-3-아미노-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 505.19 t _R 0.75
실시예 12-101	(S)-3-아미노-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 491.06 t _R 1.19
실시예 12-102	5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-5-옥소펜탄산	[M+1] ⁺ 490.05 t _R 1.10
실시예 12-103	5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-5-옥소펜탄산	[M+1] ⁺ 518.07 t _R 1.18
실시예 12-104	에틸 (R)-3-아세톡시-5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-5-옥소펜타노에이트	[M+1] ⁺ 576.38 t _R 1.26
실시예 12-105	(R)-5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-히드록시-5-옥소펜탄산	[M+1] ⁺ 506.09 t _R 1.05

[0964]

실시예 12-106	벤질 2-(2-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시) 아세테이트	[M+1] ⁺ 626.09 t _R 1.32
실시예 12-107	벤질 2-(2-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시) 아세트산	[M+1] ⁺ 536.00 t _R 1.08
실시예 12-108	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시) 카르복실산	[M+1] ⁺ 514.19 t _R 1.13
실시예 12-109	벤질 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로폭시)아세테이트	[M+1] ⁺ 596.01 t _R 1.33
실시예 12-110	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로폭시)아세트산	[M+1] ⁺ 506.35 t _R 1.11
실시예 12-111	에틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디플루오로-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 539.98 t _R 1.32
실시예 12-112	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디플루오로-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 512.05 t _R 1.30

[0965]

실시예 12-113	에틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시) 레이트	[M+1] ⁺ 531.11 t _R 0.81
실시예 12-114	3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시) 산	[M+1] ⁺ 503.16 t _R 0.83

[0966]

[0967] 실시예 12-115: 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-

일)-3,3-디플루오로-4-옥소부탄산

[0968] 실시예 12-1 의 단계 1 에 기재된 아미드 커플링 방법론에 따라 실시예 3 히드로클로라이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 2,2-디플루오로숙신산 (23 mg, 0.15 mmol) 으로부터 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3,3-디플루오로-4-옥소부탄산 실시예 12-115 을 제조한다: 백색 고체, 31 mg, 50% 수율. LCMS-1: $t_R = 1.21$ min, $[M+1]^+$ 511.97.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.97 (s br, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.52 (t, $J = 72.5$ Hz, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.42-7.39 (m, 1 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 4.84 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 4.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.32-3.18 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 6 H).

[0969]

[0970] 실시예 12-116: (R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-2-메틸-4-옥소부탄산

[0971] 실시예 12-1 의 단계 1 에 기재된 아미드 커플링 방법론에 따라 실시예 3 히드로클로라이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 (R)-(-)-시트랄산 (22 mg, 0.15 mmol) 으로부터, (R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-2-메틸-4-옥소부탄산 실시예 12-116 을 제조한다: 백색 고체, 15 mg, 24% 수율. LCMS-1: $t_R = 1.10$ min, $[M+1]^+$ 506.03.

[0972] 실시예 12-117: (S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-2-메틸-4-옥소부탄산

[0973] 실시예 12-1 의 단계 1 에 기재된 아미드 커플링 방법론에 따라 실시예 3 히드로클로라이드 (50 mg, 0.12 mmol) 및 (S)-(-)-시트랄산 (22 mg, 0.15 mmol) 으로부터 (S)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-히드록시-2-메틸-4-옥소부탄산 실시예 12-117 를 제조한다: 무색 오일, 18 mg, 29% 수율. LCMS-1: $t_R = 1.11$ min, $[M+1]^+$ 506.38.

[0974] 실시예 12-118: (2R,3R)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,3-디히드록시-4-옥소부탄산

[0975] DCM (2 mL) 중 실시예 3 (20 mg, 0.05 mmol) 의 용액에 디아세틸-L-타르타르산 무수물 (13 mg, 0.06 mmol) 이 후 DIPEA (18 μ l, 0.10 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 15 min 동안 교반한 후, 농축한다. 잔여물을 MeCN (1 mL) 에 용해시키고, NaOMe 로 처리한다. 반응 혼합물을 30 min 동안 교반한 후 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 암모늄 클로라이드로 켄칭하고, 농축시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 12-118 을 오일로서 생성한다 (15 mg, 56% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.03$ min, $[M+1]^+$ 508.11.

[0976] 실시예 12-119: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-4-옥소부타노일)아제티딘-3-카르복사미드

[0977] 실시예 12-1 의 단계 1 에 기재된 아미드 커플링 방법론에 따라 실시예 12-71 (90 mg, 0.189 mmol) 및 메탄술폰아미드 (18 mg, 0.189 mmol) 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-4-옥소부타노일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-119 를 제조한다: 4 mg, 4% 수율. LCMS-1: $t_R = 1.11$ min, $[M+1]^+$ 553.09.

[0978] 실시예 12-120: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5,5,5-트리플루오로-4-히드록시펜타노일)아제티딘-3-카르복사미드

[0979] MeOH (0.5 mL) 중 실시예 12-11 (10 mg, 0.02 mmol) 의 용액에 $NaBH_4$ (10 mg, 0.26 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반한 후, 물로 켄칭하고, DCM (2 x 10 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 이후 prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 실시

예 12-120 (1.5 mg, 15% 수율) 를 생성한다. LCMS-1: $t_R = 1.22$ min, $[M+1]^+$ 530.21.

[0980] 실시예 12-121: 2-(2-(3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)아세트산

[0981] MeCN (5 mL) 중 실시예 12-51 (32 mg, 0.06 mmol) 의 용액에 순차적으로 NaH_2PO_4 (0.1mol/L, 0.5 mL) 의 완충 용액, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실 라디칼 (TEMPO, 1 mg, 0.006 mmol), 나트륨 클로라이드의 수용액 (80 g/L, 0.5 mL) 및 나트륨 하이포클로라이트 (50 μL) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반 한다. 혼합물을 이후 포화 나트륨 술파이트 (2 mL) 로 킨칭하고, 휘발물을 증발시킨다. 잔여물을 3 mL 의 DMF/MeCN (1:1) 에 용해시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 12-121 을 베이지색 왁스로서 생성한다 (14.7 mg, 45% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.08$ min, $[M+1]^+$ 550.09.

[0982] 실시예 12-122: 4-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산

[0983] DCM (2 mL) 중 실시예 3 히드록실로라이드 (50 mg, 0.121 mmol) 의 용액에 TEA (34 μL , 0.243 mmol) 를 첨가한 후, DCM (1 mL) 에 용해된 시판되는 2,8-디옥사스피로[4.5]데칸-1,3-디온을 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후, 증발시킨다. 미정제 화합물을 prep. HPLC (Prep-HPLC 2 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 12-122 을 백색 고체 (41 mg, 62% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 1.13$ min, $[M+1]^+$ 546.00.

[0984] 실시예 12-123: 3-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)테트라히드로푸란-3-카르복실산

[0985] 실시예 12-122 에 기재된 방법론에 따라 실시예 3 및 시판되는 2,7-디옥사스피로[4.4]노난-1,3-디온으로부터 3-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)테트라히드로푸란-3-카르복실산 실시예 12-123 (12 mg, 백색 고체) 를 제조한다. LCMS-1: $t_R = 1.10$ min, $[M+1]^+$ 531.97.

[0986] 실시예 12-124: 4-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸피페리딘-4-카르복실산

[0987] 실시예 12-122 에 기재된 방법론에 따라 실시예 3 및 시판되는 8-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-1,3-디온 히드록실로라이드로부터 4-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-1-메틸피페리딘-4-카르복실산 실시예 12-124 (43 mg, 백색 고체) 를 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.77$ min, $[M+1]^+$ 559.10.

[0988] 실시예 12-125: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(3-(메톡시아미노)-3-옥소프로파노일)아제티딘-3-카르복사미드

[0989] DCM (4 mL) 중 실시예 12-63 (60 mg, 0.13 mmol) 의 용액에, DCM (50%, 0.16 mmol) 중 O-메틸히드록실아민 (16 mg, 0.19 mmol), DIPEA (67 μL , 0.39 mmol) 및 T3P 를 첨가한다. 혼합물을 r.t. 에서 18 h 동안 교반하고, 진공 하에 농축시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 12-125 (48 mg, 75% 수율) 을 백색 고체로서 생성한다; LCMS-1: $t_R = 1.05$ min, $[M+1]^+$ 491.13.

[0990] 실시예 12-126: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0991] 실시예 12-61 에 기재된 방법론에 따라 실시예 3 및 2-(2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)아세트산으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-126 (7 mg, 백색 고체) 을 제조한다. LCMS-1: $t_R = 1.06$ min, $[M+1]^+$ 515.99;

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10.92 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 72.5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 4.02 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

[0992]

실시예 12-127: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[0994]

커플링제로서 T3P 를 사용하여 **실시예 5** 에 기재된 방법론에 따라 **실시예 3** 및 (2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)아세트산으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-127** (22.5 mg, 백색 고체) 을 제조한다. LCMS-1: t_R = 1.07 min, $[M+1]^+$ 515.96;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.51-7.46 (m, 2 H), 7.42-7.39 (m, 1 H), 7.34 (dd, J_1 = 0.9 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 72.5 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.08 (s br, 1 H), 4.70 (s br, 1 H), 4.61 (s br, 2 H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 4.13-4.09 (m, 3 H), 2.42-2.37 (m, 4 H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

[0995]

실시예 12-128: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드

[0997]

커플링제로서 T3P 를 사용하여 **실시예 5** 에 기재된 방법론에 따라 **실시예 3** 및 2-(술파모일아미노)아세트산으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(술파모일글리실)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-128** (25 mg, 백색 고체) 을 제조한다. LCMS-1: t_R = 1.07 min, $[M+1]^+$ 512.30;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.56-7.46 (m, 2 H), 7.41 (td, J = 2.0 Hz 및 J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.11-4.99 (s br, 1 H), 4.84-4.67 (s br, 1 H), 4.67-4.46 (s br, 2 H), 3.97 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

[0998]

실시예 12-129: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1000]

커플링제로서 EDC/HOBt 를 사용하여 **실시예 5** 에 기재된 방법론에 따라 **실시예 3** 및 티에탄-3-카르복실산 1,1-디옥사이드로부터, N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(1,1-디옥시도티에탄-3-카르보닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-129** (21 mg, 백색 고체) 를 제조한다. LCMS-1: t_R = 1.15 min, $[M+1]^+$ 508.32.

[1001]

실시예 12-130: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(N-히드록시아세트아미도)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1002]

단계 1. THF (30 mL) 중 **실시예 3** 히드로클로라이드 (300 mg, 0.73 mmol) 및 DIPEA (822 μ L, 4.79 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 아크릴로일 클로라이드 (89 μ L, 1.09 mmol) 를 적가한다. 반응 혼합물을 30 min 동안 0 °C 에서 교반한 후 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), Et₂O 로 희석시키고, NaHCO₃ (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, 미정제 아크릴아미드 중간체를 생성하고, 이는 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 무색 글래스형 화합물 (259 mg, 83% 수율) 을 생성한다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.40-7.38 (m, 1 H), 7.37-7.34 (m, 1 H), 7.28 (t, *J* = 72.6 Hz), 7.25 (s, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 17.0 Hz, 1 H), 6.28 (dd, *J*₁ = 10.3 Hz, *J*₂ = 17.0 Hz, 1 H), 5.74 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, 1 H), 5.13-5.04 (s br, 1 H), 4.97-4.85 (br s, 1 H), 4.79-4.75 (s br, 1 H), 4.59-4.48 (s br, 1 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H).

