(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월10일
(11) 등록번호 10-2765806
(24) 등록일자 2025년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/10 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) *A61K 31/554* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01) *A61P 15/08* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/10 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7009443
(22) 출원일자(국제) 2018년09월05일
심사청구일자 2021년08월26일
(85) 번역문제출일자 2020년04월01일
(65) 공개번호 10-2020-0051686
(43) 공개일자 2020년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/049607
(87) 국제공개번호 WO 2019/050988
국제공개일자 2019년03월14일
(30) 우선권주장
62/554,452 2017년09월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015173392 A1

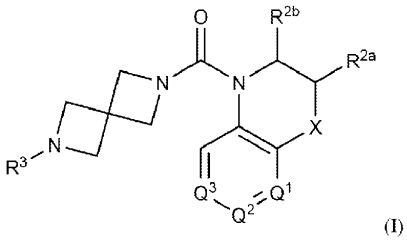
(73) 특허권자
블랙손 테라퓨틱스, 인크.
미국 94103 캘리포니아주 샌 프란시스코 브래넌 스트리트 780
(72) 발명자
챔버스, 마크
영국 씨비10 1엑스엘 사프론 월든 유나이티드 킹덤 체스터포드 리서치 파크 로빈슨 빌딩
하르딕, 데이비드
영국 씨비10 1엑스엘 사프론 월든 유나이티드 킹덤 체스터포드 리서치 파크 로빈슨 빌딩
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 106 항 심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **바소프레신 수용체 길항제 및 그와 관련된 제품 및 방법**

(57) 요 약

바소프레신 수용체, 특히 V1a 수용체를 길항하는 화합물 이러한 화합물을 포함하는 제품, 뿐만 아니라 그의 사용 및 합성 방법이 제공된다. 이러한 화합물은 화학식 (I)의 구조를 갖거나, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염이다:



(I)

여기서 Q^1, Q^2, Q^3, R^{2a}, R^{2b}, R^3 및 X는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/538 (2013.01)
A61K 31/554 (2013.01)
A61P 15/00 (2018.01)
A61P 15/08 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/20 (2018.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)

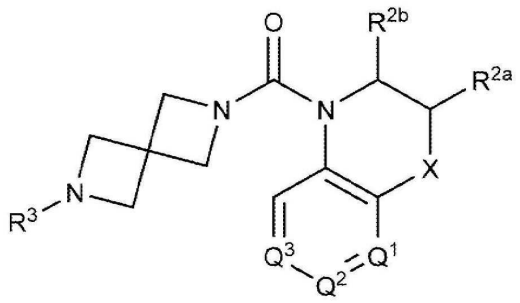
(72) 발명자
티어니, 제이슨
영국 씨비10 1엑스엘 사프론 월든 유나이티드 킹덤 체스터포드 리서치 파크 로빈슨 빌딩
나이트, 크리스
영국 씨비10 1엑스엘 사프론 월든 유나이티드 킹덤 체스터포드 리서치 파크 로빈슨 빌딩
록, 크리스
영국 씨비10 1엑스엘 사프론 월든 유나이티드 킹덤 체스터포드 리서치 파크 로빈슨 빌딩
브란트, 게리
미국 92014 캘리포니아주 앨러미다 부에나 비스타 애비뉴 2160
존스, 로버트, 엠.
미국 94404 캘리포니아주 샌 마테오 마리너스 아일랜드 불러바드 400 #301
어바노, 마리안젤라
미국 92014 캘리포니아주 델 마르 스트랫포드 코트 425 에이피티. 10

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염:



(I)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 C_{3-8} 시클로알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

R^7은 H, C_{1-8} 알킬, 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

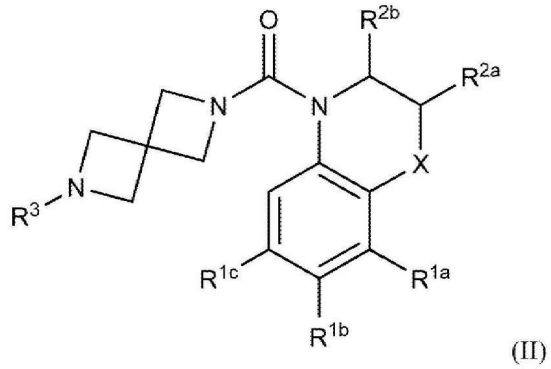
m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

여기서 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클릴은 융합된 고리를 포함할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물:



(II)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 C_{3-8} 시클로알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

R^7은 H, C_{1-8} 알킬, 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

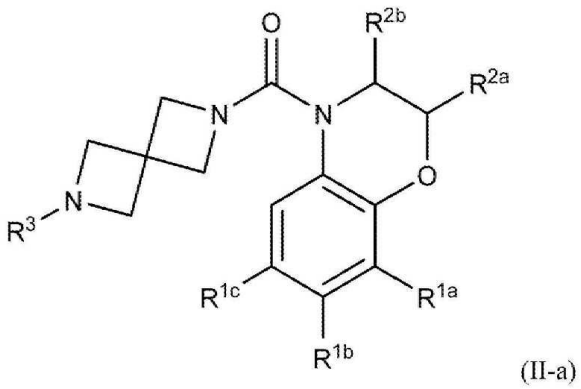
t는 0, 1, 또는 2이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (II-a)의 구조를 갖는 화합물:



(II-a)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

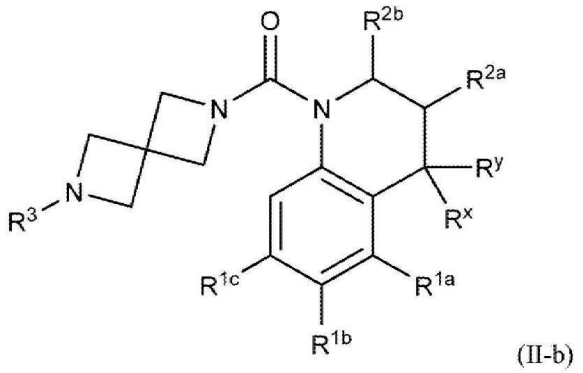
p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 4

제3항에 있어서, R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$이고, m 및 p는 둘 다 0이고, Q는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, 화학식 (II-b)의 구조를 갖는 화합물:



(II-b)

여기서

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

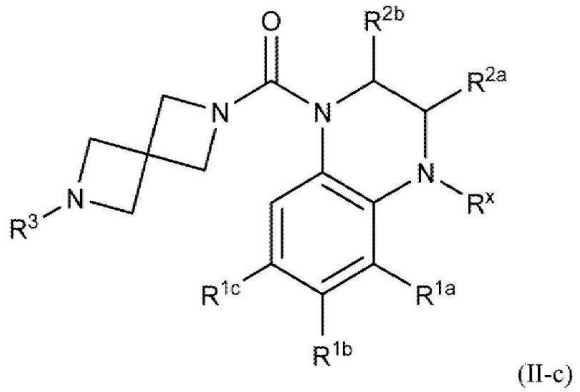
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 6

제2항에 있어서, 화학식 (II-c)의 구조를 갖는 화합물:



(II-c)

여기서

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

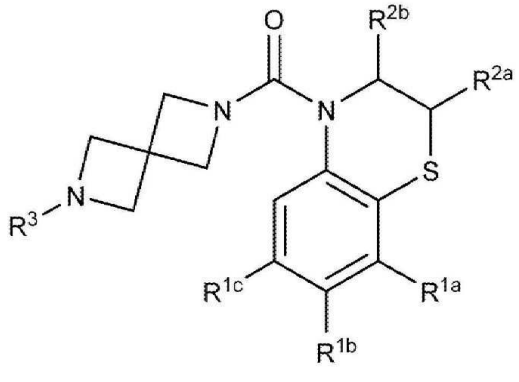
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 7

제2항에 있어서, 화학식 (II-d)의 구조를 갖는 화합물:



(II-d)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

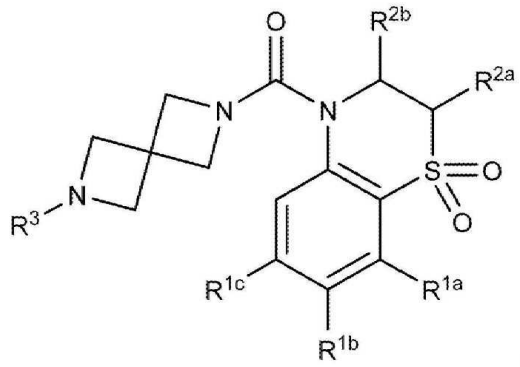
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 8

제2항에 있어서, 화학식 (II-e)의 구조를 갖는 화합물:



(II-e)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

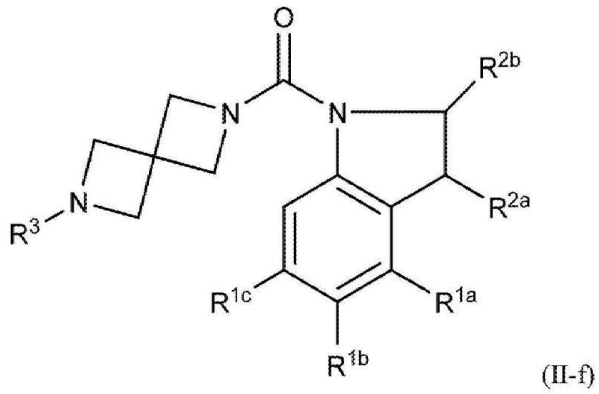
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 9

제2항에 있어서, 화학식 (II-f)의 구조를 갖는 화합물:



(II-f)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

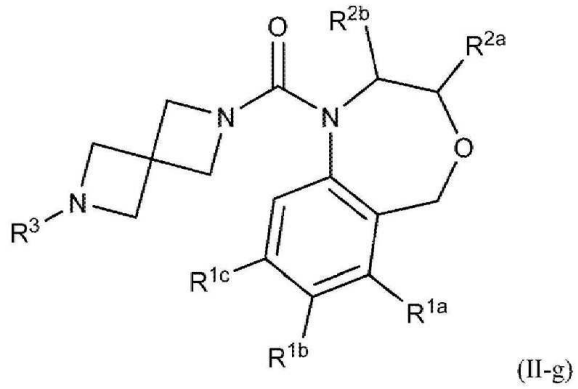
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 10

제2항에 있어서, 화학식 (II-g)의 구조를 갖는 화합물:



(II-g)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

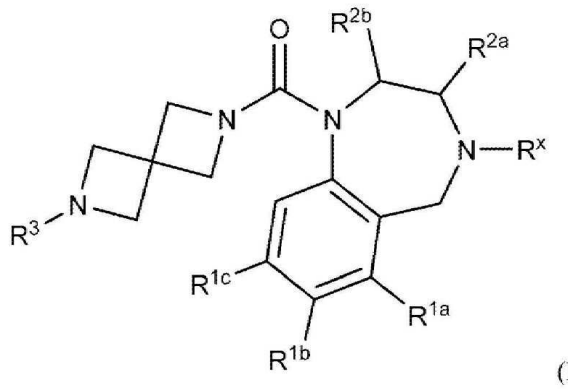
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 11

제2항에 있어서, 화학식 (II-h)의 구조를 갖는 화합물:



(II-h)

여기서

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

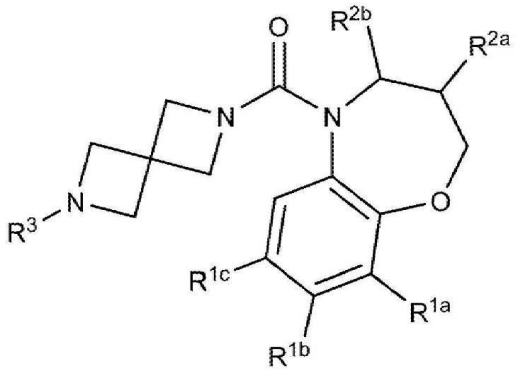
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 12

제2항에 있어서, 화학식 (II-i)의 구조를 갖는 화합물:



(II-i)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

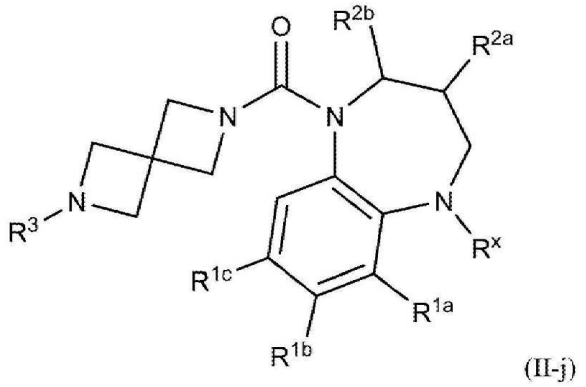
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 13

제2항에 있어서, 화학식 (II-j)의 구조를 갖는 화합물:



(II-j)

여기서

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

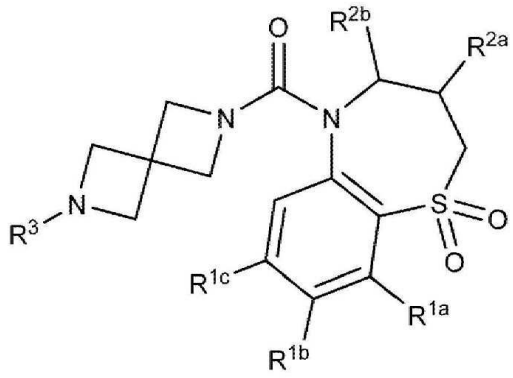
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 14

제2항에 있어서, 화학식 (II-k)의 구조를 갖는 화합물:



(II-k)

여기서

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

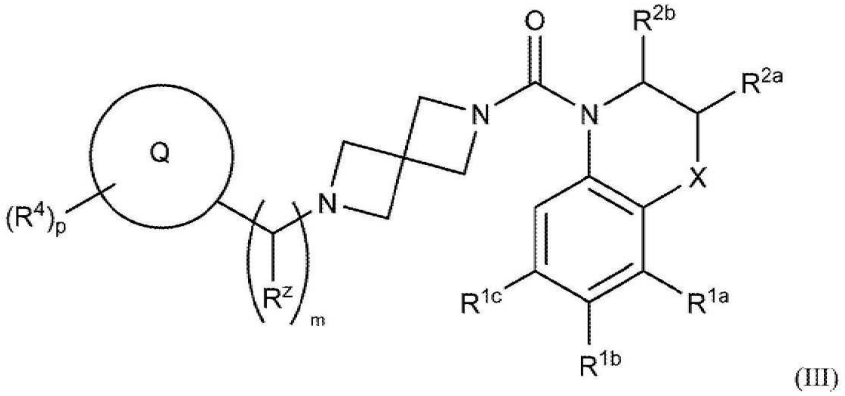
R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 15

제2항에 있어서, R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$이고, 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물:



(III)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

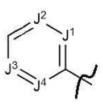
q는 0, 1, 또는 2이고;

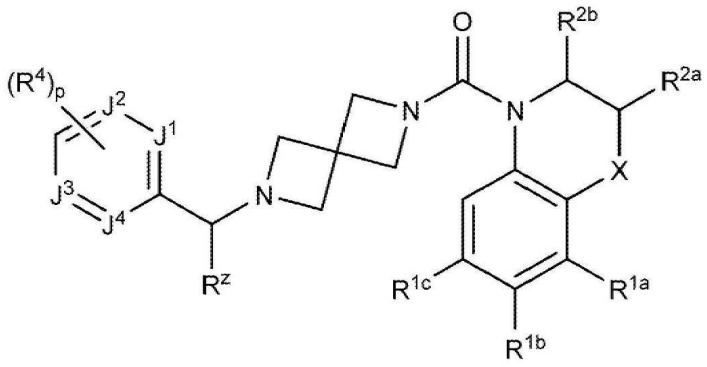
t는 0, 1, 또는 2이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 16

제15항에 있어서, m은 1이고, Q는 구조  의 아릴 또는 헤테로아릴이며, 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물:



(IV)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^4이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

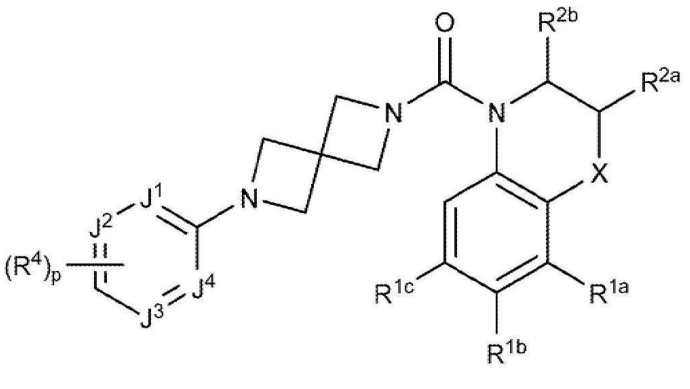
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 17

제15항에 있어서, m은 0이고, Q는 구조  의 아릴 또는 헤테로아릴이며, 화학식 (V)의 구조를 갖는 화합물:



(V)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

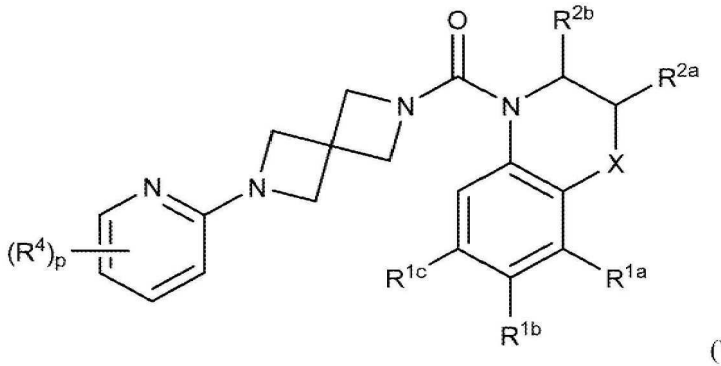
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 18

제15항에 있어서, m은 0이고, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (VI)의 구조를 갖는 화합물:



(VI)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

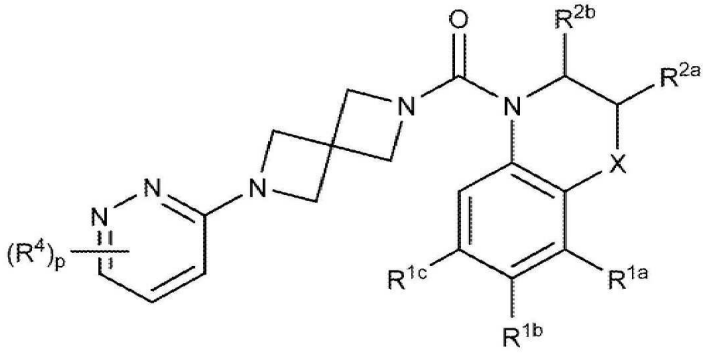
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 19