[1003]

[1004]

단계 2. DMF 중 아크릴아미드 중간체 (250 mg, 0.58 mmol) 및 tert-부틸 N-(벤질옥시)카르바메이트 (569 mg, 1.16 mmol) 의 용액에 Cs₂CO₃ (569 mg, 1.75 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 65°C 에서 4 h 동안 교반한 후 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), EtOAc (50 mL) 로 희석하고, 물 (20 mL) 이후 염수 (20 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시킨다. 유기 용액을 여과하고, 증발시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, tert-부틸 (벤질옥시)(3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바메이트를 무색 왁스 (289 mg, 76% 수율) 로서 생성한다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.49-7.43 (m, 2 H), 7.42-7.36 (m, 3 H), 7.34-7.30 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 7.26 (t, *J* = 72.6 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 4.95-4.79 (m, 3 H), 4.71-4.60 (m, 1 H), 4.54-4.30 (m, 2 H), 3.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.40-2.34 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

[1005]

[1006]

단계 3. tert-부틸 (벤질옥시)(3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바메이트 (285 mg, 0.44 mmol) 를 실시예 4 에 기재된 Boc 탈보호 조건에 적용하여, prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 이후 실시예 12-130 을 백색 고체로서 생성한다 (231 mg, 96% 수율). LCMS-1: *t*_R = 1.30 min, [M+1]⁺ 553.40.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.39 (td, *J*₁ = 1.9 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1 H), 7.36-7.28 (m, 6 H), 7.27 (t, *J* = 72.9 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 5.98 (s br, 1 H), 5.03-4.88 (m, 1 H), 4.74-4.61 (m, 3 H), 4.58-4.40 (m, 2 H), 3.31-3.23 (m, 2 H), 2.50-2.41 (m, 2 H), 2.40-2.37 (m, 4 H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

[1007]

[1008]

실시예 12-131: 1-(3-(N-(벤질옥시)아세트아미도)프로파노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 및 실시예 12-132: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(N-히드록시아세트아미도)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1009]

단계 1. DCM (7 mL) 중 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(N-히드록시아세트아미도)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-130 (225 mg, 0.41 mmol) 의 용액에 DIPEA (105 μl, 0.61 mmol) 및 Ac₂O (58 μl, 0.61 mmol) 을 연속으로 첨가한다. 용액을 r.t. 에서 1.5 h 동안 교반한 후 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 농축시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 1-(3-(N-(벤질옥시)아세트아미도)프로파노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-131 을 백색 고체로서 생성한다 (228 mg, 94% 수율). LCMS-1: *t*_R = 1.29 min, [M+1]⁺ 595.26.

[1010]

단계 2. 1-(3-(N-(벤질옥시)아세트아미도)프로파노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 (220 mg, 0.37 mmol) 을 I-1.A 에 기재된 수산화 조건에 적용하여, 표제 화합물 실시예 12-132 을 백색 고체로서 생성한다 (114 mg, 60% 수율). LCMS-1: *t*_R = 1.08 min, [M+1]⁺ 505.39;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.52-7.47 (m, 2 H), 7.43-7.39 (m, 1 H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.27 (t, *J* = 72.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.05-4.85 (s br, 1 H), 4.83-4.65 (s br, 1 H), 4.63-4.44 (s br, 2 H), 4.04-3.96 (m, 1 H), 3.94-3.88 (m, 1 H), 2.71-2.64 (m, 1 H), 2.61-2.54 (m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H).

[1011]

[1012] 실시예 12-133: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-(히드록시아미노)프로파노일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1013] 무수 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-(벤질옥시)카르바메이트 (45 mg, 0.20 mmol) 의 교반 용액에 NaH (60 wt%, 9 mg, 0.22 mol) 을 첨가하고, 생성된 혼합물을 r.t. 에서 30 min 동안 교반한다. 실시예 12-52 의 단계 1 에 따라 실시예 3 및 2-브로모아세틸 브로마이드로부터 제조된 1-(2-브로모아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 (100 mg, 0.20 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 r.t. 에서 18 h 동안 교반한다. 반응을 이후 물 (10 mL) 로 켄칭하고, 헥산 (50 mL 및 2 x 10 mL) 으로 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 실시예 12-133 을 베이지색 고체로서 생성한다 (65 mg, 51 % 수율). LCMS-1: *t_R* = 1.45 min, [M+1]⁺ 639.05.

[1014] 실시예 12-134: 1-((벤질옥시)글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1015] 실시예 4 에 기재된 Boc 탈보호 조건에 실시예 12-133 (60 mg, 0.09 mmol) 을 적용하여, prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 이후 실시예 12-134 을 베이지색 고체로서 생성한다 (30 mg, 59% 수율). LCMS-1: *t_R* = 1.31 min, [M+1]⁺ 539.49.

[1016] 실시예 12-135: 1-(N-아세틸-N-(벤질옥시)글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 및 실시예 12-136: 1-(N-아세틸-N-히드록시글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1017] 실시예 12-131 및 실시예 12-132 에 기재된 방법론에 따라 실시예 12-134 로부터 실시예 12-135 및 실시예 12-136 을 제조한다.

[1018] 실시예 12-135: 베이지색 고체. LCMS-1: *t_R* = 1.29 min, [M+1]⁺ 581.58.

[1019] 실시예 12-136: 백색 고체. LCMS-1: *t_R* = 1.07 min, [M+1]⁺ 491.42;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.44-8.05 (s br, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J* = 65.3 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 4.98 (s br, 1 H), 4.73 (s br, 1 H), 4.58-4.48 (m, 3 H), 4.36 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.36 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

[1020]

[1021] 실시예 12-137: 1-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1022] 커플링제로서 EDC/HOBt 을 사용하여 실시예 5 에 기재된 방법론에 따라 실시예 3 및 시판되는 1-아세틸-4-피페리딘 아세트산으로부터 1-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 12-137 (11 mg, 무색 오일) 을 제조한다. LCMS-1: *t_R* = 1.15 min, [M+1]⁺ 543.06.

[1023] 실시예 12-138: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(피페리딘-4-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드

[1024] 실시예 5 에 기재된 커플링 방법론 및 디옥산 중 HCl 을 사용한 Boc 탈보호에 따라 실시예 3 및 시판되는 2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로

필페닐)-1-(2-(피페리딘-4-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-138** (36 mg, 무색 오일) 을 제조한다.

LCMS-1: $t_R = 0.82$ min, $[M+1]^+$ 501.49.

[1025] **실시예 12-139**: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드

[1026] 실시예 11-67 에 기재된 커플링 방법론에 따라 **실시예 3** 및 시판되는 2-브로모에틸 메틸 에테르로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-139** (16 mg, 무색 오일) 를 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.84$ min, $[M+1]^+$ 559.12.

[1027] **실시예 12-140**: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1028] 실시예 11-67 에 기재된 커플링 방법론에 따라 **실시예 3** 및 시판되는 2-브로모에탄올로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-140** (16 mg, 무색 오일) 을 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.81$ min, $[M+1]^+$ 454.29.

[1029] **실시예 12-141**: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1030] 아세톤 (1 mL) 중 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(피페리딘-4-일)아세틸)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-138** (34 mg, 0.06 mmol), 1-플루오로-2-요오도메탄 (22 mg, 0.13 mmol) 및 Bu_4NF (4 mg, 0.01 mmol) 의 현탁액에 K_2CO_3 (43.7 mg, 0.32 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 16h 동안 질소 분위기 하에 rt 에서 교반한다. 1-플루오로-2-요오도메탄 (22 mg, 0.13 mmol) 의 2 개의 다른 분획을 2 h 및 4 h 이후 첨가하여, 완전한 전환을 얻는다. 혼합물을 증발시키고, 잔여물을 EtOAc 와 물 사이에서 분할한다. 유기 상을 합치고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 미정제 생성물을 prep-HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)아세틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 12-141** 을 무색 오일 (29 g, 84% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: $t_R = 0.83$ min, $[M+1]^+$ 547.03.

[1031] **실시예 12-142**: N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-메틸글리신

[1032] 브로모아세틸 브로마이드, 아미노 카르복실산 에스테르 (사크로신 메틸 에스테르) 및 **실시예 3** 을 사용하여 **실시예 12-52** 에 기재된 방법론에 따라 **실시예 12-142** 을 제조한다. 황색 오일. LCMS-1: $t_R = 0.93$ min, $[M+1]^+$ 505.30.

[1033] **실시예 13-1**: 2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아세트산

[1034] 단계 1. DCM (5 mL) 중 **실시예 3** (90 mg, 0.239 mmol) 및 TEA (100 μ l, 0.73 mmol, 3 eq.) 의 용액에 클로로술포닐 아세트산 에틸 에스테르 (44.6 mg, 0.239 mmol) 를 적가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 밤새 교반하고, 이후 농축시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 에틸 2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아세테이트 (43 mg, 34% 수율) 를 생성한다. LCMS-2: $t_R = 1.16$ min, $[M+1]^+$ 526.20.

[1035] 단계 2. EtOH/THF (1:1, 1 mL) 중 에틸 2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)아세테이트 (43 mg, 0.082 mmol) 의 용액을 2N LiOH aq. (85 mL, 170 mmol) 로 처리한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 2 h 동안 교반한 후, 농축시킨다. 잔여물을 물에 용해시킨다. 생성된 용액을 1N HCl 수용액을 사용하여 pH 1 로 산성화시킨 후, EtOAc (2x 10 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여 **실시예 13-1** (41 mg, 100% 수율) 을 생성한다.

LCMS-1: $t_R = 1.19 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 498.16;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.53-7.43 (m, 2 H), 7.42-7.37 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.30-7.23 (m, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 4.81-4.58 (m, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 1.16 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6 H).

[1036]

[1037]

표 9: 실시예 13-2 내지 13-27

[1038]

실시예 3, 실시예 4 또는 실시예 7로부터 출발하여 실시예 13-1에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 13-2 내지 13-27를 합성한다. 벤질에스테르의 경우, 제 2 단계로서 수소화를 수행하여, 상응하는 카르복실산을 수득한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 13-2	메틸 2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)아세테이트	$[M+1]^+$ 539.93 t_R 1.27
실시예 13-3	2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)아세트산	$[M+1]^+$ 526.10 t_R 1.22
실시예 13-4	벤질 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로파노에이트	$[M+1]^+$ 602.12 t_R 1.39
실시예 13-5	3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산	$[M+1]^+$ 512.20 t_R 1.16
실시예 13-6	메틸 3-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)프로파노에이트	$[M+1]^+$ 554.03 t_R 1.30
실시예 13-7	벤질 3-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)프로파노에이트	$[M+1]^+$ 630.04 t_R 1.43
실시예 13-8	3-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-일)술포닐)프로판산	$[M+1]^+$ 540.13 t_R 1.20
실시예 13-9	벤질 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로파노에이트	$[M+1]^+$ 588.02 t_R 1.35

[1039]

실시예 13-10	3-((3-((2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2- 이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산	[M+1] ⁺ 498.23 t _R 1.10
실시예 13-11	메틸 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)- 2,2-디메틸프로파노에이트	[M+1] ⁺ 554.00 t _R 1.33
실시예 13-12	3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)-2,2- 디메틸프로판산	[M+1] ⁺ 539.98 t _R 1.23
실시예 13-13	에틸 2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)시클로프로필)아세테이트	[M+1] ⁺ 566.58 t _R 1.38
실시예 13-14	2-(1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)시클로프로필)아세트산	[M+1] ⁺ 538.09 t _R 1.21
실시예 13-15	메틸 3-(((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)메틸)옥세탄-3-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 568.07 t _R 1.25
실시예 13-16	3-(((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)메틸)옥세탄-3- 카르복실산	[M+1] ⁺ 554.00 t _R 1.16
실시예 13-17	4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)부탄산	[M+1] ⁺ 526.18 t _R 1.16
실시예 13-18	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)부탄산	[M+1] ⁺ 554.02 t _R 1.30

[1040]

	일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)펜타노에이트	
실시예 13-19	5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)펜탄산	[M+1] ⁺ 540.01 t _R 1.19
실시예 13-20	메틸 (E)-3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)아크릴레이트	[M+1] ⁺ 524.44 t _R 1.32
실시예 12-21	(E)-3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)아크릴산	[M+1] ⁺ 509.96 t _R 1.25
실시예 13-22	메틸 4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)- 1H-피라졸-5-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 564.16 t _R 1.17
실시예 13-23	4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)-1H-피라졸-5- 카르복실산	[M+1] ⁺ 550.22 t _R 1.13
실시예 13-24	에틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)- 1H-피라졸-4-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 578.13 t _R 1.22
실시예 13-25	5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)-1H-피라졸-4- 카르복실산	[M+1] ⁺ 550.10 t _R 1.07
실시예 13-26	메틸 5-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)- 1H-피라졸-4-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 565.04 t _R 1.34

[1041]

	일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 일)술포닐)이속사졸-3-카르복실레이트	
실시예 13-27	3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)-3- 메톡시프로판산	[M+1] ⁺ 542.00 t _R 1.20

[1042]

[1043]

실시예 13-28: 1-((3-((벤질옥시)아미노)-3-옥소프로필)술포닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-
3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 및 실시예 13-29: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-

1-((3-(히드록시아미노)-3-옥소프로필)술포닐)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1044] **단계 1.** DMF 중 3-클로로술포닐프로피오닐 클로라이드 (1,2-옥사티올란-5-온 2-디옥사이드로부터 제조됨: lit. US6734184, Novartis AG) (28 mg, 0.15 mmol) 및 TEA (39 μ l, 0.67 mmol) 의 용액에 0-벤질히드록실아민 (18.6 mg, 0.15 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 5 min 동안 교반하고, **실시예 3** 히드로클로라이드 (55 mg, 0.13 mmol) 를 이후 첨가하고, 교반을 18 h 동안 지속한다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 13-28** 을 백색 고체 (12.5 mg, 15% 수율) 로서 생성한다.