제15항에 있어서, m은 0이고, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (VII)의 구조를 갖는 화합물:



(VII)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8}

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

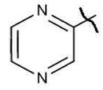
n은 0, 1, 또는 2이고;

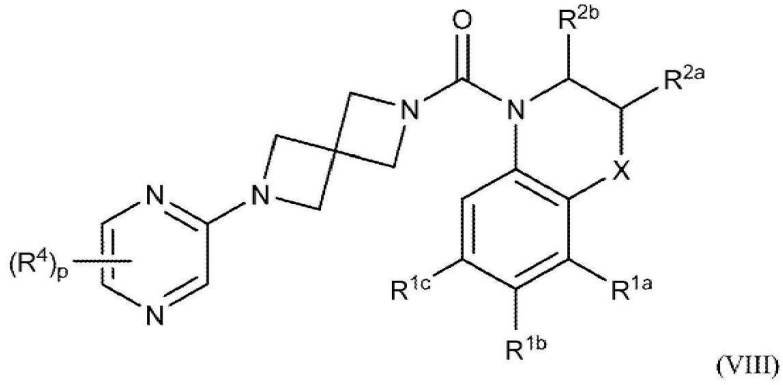
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 20

제15항에 있어서, m은 0이고, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (VIII)의 구조를 갖는 화합물:



(VIII)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

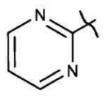
n은 0, 1, 또는 2이고;

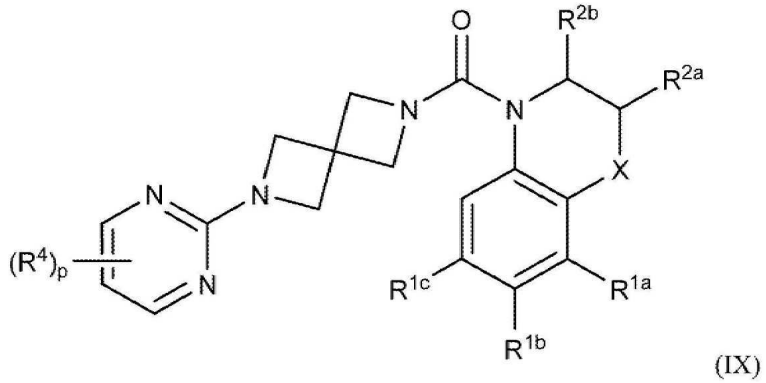
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 21

제15항에 있어서, m은 0이고, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (IX)의 구조를 갖는 화합물:



(IX)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

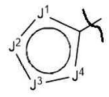
n은 0, 1, 또는 2이고;

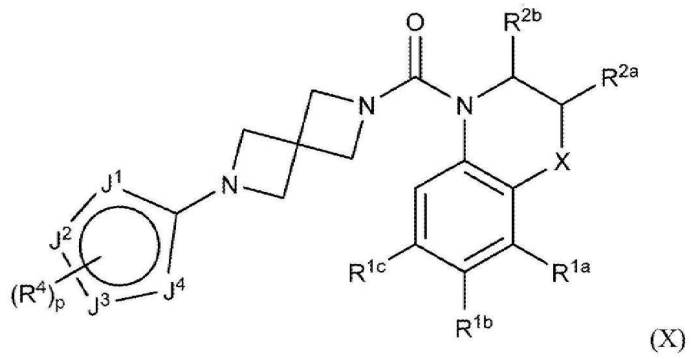
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 22

제15항에 있어서, m은 0이고, Q는 구조  의 아릴 또는 헤테로아릴이며, 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물:



(X)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

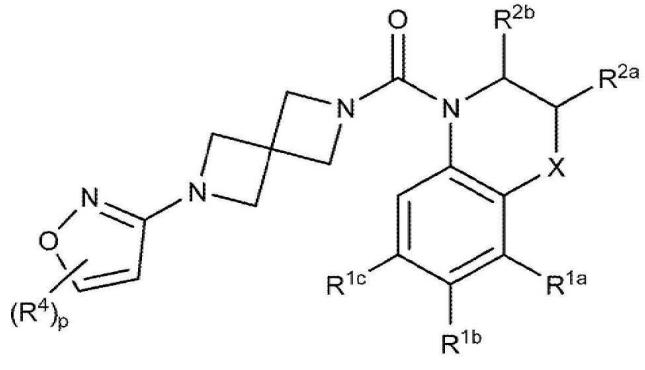
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 23

제22항에 있어서, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (XI)의 구조를 갖는 화합물:



(XI)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

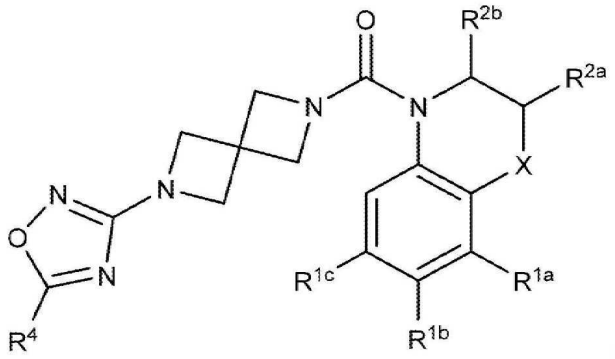
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 24

제22항에 있어서, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (XII)의 구조를 갖는 화합물:



(XII)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

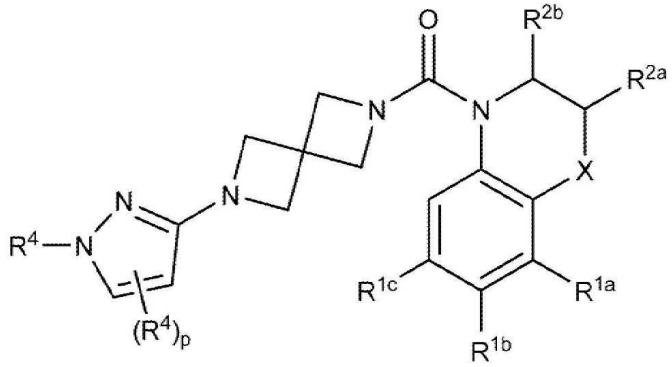
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 25

제22항에 있어서, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (XIII)의 구조를 갖는 화합물:



(XIII)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

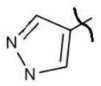
n은 0, 1, 또는 2이고;

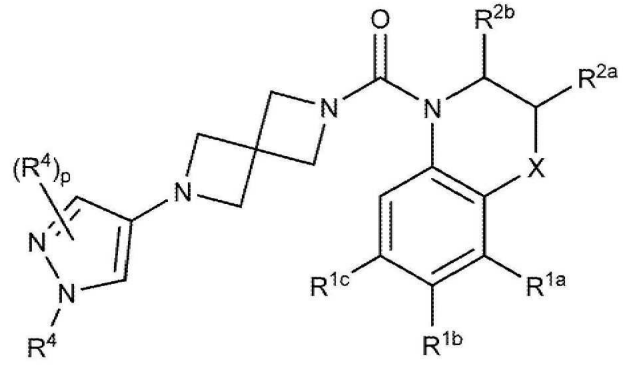
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0 또는 1이다.

청구항 26

제22항에 있어서, Q는 구조  의 헤테로아릴이며, 화학식 (XIV)의 구조를 갖는 화합물:



(XIV)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

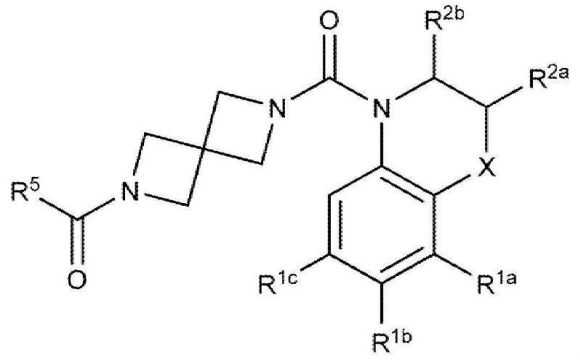
q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

p는 0 또는 1이다.

청구항 27

제1항에 있어서, 화학식 (XV)의 구조를 갖는 화합물:



(XV)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

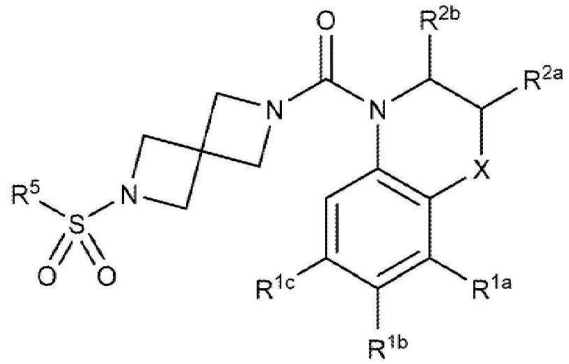
n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 28

제1항에 있어서, 화학식 (XVI)의 구조를 갖는 화합물:



(XVI)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 할로이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

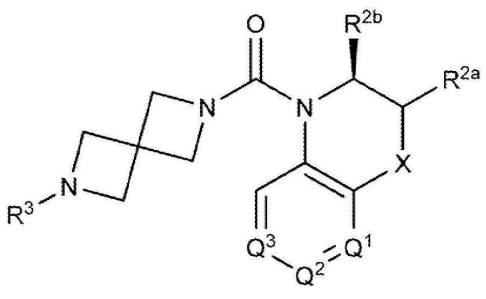
n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 29

화학식 (XVII-S)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염 (여기서 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 것이란 다른 거울상이성질체 대비 1종의 거울상이성질체의 적어도 80%의 거울상이성질체적 풍부화 수준을 의미함):



(XVII-S)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 C_{3-8} 시클로알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

R^7은 H, C_{1-8} 알킬, 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

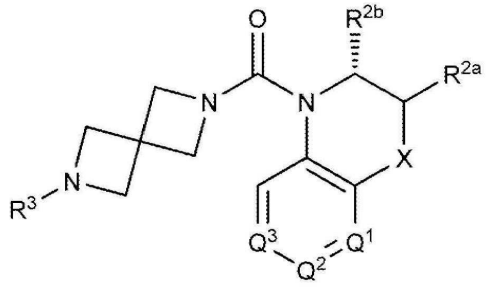
m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

여기서 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클릴은 융합된 고리를 포함할 수 있다.

청구항 30

화학식 (XVII-R)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염 (여기서 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 것이란 다른 거울상이성질체 대비 1종의 거울상이성질체의 적어도 80%의 거울상이성질체적 풍부화 수준을 의미함):



(XVII-R)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 C_{3-8} 시클로알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

R^7은 H, C_{1-8} 알킬, 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

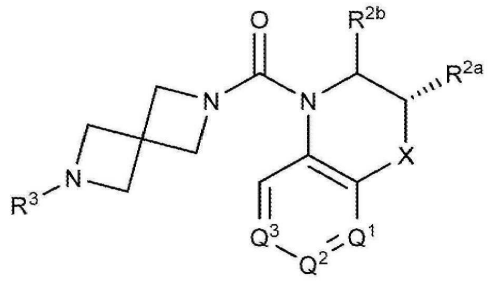
m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

여기서 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클릴은 융합된 고리를 포함할 수 있다.

청구항 31

화학식 (XVIII-S)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염 (여기서 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 것이란 다른 거울상이성질체 대비 1종의 거울상이성질체의 적어도 80%의 거울상이성질체적 풍부화 수준을 의미함):



(XVIII-S)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 C_{3-8} 시클로알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

R^7은 H, C_{1-8} 알킬, 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

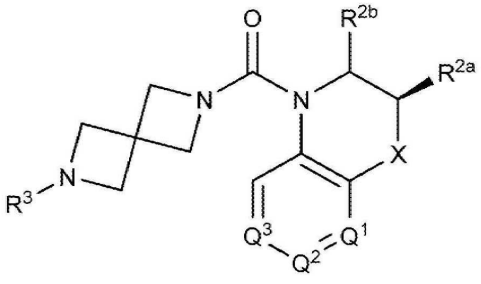
m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

여기서 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클릴은 융합된 고리를 포함할 수 있다.

청구항 32

화학식 (XVIII-R)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염 (여기서 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 것이란 다른 거울상이성질체 대비 1종의 거울상이성질체의 적어도 80%의 거울상이성질체적 풍부화 수준을 의미함):



(XVIII-R)

여기서

X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

R^x는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

R^z는 H 또는 CH_3이고;

Q는 C_{6-14} 아릴 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

R^5는 H, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{6-14} 아릴, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, 또는 S를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{3-8} 시클로알킬-C_{1-8} 알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 -O-3- 내지 20-원 헤테로시클릴이고;

R^6은 C_{3-8} 시클로알킬, 1개 이상의 헤테로원자 N, O, S, 또는 P를 갖는 3- 내지 20-원 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

R^7은 H, C_{1-8} 알킬, 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

t는 0, 1, 또는 2이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

여기서 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 및 헤테로시클릴은 융합된 고리를 포함할 수 있다.

청구항 33

제1항에 있어서, R^{1b}는 할로겐인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, R^{1b}는 Cl인 화합물.

청구항 35

제1항에 있어서, R^{1b}는 C_{1-8} 알킬인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, R^{1b}는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, R^{1b}는 C_{1-8} 할로알킬인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, R^{1b}는 $-CF_3$인 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, R^{1b}는 C_{1-8} 알콕시인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^{1b}는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 또는 t-부톡시인 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, R^{1b}는 시아노인 화합물.

청구항 42

제1항에 있어서, 적어도 1개의 R^x는 수소인 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, 적어도 1개의 R^x는 C_{1-8} 알킬인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, 적어도 1개의 R^x는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 45

제1항에 있어서, 적어도 1개의 R^y는 C_{1-8} 알콕시인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 적어도 1개의 R^y는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 또는 t-부톡시인 화합물.

청구항 47

제1항에 있어서, 적어도 1개의 R^x는 시클로알킬인 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, 적어도 1개의 R^x는 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서, R^4는 할로겐인 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, R^4는 F 또는 Cl인 화합물.

청구항 51

제1항에 있어서, R^4는 C_{1-8} 알킬인 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 53

제1항에 있어서, R^4는 C_{1-8} 알콕시인 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, R^4는 메톡시 또는 에톡시인 화합물.

청구항 55

제1항에 있어서, R^4는 시아노인 화합물.

청구항 56

제1항에 있어서, R^4는 히드록시인 화합물.

청구항 57

제1항에 있어서, R^5는 C_{1-8} 알킬인 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, R^5는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 59

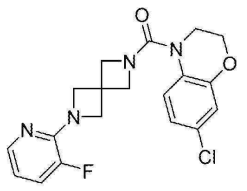
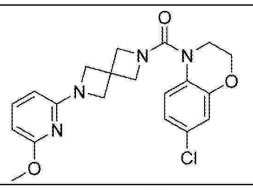
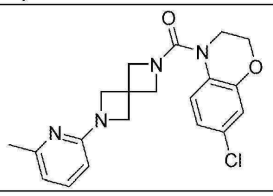
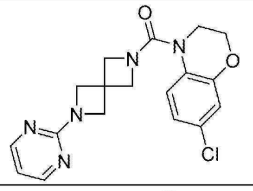
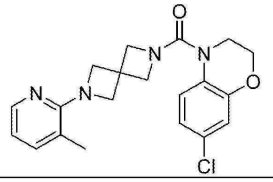
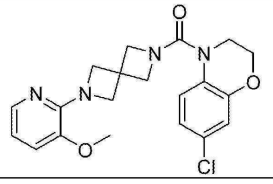
제1항에 있어서, R^5는 C_{1-8} 알콕시인 화합물.

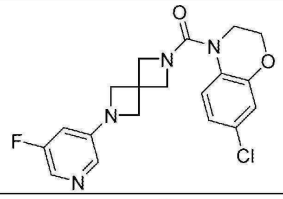
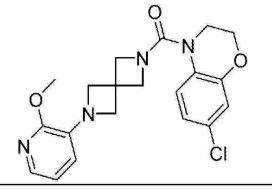
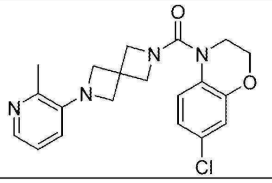
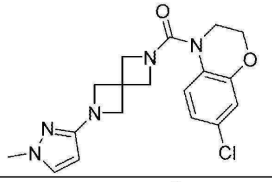
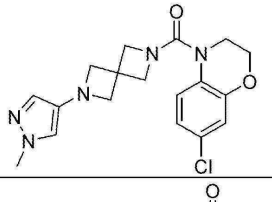
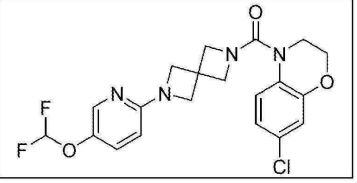
청구항 60

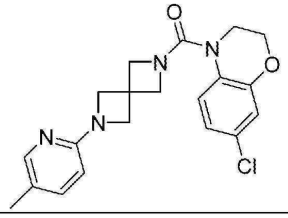
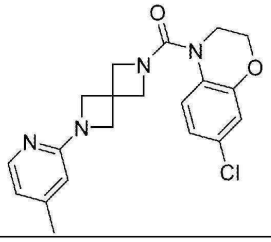
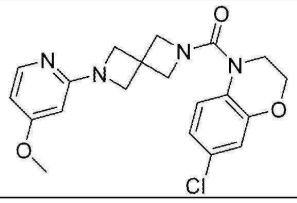
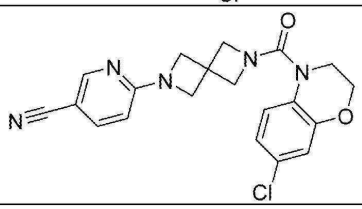
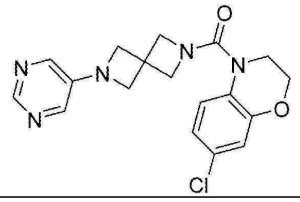
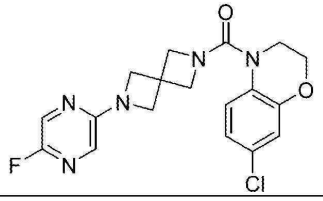
제59항에 있어서, R^5는 t-부톡시인 화합물.