LCMS-1: t_R = 1.28 min, $[M+1]^+$ 618.10.

[1045] **단계 2.** **실시예 11-12** 에 기재된 방법에 따라 **실시예 13-28** (12 mg, 0.02 mmol) 을 수소화시켜, **실시예 13-29** 을 담황색 오일 (8 mg, 76% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.08 min, $[M+1]^+$ 527.01;

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.57 (s, 0.25 H), 7.49-7.46 (m, 3 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.21 (s, 0.25 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.47 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.45 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.52-2.44 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[1046]

[1047] **실시예 13-30:** 3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판-1-술포산

[1048] **실시예 13-1** 의 단계 1 과 동일한 조건에 따라 **실시예 3** 히드로클로라이드 (50 mg) 를 시판되는 3-(클로로술포닐)프로판-1-술포닐 플루오라이드 (32 mg) 와 반응시킨다. 플루오로술포닐 생성물 (32 mg, 0.057 mmol) 를 이후 18 h 동안 50°C 에서 NaOH 32% aq. (1 mL) 로 가수분해시켜, 표제 화합물 **실시예 13-30** 을 생성하고, 이는 **실시예 13-1** 의 단계 2 에 따라 단리된다 (19 mg, 2 단계에 걸쳐 28% 수율, 오일). LCMS-1: t_R = 1.35 min, $[M+1]^+$ 562.10;

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.42 (m, 3 H), 7.39 (dd, J_1 = 2.3 Hz, J_2 = 14.1 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.46 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.40-3.34 (m, 2 H), 3.06-2.98 (m, 2 H), 2.54-2.48 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.31 (m, 2 H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[1049]

[1050] **실시예 14-1:** 2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필 페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)아세트산

[1051] **단계 1.** MeCN (20 mL) 중 메틸글리콜레이트 (500 mg, 1.18 mmol) 및 TEA (2.34 mL, 16.7 mmol) 의 용액에, N,N-디숙신이미딜카르보네이트 (1.56 g, 6.11 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, EtOAc 로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 메틸 2-(((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)카르보닐)옥시)아세테이트 (940 mg, 73% 수율) 를 생성한다. DMF (5 mL) 중 **실시예 3** (50 mg, 0.133 mmol) 및 DIPEA (57 μ l, 0.33 mmol) 의 용액에, 앞에서의 화합물을 첨가한다. 반응 혼합물을 18h 동안 교반하고, 농축시키고, prep HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 2-메톡시-2-옥소에틸 3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트를 생성한다: 48 mg, 73% 수율.

[1052] **단계 2.** THF (3 mL) 에 2-메톡시-2-옥소에틸 3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트 (48 mg, 0.098 mmol) 를 용해시키고, 2M LiOH (130 μ l) 로 처리한다. 용액을 r.t. 에서 2 h 동안 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 반응 혼합물을 이후 물로 희석하고, 6N HCl 을 사용하여 pH 1 로 산성화시키고, EtOAc 로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 14-1** 을 백색 고체로서 생성한다 (24 mg, 51% 수율). LCMS-1: t_R = 1.18 min, $[M+1]^+$ 478.45.

[1053] **표 10: 실시예 14-2 내지 14-14**

[1054] **실시예 3** 또는 **실시예 4** 로부터 출발하여 실시예 14-1 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 14-2 내지 14-14 를 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 14-2	2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르보닐)옥시)아세트산	[M+1] ⁺ 520.12 t _R 1.32
실시예 14-3	2-((4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르보닐)옥시)아세트산	[M+1] ⁺ 506.07 t _R 1.23
실시예 14-4	(S)-2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)프로판산	[M+1] ⁺ 492.08 t _R 1.22
실시예 14-5	(R)-2-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)프로판산	[M+1] ⁺ 492.00 t _R 1.22
실시예 14-6	1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 520.08 t _R 1.42
실시예 14-7	1-(메톡시카르보닐)시클로프로필 3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 534.26 t _R 1.32
실시예 14-8	1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 504.06 t _R 1.22
실시예	3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필	[M+1] ⁺ 534.26

[1055]

14-9	3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트	t_R 1.37
실시예 14-10	3-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)-2,2-디메틸프로판산	$[M+1]^+$ 520.17 t_R 1.25
실시예 14-11	(1-(메톡시카르보닐)시클로프로필)메틸 3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트	$[M+1]^+$ 532.13 t_R 1.33
실시예 14-12	1-(((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)메틸)시클로프로판-1-카르복실산	$[M+1]^+$ 518.02 t_R 1.22
실시예 14-13	(3-(메톡시카르보닐)옥세탄-3-일)메틸 3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트	$[M+1]^+$ 548.09 t_R 1.27
실시예 14-14	3-(((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)메틸)옥세탄-3-카르복실산	$[M+1]^+$ 534.10 t_R 1.17

[1056]

[1057]

실시예 15-1: 에틸 ((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)글리시네이트 및 실시예 15-2: ((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)글리신

[1058]

단계 1. DCM (1 mL) 중 클로로술포닐 이소시아네이트 (42 μ l, 0.48 mmol) 의 용액을 0°C 로 냉각시키고, DCM (1 mL) 중 2-브로모에탄올 (35 μ l, 0.48 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 1 h 동안 0°C 에서 교반한 후, DCM (1 mL) 중 에틸 2-아미노아세테이트 (52 mg, 0.48 mmol) 이후 TEA (200 μ l, 1.43 mmol, 3 eq.) 를 첨가한다. 반응을 35°C 에서 14 h 동안 교반시킨 후, 감압 하에 농축한다. 잔여물을 DMF (1 mL) 에 용해시키고, DMF (1.5 mL) 중 **실시예 3** (51 mg, 0.14 mmol) 및 TEA (285 μ l, 2.05 mmol) 의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 95°C 에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 이후 농축하고, 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 15-1** 을 황백색 고체 (32 mg, 43% 수율) 로서 수득한다. LCMS-1: t_R = 1.24 min, $[M+1]^+$ 541.23;

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.47-7.40 (m, 2 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.28 (t, J_{HF} = 72.5 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J_1 = 0.9 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 4.67-4.52 (m, 2 H), 4.51-4.36 (m, 2 H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 2.44-2.36 (m, 4 H), 1.31 (s, 3 H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[1059]

[1060]

단계 2. MeOH/THF (1:1, 1mL) 중 **실시예 15-1** (28 mg, 0.052 mmol) 의 용액을 2N LiOH aq. (104 μ l, 0.10 mmol) 로 처리한다. 반응 혼합물을 18 h 동안 r.t. 에서 교반하고, 유기 용매를 이후 증발시킨다. 잔여

물을 물에 용해시킨다. 생성된 용액을 1N HCl aq 용액을 사용하여 pH 1 로 산성화시킨 후, EtOAc (3x 10 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, **실시예 15-2** 을 황색 오일로 서 생성한다 (26 mg, 98% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.13$ min, $[M+1]^+$ 513.10;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48-7.42 (m, 3 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.27 (t, $J_{HF} = 72.5$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.63-4.52 (m, 2 H), 4.51-4.40 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 2.45-2.34 (m, 4 H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).

[1061]

실시예 15-3: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(N-(2-히드록시에틸)술파모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1062]

단계 1. DCM (1 mL) 중 클로로술포닐 이소시아네이트 (12 μ l, 0.14 mmol) 의 용액을 0℃ 로 냉각시키고, DCM (1 mL) 중 2-브로모에탄올 (10 μ l, 0.13 mmol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 0 ℃ 에서 1 h 동안 교반한 후, DCM (2 mL) 중 **실시예 3** (57 mg, 0.14 mmol) 이후 TEA (78 μ l, 0.55 mmol, 4 eq.) 을 첨가한다. 반응을 r.t. 에서 1.5 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하여, 미정제 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)술포닐)아제티딘-3-카르복사미드를 생성한다. LCMS-2: $t_R = 1.12$ min, $[M+1]^+$ 525.14.

[1063]

단계 2. N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((2-옥소옥사졸리딘-3-일)술포닐)아제티딘-3-카르복사미드 (70 mg, 0.13 mmol) 를 EtOH (1 mL) 에 용해시키고, NaOH 6N (0.4 mL, 2.4 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 2 h 동안 교반한 후, 물 (5 ml) 로 희석하고, DCM (3 x 20 mL) 으로 추출한다. 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 15-3** 을 베이지색 고체로서 생성한다 (32 mg, 2 단계에 걸쳐 44% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.12$ min, $[M+1]^+$ 499.10.

[1064]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.50-7.43 (m, 2 H), 7.40-7.34 (s, 2 H), 7.26 (t, $J = 71.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 3.37 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 2.39 (m, 4 H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).

[1065]

실시예 15-4: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(N-(2-플루오로에틸)술파모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1066]

실시예 15-3 에 기재된 방법론에 따라 **실시예 3** 및 시판되는 2-플루오로에틸아민으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(N-(2-플루오로에틸)술파모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 15-4** (3.5 mg, 황색 고체) 를 제조한다. LCMS-1: $t_R = 1.10$ min, $[M+1]^+$ 501.00.

[1067]

실시예 15-5: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드

[1068]

디옥산 (2 mL) 중 **실시예 3** (50 mg, 0.12 mmol) 및 TEA (51 μ l, 0.36 mmol) 의 용액에 술파미드 (12 mg, 0.12 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 18 h 동안 100 ℃ 에서 교반한 후, 증발시킨다. 미정제 화합물을 prep. HPLC (Prep HPLC 2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 **실시예 15-5** 을 백색 고체로서 생성한다 (35 mg, 63% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.14$ min, $[M+1]^+$ 455.39;

[1069]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.41-7.39 (m, 1 H), 7.37-7.34 (m, 1 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.72-4.59 (m, 2 H), 4.53-4.37 (m, 2 H), 2.44-2.33 (m, 4 H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

[1070]

표 11: 실시예 15-6 내지 15-18

[1071]

[1072]

실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 실시예 6, 실시예 7, 실시예 8 또는 실시예 9로부터 출발하여 실시예 15-5에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 15-6 내지 15-18를 합성하고, 이는 술폰아미드 또는 단일-알킬 술폰아미드와 반응된다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 15-6	N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술폰아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 441.13 t _R 1.06
실시예 15-7	N-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술폰아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 434.99 t _R 1.10
실시예 15-8	N-(6-에톡시-2-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술폰아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 449.15 t _R 1.17
실시예 15-9	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-메틸술폰아제티딘)-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 469.21 t _R 1.21
실시예 15-10	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(N-에틸술폰아제티딘)-3-(2-이소프로필페닐)-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 483.11 t _R 1.25
실시예 15-11	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-프로필술폰아제티딘)-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 496.99 t _R 1.30

[1073]

실시예 15-12	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(N-이소프로필술파모일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 497.00 t _R 1.29
실시예 15-13	1-(N-시클로프로필술파모일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 495.00 t _R 1.26
실시예 15-14	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-(술파모일아미노)에틸)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 498.29 t _R 0.72
실시예 15-15	N-(2-(디플루오로메톡시)-5-플루오로피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 459.13 t _R 1.13
실시예 15-16	3-(2-이소프로필페닐)-N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 419.05 t _R 1.13
실시예 15-17	N-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 433.34 t _R 1.21
실시예 15-18	N-(2-이소프로필옥시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 447.14 t _R 1.28

[1074]

[1075]

실시예 16-1: 1-(N-아세틸술파모일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1076]

DCM (2 mL) 중 **실시예 15-5** (35 mg, 0.08 mmol) NMM (85 μ L, 0.08 mmol) 및 DMAP (1 mg, 0.008 mmol) 의 혼합물을 얼음에서 냉각시키고, 아세트산 무수물 (5 액적) 을 첨가한다. 반응을 3 h 동안 교반하고, MeOH 로 킨다. 혼합물을 증발하여 건조시키고, prep. HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 **실시예 16-1** 을 백색 고체 (18 mg, 47% 수율) 로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.17 min, [M+1]⁺ 497.01;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.60 (s br, 1 H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.43-7.38 (m, 1 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 72.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.02-4.84 (m, 2 H), 4.76-4.54 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.35-2.28 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

[1077]

표 12: 실시예 16-2 내지 16-5

[1078]

실시예 12-4, 실시예 12-5, 실시예 12-8 또는 실시예 15-6 로부터 출발하여 **실시예 16-1** 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 16-2 내지 16-5 을 합성한다.

[1079]

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 16-2	1-(N-아세틸술파모일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 483.00 t _R 1.11
실시예 16-3	1-(2-(N-아세틸술파모일)아세틸)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 539.41 t _R 1.12
실시예 16-4	1-(3-(N-아세틸술파모일)프로파노일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 553.48 t _R 1.12
실시예 16-5	1-(N-(N-아세틸술파모일)-N-메틸글리실)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 568.03 t _R 1.14

[1080]

[1081]

실시예 17-1: 메틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미드)-3-메틸부타노에이트 및 실시예 17-2: 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미드)-3-메틸부탄산

[1082]

방법 A

[1083]

단계 1. DCM (5 mL) 중 실시예 3 히드로클로라이드 (35 mg, 0.085 mmol) 및 TEA (24 μ l, 0.17 mmol, 2 eq.) 의 용액에 메틸 3-이소시아나토-3-메틸부타노에이트 (15 mg, 0.085 mmol) 를 적가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 농축한다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 실시예 17-1 을 백색 고체 (37.5 mg, 83% 수율) 로서 생성한다; LCMS-1: t_R = 1.30 min, [M+1]⁺ 533.44;

[1084]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.48-7.40 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 2 H), 7.30 (t, J_{H-F} = 72.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.72-4.56 (m, 2 H), 4.48-4.29 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.69 (s, 2 H), 2.42-2.50 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[1085]

단계 2. MeOH/THF (1:3, 4 mL) 중 실시예 16-1 (33 mg, 0.063 mmol) 의 용액을 2N LiOH aq. (1 mL, 1.0 mmol) 로 처리한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 5 h 동안 교반한 후, 농축한다. 잔여물을 prep HPLC (Prep-HPLC-2 조건) 에 의해 정제하여, 실시예 17-2 을 백색 고체 (23 mg, 71% 수율) 로서 수득한다. LCMS: t_R = 1.16 min, [M+1]⁺ 519.40;

[1086]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.34-7.31 (m, 3 H), 7.24 (t, J_{H-F} = 72.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.98-5.78 (m, 1 H), 4.74-4.50 (m, 2 H), 4.50-4.27 (m, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 2.39 (qt, J = 6.1 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 6 H).

[1087]

실시예 17-3:
N1-((1H-이미다졸-4-일)메틸)-N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-

1,4-카르복사미드

[1088] 방법 B

[1089] MeCN (2 mL) 중 C-(1H-이미다졸-4(5)-일)-메틸아민·2HCl (46 mg, 0.34 mmol, 2.5 eq) 의 용액에, 비스(2,2,2-트리플루오로에틸) 카르보네이트 (52 μ l, 0.34 mmol 2.5 eq) 및 DIPEA (142 μ l, 0.82 mmol, 6 eq) 를 첨가한다. 생성된 혼합물을 75°C 에서 2 h 동안 가열한 후, r.t. 로 냉각시킨다. MeCN (1 mL) 중 실시예 4 (55 mg, 0.14 mmol) 및 DBU (6 μ l, 0.04 mmol, 0.3 eq) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 75°C 에서 밤새 가열한다. DCM (20 mL) 을 이후 첨가하고, 유기 용액을 물 (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시킨다. 미정제 생성물을 prep HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 실시예 17-3 을 황백색 고체로서 생성한다 (17.6 mg, 25% 수율). LCMS-1: t_R = 0.79 min, [M+1]⁺ 527.35;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.46-7.39 (m, 3 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 7.27 (t, J_{H-F} = 72.5 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.60-6.32 (s br, 1 H), 5.51 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.73-3.60 (m, 4 H), 3.16-3.10 (m, 1 H), 2.52-2.47 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.20-2.14 (m, 2 H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

[1091] 표 13: 실시예 17-4 내지 17-24

[1092] 실시예 3 또는 실시예 4 로부터 출발하여 각각 실시예 17-2 및 실시예 17-3 에 기재된 방법 A 또는 B 를 사용하여 실시예 17-4 내지 17-24 를 합성한다. 방법 B 의 경우, 비스(2,2,2-트리플루오로에틸) 카르보네이트를 CDI 로 대체할 수 있다.

실시예	명칭	방법	분석 LCMS-1
실시예 17-4	(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)글리신	A	[M+1] ⁺ 477.00 t _R 1.05
실시예 17-5	3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)프로판산	A	[M+1] ⁺ 491.17 t _R 1.05
실시예 17-6	메틸 (3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)-L-발리네이트	B	[M+1] ⁺ 533.02 t _R 1.29
실시예 17-7	(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)-L-발린	B	[M+1] ⁺ 519.12 t _R 1.19
실시예 17-8	메틸 (3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)-L-알라니네이트	B	[M+1] ⁺ 505.02 t _R 1.18
실시예 17-9	(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)-L-알라닌	B	[M+1] ⁺ 491.06 t _R 1.10
실시예 17-10	에틸 1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)시클로프로판-1-카르복실레이트	B	[M+1] ⁺ 531.10 t _R 1.21

[1093]

실시예 17-11	1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 카르복사미도)시클로프로판-1-카르복실산	B	[M+1] ⁺ 503.47 t _R 1.10
실시예 17-12	에틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 카르복사미도)-2-메틸프로파노에이트	B	[M+1] ⁺ 533.15 t _R 1.27
실시예 17-13	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-2- 메틸프로판산	B	[M+1] ⁺ 505.48 t _R 1.15
실시예 17-14	메틸 1-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 카르복사미도)메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트	B	[M+1] ⁺ 531.09 t _R 1.23
실시예 17-15	1-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 카르복사미도)메틸)시클로프로판-1-카르복실산	B	[M+1] ⁺ 517.09 t _R 1.13
실시예 17-16	메틸 3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3- 일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1- 카르복사미도)-2,2-디메틸프로파노에이트	B	[M+1] ⁺ 533.13 t _R 1.25
실시예 17-17	3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-2,2- 디메틸프로판산	B	[M+1] ⁺ 519.03 t _R 1.14

[1094]

실시예 17-18	메틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-2,2-디메틸부타노에이트	B	[M+1] ⁺ 547.24 t _R 1.27
실시예 17-19	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복사미도)-2,2-디메틸부탄산	B	[M+1] ⁺ 533.06 t _R 1.17
실시예 17-20	N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-디카르복사미드	A	[M+1] ⁺ 447.00 t _R 1.10
실시예 17-21	2-(4-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1-카르복사미도)에틸 메타크릴레이트	A	[M+1] ⁺ 559.27 t _R 1.29
실시예 17-22	N4-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-N1-(2-히드록시에틸)-4-(2-이소프로필페닐)피페리딘-1,4-디카르복사미드	A	[M+1] ⁺ 491.21 t _R 1.09
실시예 17-23	메틸 (3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)-D-알라니네이트	B	[M+1] ⁺ 505.01 t _R 1.18
실시예 17-24	(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)-D-알라닌	B	[M+1] ⁺ 491.03 t _R 1.10

[1095]

[1096]

실시예 17-25: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(피페라진-1-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1097]

DMF (1 mL) 중 실시예 3 히드록시클로라이드 (30 mg, 0.07 mmol) 및 TEA (30 μ l, 0.22 mmol) 의 용액을 아르곤 하에 0°C 로 냉각시킨 후, 1mL DMF 중 tert-부틸 4-(카르보노클로리도일)피페라진-1-카르복실레이트 (24.8 mg, 0.09 mmol) 의 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨), 물 (0.5 mL) 로 켄칭한다. prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의한 정제는, tert-부틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 (42 mg, 98 % 수율) 수득한다. LCMS-1: t_R = 1.37 min, [M+1]⁺ 588.02. tert-부틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg) 를 이후 실시예 4 에 기재된 바와 같이 TFA 로 처리하여, 표제 화합물 실시예 17-25 를 황색 고체로서 (27 mg, 80%) 수득한다. LCMS-1: t_R = 0.76 min, [M+1]⁺ 488.40.

[1098]

실시예 17-26: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1099]

실시예 17-25 에 기재된 방법론에 따라 4-메틸-1-피페라진카르보닐클로라이드로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-

6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 17-26 을 제조한다. 백색 고체. LCMS-1: $t_R = 0.77$ min, $[M+1]^+$ 502.18.

[1100] 실시예 17-27: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(모르폴린-4-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1101] 실시예 16-25 에 기재된 방법론에 따라 4-모르폴린카르보닐클로라이드로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(모르폴린-4-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 16-27 을 제조한다. 백색 고체. LCMS-1: $t_R = 1.19$ min, $[M+1]^+$ 489.10

[1102] 실시예 18-1: 메틸 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)니코티네이트 및 실시예 18-2: 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)니코틴산

[1103] 방법 C

[1104] 단계 1. 실시예 3 히드로클로라이드 (30 mg, 0.073 mmol), 메틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (28.7 mg, 0.164 mmol, 2.2 eq.) 및 Cs_2CO_3 (53 mg, 0.164 mmol, 2.2 eq.) 을 DMA 에 현탁시키고, 혼합물을 90°C 에서 18 h 동안 교반한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합물을 r.t. 로 냉각시키고, EtOAc (50 mL) 로 희석시키고, 순차적으로 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 생성물을 prep HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 실시예 17-1 을 백색 고체로서 생성한다 (18 mg, 50% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.36$ min, $[M+1]^+$ 511.31;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.83-8.82 (m, 1 H), 8.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.43-7.36 (m, 3 H), 7.28 (t, $J_{\text{HF}} = 72.5$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.97-4.85 (m, 2 H), 4.67-4.51 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.59-2.49 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

[1105]

[1106] 단계 2. MeOH/THF (1:1, 1mL) 중 실시예 18-1 (18 mg, 0.035 mmol) 의 용액을 2N LiOH (0.088mL) 로 처리한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 18 h 동안 교반하고, 유기 용매를 이후 증발시킨다. 잔여물을 물에 용해시킨다. 생성된 용액을 1N HCl aq 용액을 사용하여 pH 1 로 산성화시킨 후, EtOAc (3x 10 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 실시예 18-2 를 무색 오일로서 생성한다 (14 mg, 80% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.21$ min, $[M+1]^+$ 497.35;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1 H), 7.52-7.38 (m, 4 H), 7.36 (s, 1 H), 7.21 (t, $J_{\text{HF}} = 72.6$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 5.14-4.93 (s br, 2 H), 4.85-4.57 (m, 2 H), 2.53-2.43 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[1107]

[1108] 실시예 18-3: 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피콜린산

[1109] 방법 D

[1110] 톨루엔 (2 mL) 중 실시예 3 히드로클로라이드 (52 mg, 0.126 mmol) 의 용액에 에틸-6-브로모피콜리네이트 (43.6 mg, 0.189 mmol, 1.5 eq), NaOtBu (36 mg, 0.379 mmol, 3 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.6 mg, 0.013mmol, 0.1 eq.) 및 BINAP (16.2 mg, 0.025 mmol, 0.2 eq.) 를 첨가한다. 생성된 혼합물을 탈기시키고, 110°C 에서 밤새 가열한다. 반응을 2N HCl aq. (10 mL) 로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc 로 희석한다. 상을 분리한다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 미정제 생성물을 prep TLC (용리액: DCM/MeOH: 9/1) 에 의해 정제하여, 실시예 18-3 을 황색 고체로서 생성한다 (10 mg, 17% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.22$ min, $[M+1]^+$ 497.34;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.76-7.66 (m, 1 H), 7.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 2 H), 7.46-7.33 (m, 3 H), 7.27 (t, *J* = 70.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.03-4.78 (m, 2 H), 4.69-4.40 (m, 2 H), 2.59-2.47 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H).

표 14: 실시예 18-4 내지 18-33

실시예 3 또는 실시예 7로부터 출발하여, 각각 실시예 18-2 및 실시예 18-3에 기재된 방법 C 또는 방법 D에 따라 실시예 18-4 내지 18-33을 합성한다.