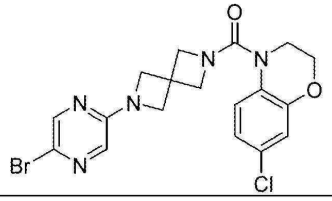
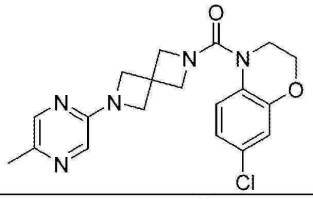
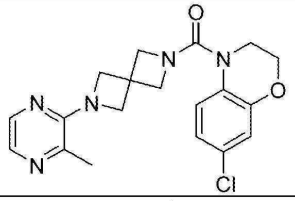
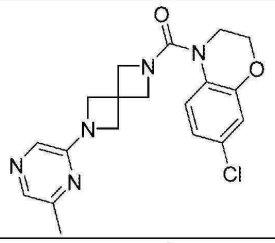
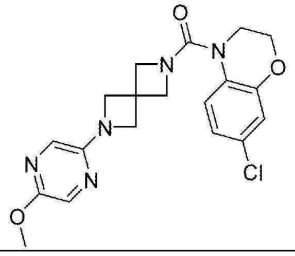
청구항 61

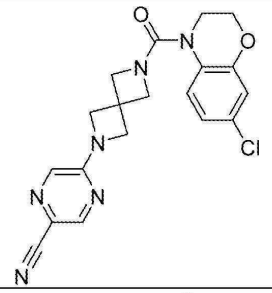
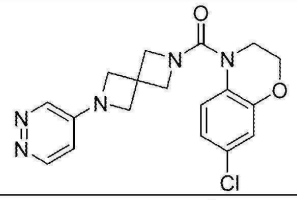
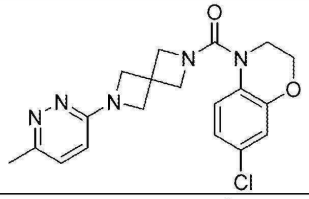
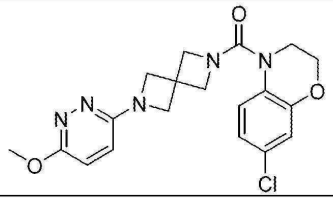
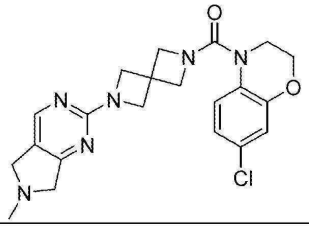
하기에 열거된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염.

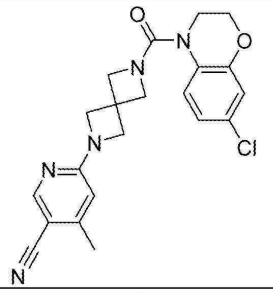
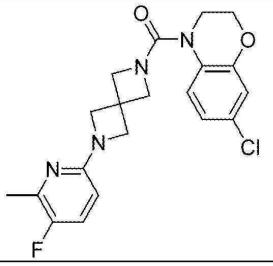
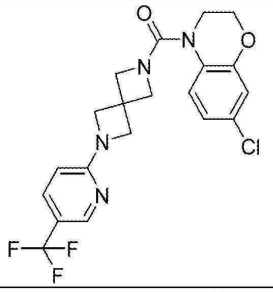
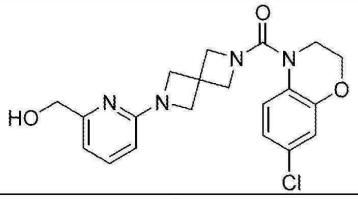
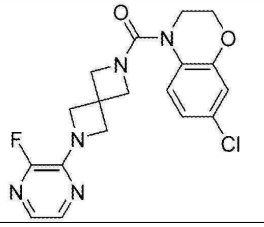
No.	구조
1-1	
1-2	
1-3	
1-4	
1-5	
1-6	

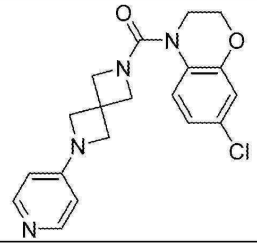
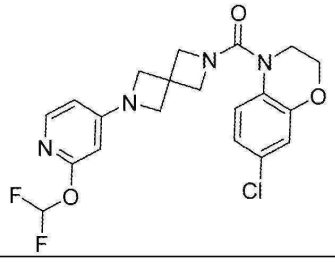
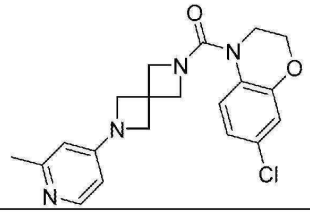
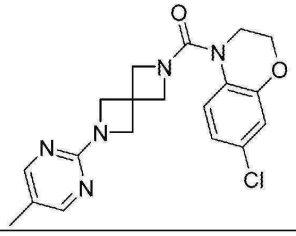
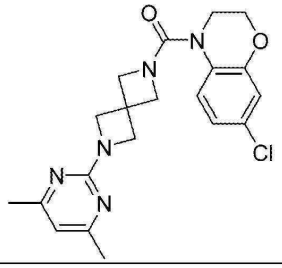
No.	구조
1-7	
1-8	
1-9	
1-10	
1-11	
1-12	

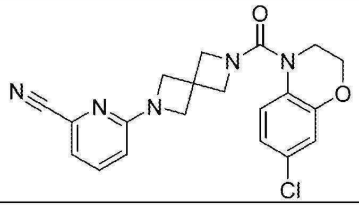
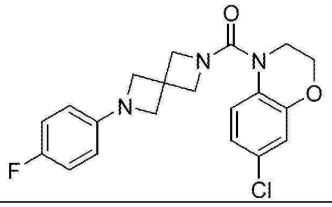
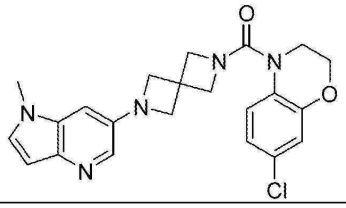
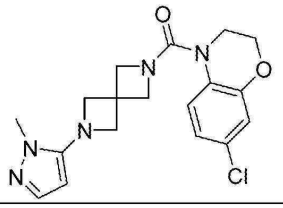
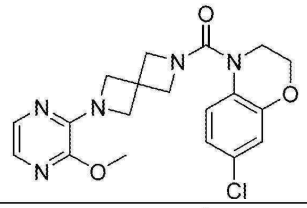
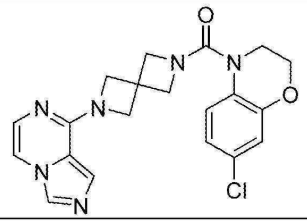
No.	구조
1-13	
1-14	
1-15	
1-16	
1-17	
1-18	

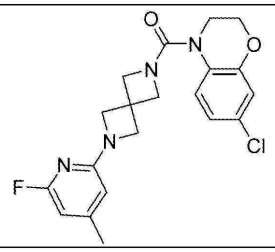
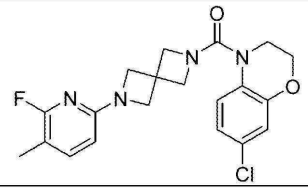
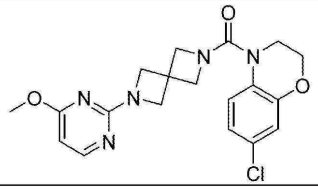
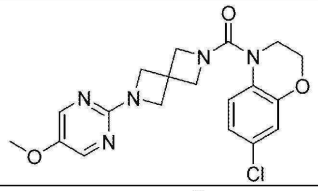
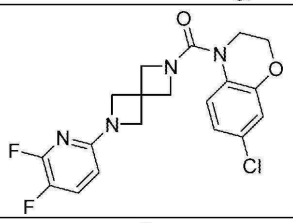
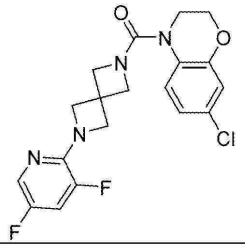
No.	구조
1-19	
1-20	
1-21	
1-22	
1-23	

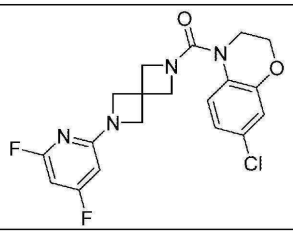
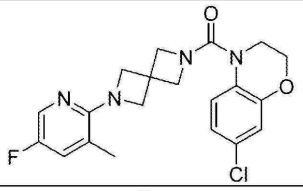
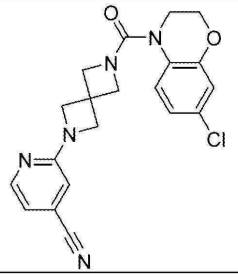
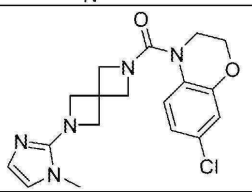
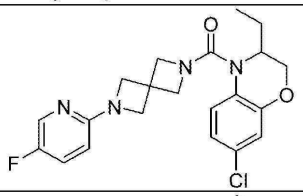
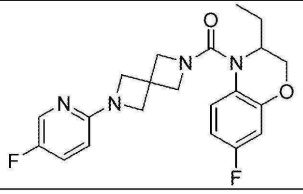
No.	구조
1-24	
1-25	
1-26	
1-27	
1-28	

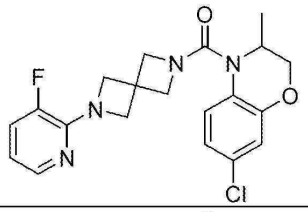
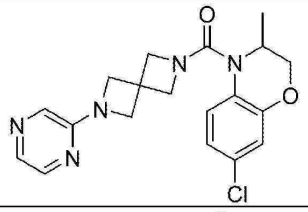
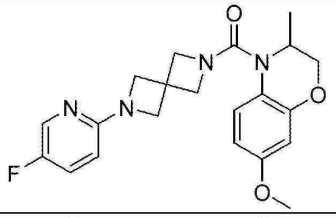
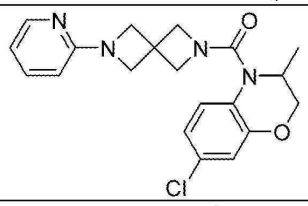
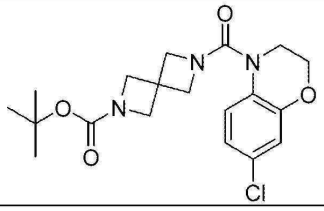
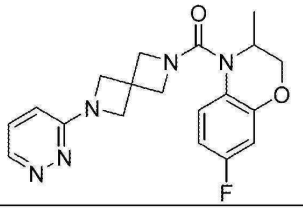
No.	구조
1-29	
1-30	
1-31	
1-32	
1-33	

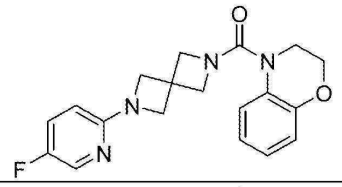
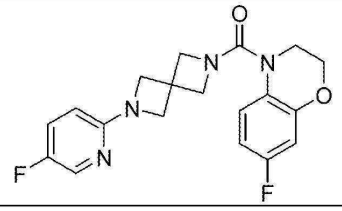
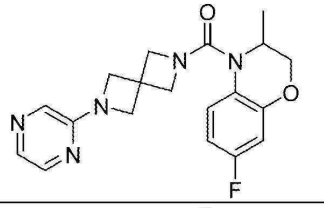
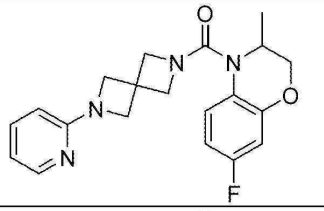
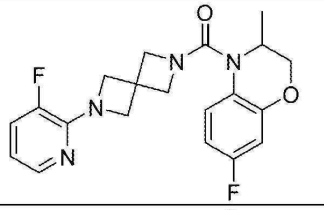
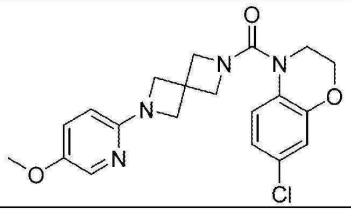
No.	구조
1-34	
1-35	
1-36	
1-37	
1-38	

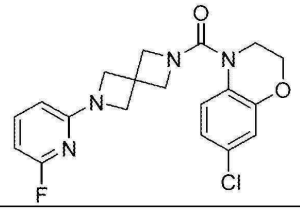
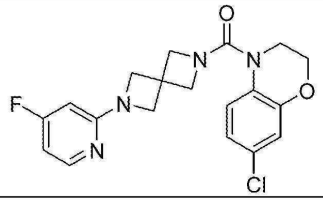
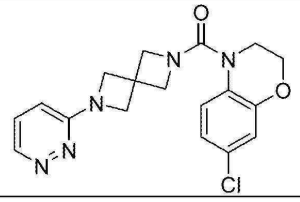
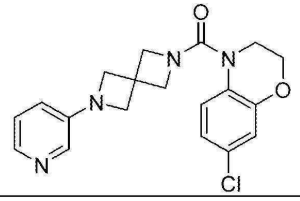
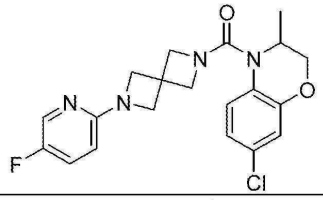
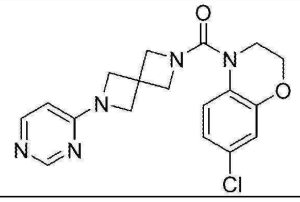
No.	구조
1-39	
1-40	
1-41	
1-42	
1-43	
1-44	

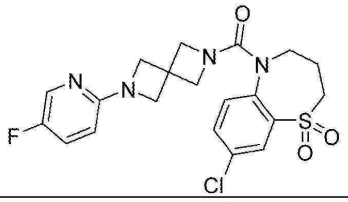
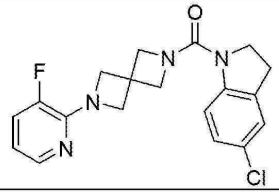
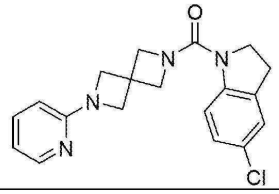
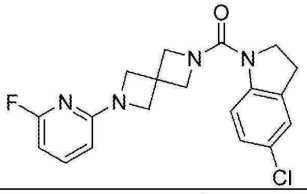
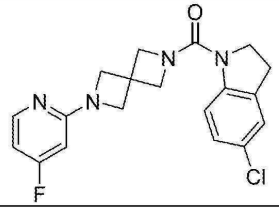
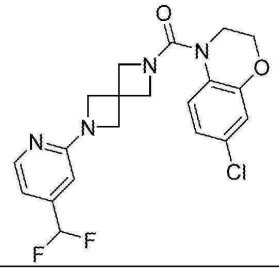
No.	구조
1-45	
1-46	
1-47	
1-48	
1-49	
1-50	

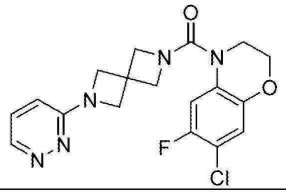
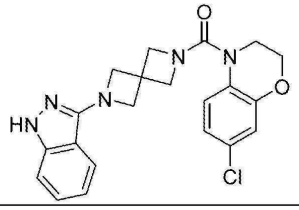
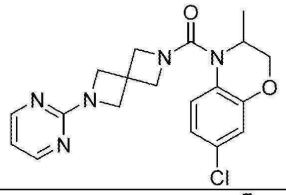
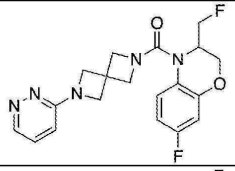
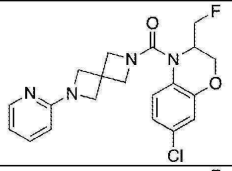
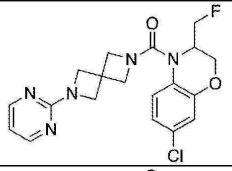
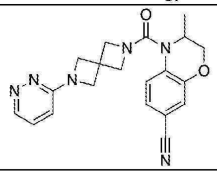
No.	구조
1-51	
1-52	
1-53	
1-54	
1-55	
1-56	

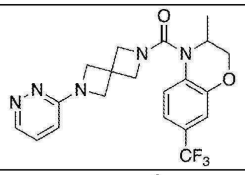
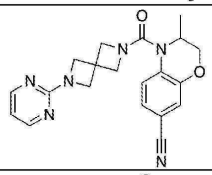
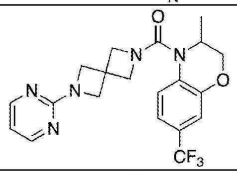
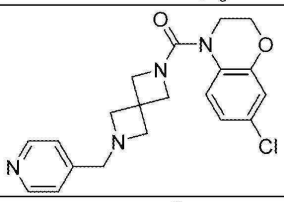
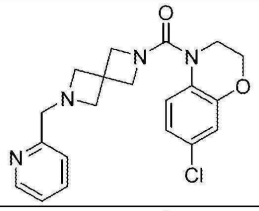
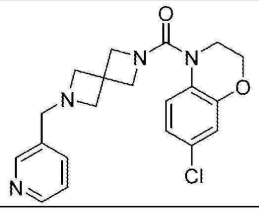
No.	구조
1-57	
1-58	
1-59	
1-60	
1-61	
1-62	

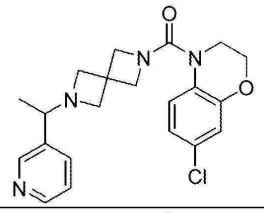
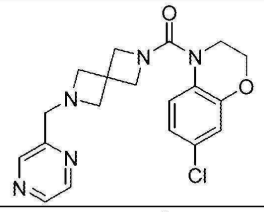
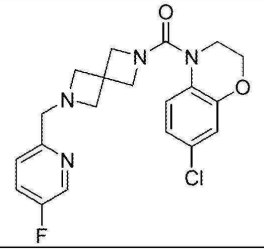
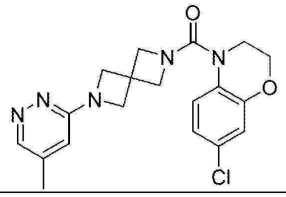
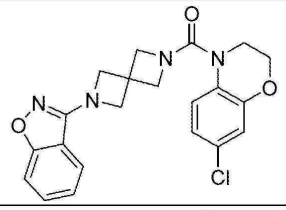
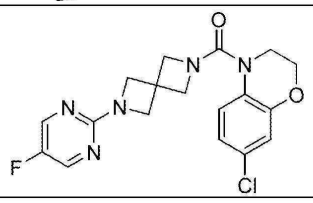
No.	구조
1-63	
1-64	
1-65	
1-66	
1-67	
1-68	

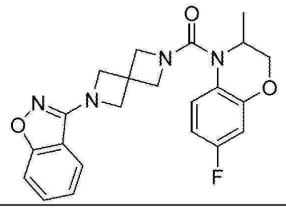
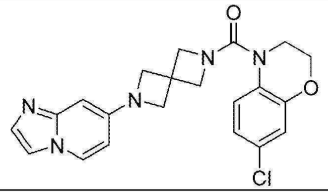
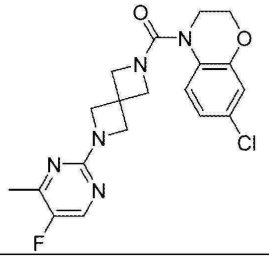
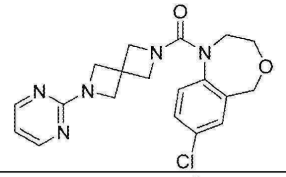
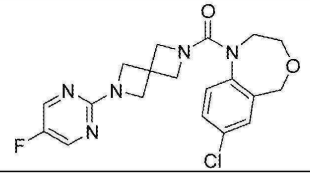
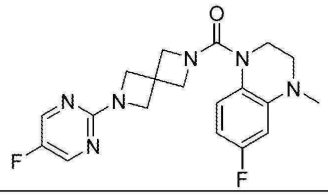
No.	구조
1-69	
1-70	
1-71	
1-72	
1-73	
1-74	

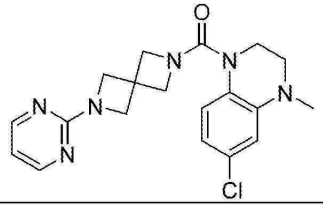
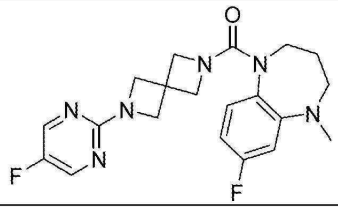
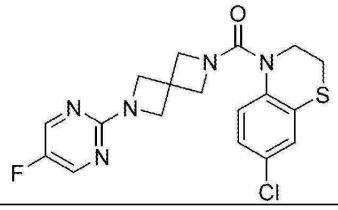
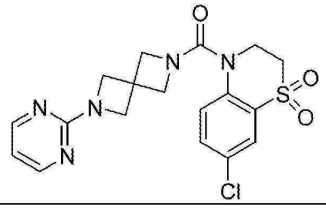
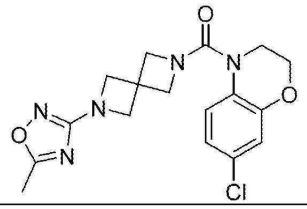
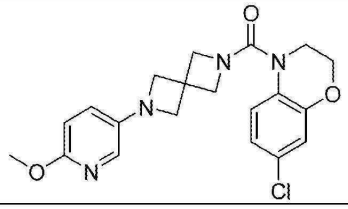
No.	구조
1-75	
1-76	
1-77	
1-78	
1-79	
1-80	

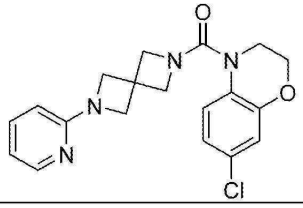
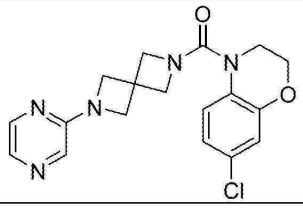
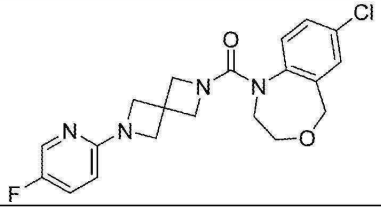
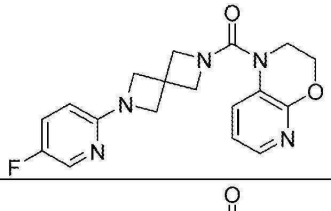
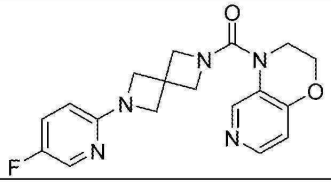
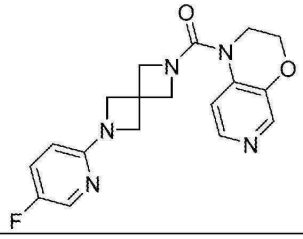
No.	구조
1-81	
1-82	
1-83	
1-84	
1-85	
1-86	
1-87	

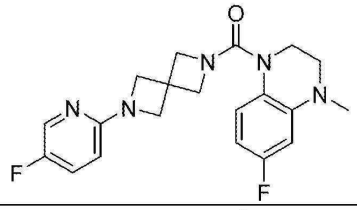
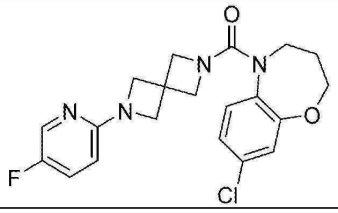
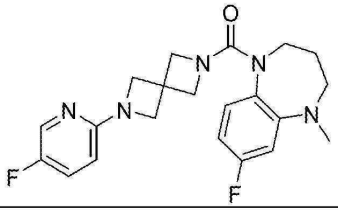
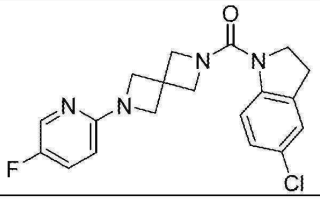
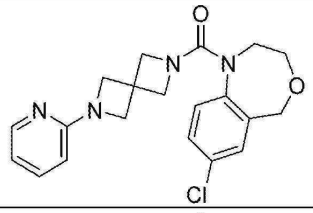
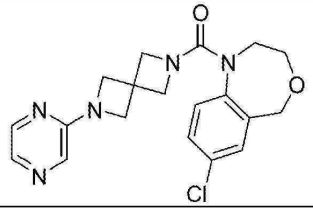
No.	구조
1-88	
1-89	
1-90	
2-1	
2-2	
2-3	

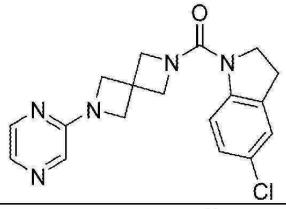
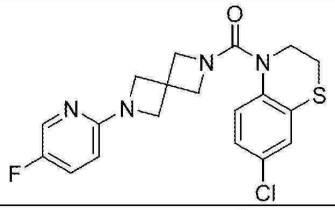
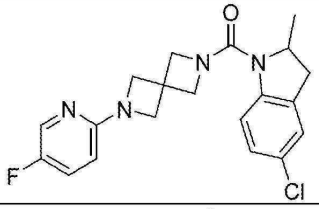
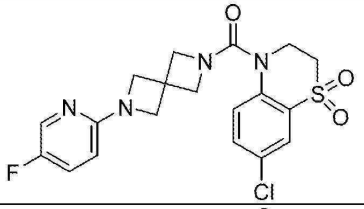
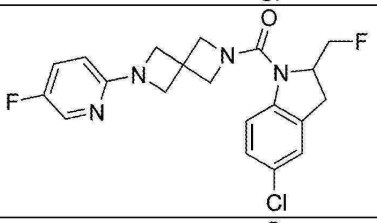
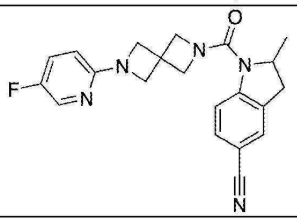
No.	구조
2-4	
2-5	
2-6	
3-1	
4-1	
4-2	

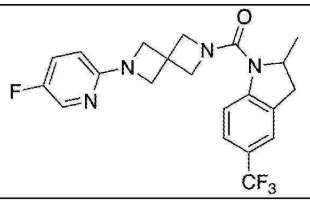
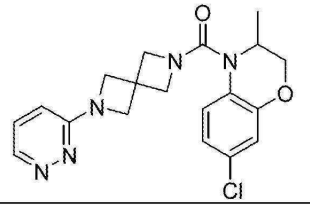
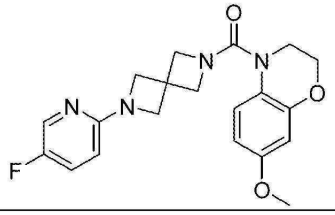
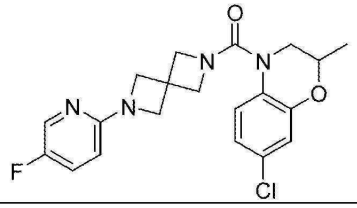
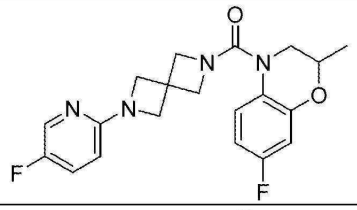
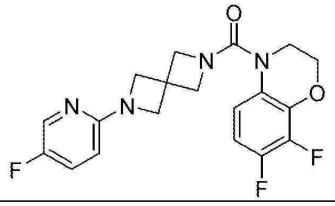
No.	구조
4-3	
5-1	
6-1	
6-2	
6-3	
6-4	

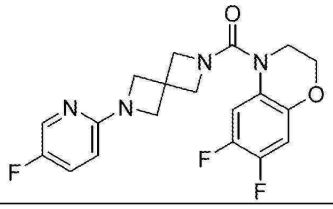
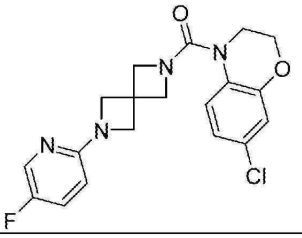
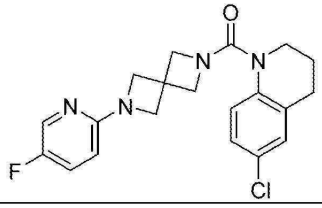
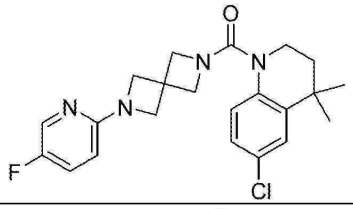
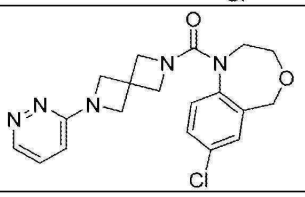
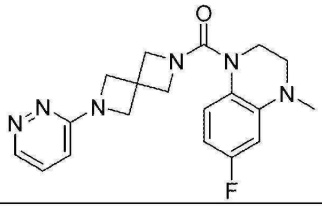
No.	구조
6-5	
6-6	
6-7	
6-8	
7-1	
8-1	

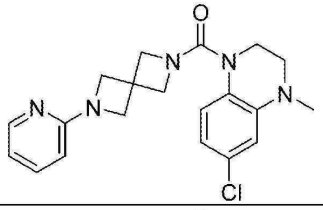
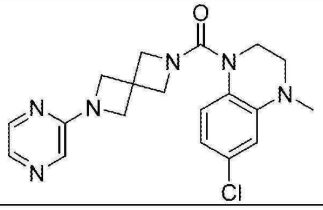
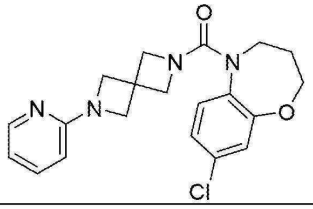
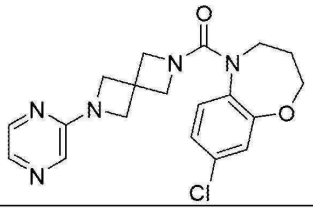
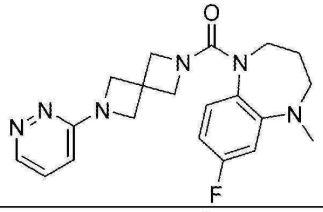
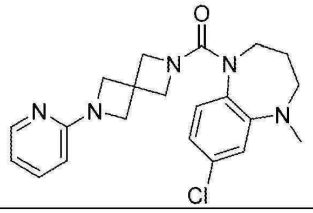
No.	구조
8-2	
8-3	
8-4	
8-5	
8-6	
8-7	

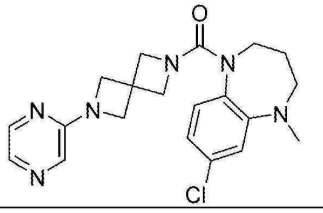
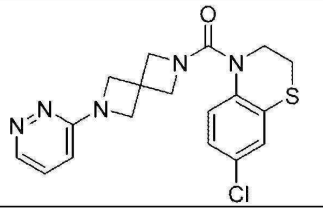
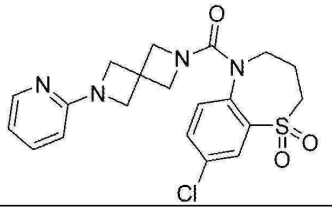
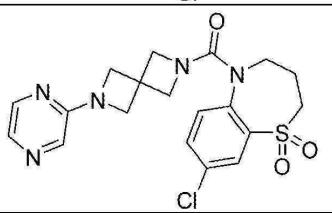
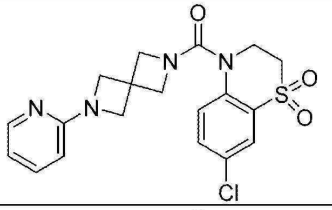
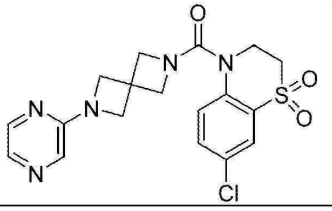
No.	구조
8-8	
8-9	
8-10	
8-11	
8-12	
8-13	

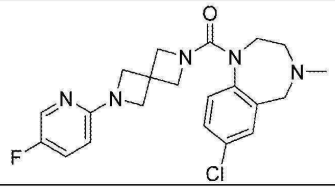
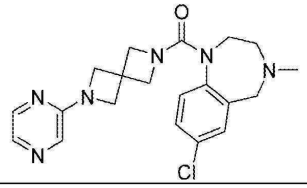
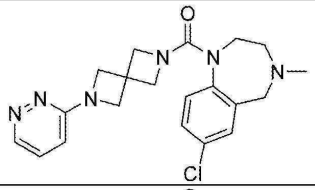
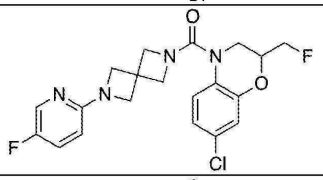
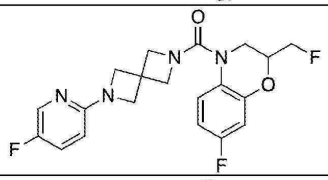
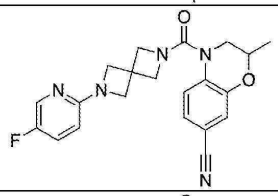
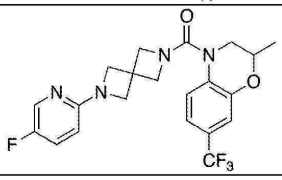
No.	구조
8-14	
8-15	
8-16	
8-17	
8-18	
8-19	

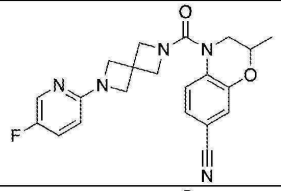
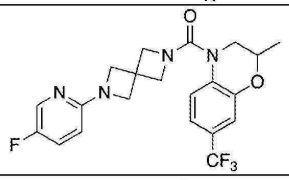
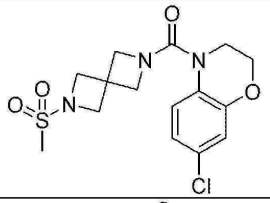
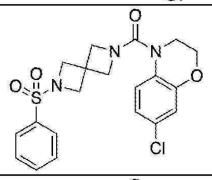
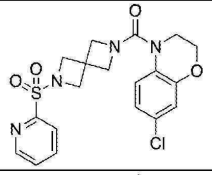
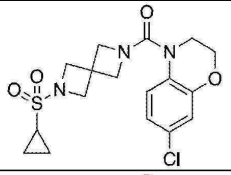
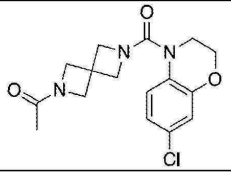
No.	구조
8-20	
9-1	
9-2	
9-3	
9-4	
9-5	

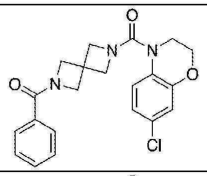
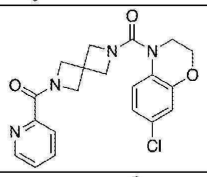
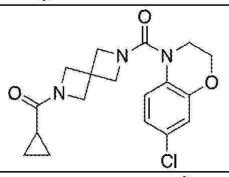
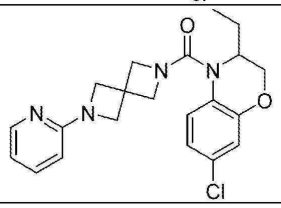
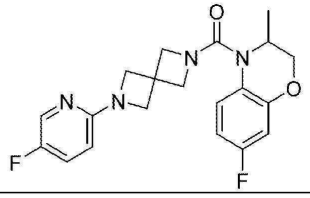
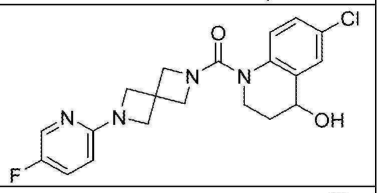
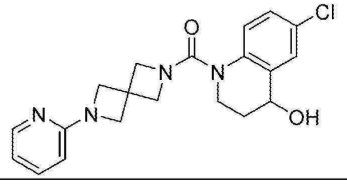
No.	구조
9-6	
9-7	
9-8	
9-9	
9-10	
9-11	

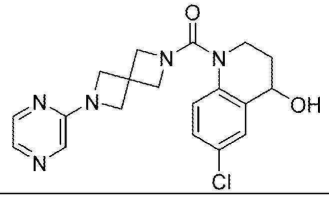
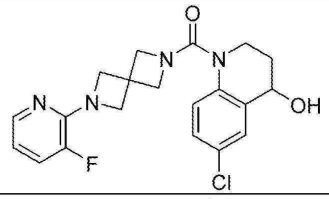
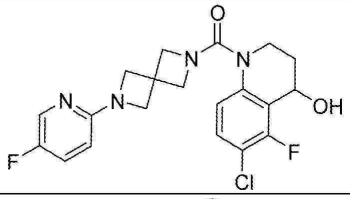
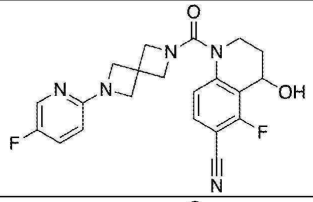
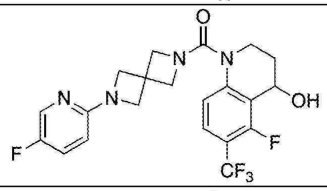
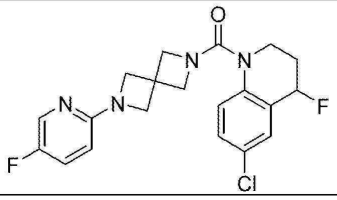
No.	구조
9-12	
9-13	
9-14	
9-15	
9-16	
9-17	