실시예	명칭	방법	분석 LCMS-1
실시예 18-4	메틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카르복실레 이트	C	[M+1] ⁺ 512.18 t _R 1.36

실시예 18-5	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 498.09 t _R 1.24
실시예 18-6	메틸 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리다진-3-카르복실레 이트	C	[M+1] ⁺ 512.38 t _R 1.22
실시예 18-7	6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리다진-3-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 498.35 t _R 1.14
실시예 18-8	메틸 5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실레이 트	C	[M+1] ⁺ 512.21 t _R 1.29
실시예 18-9	5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 498.48 t _R 1.20
실시예 18-10	에틸 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-2-카르복실레 이트	C	[M+1] ⁺ 526.28 t _R 1.23
실시예 18-11	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-2-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 498.08 t _R 0.95
실시예 18-12	메틸 6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)- 3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-4-카르복실레 이트	C	[M+1] ⁺ 512.37 t _R 1.21

[1115]

실시예 18-13	6-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-4-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 498.35 t _R 1.00
실시예 18-14	에틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-4-카르복실레이트	C	[M+1] ⁺ 526.38 t _R 1.38
실시예 18-15	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-4-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 498.34 t _R 1.25
실시예 18-16	메틸 1-(5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실레이트	D	[M+1] ⁺ 552.23 t _R 1.31
실시예 18-17	1-(5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)피리미딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실산	D	[M+1] ⁺ 538.31 t _R 1.32
실시예 18-18	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(4-플루오로피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 471.40 t _R 1.34
실시예 18-19	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 471.01 t _R 0.84
실시예 18-20	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 472.40 t _R 1.25

[1116]

실시예 18-21	N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-4-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 457.98 t _R 1.19
실시예 18-22	1-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 478.38 t _R 1.35
실시예 18-23	1-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 464.30 t _R 1.29
실시예 18-24	1-(5-시아노피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 479.16 t _R 1.33
실시예 17-25	1-(5-시아노피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 465.00 t _R 1.27
실시예 18-26	1-(4-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 502.00 t _R 1.39
실시예 18-27	에틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트	C	[M+1] ⁺ 515.46 t _R 1.36
실시예 18-28	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 487.08 t _R 1.21
실시예 18-29	에틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트	C	[M+1] ⁺ 500.98 t _R 1.29

[1117]

실시예 18-30	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 473.21 t _R 1.13
실시예 18-31	에틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-5-카르복실레이트	C	[M+1] ⁺ 515.13 t _R 1.36
실시예 18-32	2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-5-카르복실산	C	[M+1] ⁺ 487.01 t _R 1.20
실시예 18-33	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	C	[M+1] ⁺ 471.99 t _R 1.40

[1118]

[1119]

실시예 18-34: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-메틸피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1120]

실시예 18-26 (65 mg, 0.129 mmol) 을 **I-1.A** 에 기재된 수소화 조건에 적용하여, N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(2-메틸피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 18-34** 을 백색 고체로서 생성한다 (53 mg, 83% 수율). LCMS-1: t_R = 0.84 min, [M+1]⁺ 468.38;

[1121]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 7.43-7.39 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26 (t, J_{HF} = 73.5 Hz 1 H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.15 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 5.00-4.76 (m, 2 H), 4.64-4.45 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.54-2.48 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

[1122]

실시예 18-35: 메틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 및 **실시예 18-36:** 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산

[1123]

단계 1. 실시예 3 히드로클로라이드 (100 mg, 0.243 mol), 2-브로모-3-메틸-3H-이미다졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (56 mg, 0.243 mmol), DIPEA (83 μl, 0.486 mmol), 18-크라운-6 (1.29 g, 4.86 mmol) 및 CsF (38 mg, 0.243 mmol) 의 혼합물에 120℃ 로 밤새 가열한다. 혼합물을 이후 증발시키고, 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의해 정제하여, 메틸 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실레이트 **실시예 18-35** (20 mg, 16%) 을 황색 오일로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 1.16 min, [M+1]⁺ 514.19.

[1124]

단계 2. 실시예 18-35 (20 mg, 0.039 mmol) 을 실시예 12-62 에 기재된 방법론에 따라 비누화하여, **실시예 18-36** (13 mg, 68%) 을 백색 고체로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.98 min, [M+1]⁺ 500.00.

[1125]

실시예 19: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-히드록시-옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드]

[1126]

DCM (3 mL) 중 **실시예 3** (80 mg, 0.21 mmol) 의 용액에, 클로로아세틸 이소시아네이트 (19 μl, 0.21 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 1 h 동안 r.t. 에서 교반한다 (반응 진행은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 혼합

물을 물에 붓고, DCM (2 x 15 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한다. 잔여물을 THF (4 mL) 에 용해시키고, DBU (72 μL , 0.48 mmol, 2 eq.) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 r.t. 에서 1 h 동안 교반한 후, aq. 1N HCl 에 붓고, EtOAc (2 x 20 mL) 로 추출한다. 합쳐진 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한다. 미정제 생성물을 이후 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, **실시예 19** 를 무색 오일로서 생성한다 (72 mg, 65% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.11$ min, $[\text{M}+1]^+$ 459.21;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.57-7.48 (m, 2 H), 7.44-7.39 (m, 1 H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.10-4.89 (m, 2 H), 4.86-4.72 (m, 1 H), 4.67-4.53 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.34 (m, 1 H), 1.17 (dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 11.7$ Hz, 6 H).

[1127]

실시예 20: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(1H-테트라졸-5-일)아제티딘-3-카르복사미드

DMF (2.5 mL) 중 **실시예 11-6** (32 mg, 0.08 mmol) 의 용액에 r.t. 에서 암모늄 클로라이드 (6.4 mg, 0.12 mmol) 및 나트륨 아자이드 (7.8 mg, 0.12mmol) 를 첨가한다. 혼합물을 이후 100 °C 로 2 h 동안 가열한다. 반응 혼합물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 주입하여, 표제 화합물 **실시예 20** 을 백색 고체로서 수득한다 (24 mg, 68% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.12$ min, $[\text{M}+1]^+$ 444.42;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.40-7.27 (m, 4 H), 7.21-7.11 (m, 3 H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.91-4.65 (m, 2 H), 4.58-4.35 (m, 2 H), 2.35-2.27 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H).

[1130]

실시예 21: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-히드록시-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아제티딘-3-카르복사미드]

실시예 11-6 (41 mg, 0.102 mmol) 의 에탄올계 용액 (1mL) 에, 히드록실아민 히드록로라이드 (11 mg, 0.158 mmol) 및 TEA (36 μL , 0.258 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 80 °C 에서 2 h 동안 가열한다. 이를 이후 냉각시키고, 진공 하에 농축하고, EtOAc 에 용해시키고, 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공 하에 또다시 농축한다. 미정제 물질을 MeCN (2 mL) 에 재용해시키고, CDI (21 mg, 0.129 mmol) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 60 °C 로 2 h 동안 가열한 후, 냉각하고, 농축한다. prep. HPLC (Prep-HPLC-3 조건) 에 의한 정제는 표제 화합물 **실시예 21** 을 백색 고체로서 생성한다 (37 mg, 79% 수율). LCMS-1: $t_R = 1.16$ min, $[\text{M}+1]^+$ 460.04;

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.19 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J_{\text{HF}} = 72.5$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H).

[1133]

실시예 22: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-((5-히드록시-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 [토토머 형태: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-((5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸)아제티딘-3-카르복사미드]

실시예 21 에 기재된 방법에 따라 **실시예 10-48** 로부터 표제 화합물 **실시예 22** 를 제조한다. 황색 고체. LCMS-1: $t_R = 1.11$ min, $[\text{M}+1]^+$ 474.34.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.34 (t, $J = 72.6$ Hz, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.34-4.23 (m, 2 H), 3.87-3.70 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.52-2.44 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H).

[1136]

[1137] 실시예 23: 3-(2-시클로프로필페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1138] 실시예 1 에 기재된 방법에 따라 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 및 시클로프로필보론산 피나콜 에스테르로부터 3-(2-시클로프로필페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 23 을 제조한다. 무색 오일. LCMS-1: t_R = 0.71 min, $[M+1]^+$ 374.23.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.37 (t, J = 72.9 Hz, 1 H), 7.31-7.29 (m, 2 H), 7.18 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 0.89-0.86 (m, 2 H), 0.73-0.68 (m, 2 H)

[1139]

[1140] 실시예 24: 3-(2-시클로부틸페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1141] 단계 1. 아르곤으로 탈기된 THF (2 mL) 중 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 (200 mg, 0.09 mmol) 의 용액에 (dppp)NiCl₂ (5.6 mg, 0.01 mmol) 를 첨가한다. THF (2.7 mL, 1.38 mmol) 중 시클로부틸아연 브로마이드 0.5M 을 실온에서 적가한다. 혼합물을 80 °C 까지 가온하고, 밤새 교반한다. 혼합물을 이후 물로 켄칭하고, NaHCO₃ 을 첨가한다. 수용액을 EtOAc (2 x 60 mL) 로 추출한다. 유기 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킨다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 1-벤즈히드릴-3-(2-시클로부틸페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드를 무색 오일로서 수득한다 (115 mg, 60% 수율). LCMS-2: t_R = 1.09 min, $[M+1]^+$ 554.36.

[1142] 단계 2. 실시예 1 에 기재된 수소화 조건에 따라 1-벤즈히드릴-3-(2-시클로부틸페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드로부터 3-(2-시클로부틸페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 24 를 제조한다. 베이지색 고체 (10 mg, 73% 수율). LCMS-1: t_R = 0.74 min, $[M+1]^+$ 388.31.

[1143] 실시예 25: 3-(2-시클로펜틸페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1144] 실시예 1 에 기재된 방법에 따라 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 및 시클로펜텐-1-일 보론산으로부터 벤즈히드릴-3-(2-(시클로펜텐-1-엔-1-일)페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 25 를 제조한다, 무색 오일. LCMS-1: t_R = 0.78 min, $[M+1]^+$ 402.37.

[1145] 실시예 26: 3-(2-(시클로펜텐-1-엔-1-일)페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1146] 실시예 1 에 기재된 합성 경로에 따라 제조된, 벤즈히드릴-3-(2-(시클로펜텐-1-엔-1-일)페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 (50 mg, 0.09 mmol) 를 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 에 용해시킨다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (14 μ L, 0.133 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 (175 Watt) 80 °C 에서 8 h 동안 교반한다 (1-클로로에틸 3-(2-(시클로펜텐-1-엔-1-일)페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트 중간체의 형성은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 이후 MeOH (1 mL) 를 첨가한다. 반응 혼합물을 45 °C 에서 30 min 동안 교반한 후, 농축한다. 잔여물을 prep. HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 실시예 26 을 담황색 오일로서 수득한다 (36 mg, 100% 수율). LCMS-1: t_R = 0.76 min, $[M+1]^+$ 400.35.

[1147] 실시예 27: 3-(2-시클로헥실페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1148] 실시예 1 에 기재된 방법에 따라 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 및 시클로헥센-1-일 보론산으로부터 3-(2-시클로헥실페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 27 을 제조한다. 무색 오일. LCMS-1: t_R = 0.82

min, $[M+1]^+$ 416.27.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 72.8$ Hz, 1 H), 7.41-7.35 (m, 2 H), 7.33-7.29 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.32 (br s, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.07-1.98 (m, 1 H), 1.78-1.71 (m, 2 H), 1.65-1.61 (m, 2 H), 1.47-1.38 (m, 2 H), 1.25-1.29 (m, 4 H).

[1149]

[1150]

실시예 28: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1151]

실시예 1 에 기재된 방법에 따라 1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)-N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 및 3,6-디히드로-2H-피란-4-보론산 피나콜 에스테르로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 28** 을 제조할 수 있다. LCMS-1: $t_R = 0.62$ min, $[M+1]^+$ 418.22.

[1152]

실시예 29: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1153]

실시예 1 에 기재된 방법에 따라 **실시예 23** 의 수소화로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 29** 를 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.72$ min, $[M+1]^+$ 376.10.

[1154]

실시예 30: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-술파모일-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1155]

실시예 15-5 에 기재된 방법에 따라 **실시예 28** 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-술파모일-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 30** 을 제조한다. LCMS-1: $t_R = 1.00$ min, $[M+1]^+$ 497.13.