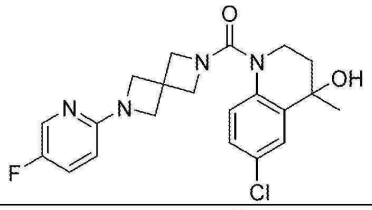
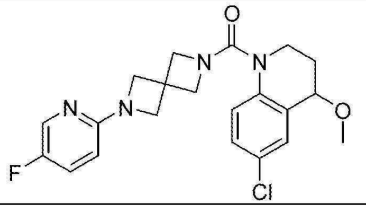
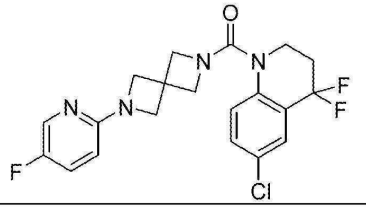
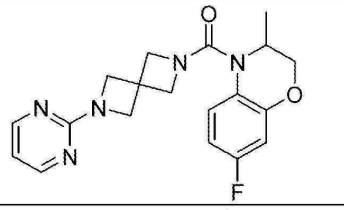
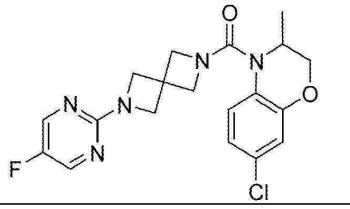
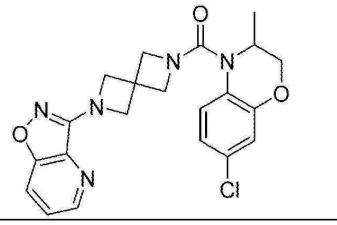
No.	구조
9-18	
9-19	
9-20	
9-21	
9-22	
9-23	

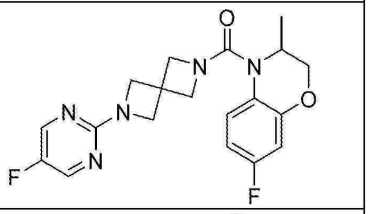
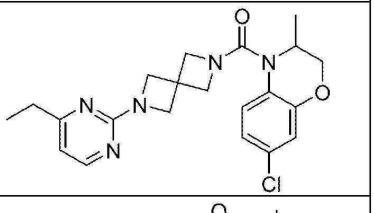
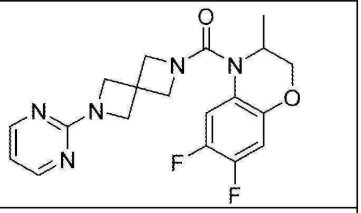
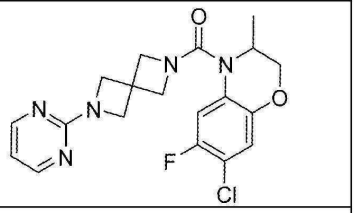
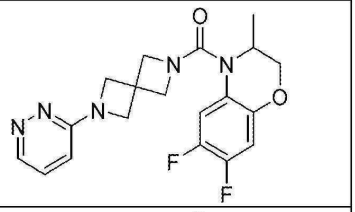
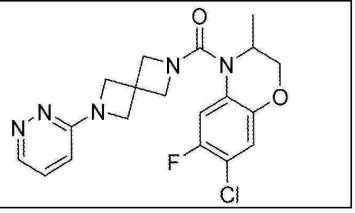
No.	구조
9-24	
9-25	
9-26	
9-27	
9-28	
9-29	
9-30	

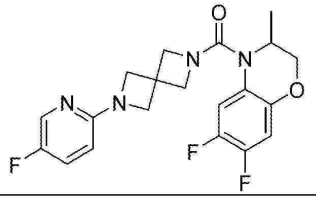
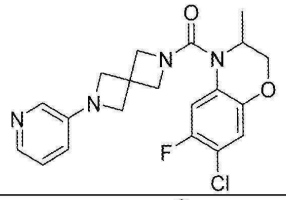
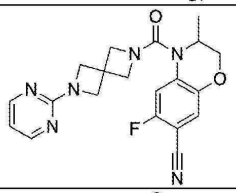
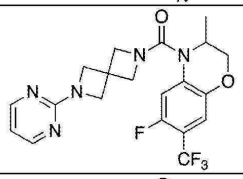
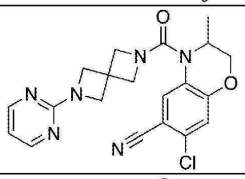
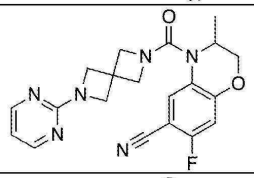
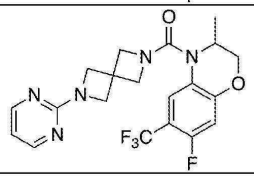
No.	구조
9-31	
9-32	
10-1	
10-2	
10-3	
10-4	
10-5	

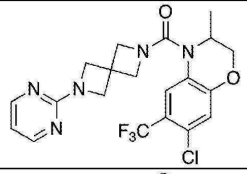
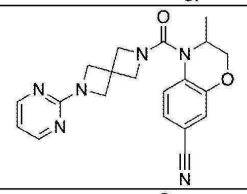
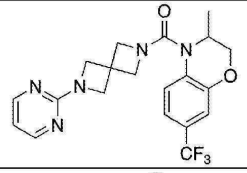
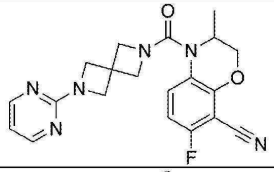
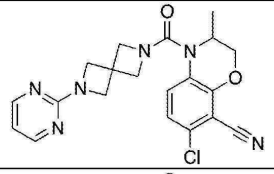
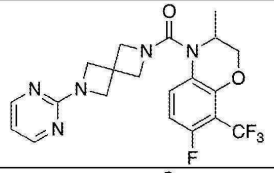
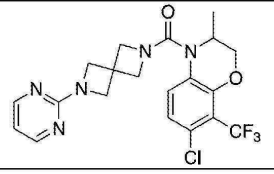
No.	구조
10-6	
10-7	
10-8	
11-1	
12-1	
13-1	
13-2	

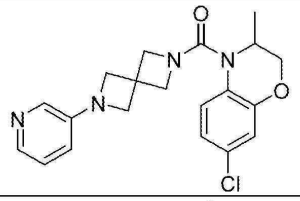
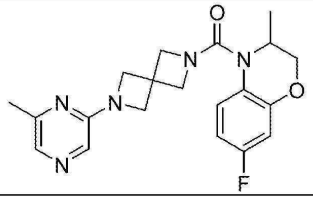
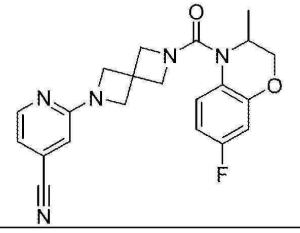
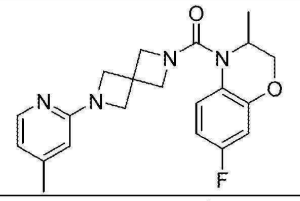
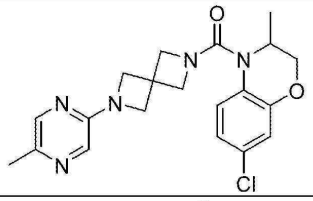
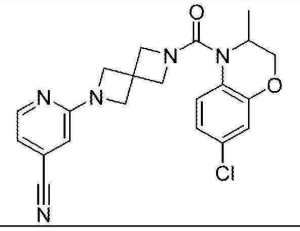
No.	구조
13-3	
13-4	
13-5	
13-6	
13-7	
14-1	

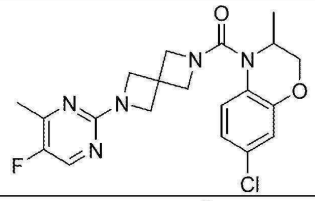
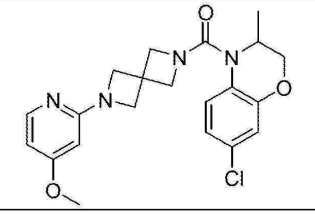
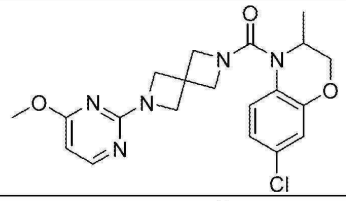
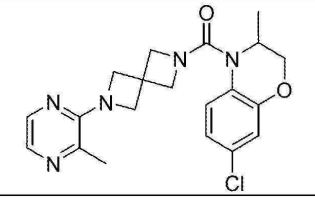
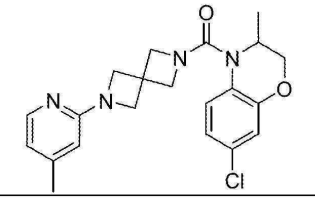
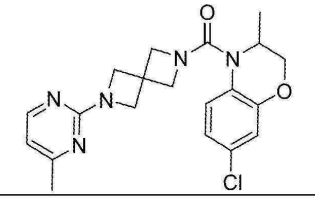
No.	구조
15-1	
16-1	
17-1	
18-1	
18-2	
18-3	

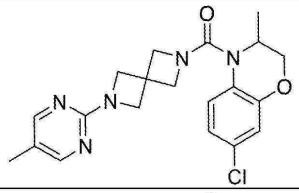
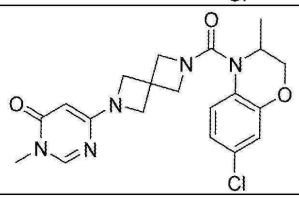
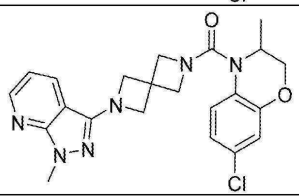
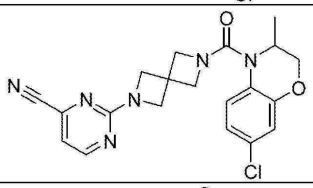
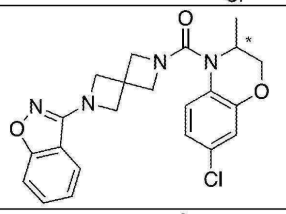
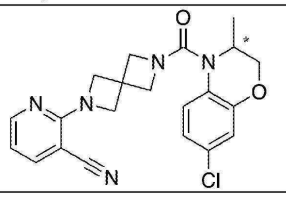
No.	구조
18-4	
18-5	
19-1	
19-2	
19-3	
19-4	

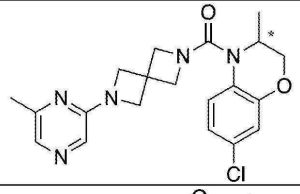
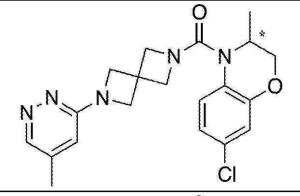
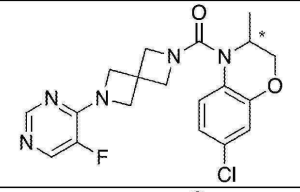
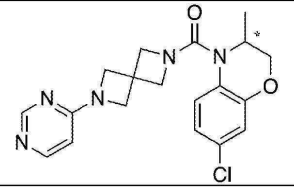
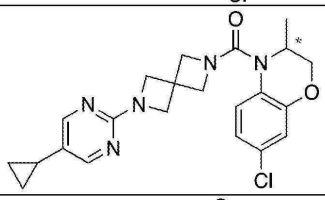
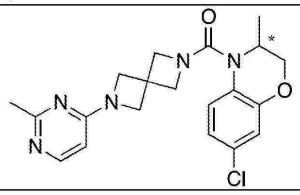
No.	구조
19-5	
19-6	
19-7	
19-8	
19-9	
19-10	
19-11	

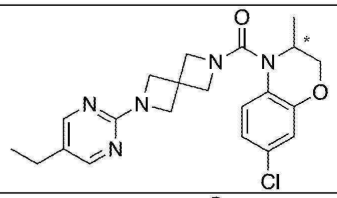
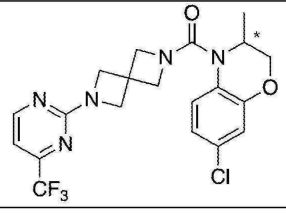
No.	구조
19-12	
19-13	
19-14	
19-15	
19-16	
19-17	
19-18	

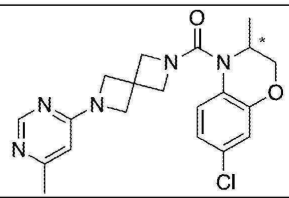
No.	구조
20-1	
20-2	
20-3	
20-4	
20-5	
20-6	

No.	구조
20-7	
20-8	
20-9	
20-10	
20-11	
20-12	

No.	구조
20-13	
20-14	
20-15	
20-16	
21-1	
21-2	

No.	구조
21-3	
21-4	
21-5	
21-6	
21-7	
21-8	

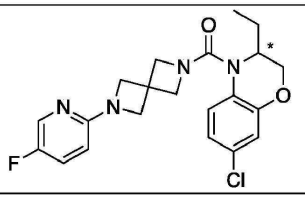
No.	구조
21-9	
21-10	

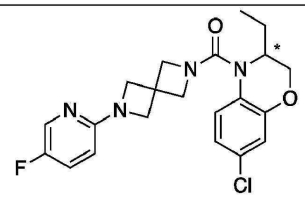
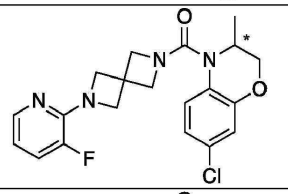
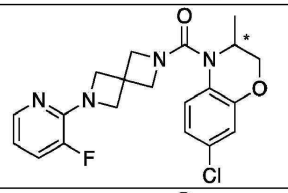
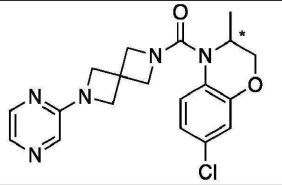
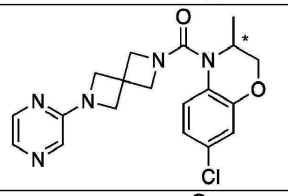
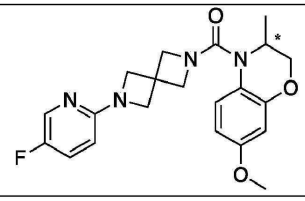
No.	구조
21-11	

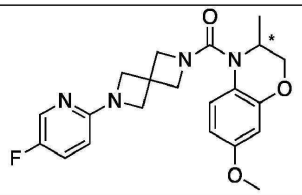
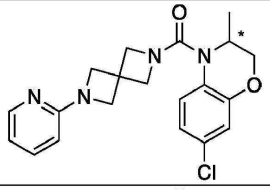
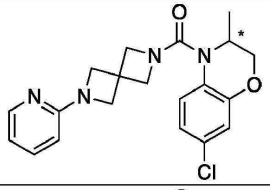
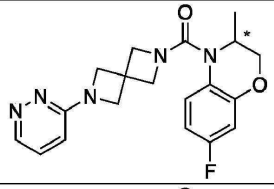
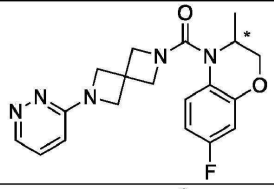
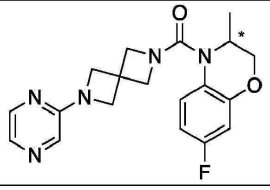
청구항 62

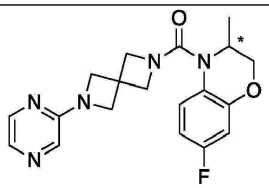
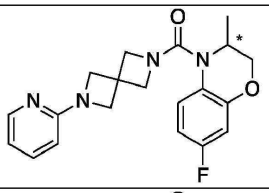
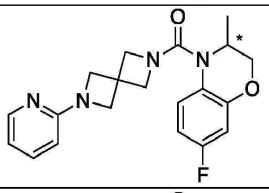
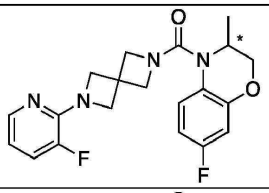
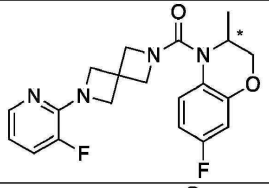
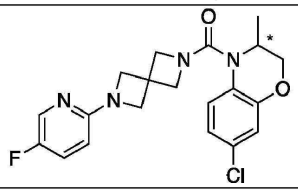
하기에 열거된 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염 (여기서 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한" 것이란 다른 거울상이성

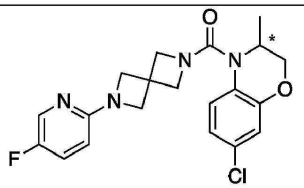
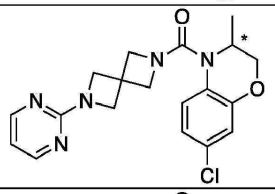
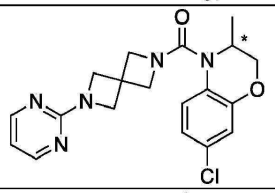
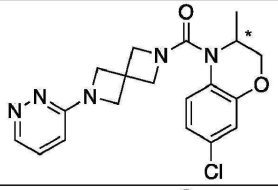
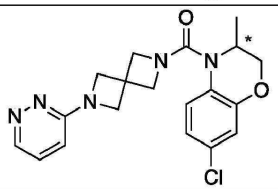
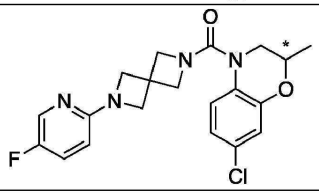
질체 대비 1종의 거울상이성질체의 적어도 80%의 거울상이성질체적 풍부화 수준을 의미함).