[1156]

표 15: 실시예 31-1 내지 31-7

[1157]

실시예 23, 실시예 24, 실시예 25, 실시예 27, 실시예 28, 또는 실시예 29 로부터 출발하여 **실시예 12-61** 및 **실시예 12-62** 에 기재된 방법론을 사용하여 **실시예 31-1 내지 31-7** 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 31-1	4-(3-(2-시클로프로필페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	$[M+1]^+$ 502.04 t_R 1.16
실시예 31-2	4-(3-(2-시클로부틸페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	$[M+1]^+$ 516.00 t_R 1.23
실시예 31-3	4-(3-(2-시클로펜틸페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	$[M+1]^+$ 530.03 t_R 1.28

[1158]

실시예 31-4	4-(3-(2-(시클로펜트-1-엔-1-일)페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 528.00 t _R 1.25
실시예 31-5	4-(3-(2-(시클로헥실페닐)-3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 544.39 t _R 1.32
실시예 31-6	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 546.12 t _R 1.06
실시예 31-7	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 504.13 t _R 1.21

[1159]

[1160]

실시예 32: 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산

[1161]

실시예 18-28 에 기재된 방법론에 따라 실시예 28 로부터 2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)아제티딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산 실시예 32 를 제조한다 (베이지색 고체). LCMS-1: t_R = 1.06 min, [M+1]⁺ 528.98.

[1162]

실시예 33: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-6-메틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1163]

실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.C 및 중간체 I-7 로부터 N-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-6-메틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 33 을 제조한다 (무색 오일). LCMS-1: t_R = 0.73 min, [M+1]⁺ 390.35.

[1164]

실시예 34: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-5-메틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1165]

실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.C 및 중간체 I-8 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-5-메틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 34 을 제조한다 (무색 오일). LCMS-1: t_R = 0.77 min, [M+1]⁺ 390.02;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.34 (m, 4 H), 2.45-2.33 (m, 7 H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

[1166]

실시예 35: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-4-메틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1167]

실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.C 및 중간체 I-9 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-4-메틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 35 을 제조한다 (무색 오일). LCMS-1: t_R = 0.77 min, [M+1]⁺ 389.97.

[1169]

실시예 36: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1170]

실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.C 및 중간체 I-10 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예

36 을 제조한다 (백색 고체). LCMS-1: $t_R = 0.71 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 394.14.

[1171] 실시예 37: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1172] 실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.C 및 중간체 I-11 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 37 을 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.73 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 394.32.

[1173] 실시예 38: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-5-메톡시페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1174] 실시예 1 에 기재된 방법론에 따라 2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-아민 I-1.C 및 중간체 I-12 로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(2-이소프로필-5-메톡시페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 38 을 제조한다. LCMS-1: $t_R = 0.74 \text{ min}$, $[M+1]^+$ 406.35.

[1175] 표 16: 실시예 39-1 내지 39-6

[1176] 실시예 33, 실시예 34, 실시예 35, 실시예 36, 실시예 37, 또는 실시예 38로부터 출발하여 실시예 12-61 및 실시예 12-62 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 39-1 내지 39-6 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 39-1	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필-6-메틸페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	$[M+1]^+$ 518.05 t_R 1.26
실시예 39-2	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필-5-메틸페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	$[M+1]^+$ 518.06 t_R 1.26

[1177]

실시예 39-3	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필-4-메틸페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 518.23 t _R 1.23
실시예 39-4	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 522.18 t _R 1.20
실시예 39-5	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 522.00 t _R 1.20
실시예 39-6	4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필-5-메톡시페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 534.01 t _R 1.21

[1178]

[1179]

실시예 40: 2-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에톡시)-2-메틸프로판산

[1180]

실시예 11-17 에 기재된 환원적 아민화에 따라, **실시예 3** 및 메틸 2-메틸-2-(2-옥소에톡시)프로파노에이트 (W02017177004 에서 제조) 로부터 2-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)에톡시)-2-메틸프로판산 **실시예 40** 을 제조한다. 메틸 에스테르 기를 이후 LiOH 2N 를 사용하여 염기성 조건 하에 가수분해한다. LCMS-1: t_R = 0.84 min, [M+1]⁺ 516.12.

[1181]

실시예 41: 4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로헥산-1-카르복실산

[1182]

실시예 11-17 에 기재된 환원적 아민화에 따라, **실시예 3** 및 시판되는 4-포르밀-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르로부터 4-((3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)메틸)시클로헥산-1-카르복실산 **실시예 41** 을 제조한다. 에틸 에스테르 기를 이후 LiOH 2N 를 사용하여 염기성 조건 하에 가수분해한다. LCMS-1: t_R = 0.82 min, [M+1]⁺ 516.30.

[1183] 실시예 42 내지 48 을 실시예 12-142 에 기재된 방법론을 사용하여 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 42	N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-프로필글리신	[M+1] ⁺ 533.33 t _R 0.99
실시예 43	N-시클로프로필-N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리신	[M+1] ⁺ 531.31 t _R 1.15
실시예 44	3-((2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)프로판산	[M+1] ⁺ 505.31 t _R 0.80
실시예 45	3-((2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2,2-디메틸프로판산	[M+1] ⁺ 533.07 t _R 0.88
실시예 46	1-(((2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 530.96 t _R 0.83
실시예 47	3-((2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-3-메틸부탄산	[M+1] ⁺ 533.33 t _R 0.89

[1184]

실시예 48	1-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-카르복실산	[M+1] ⁺ 545.32 t _R 0.80
-----------	--	--

[1185]

[1186] 실시예 49: (R)-2-아미노-5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-5-옥소펜탄산

[1187] 실시예 12-63 내지 12-114 에 기재된 방법론에 따라, 실시예 3 및 시판되는 Boc-D-Glu-OtBu 로부터 (R)-2-아미노-5-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-5-옥소펜탄산 실시예 49 (51 mg, 베이지색 고체) 를 제조한다. LCMS-1: t_R = 0.89 min, [M+1]⁺ 487.08.

[1188] 실시예 50 내지 52:

[1189] 실시예 3 으로부터 출발하여 실시예 12-62 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 실시예 50-52 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 50	(1s,4s)-4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로헥산-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 530.11 t _R 1.22
실시예 51	(1S,3R)-3-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)시클로헥산-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 529.97 t _R 1.19
실시예 52	4-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로헥산-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 543.97 t _R 1.20

[1190]

[1191] 실시예 53: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3,3-디메틸-4-(메틸술폰아미도)-4-옥소부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드

[1192] DMAP (6.5 mg, 0.053 mmol) 의 존재 하에, DCM (5 mL) 중 메탄술폰아미드 (14 mg, 0.15 mmol) 및 DCC (10 mg, 0.049 mmol) 와 실시예 11-31 (20 mg, 0.038 mmol) 을 반응시켜, N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3,3-디메틸-4-(메틸술폰아미도)-4-옥소부틸)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 53 을 제조한다. 백색 고체 (10 mg, 45 % 수율). LCMS-1: t_R = 0.84 min, [M+1]⁺ 567.08.

[1193] 표 17: 실시예 54 내지 58

[1194] 브로모아세틸 브로마이드, 아미노 카르복실산 에스테르 및 실시예 3 을 사용하여 실시예 12-142 에 기재된 방법론에 따라 실시예 54 내지 58 을 제조한다. 대안적으로, [(t-부톡시카르보닐)아미노]아세트산 및 실시예 3 으로부터 이러한 유형의 유도체를 제조할 수 있고, 이후 Boc 탈보호 및 메틸 브로모아세테이트에 대한 친핵체 치환이 뒤따른다. 완전한 측쇄는 또한 실시예 3 과의 커플링 이전에 어셈블링될 수 있다. 예를 들어, 벤질 브로마이드와 반응되는 시판되는 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-에틸글리신으로부터 N-에틸-N-(2-메톡시-2-옥소에틸)글리신을 제조할 수 있고, 이후 메틸 브로모아세테이트에 대한 친핵체 치환 및 수소화가 뒤따른다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.43-9.02 (s br, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[1195]

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 54	메틸 N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리시네이트	[M+1] ⁺ 563.43 t _R 1.14
실시예 55	(N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리시네이트	[M+1] ⁺ 549.37 t _R 0.97

[1196]

	-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(2-메톡시에틸)글리신	
실시예 56	메틸 (2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리시네이트	[M+1] ⁺ 505.34 t _R 0.82
실시예 57	(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)글리신	[M+1] ⁺ 491.33 t _R 0.89
실시예 58	N-(2-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-에틸글리신	[M+1] ⁺ 519.38 t _R 0.94

[1197]

[1198]

[1199]

실시예 59: 3-(2-이소프로필페닐)-N-(6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-일)-1-술포아제티딘-3-카르복사미드

1) **실시예 4** 에 기재된 POC₁₃ 방법론을 사용하여 시판되는 6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-아민 **I-1.D** (73 mg) 및 **I-6** (70 mg)로부터 3-(2-이소프로필페닐)-N-(6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드를 제조한다 (36 mg, 황색 오일). LCMS-1: t_R = 1.29 min, [M+1]⁺ 447.33. 시판되는 2-플루오로-6-메틸-3-니트로피리딘 및 n-프로판올로부터 출발하여 **I-1.A** 에 대해 기재된 방법론을 사용하여 6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-아민 **I-1.D** 를 합성한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.06 (s, 3 H).

[1200]

[1201]

2) **실시예 15-5** 에 기재된 방법에 따라 3-(2-이소프로필페닐)-N-(6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드로부터 3-(2-이소프로필페닐)-N-(6-메틸-2-프로폭시피리딘-3-일)-1-술포아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 59** 를 제조한다. LCMS-1: t_R = 1.29 min, [M+1]⁺ 447.33.

[1202]

중간체 I-19: 5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-아민

[1203]

3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-아민 (500 mg, 2.97 mmol) 을 DMF (8 mL) 에 용해시킨다. N-클로로숙신이미드 (485 mg, 3.56 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 2 h 동안 교반한다 (반응은 LCMS 에 의해 모니터링됨). 물을 첨가하고, 화합물을 EtOAc 로 추출한다. 유기 상을 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고,

증발시킨다. 잔여물을 Prep-HPLC-2 에 의해 정제한다. DCM (3 x 50 mL) 로 HPLC 분획을 추출하고, 합쳐진 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발하여, 표제 화합물 **I-19** 을 갈색 고체로서 생성한다 (424 mg, 73% 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 7.85 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.17 (t, J = 73.4 Hz, 1 H), 6.34 (s br, 2 H).

중간체 I-20: 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(2-시클로펜틸페닐)아제티딘-3-카르복실산

1-벤즈히드릴-3-(2-브로모페닐)아제티딘-3-카르보니트릴 및 시클로펜텐-1-일보론산으로부터 출발하여 **I-6** 와 유사하게 1-Boc-3-(2-시클로펜틸페닐)아제티딘-3-카르복실산 **I-20** 을 제조한다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 13.15-12.90 (s br, 1 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.20-7.14 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.21 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.63-2.53 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.65-1.59 (m, 2 H), 1.52-1.45 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H).

중간체 I-21: 3-(3-브로모피리딘-2-일)-1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-카르복실산

에틸 1-Boc-3-시아노아제티딘 및 3-브로모-2-플루오로피리딘으로부터 출발하여 **I-6** 에 기재된 과정과 유사하게 3-(3-브로모피리딘-2-일)-1-Boc-아제티딘-3-카르복실산 **I-21** 을 제조한다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8.45 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1 H), 4.31-4.16 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H).

중간체 I-22: 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(6-플루오로-3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실산

에틸 1-Boc-아제티딘-3-카르복실레이트 및 3-브로모-2,6-디플루오로피리딘으로부터 출발하여 **I-6** 와 유사하게 1-Boc-3-(6-플루오로-3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복실산 **I-22** 을 제조한다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8.02 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1 H), 4.42-4.27 (m, 4 H), 2.48-2.42 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

중간체 I-23: 3-(3-브로모피리딘-2-일)-1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-카르복실산

에틸 1-Boc-3-시아노아제티딘 및 3-클로로-4-시아노피리딘으로부터 출발하여 **I-6** 에 기재된 과정과 유사하게 3-(3-브로모피리딘-2-일)-1-Boc-아제티딘-3-카르복실산 **I-23** 을 제조한다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8.42 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 4.44-4.19 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H).

중간체 I-24: 1-벤질-4-(2-브로모피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실산

중간체 **I-4** 에 기재된 과정에 따라 벤질-4-(2-브로모피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실산 **I-24** 를 제조하였다.

LCMS-2: t_R = 0.55 min, $[M+1]^+$ 374.99 및 377.06.