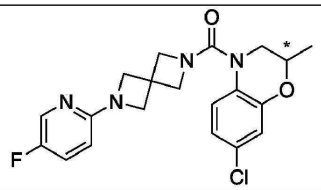
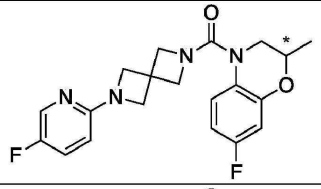
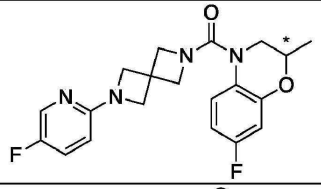
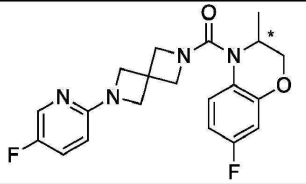
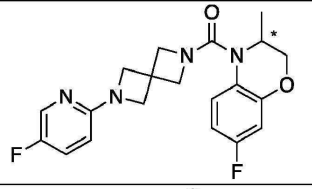
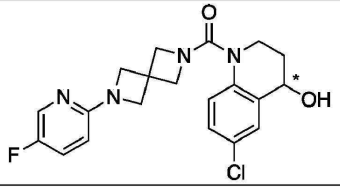
No.	구조	키랄 중심
1-55-A		이성질체 A

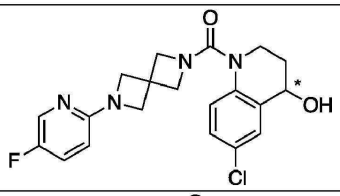
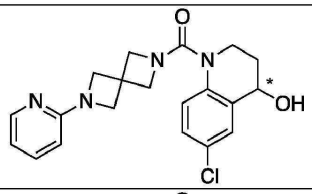
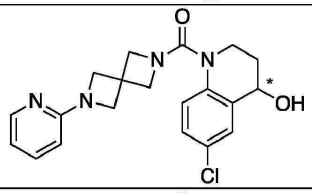
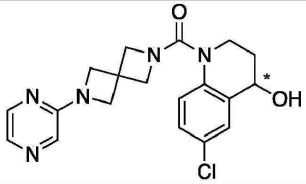
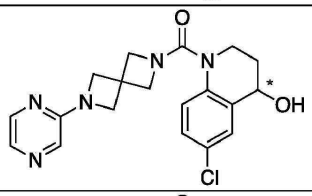
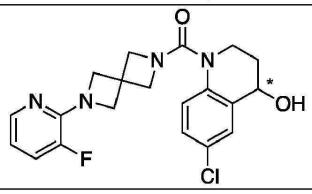
No.	구조	키랄 중심
1-55-B		이성질체 B
1-57-A		이성질체 A
1-57-B		이성질체 B
1-58-A		이성질체 A
1-58-B		이성질체 B
1-59-A		이성질체 A

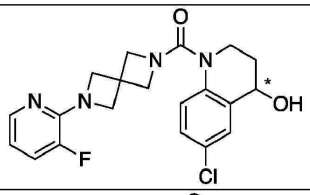
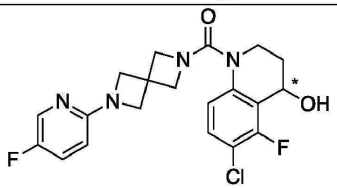
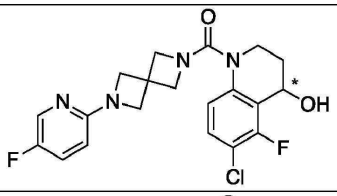
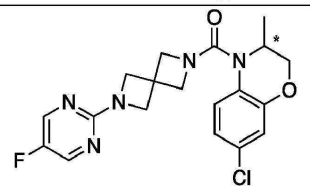
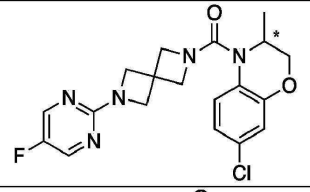
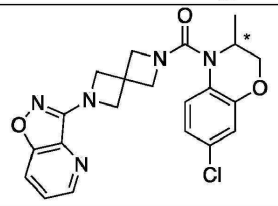
No.	구조	키랄 중심
1-59-B		이성질체 B
1-60-A		이성질체 A
1-60-B		이성질체 B
1-62-A		이성질체 A
1-62-B		이성질체 B
1-65-A		이성질체 A

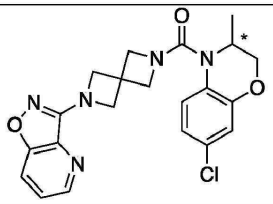
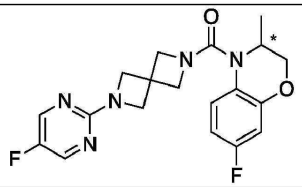
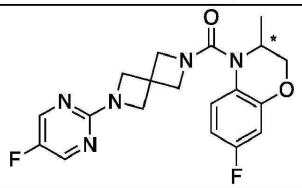
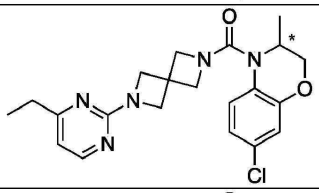
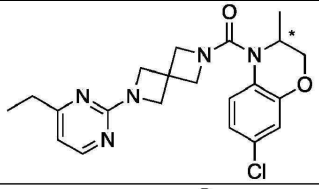
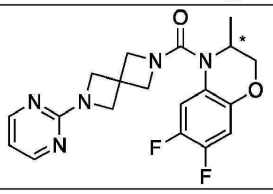
No.	구조	키랄 중심
1-65-B		이성질체 B
1-66-A		이성질체 A
1-66-B		이성질체 B
1-67-A		이성질체 A
1-67-B		이성질체 B
1-73-A		이성질체 A

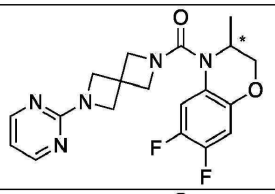
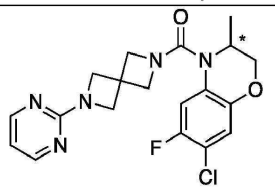
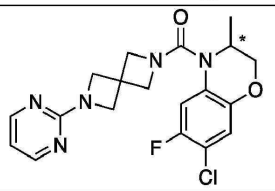
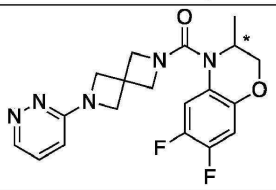
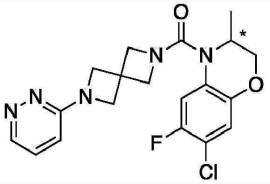
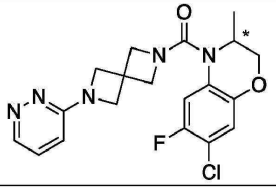
No.	구조	키랄 중심
1-73-B		이성질체 B
1-83-A		이성질체 A
1-83-B		이성질체 B
9-1-A		이성질체 A
9-1-B		이성질체 B
9-3-A		이성질체 A

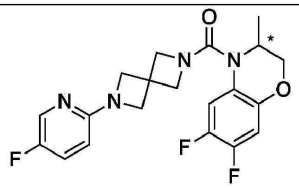
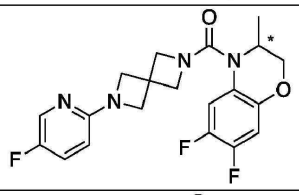
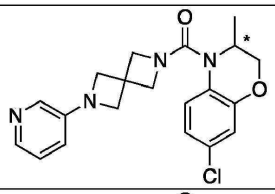
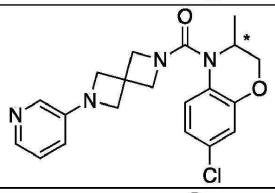
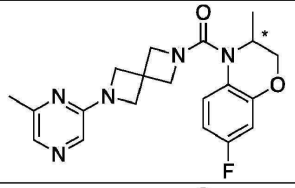
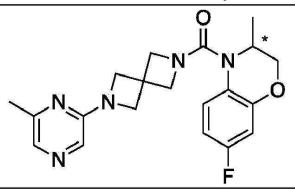
No.	구조	키랄 중심
9-3-B		이성질체 B
9-4-A		이성질체 A
9-4-B		이성질체 B
12-1-A		이성질체 A
12-1-B		이성질체 B
13-1-A		이성질체 A

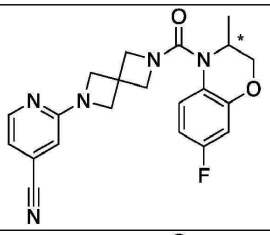
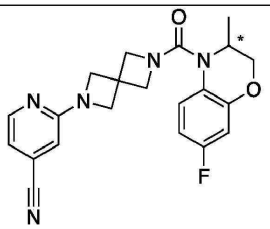
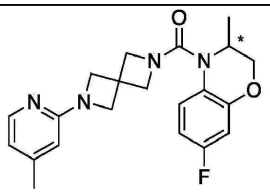
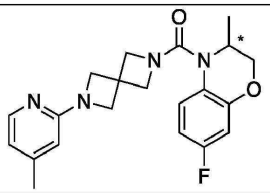
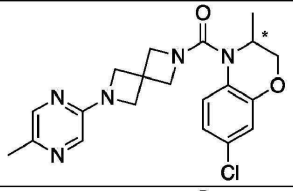
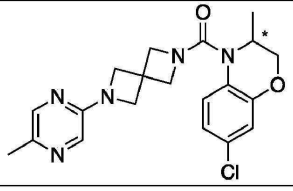
No.	구조	키랄 중심
13-1-B		이성질체 B
13-2-A		이성질체 A
13-2-B		이성질체 B
13-3-A		이성질체 A
13-3-B		이성질체 B
13-4-A		이성질체 A

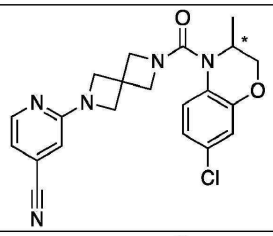
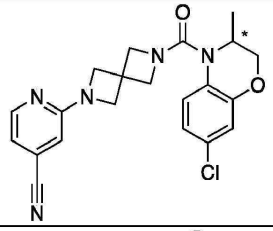
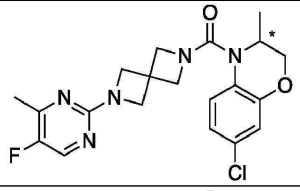
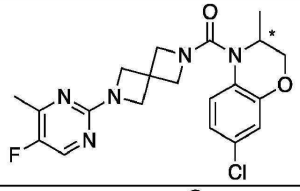
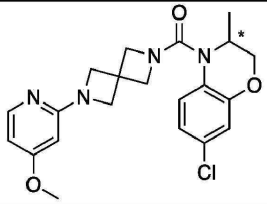
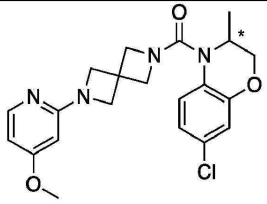
No.	구조	키랄 중심
13-4-B		이성질체 B
13-5-A		이성질체 A
13-5-B		이성질체 B
18-2-A		이성질체 A
18-2-B		이성질체 B
18-3-A		이성질체 A

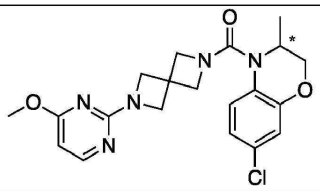
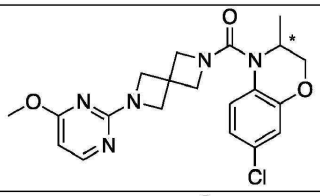
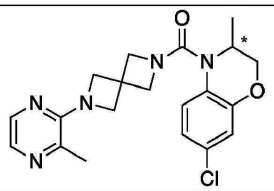
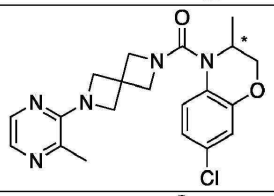
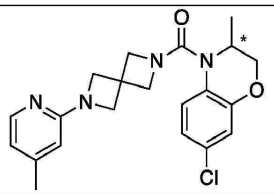
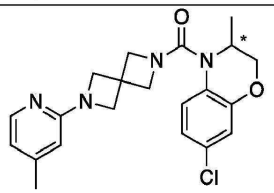
No.	구조	키랄 중심
18-3-B		이성질체 B
18-4-A		이성질체 A
18-4-B		이성질체 B
18-5-A		이성질체 A
18-5-B		이성질체 B
19-1-A		이성질체 A

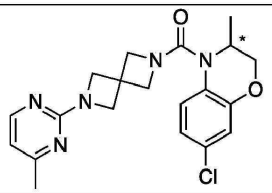
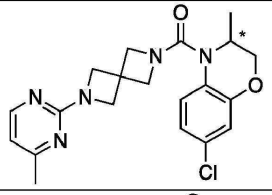
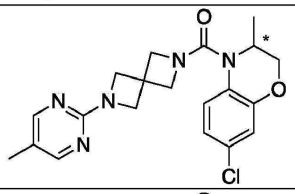
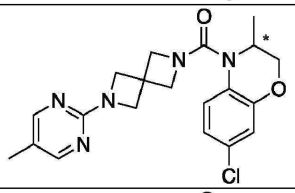
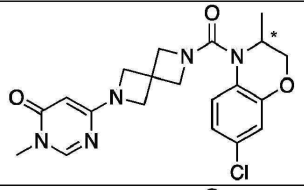
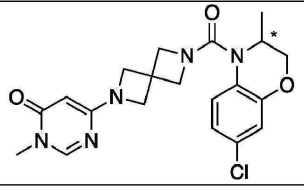
No.	구조	키랄 중심
19-1-B		이성질체 B
19-2-A		이성질체 A
19-2-B		이성질체 B
19-3-B		이성질체 B
19-4-A		이성질체 A
19-4-B		이성질체 B

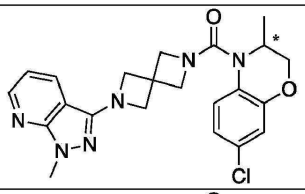
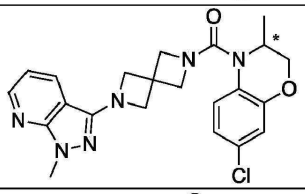
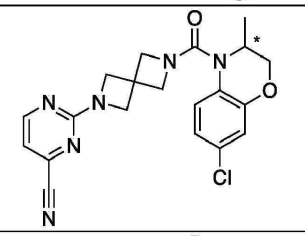
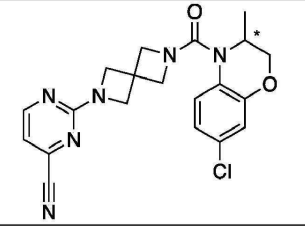
No.	구조	키랄 중심
19-5-A		이성질체 A
19-5-B		이성질체 B
20-1-A		이성질체 A
20-1-B		이성질체 B
20-2-A		이성질체 A
20-2-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
20-3-A		이성질체 A
20-3-B		이성질체 B
20-4-A		이성질체 A
20-4-B		이성질체 B
20-5-A		이성질체 A
20-5-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
20-6-A		이성질체 A
20-6-B		이성질체 B
20-7-A		이성질체 A
20-7-B		이성질체 B
20-8-A		이성질체 A
20-8-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
20-9-A		이성질체 A
20-9-B		이성질체 B
20-10-A		이성질체 A
20-10-B		이성질체 B
20-11-A		이성질체 A
20-11-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
20-12-A		이성질체 A
20-12-B		이성질체 B
20-13-A		이성질체 A
20-13-B		이성질체 B
20-14-A		이성질체 A
20-14-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
20-15-A		이성질체 A
20-15-B		이성질체 B
20-16-A		이성질체 A
20-16-B		이성질체 B

청구항 63

제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 바소프레신-의존성 상태 또는 바소프레신의 부적절한 분비와 관련된 상태, 신경심리학적 장애, 또는 일주기 리듬 관련 장애를 치료하거나, 만성 스트레스 관련된 불임, 원발성 또는 속발성 월경곤란증, 또는 남성 또는 여성 성 기능장애의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 신경심리학적 장애가 자폐 스펙트럼 장애, 공격성 행동, 간헐성 폭발 장애, 불안 장애, 범불안 장애, 공황 장애, 스트레스-관련 장애, 강박 장애, 공포증, 사회 불안 장애, 분리 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 우울 장애, 주요 우울증, 약물-내성 우울증, 기분저하증, 양극성 장애, 기분 장애, 무쾌감증, 정동 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 정신분열증, 분열정동 장애, 정신병 상태, 또는 기억 장애인 조성물.

청구항 65

제63항에 있어서, 일주기 리듬 관련 장애가 시차증 또는 수면 장애인 조성물.

청구항 66

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-3, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 67

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-22, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 68

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-30, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 69

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-39, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 70

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-51, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 71

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-59, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 72

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-65, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 73

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-66, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 74

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-67, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 75

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-69, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 76

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-70, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 77

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-78, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 78

제61항에 있어서, 화합물 번호 1-83, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 79

제61항에 있어서, 화합물 번호 4-3, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 80

제61항에 있어서, 화합물 번호 8-12, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 81

제61항에 있어서, 화합물 번호 8-13, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 82

제61항에 있어서, 화합물 번호 9-1, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 83

제61항에 있어서, 화합물 번호 9-3, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 84

제61항에 있어서, 화합물 번호 9-4, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 85

제61항에 있어서, 화합물 번호 9-7, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 86

제61항에 있어서, 화합물 번호 12-1, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 87

제61항에 있어서, 화합물 번호 13-1, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 88

제61항에 있어서, 화합물 번호 13-2, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 89

제61항에 있어서, 화합물 번호 13-3, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 90

제61항에 있어서, 화합물 번호 14-1, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 91

제61항에 있어서, 화합물 번호 18-2, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 92

제61항에 있어서, 화합물 번호 18-3, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체,

수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 93

제61항에 있어서, 화합물 번호 19-1, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 94

제61항에 있어서, 화합물 번호 19-2, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 95

제61항에 있어서, 화합물 번호 19-4, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 96

제61항에 있어서, 화합물 번호 20-3, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 97

제61항에 있어서, 화합물 번호 20-9, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 98

제61항에 있어서, 화합물 번호 20-10, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 99

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-1, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 100

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-2, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 101

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-4, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 102

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-5, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 103

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-6, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 104

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-8, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 105

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-9, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 106

제61항에 있어서, 화합물 번호 21-10, 또는 그의 제약상 허용되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염인 화합물.

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 바소프레신 수용체 길항제 및 그를 함유하는 제품 뿐만 아니라 그의 사용 및 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아르기닌 바소프레신 (AVP)은 뇌 및 혈류에서 방출되는 자연 발생 신경호르몬이다. AVP는 물 보존, 혈압 및 뇌하수체 부신피질자극 호르몬 (ACTH) 분비를 조절하는데 중요하고, 중추 신경계 및 특정 말초 부위 또는 조직에서 특정한 G 단백질-커플링된 수용체에 결합함으로써 생리학 및 행동에 영향을 미친다. 뇌 내에서, AVP는 일주기 리듬을 조절하고, 해마 학습 및 기억을 용이하게 하고, 신경 행동 장애에서 이상조절되는 변연 회로에서 작용함으로써 사회적 행동을 조정하는데 중요한 역할을 한다.