중간체 I-25: 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(4-클로로피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실산

tert-부틸 비스(2-클로로에틸)카르바메이트 및 2-(4-클로로피리딘-3-일)아세트니트릴 (Synthesis 1992, 6, 528-30) 로부터 출발하여 W02009051715 에 기재된 과정에 따라 1-Boc-4-(4-클로로피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복실산 **I-25** 을 제조한다.

중간체 I-26: 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-(3-클로로피라진-2-일)아제티딘-3-카르복실산

에틸 1-Boc-3-시아노아제티딘 및 2,3-디클로로피라진으로부터 출발하여 **I-6** 에 기재된 과정과 유사하게 1-Boc-3-(3-클로로피라진-2-일)아제티딘-3-카르복실산 **I-26** 을 제조한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 8.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.41-4.25 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H).

[1223]

중간체 I-27: 4-(5-브로모피리미딘-4-일)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산

[1224]

tert-부틸 비스(2-클로로에틸)카르바메이트 및 2-(5-클로로피리미딘-4-일)아세트니트릴로부터 출발하여 WO2009051715 에 기재된 과정과 유사하게 4-(5-브로모피리미딘-4-일)-1-Boc-피페리딘-4-카르복실산 **I-27** 을 제조한다.

[1225]

중간체 I-28 : 4-(4-브로모피리미딘-5-일)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산

[1226]

tert-부틸 비스(2-클로로에틸)카르바메이트 및 2-(4-브로모피리미딘-5-일)아세트니트릴로부터 출발하여 WO2009051715 에 기재된 과정과 유사하게 4-(4-브로모피리미딘-5-일)-1-Boc-피페리딘-4-카르복실산 **I-28** 을 제조한다. 4-브로모-5-(브로모메틸)피리미딘에 대한 나트륨 시아나이드의 친핵체 치환에 의해 2-(4-브로모피리미딘-5-일)아세트니트릴을 합성한다.

[1227]

실시예 60: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1228]

POCl₃/Pyr/DMF 조건 하에 **I-1.C** 및 **I-21**로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 60** 을 제조하고, 이후 이소프로페닐 보론산 피나콜에스테르의 스즈키 커플링, 수소화 및 마지막으로 TFA 에 의한 Boc 탈보호가 뒤따른다. LCMS-1: *t_R* = 0.67 min, [M+1]⁺ 377.27.

[1229]

실시예 61: 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산

[1230]

실시예 12-62 에 기재된 방법에 따라 **실시예 60**로부터 4-(3-((2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1-일)-4-옥소부탄산 **실시예 61** 을 제조한다. LCMS-1: *t_R* = 1.02 min, [M+1]⁺ 477.34.

[1231]

실시예 62: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드

[1232]

실시예 15-5 에 기재된 방법에 따라 **실시예 60** 으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 62** 을 제조한다. LCMS-1: *t_R* = 1.08 min, [M+1]⁺ 456.28.

[1233]

실시예 63: N1-시클로프로필-N3-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1,3-디카르복사미드

[1234]

실시예 17-2 에 기재된 방법에 따라 **실시예 60**로부터 N1-시클로프로필-N3-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-1,3-디카르복사미드 **실시예 63** 를 제조한다. LCMS-1: *t_R* = 1.09 min, [M+1]⁺ 460.36.

[1235]

표 18: 실시예 64 및 65

[1236]

실시예 18-2 에 기재된 방법론 C 에 따라 **실시예 60** 및 4-클로로-5-플루오로-2-메틸피리미딘 또는 2-클로로-3-플루오로-6-피콜린으로부터 **실시예 64** 및 **65** 를 제조한다.

[1237]

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 64	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 487.33 t _R 1.00
실시예 65	N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-1-(3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-3-(3-이소프로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 486.32 t _R 1.42

[1238]

[1239]

[1240]

실시예 66: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드
POCl₃/Pyr/DMF 조건 하에 **I-1.C** 및 **I-24**로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 66** 을 제조하고, 이후 이소프로페닐 보론산 피나콜에스테르의 스즈키 커플링, 수소화 및 마지막으로 TFA 에 의한 Boc 탈보호가 뒤따른다. LCMS-1: t_R = 0.50 min, [M+1]⁺ 377.28.

[1241]

실시예 67: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드

[1242]

실시예 15-5 에 기재된 방법에 따라 **실시예 66** 으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피리딘-4-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 67** 을 제조한다. LCMS-1: t_R = 0.73 min, [M+1]⁺ 456.27.

[1243]

실시예 68: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1244]

POCl₃/Pyr/DMF 조건 하에 **I-1.C** 및 **I-26**로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 68** 을 제조하고, 이후 이소프로페닐 보론산 피나콜에스테르의 스즈키 커플링, 수소화 및 마지막으로 TFA 에 의한 Boc 탈보호가 뒤따른다. LCMS-1: t_R = 0.60 min, [M+1]⁺ 378.29.

[1245]

실시예 69: N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드

[1246]

실시예 15-5 에 기재된 방법에 따라 **실시예 68** 으로부터 N-(2-(디플루오로메톡시)-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3-이소프로필피라진-2-일)-1-술파모일아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 69** 를 제조한다. LCMS-1: t_R = 1.00 min, [M+1]⁺ 457.27.

[1247]

표 19: 실시예 70 내지 77:

[1248]

실시예 4 에 기재된 POCl₃ 방법론을 사용하여 시판되는 또는 합성된 3-알콕시-피리딘-2-아민 및 중간체 **I-6**, **I-20** 또는 **I-21**로부터 **실시예 70 내지 77** 을 제조한다. **I-21** 가 사용되는 경우, 스즈키/수소화 순서가 수행되어, 아마이드 커플링 이후 iPr 단위를 도입한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 70	N-(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제 티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 361.23 t _R 0.63
실시예 71	N-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제 티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 404.25 및 406.23 t _R 0.65
실시예	N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프	[M+1] ⁺ 396.25 t _R 0.68

[1249]

72	로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	
실시예 73	N-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프 로필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 440.21 및 442.21 t _R 0.69
실시예 74	N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로 필페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 376.29 t _R 0.64
실시예 75	N-(3,5-디메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘- 3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 356.27 t _R 0.64
실시예 76	N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-시클로 펜틸페닐)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 422.27 t _R 0.76
실시예 77	N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(3-이소프 로필피리딘-2-일)아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 397.23 t _R 0.62

[1250]

[1251]

표 20: 실시예 78-1 내지 78-3:

[1252]

실시예 72 또는 실시예 73로부터 출발하여 실시예 11-17에 기재된 환원적 아민화에 의해 실시예 78-1 내지 78-3을 합성한다. 관능기, 예컨대 산 또는 알코올을 적절한 보호기로 보호할 수 있다. 예를 들어, 에스테르는 환원적 아민화 단계 이후 2N LiOH에 의해 비누화된다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 78-1	메틸 4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부타노에이트	[M+1] ⁺ 524.32 t _R 0.82
실시예 78-2	4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산	[M+1] ⁺ 510.30 t _R 0.76

[1253]

실시예 78-3	4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸부탄산	[M+1] ⁺ 554.28 및 556.28 t _R 0.78
-------------	---	---

[1254]

[1255]

표 21: 실시예 79-1 내지 79-7

[1256]

EDC/HOBt, 또는 T3P 및 유기 염기 (예를 들어 DIPEA, 피리딘) 의 존재 하에 실시예 70, 실시예 71, 실시예 72, 실시예 73 또는 실시예 74 및 아실클로라이드 또는 카르복실산으로부터 아미드 커플링에 의해 실시예 79-1 내지 79-7 을 합성한다. 관능기, 예컨대 산 또는 알코올을 적절한 보호기로 보호할 수 있다. 예를 들어, 에스테르를 환원적 아민화 단계 이후 2N LiOH 에 의해 비누화한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 79-1	메틸 4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트	[M+1] ⁺ 582.28 및 584.28 t _R 1.24
실시예 79-2	4-(3-((5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 568.24 및 570.24 t _R 1.14
실시예 79-3	4-(3-((5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 524.28 t _R 1.12
실시예 79-4	4-(3-((5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 488.30 t _R 1.06
실시예 79-5	4-(3-((5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 532.26 및 534.26 t _R 1.08

실시예 79-6	4-(3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	[M+1] ⁺ 504.30 t _R 1.06
실시예 79-7	1-(2-(3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)시클로부탄-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 516.40 t _R 1.08

표 22: 실시예 80-1 및 80-2

실시예 74로부터 출발하여 실시예 13-1 내지 13-27에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 80-1 및 80-2를 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 80-1	벤질 3-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2- 이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로파노에이트	[M+1] ⁺ 602.36 t _R 1.30
실시예 80-2	3-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2- 이소프로필페닐)아제티딘-1-일)술포닐)프로판산	[M+1] ⁺ 512.27 t _R 1.05

[1261]

[1262]

표 23: 실시예 81-1 내지 81-5:

[1263]

실시예 70, 실시예 71, 실시예 72, 실시예 73, 실시예 75, 실시예 76 또는 실시예 77 로부터 출발하여 실시예 15-5 에 기재된 방법론에 따라 실시예 81-1 내지 81-5 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 81-1	N-(5-클로로-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포 파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 439.27 t _R 0.99

[1264]

실시예 81-2	N-(5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포 파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 483.10 및 485.10 t _R 1.00
실시예 81-3	N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프 로필페닐)-1-술포파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 475.22 t _R 1.06
실시예 81-4	N-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-이소프 로필페닐)-1-술포파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 521.20 t _R 1.2
실시예 81-5	N-(3,5-디메톡시피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-술포파 모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 435.31 t _R 0.90
실시예 81-6	N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(2-시클로 펜틸페닐)-1-술포파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 501.23 t _R 1.15
실시예 81-7	N-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-3-(3-이소프 로필피리딘-2-일)-1-술포파모일아제티딘-3-카르복사미드	[M+1] ⁺ 476.14 t _R 0.98

[1265]

[1266]

표 24: 실시예 82-1 및 82-2

[1267]

실시예 17-2 에 기재된 방법 A 를 사용하여 이소시아나토시클로프로판 및 실시예 72 또는 실시예 73 으로부터 실시예 82-1 및 82-2 을 합성한다.

실시예	명칭	방법	분석 LCMS-1
실시예 82-1	N3-(5-클로로-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N1-시클로프로필-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드	A	[M+1] ⁺ 479.29 t _R 1.09
실시예 82-2	N3-(5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N1-시클로프로필-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드	A	[M+1] ⁺ 523.24 및 525.24 t _R 1.10

[1268]

[1269]

[1270]

표 25: 실시예 83-1 내지 83-3

실시예 14-1 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 74 로부터 실시예 83-1 내지 83-3 을 합성한다.

실시예	명칭	분석 LCMS-1
실시예 83-1	2-메톡시-2-옥소에틸 3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르복실레이트	[M+1] ⁺ 492.30 t _R 1.13
실시예 83-2	2-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)아세트산	[M+1] ⁺ 478.30 t _R 1.04
실시예 83-3	1-((3-((3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-3-(2-이소프로필페닐)아제티딘-1-카르보닐)옥시)시클로프로판-1-카르복실산	[M+1] ⁺ 518.32 t _R 1.09

[1271]

[1272]

실시예 84: N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드

[1273]

실시예 19 에 기재된 방법론을 사용하여 실시예 74 로부터 N-(3-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-2-일)-3-(2-이소프로필페닐)-1-(4-옥소-4,5-디히드로옥사졸-2-일)아제티딘-3-카르복사미드 실시예 84 을 합성한다.

LCMS-1: t_R = 0.97 min, [M+1]⁺ 459.31.

[1274]

참조예 85: N-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-3-카르복사미드

[1275]

1) THF (30 mL) 및 MeOH (60 mL) 중 중간체 I-2 (678 mg, 1.61 mmol) 의 용액을 아르곤으로 탈기시킨다. 팔라듐 히드록사이드 (210 mg) 를 이후 첨가하고, 반응을 대기압에서 2 h 동안 수소화한다. 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과한다. 패드를 THF/MeOH (1:1) 로 행구고, 유기 용액을 진공 하에 농축하여 3-페닐아제티딘-3-카르복실산 (271 mg, 95%) 을 수득한다. 후자 (271 mg, 1.53 mmol) 를 THF/물 (60/10 mL) 에 용해시키고, DIPEA (1.05 mL) 이후 Boc₂O (334 mg, 1.53 mmol) 를 첨가한다. 2 h 이후, 휘발물을 증발시키고, 잔여 수용액을 DCM (20 mL, 이후 3x10 mL) 으로 추출한다. 유기 추출물을 합치고, 증발시킨다. 잔여물을 prep-HPLC (Prep-HPLC-1 조건) 에 의해 정제하여, 1-(tert-부톡시카르보닐)-3-페닐아제티딘-3-카르복실산을 백

색 고체 (340 mg, 80% 수율) 로서 생성한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.36-7.30 (m, 3 H), 4.63 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.34 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

2) POCl₃/Pyr/DMF 조건 하에 시판되는 2-메톡시-피리딘-3-아민에 1-Boc-3-페닐아제티딘-3-카르복실산을 커플링 하고, 이후 TFA 에 의한 Boc 탈보호하여, 표제 화합물 실시예 85 를 백색 고체로서 생성한다. LCMS-1: t_R = 0.49 min, [M+1]⁺ 284.18.

참조예 86: 1-(N-(2-메톡시에틸)술폰모일)-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-3-카르복사미드

실시예 15-1 과 유사하게 **실시예 85** 로부터 1-(N-(2-메톡시에틸)술폰모일)-N-(2-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-3-카르복사미드 **실시예 86** 을 제조한다. LCMS-1: 0.97 min, [M+1]⁺ 421.30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55-7.47 (m, 2 H), 7.47-7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 6.90 (dd, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1 H), 4.67 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.37 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.53 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.40-3.31 (m, 5 H).

생물학적 검정

인간 LPAR₁ 에 대한 IC₅₀ 값을 측정하기 위한 베타-아레스틴 동원 검정

Invitrogen 로부터 TangoTM EDG2-bla U2OS 세포를 입수한다. 이러한 세포는 TangoTM GPCR-bla U2OS 모세포 주에 통합된 TEV 프로테아제 부위 및 Gal4-VP16 전사인자에 연결된 인간 LPA₁ 수용체 cDNA 를 함유한다. 이러한 모세포주는 UAS 반응 요소의 조절 하에, 안정적으로 베타-아레스틴 / TEV 프로테아제 융합 단백질 및 베타-락타마아제 (bla) 리포터 유전자를 발현한다. LPA (아고니스트) 결합시에, LPA₁ 수용체가 활성화되어, 전사인자의 단백질분해 방출 및 아레스틴-프로테아제 동원을 야기한다: 전사인자는 이후 베타-락타마아제 리포터 구성의 전사를 조절하고, 이는 생세포 기질의 첨가시에 측정된다.

10'000 TangoTM EDG2-bla U2OS 세포를 30μl Freestyle 293 Expression Medium (Invitrogen) 중 투명한 바닥 플레이트를 갖는 384-웰 블록에 과종하고, 20 h 동안 37°C, 5% CO₂ 에서 배양한다. 안타고니스트 검정을 위해, 5 μl 의 시험 화합물 (DMSO / Freestyle 293 Expression Medium / 0.1% 지방산이 없는 BSA (Sigma) 중 희석 시리즈) 또는 완충 대조군을 웰마다 첨가하고, 30 min 동안 37°C, 5% CO₂ 에서 배양한다. 5 μl 의 LPA 18:1 (500nM 최종) (Freestyle 293 Expression Medium / 0.1% 지방산이 없는 BSA (Sigma) 중 용액) 을 웰마다 첨가하고, 플레이트를 16 h 동안 37°C, 5% CO₂ 에서 배양한다. 세포를 이후 어둠 속에서 2 h 동안 LiveBLazer-FRETTM B/G 기질 (Invitrogen) 과 함께 로드하고, SynergyMx reader (BioTek) 를 사용하여 460nm 및 530nm 에서 형광 방사를 측정한다. 두 채널 모두로부터 배경 차감 (background subtraction) 이후, 각각의 웰에 대한 460/530nm 방사 비율을 계산한 후, 플롯하고, 4-매개변수 로지스틱 함수 (4-parameter logistic function) 에 피트시켜, IC₅₀ 값을 얻는다. IC₅₀ 은 최대 반응의 50 % 를 저해하는 안타고니스트의 농도이다.

예시된 화합물의 안타고니스트 활성 (IC₅₀ 값) 이 측정되었고, 안타고니스트 활성이 아래 표 26 에 나타내어진다.

[1286] 표 26: IC₅₀

실시예	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	실시예	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	실시예	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
1	421	12-36	21	14-6	143
2	320	12-37	22	14-7	79
3	10	12-38	25	14-8	14
4	8	12-39	481	14-9	42
4-1	19	12-40	60	14-10	4
5	594	12-41	69	14-11	127

[1287]

6	84	12-42	71	14-12	5
6-1	605	12-43	106	14-13	29
7	413	12-44	79	14-14	30
8	338	12-45	61	15-1	5
9	163	12-46	556	15-2	7
10	7	12-47	59	15-3	11
11-1	6	12-48	9	15-4	15
11-2	5	12-49	30	15-5	1.3
11-3	32	12-50	9	15-6	10
11-4	5	12-51	360	15-7	4
11-5	29	12-52	9	15-8	4
11-6	11	12-53	17	15-9	10
11-7	13	12-54	10	15-10	10
11-8	55	12-55	3	15-11	6
11-9	14	12-56	7	15-12	25
11-10	12	12-57	17	15-13	11
11-11	5	12-58	10	15-14	2
11-12	22	12-59	10	15-15	10
11-13	16	12-60	58	15-16	50
11-14	14	12-61	276	15-17	31
11-15	22	12-62	65	15-18	7
11-16	4	12-63	10	16-1	69
11-17	48	12-64	19	16-2	158
11-18	8	12-65	3	16-3	83
11-19	14	12-66	12	16-4	120
11-20	6	12-67	75	16-5	47
11-21	60	12-68	33	17-1	18
11-22	108	12-69	230	17-2	12
11-23	775	12-70	60	17-3	8
11-24	280	12-71	10	17-4	34
11-25	20	12-72	4	17-5	41
11-26	400	12-73	7	17-6	9
11-27	38	12-74	97	17-7	26
11-28	12	12-75	50	17-8	4
11-29	11	12-76	7	17-9	48

[1288]

11-30	98	12-77	31	17-10	13
11-31	7	12-78	27	17-11	46
11-32	805	12-79	15	17-12	11
11-33	8	12-80	18	17-13	25
11-34	79	12-81	34	17-14	7
11-35	43	12-82	6	17-15	16
11-36	9	12-83	24	17-16	9
11-37	6	12-84	51	17-17	12
11-38	270	12-85	140	17-18	6
11-39	10	12-86	27	17-19	7
11-40	270	12-87	41	17-20	11
11-41	67	12-88	5	17-21	5
11-42	43	12-89	2	17-22	9
11-43	310	12-90	14	17-23	5
11-44	5	12-91	5	17-24	86
11-45	64	12-92	110	17-25	270
11-46	17	12-93	7	17-26	240
11-47	41	12-94	51	17-27	210
11-48	304	12-95	14	18-1	16
11-49	547	12-96	34	18-2	6
11-50	47	12-97	13	18-3	7
11-51	41	12-98	26	18-4	31
11-52	79	12-99	16	18-5	11
11-53	115	12-100	23	18-6	10
11-54	95	12-101	83	18-7	12
11-55	142	12-102	12	18-8	10
11-56	64	12-103	19	18-9	11
11-57	12	12-104	41	18-10	120
11-58	68	12-105	54	18-11	34
11-59	38	12-106	59	18-12	11
11-60	47	12-107	150	18-13	17
11-61	39	12-108	28	18-14	560
11-62	48	12-109	20	18-15	47
11-63	92	12-110	66	18-16	2
11-64	63	12-111	18	18-17	8

[1289]

11-65	315	12-112	39	18-18	1
11-66	14	12-113	53	18-19	2
11-67	326	12-114	2675	18-20	2
11-68	23	12-115	7	18-21	10
11-69	15	12-116	63	18-22	1
11-70	69	12-117	7	18-23	4
11-71	7	12-118	30	18-24	2
11-72	52	12-119	35	18-25	5
11-73	46	12-120	11	18-26	48
11-74	28	12-121	310	18-27	10
11-75	29	12-122	15	18-28	6
11-76	18	12-123	41	18-29	71
11-77	4.6	12-124	56	18-30	41
11-78	191	12-125	35	18-31	20
11-79	19	12-126	46	18-32	34
11-80	297	12-127	43	18-33	3
11-81	88	12-128	10	18-34	3
11-82	193	12-129	58	18-35	30
11-83	20	12-130	48	18-36	16
11-84	45	12-131	640	19	4
11-85	191	12-132	35	20	37
11-86	10	12-133	140	21	12
11-87	26	12-134	6	22	21
11-88	6	12-135	8	23	664
11-89	73	12-136	9	24	31
11-90	45	12-137	225	25	8.6
11-91	46	12-138	43	26	235
11-92	44	12-139	165	27	13
11-93	65	12-140	122	28	23
11-94	64	12-141	204	29	420
11-95	15	12-142	18	30	33
12-1	15	13-1	7	31-1	19
12-2	10	13-2	7	31-2	6
12-3	16	13-3	14	31-3	5
12-4	20	13-4	10	31-4	89

[1290]

12-5	14	13-5	4	31-5	14
12-6	13	13-6	26	31-6	185
12-7	13	13-7	17	31-7	8
12-8	10	13-8	7	32	447
12-9	27	13-9	37	33	33
12-10	155	13-10	20	34	142
12-11	7	13-11	366	35	75
12-12	7	13-12	4	36	8
12-13	17	13-13	1755	37	112
12-14	7	13-14	10	38	287
12-15	36	13-15	280	39-1	51
12-16	9	13-16	16	39-2	15
12-17	25	13-17	7.0	39-3	40
12-18	25	13-18	72	39-4	5
12-19	17	13-19	55	39-5	10
12-20	2	13-20	18	39-6	56
12-21	5.6	13-21	14	40	29
12-22	7	13-22	270	41	96
12-23	21	13-23	100	42	7
12-24	19	13-24	750	43	14
12-25	15	13-25	400	44	155
12-26	7	13-26	25	45	63
12-27	4	13-27	28	46	100
12-28	222	13-28	110	47	95
12-29	32	13-29	10	48	103
12-30	25	13-30	49	49	44
12-31	337	14-1	12	50	68
12-32	1715	14-2	4.3	51	80
12-33	10	14-3	6	52	51
12-34	33	14-4	16	53	17
12-35	41	14-5	9		
54	69	71	564	80-1	55
55	44	72	15	80-2	110
56	8	73	10	81-1	15
57	54	74	486	81-2	13

[1291]

58	48	75	4380	81-3	2
59	270	76	19	81-4	2
60	333	77	1030	81-5	63
61	70	78-1	457	81-6	22
62	3	78-2	17	81-7	5
63	8	78-3	13	82-1	3
64	15	79-1	65	82-2	3
65	37	79-2	11	83-1	74
66	1660	79-3	17	83-2	88
67	82	79-4	123	83-3	76
68	7620	79-5	104	84	310
69	27	79-6	200		
70	866	79-7	61		
참조예 85	>10 000	참조예 86	>10 000		

[1292]

[1293]

[1294]

생체내 효능의 평가

화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물의 생체내 효능을 마우스 LPA-유도된 피부 혈관 누출 모델을 사용하여 측정할 수 있다. 암컷 Balb/c 마우스를 비히클 또는 시험 화합물 (p.o.) 로 적어도 1 h 동안 처리한 후, 알부민 마커 Evans blue (50 mg/kg, i.v., 0.9% NaCl) 를 투여하고, 이후 LPA (5 μ g, i.d.) 로 챌린지한다. 30 분 이후, 마우스를 CO₂ 흡입에 의해 희생시킨다. 주사 부위로부터의 피부의 디스크를 제거하고, 포르마미드 (500 μ l, 37°C, 24 hrs) 에서 소화시키고, Evans blue 의 함량을 색채계측 검정 (colorimetric assay) 에 의해 정량화한다. 결과를 스킨 디스크 당 분출된 Evans blue (μ g/디스크) 로 표현된다.

[1295]

실시예로서, 실시예 12-21 의 화합물은 오로지 비히클로 처리된 동물군에 비해 마우스에 대한 100mg/kg 의 경구 투여 이후 LPA-유도된 혈관 누출을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 비히클 군에 비한 혈관 누출의 감소는 $\geq$ 60% 였다.