[0003] 3가지 특징적 AVP 수용체 하위유형이 약리학적 및 기능적 기반에서 확인되었다: V1a, V1b 및 V2. 이들 수용체는 간, 혈관 (관상동맥, 신장, 뇌), 혈소판, 신장, 자궁, 부신, 췌장, 중추 신경계 또는 뇌하수체에 위치한다. AVP는 여러 기능, 예컨대 심혈관, 간, 췌장, 항이뇨 및 혈소판-응집 효과의 조절에 관여하고, 중추 및 말초 신경계 및 자궁 구체에 영향을 미친다. AVP 수용체의 효과는 이들이 어디에 위치되는지에 따라 달라진다. V1a 수용체는 뇌의 변연계 및 피질 전반에 걸쳐 및 혈관, 자궁 및 심장 근육의 평활근에서 발견된다. V1b 수용체는 또한 변연계 및 뇌하수체에 위치한다. V2 수용체는 신장에서 네프론의 집합관에 위치하고, 심혈관 상태의 치료를 위한 치료 접근법에 대한 표적이었다.

[0004] 바소프레신은 뇌에서 신경화학 신호로 작용하여 사회적 행동에 영향을 미친다. V1a 수용체는 뇌에서 및 특히 편도체, 측면 격막 및 해마와 같은 변연계 영역에서 광범위하게 발현되며, 이들은 불안, 기억 및 학습, 사회적

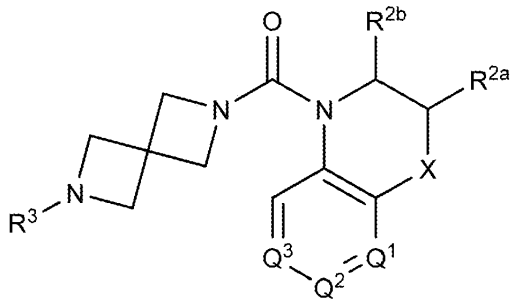
인지, 공격성 행동, 소속감, 우울증 등을 비롯한 AVP의 대부분 공지된 효과의 조절에서 중요한 역할을 갖는 것으로 공지되어 있다. V1a 수용체는 다른 신경심리학적 장애 예컨대 자폐 스펙트럼 장애, 정신분열증, 공격, 공격성 행동 및 강박 장애에 연관된다. 또한, V1a 수용체는 고립로 핵(solitary tract nucleus)에서의 혈압 및 심박수를 중추적으로 조절하고 혈관 평활근의 수축을 말초적으로 유도함으로써 뇌에서의 바소프레신의 심혈관 효과를 조정한다.

[0005] 바소프레신 수용체 길항제, 특히 V1a 수용체 길항제의 사용은 V1a 수용체의 길항작용으로부터 이익이 있을 수 있는 다양한 장애의 치료를 위한 유의한 가능성을 제공할 수 있다. 그 결과, 많은 V1a 길항제가 임상 용도 및/또는 개발에 집중되었다. 그러나, 이 분야에서 이루어진 발전에도 불구하고, 신규 및/또는 개선된 V1a 수용체 길항제, 뿐만 아니라 그를 함유하는 제약 제품, 및 그의 용도 및 제조와 관련된 방법에 대한 유의한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 바소프레신 수용체, 특히 V1a 수용체를 길항하는 화합물, 그를 함유하는 조성물, 및 그의 제조 방법, 및 V1a 수용체의 길항작용이 의학적으로 지시되거나 또는 유익한 이상상태의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

[0007] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염이 제공된다:



(I)

[0008]

[0009] 여기서

[0010] Q^1, Q^2, Q^3, R^{2a}, R^{2b}, R^3, 및 X는 하기 정의된 바와 같다.

[0011] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염을, 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0012] 한 실시양태에서, 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염의 용도가 제공된다.

[0013] 한 실시양태에서, V1a 수용체와, 유효량의 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는, V1a 수용체를 길항하는 방법이 제공된다.

[0014] 한 실시양태에서, V1a 수용체의 길항작용이 의학적으로 지시되는 대상체에서의 이상상태의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함한다.

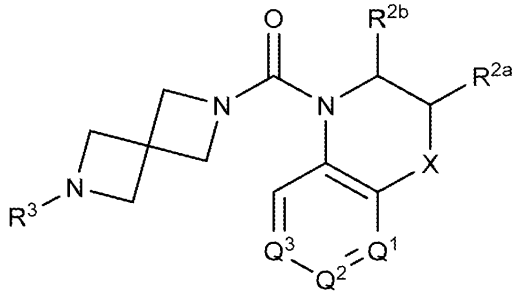
[0015] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염을, 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0016] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염의 합성 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 바소프레신 수용체, 특히 V1a 수용체를 길항하는 화합물, 상기를 포함하는 제품, 및 그의 사용 및 합성 방법에 관한 것이다.

[0018] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(I)

[0019]

[0020] 여기서

[0021] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0022] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

[0023] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0024] Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

[0025] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0026] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0027] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0028] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0029] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0030] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0031] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0032] R^6은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

[0033] R^7은 H, 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬이고;

[0034] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0035] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0036] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0037] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0038] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, "저급 알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자, 일부 실시양태에서 1 내지 6개의 탄소 원자, 일부 실시양태에서 1 내지 4개의 탄소 원자, 일부 실시양태에서 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. 직쇄 저급 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 분지형 저급 알킬 기의 예는 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 및 2,2-디메틸프로필 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0040] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다.

[0041] "히드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0042] "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0043] "저급 할로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬을 지칭한다. 저급 할로알킬 기의 예는 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0044] "저급 알콕시"는 산소 원자에 의해 연결된, 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬 (즉, -O-(저급 알킬))을 지칭한다. 저급 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시, 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0045] "저급 할로알콕시"는 산소 원자에 의해 연결된, 상기 정의된 바와 같은 저급 할로알킬 (즉, -O-(저급 할로알킬))을 지칭한다. 저급 할로알콕시 기의 예는 $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$ 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0046] "시클로알킬"은 치환 또는 비치환될 수 있는 고리 구조를 형성하는 알킬 기를 지칭하고, 여기서 고리는 완전 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이며, 여기서 불포화인 경우, 고리의 파이-전자의 접합이 방향족성을 생기게 하지는 않는다. 시클로알킬기의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리원을 갖는 한편, 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자 수는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 7개의 범위이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 추가로 폴리시클릭 시클로알킬 기 예컨대, 비제한적으로 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐, 및 카레닐 기, 및 융합된 고리 예컨대, 비제한적으로 데칼리닐 등을 포함한다.

[0047] "시클로알킬알킬"은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기에의 결합으로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.

[0048] "아릴" 기는 헤테로원자를 함유하지 않은 시클릭 방향족 탄화수소이다. 따라서, 아릴 기는 페닐, 아줄레닐, 헵탈레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐 및 나프틸 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 6-14개의 탄소를 포함한다. 어구 "아릴 기"는 융합된 고리를 함유하는 기, 예컨대 융합된 방향족-지방족 고리계 (예를 들어, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등)를 포함한다. 한 실시양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이고, 또 다른 실시양태 아릴에서 페닐이다.

[0049] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 3개 이상의 고리 구성원을 함유하며 그 중 1개 이상이 헤테로원자 예컨대, 비제한적으로 N, O, S 또는 P인 방향족 및 비-방향족 고리 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴은 3 내지 20개의 고리원을 포함하는 반면, 다른 이러한 기는 3 내지 15개의 고리원을 갖는다. 적어도 1개의 고리는 헤테로원자를 포함하나, 폴리시클릭계의 모든 고리가 헤테로원자를 함유할 필요는 없다. 예를 들어, 디옥솔라닐 고리 및 벤즈디옥솔라닐 고리계 (메틸렌디옥시페닐 고리계)는 본원에서의 의미 내에서 둘 다의 헤테로시클릴 기이다.

[0050] 또한, 헤테로시클릴 기는 융합된 방향족 및 비-방향족을 갖는 것을 포함한 융합된 고리 종을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 헤테로원자를 함유하는 폴리시클릭 고리계 예컨대 비제한적으로 퀴누클리딜을 또한 포함하고, 고리원 중 1개에 결합된, 알킬, 할로, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오 또는 알콕시 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 치환기를 갖는 헤테로시클릴 기를 또한 포함한다. 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기는 헤테로아릴 기일 수 있거나 또는 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 포함하는 부분 또는 완전 포화 시클릭 기일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 피롤리디닐, 푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴,

피리디닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0051] "헤테로아릴"은 5개 이상의 고리 구성원을 함유하며, 이들 중 1개 이상은 헤테로원자 예컨대, 비제한적으로 N, O 및 S인 방향족 고리 모이어티를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 기 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라질, 피라지닐, 피리미디닐, 티에닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티아졸릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0052] "이성질체"는, 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 지시되지 않는 한, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체 또는 라세미 형태를 포괄하기 위해 본원에 사용된다. 이러한 화합물은 도시된 것으로부터 명백한 바와 같은 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 임의의 풍부화 정도로 풍부화되거나 또는 분할된 광학 이성질체일 수 있다. 라세미 및 부분입체이성질체 혼합물 둘 다, 뿐만 아니라 개별 광학 이성질체는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 존재하지 않도록 합성될 수 있고, 이들은 모두 본 발명의 특정 실시양태의 범주 내에 있다. 키랄 중심의 존재로 인해 생성되는 이성질체는 "거울상이성질체"로 지칭되는 한 쌍의 중첩가능하지 않은 이성질체를 포함한다. 순수한 화합물의 단일 거울상이성질체는 광학 활성이다 (즉, 이들은 평면 편광의 편광면의 회전이 가능하며, R 또는 S로 정해짐).

[0053] "단리된 광학 이성질체"는 동일한 화학식의 상응하는 광학 이성질체(들)로부터 실질적으로 정제되어 있는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 단리된 이성질체는 적어도 약 80%, 적어도 80% 또는 적어도 85% 순수할 수 있다. 다른 실시양태에서, 단리된 이성질체는 중량 기준으로 적어도 90% 순수하거나, 또는 적어도 98% 순수하거나, 또는 적어도 99% 순수하다.

[0054] "실질적으로 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로" 순수한 것이란 적어도 약 80%, 보다 구체적으로는 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 초과의, 1종의 거울상이성질체 대비 다른 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 거울상이성질체적 또는 부분입체이성질체적 풍부화 수준을 의미한다.

[0055] 용어 "라세미체" 및 "라세미 혼합물"은 2종의 거울상이성질체의 동등 혼합물을 지칭한다. 라세미체는 광학 활성이 아니기 때문에 (즉, 그의 구성 거울상이성질체가 서로를 상쇄시키므로 평면-편광을 어느 방향으로도 회전시키지 않을 것임) "(±)"로 표시된다. 3급 또는 4급 탄소에 인접한 별표 (*)을 갖는 모든 화합물은 각각의 라세미체로부터 정제되고/거나 적절한 키랄 합성에 의해 합성될 수 있는 광학 활성 이성질체이다.

[0056] "수화물"은 물 분자와 조합되어 존재하는 화합물이다. 조합은 1수화물 또는 2수화물과 같이 화학량론적 양의 물을 포함할 수 있거나, 또는 무작위 양의 물을 포함할 수 있다. 이 용어가 본원에 사용된 바와 같이, "수화물"은 고체 형태를 지칭하며; 즉, 물 용액 중의 화합물은 수화될 수도 있지만, 이 용어가 본원에 사용된 바와 같은 수화물은 아니다.

[0057] "용매화물"은 물 이외의 용매가 존재한다는 것을 제외하고는, 수화물과 유사하다. 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올이 "알콜레이트"를 형성할 수 있으며, 이 역시 화학량론적일 수 있거나 또는 비-화학량론적일 수 있다. 이 용어가 본원에 사용된 바와 같이, "용매화물"은 고체 형태를 지칭하며; 즉, 용매 용액 중의 화합물은 용매화될 수도 있지만, 이 용어가 본원에 사용된 바와 같은 용매화물은 아니다.

[0058] "동위원소체"는 동일한 수의 양성자를 갖지만, 중성자 수가 상이한 원자를 지칭하고, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소체는 1개 이상의 원자가 그 원자의 동위원소체에 의해 대체된 것인 임의의 이러한 화합물을 포함한다. 예를 들어, 탄소의 가장 흔한 형태인 탄소 12는 6개의 양성자 및 6개의 중성자를 갖는 반면, 탄소 13은 6개의 양성자 및 7개의 중성자를 가지고, 탄소 14는 6개의 양성자 및 8개의 중성자를 갖는다. 수소는 2종의 안정한 동위원소체, 즉, 중수소 (1개의 양성자 및 1개의 중성자) 및 삼중수소 (1개의 양성자 및 2개의 중성자)를 갖는다. 플루오린은 다수의 동위원소체를 갖지만, 플루오린 19가 최장수명을 갖는다. 따라서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 동위원소체는 1개 이상의 탄소 12개의 원자가 탄소-13 및/또는 탄소-14 원자에 의해 대체된 것, 1개 이상의 수소 원자가 중수소 및/또는 삼중수소로 대체된 것, 및/또는 1개 이상의 플루오린 원자가 플루오린-19에 의해 대체된 것인 화학식 (I)의 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0059] "염"은 일반적으로 반대 이온과 조합된, 이온 형태의 유기 화합물, 예컨대 카르복실산 또는 아민을 지칭한다. 예를 들어, 음이온성 형태의 산과 양이온 사이에 형성된 염은 "산 부가염"으로 지칭된다. 반대로, 양이온성 형태의 염기와 음이온 사이에 형성된 염은 "염기 부가염"이라 지칭된다.

[0060] 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 공-결정 형태; 즉, 일반적으로 화학량론적 비의 2종 이상의 상이한 분자 및/또는 이온성 화합물로 구성된 결정질 단일 상 물질로서, 용매화물도 아니고 단염도 아닌 고체가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.

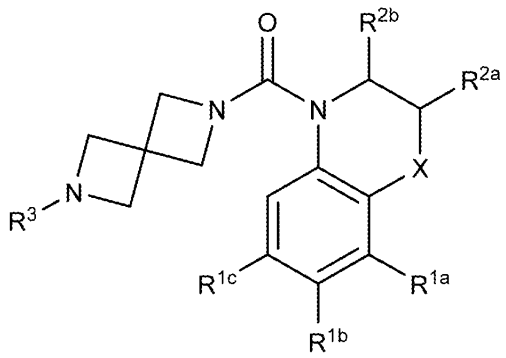
[0061] 용어 "제약상 허용되는"은 인간 섭취에 대해 승인된 바 있으며 일반적으로 비-독성인 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "제약상 허용되는 염"은 비독성 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가염을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs, Int. J. Pharm., 33, 201-217, 1986] 참조) (본원에 참조로 포함됨).

[0062] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염기 부가염은, 예를 들어, 금속성 염, 예컨대 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 전이 금속 염 예컨대, 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 또한 염기성 아민 예컨대, 예를 들어 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염이 포함된다.

[0063] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산으로부터 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 예에는, 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이 포함된다. 적절한 유기 산은 지방족, 시클로지방족, 방향족, 방향 지방족, 헤테로시클릭, 카르복실계 및 술폰계 부류의 유기 산으로부터 선택될 수 있으며, 그의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 히푸르산, 말론산, 옥살산, 엠본산 (파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 술파닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산, β-히드록시부티르산, 살리실산, -갈락타르산 및 갈락투론산을 포함한다.

[0064] 제약상 허용되지 않는 염은 일반적으로 의약으로서 유용하지 않지만, 이러한 염은, 예를 들어 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 합성에서, 예를 들어 재결정화에 의한 그의 정제에서 중간체로서 유용할 수 있다.

[0065] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II)

[0066]

[0067] 여기서

[0068] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0069] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

[0070] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0071] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0072] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0073] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0074] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0075] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0076] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0077] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0078] R^6은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

[0079] R^7은 H, 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬이고;

[0080] n은 0, 1, 또는 2이고;

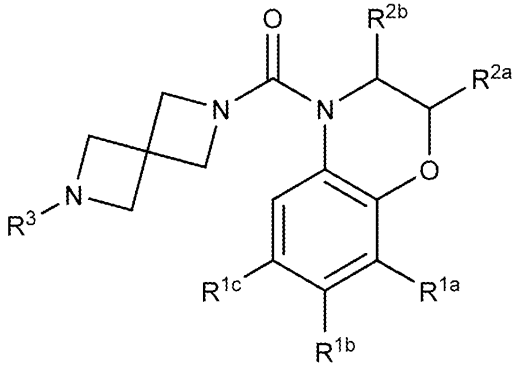
[0081] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0082] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0083] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0084] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0085] 한 실시양태에서, 화학식 (II-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-a)

[0086]

[0087] 여기서

[0088] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0089] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0090] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0091] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0092] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0093] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

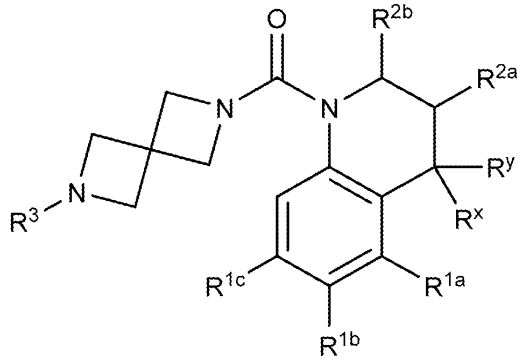
[0094] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클

릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0095] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0096] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0097] 한 실시양태에서, 화학식 (II-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[0098] (II-b)

[0099] 여기서

[0100] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0101] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0102] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0103] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0104] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0105] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0106] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

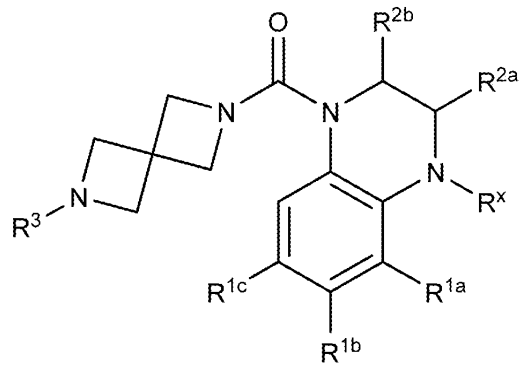
[0107] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0108] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0109] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0110] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0111] 한 실시양태에서, 화학식 (II-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-c)

[0112]

[0113] 여기서

[0114] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0115] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0116] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0117] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0118] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0119] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

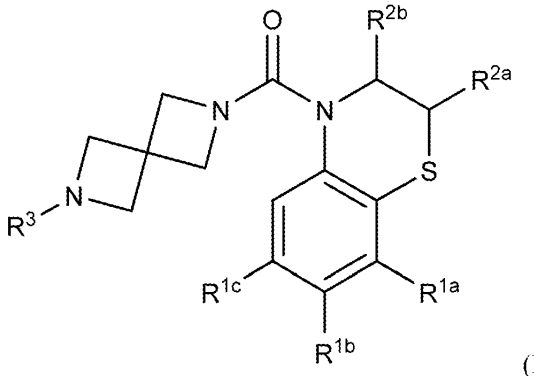
[0120] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0121] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0122] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0123] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0124] 한 실시양태에서, 화학식 (II-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-d)

[0125]

[0126] 여기서

[0127] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0128] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0129] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0130] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0131] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

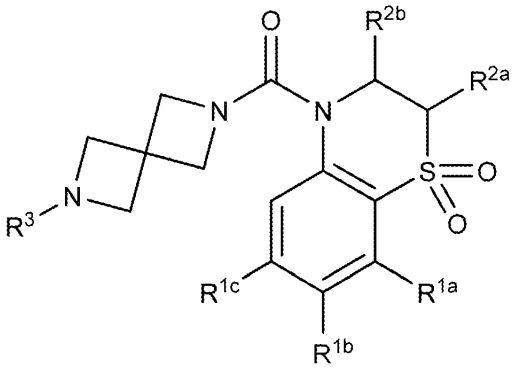
[0132] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0133] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0134] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0135] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0136] 한 실시양태에서, 화학식 (II-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-e)

[0137]

[0138] 여기서

[0139] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0140] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0141] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0142] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0143] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0144] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

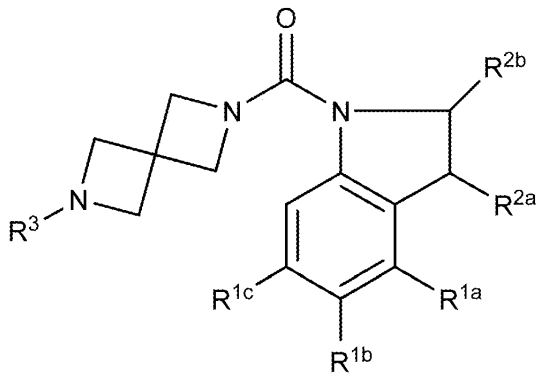
[0145] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0146] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0147] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0148] 한 실시양태에서, 화학식 (II-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화

물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-f)

[0149]

[0150] 여기서

[0151] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0152] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0153] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0154] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0155] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

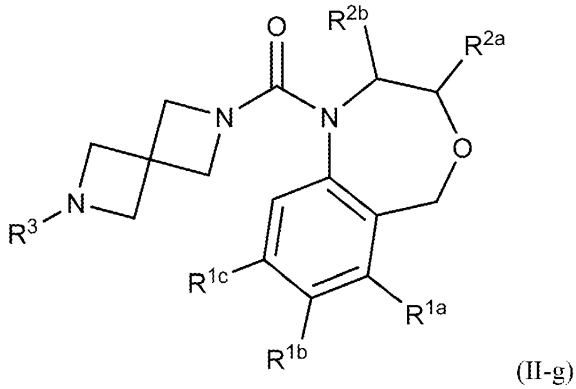
[0156] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0157] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0158] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0159] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0160] 한 실시양태에서, 화학식 (II-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-g)

[0161]

[0162] 여기서

[0163] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0164] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0165] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0166] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0167] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

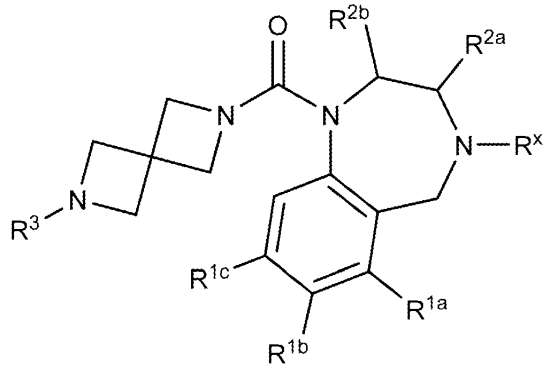
[0168] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0169] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0170] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0171] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0172] 한 실시양태에서, 화학식 (II-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-h)

[0173]

[0174] 여기서

[0175] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0176] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0177] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0178] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0179] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0180] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

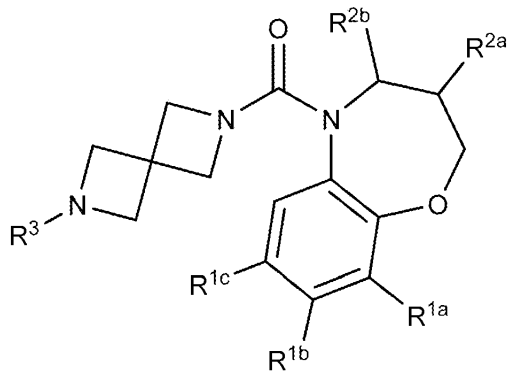
[0181] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0182] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0183] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0184] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0185] 한 실시양태에서, 화학식 (II-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-i)

[0186]

[0187] 여기서

[0188] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0189] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0190] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0191] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0192] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

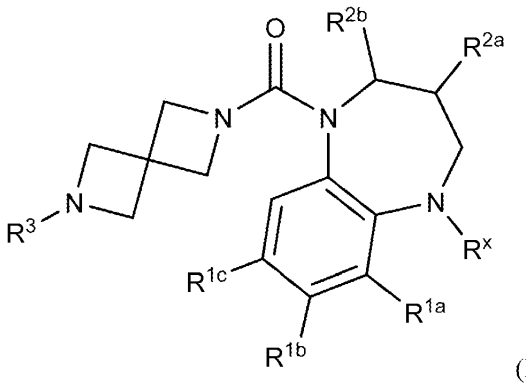
[0193] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0194] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0195] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0196] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0197] 한 실시양태에서, 화학식 (II-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-j)

[0198]

[0199] 여기서

[0200] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0201] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0202] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0203] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0204] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0205] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

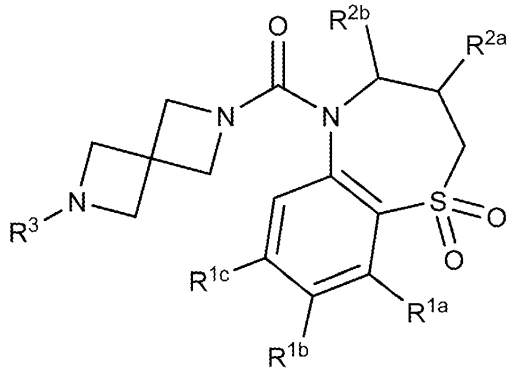
[0206] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0207] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0208] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0209] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0210] 한 실시양태에서, 화학식 (II-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(II-k)

[0211]

[0212] 여기서

[0213] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0214] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0215] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[0216] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0217] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

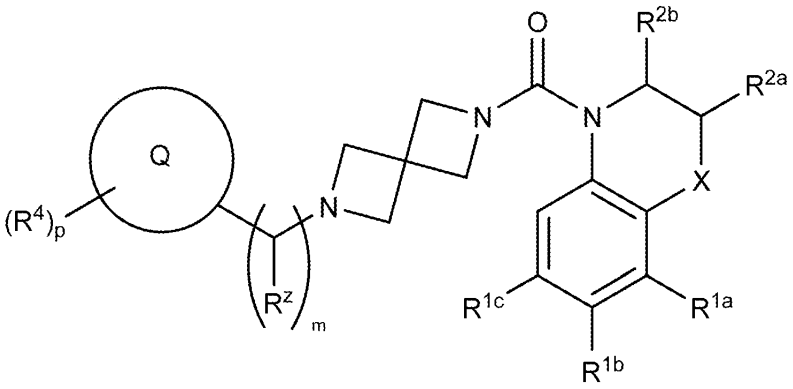
[0218] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0219] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[0220] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0221] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0222] 한 실시양태에서, 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III)

[0223]

[0224] 여기서

[0225] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0226] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0227] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0228] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0229] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0230] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0231] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0232] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0233] n은 0, 1, 또는 2이고;

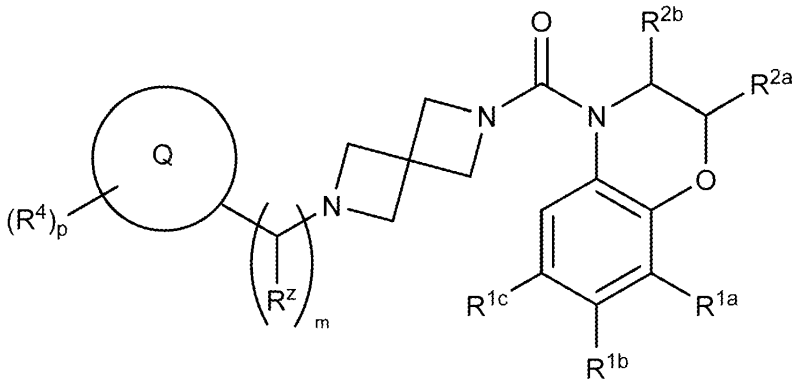
[0234] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0235] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0236] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0237] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0238] 한 실시양태에서, 화학식 (III-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-a)

[0239]

[0240] 여기서

[0241] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0242] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0243] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

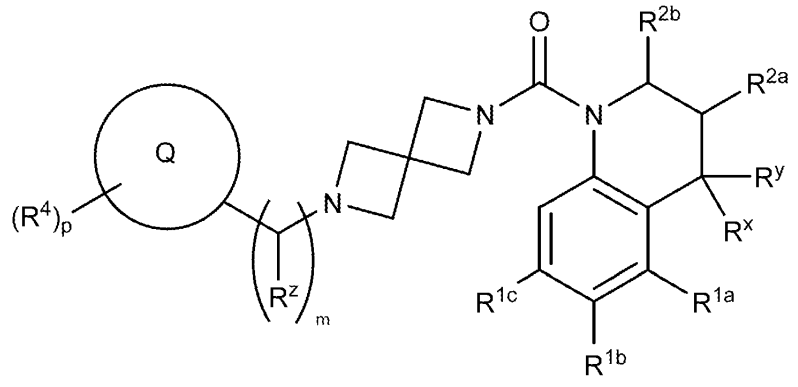
[0244] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0245] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0246] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0247] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0248] 한 실시양태에서, 화학식 (III-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-b)

[0249]

[0250] 여기서

[0251] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0252] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0253] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0254] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0255] R^z는 H 또는 CH_3이고;

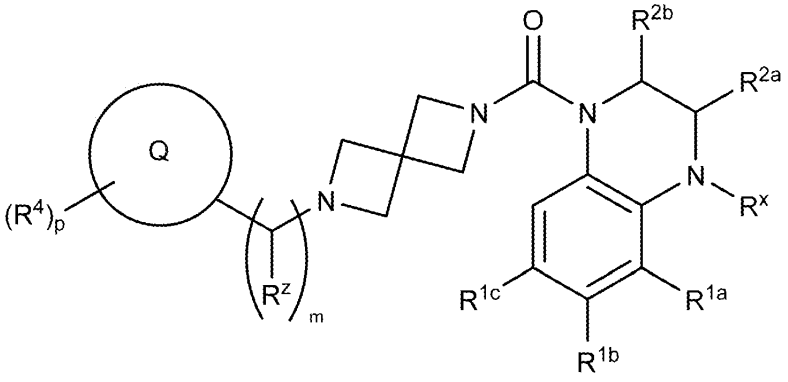
[0256] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0257] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0258] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0259] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0260] 한 실시양태에서, 화학식 (III-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-c)

[0261]

[0262] 여기서

[0263] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0264] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0265] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0266] R^z는 H 또는 CH_3이고;

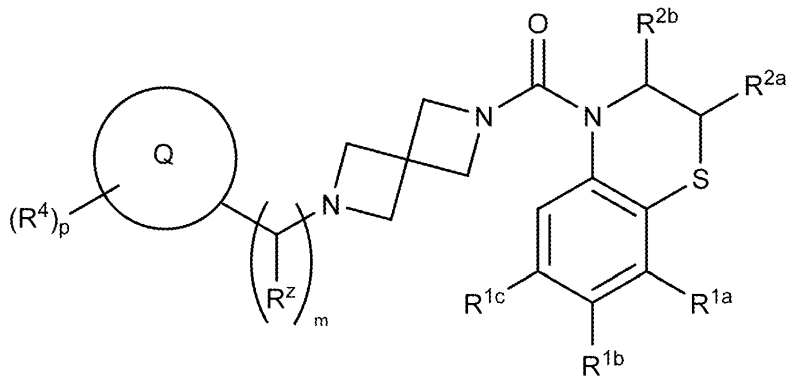
[0267] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0268] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0269] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0270] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0271] 한 실시양태에서, 화학식 (III-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-d)

[0272]

[0273] 여기서

[0274] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0275] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0276] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

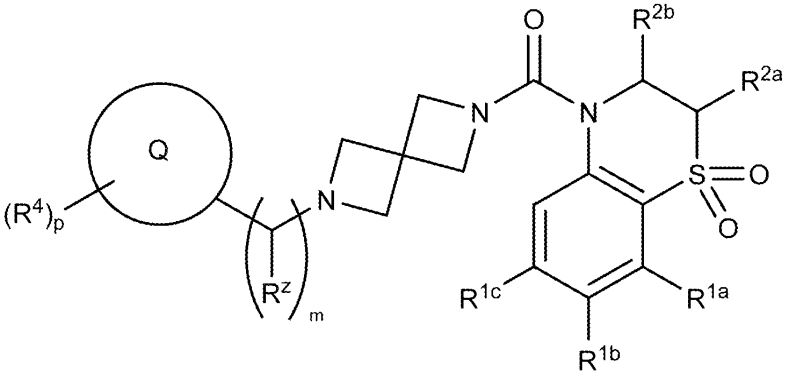
[0277] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0278] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0279] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0280] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0281] 한 실시양태에서, 화학식 (III-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-e)

[0282]

[0283] 여기서

[0284] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0285] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0286] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0287] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

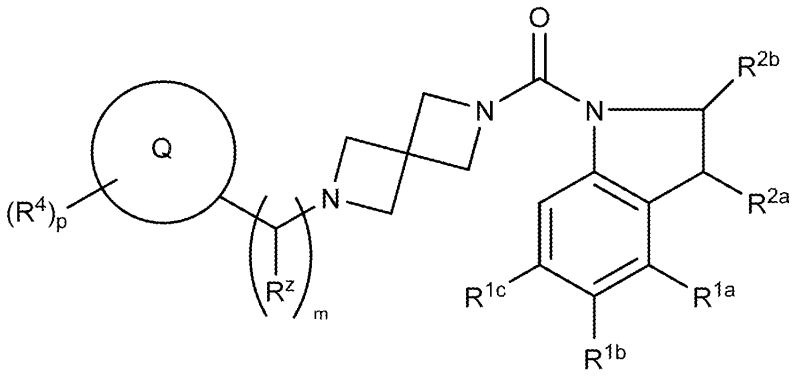
[0288] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0289] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0290] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0291] 한 실시양태에서, 화학식 (III-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-f)

[0292]

[0293] 여기서

[0294] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0295] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0296] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

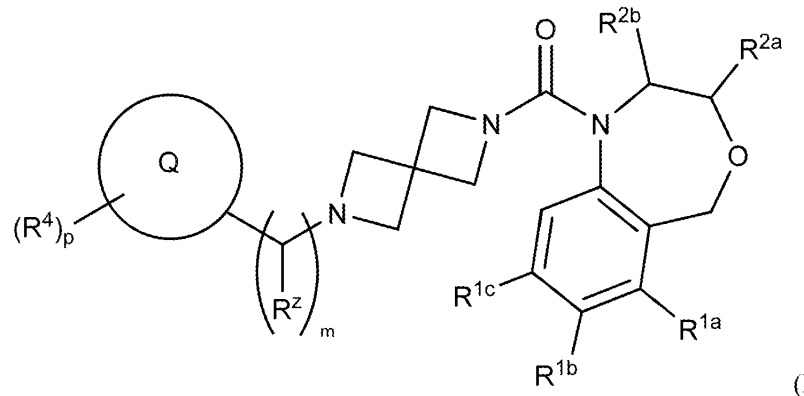
[0297] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0298] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0299] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0300] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0301] 한 실시양태에서, 화학식 (III-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-g)

[0302]

[0303] 여기서

[0304] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0305] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0306] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

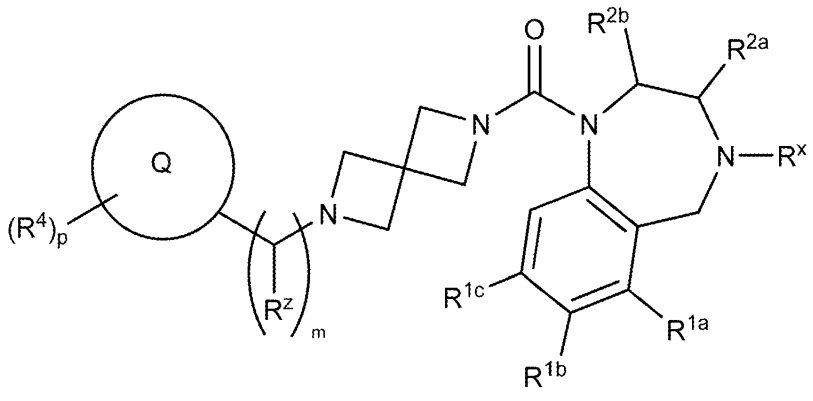
[0307] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0308] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0309] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0310] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0311] 한 실시양태에서, 화학식 (III-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-h)

[0312]

[0313] 여기서

[0314] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0315] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0316] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0317] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

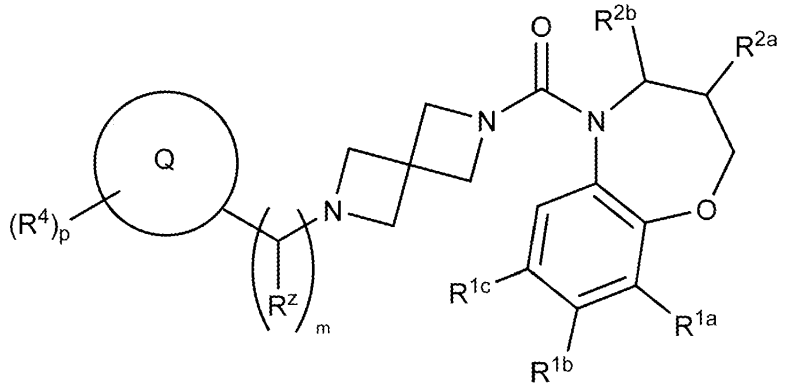
[0318] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0319] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0320] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0321] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0322] 한 실시양태에서, 화학식 (III-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-i)

[0323]

[0324] 여기서

[0325] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0326] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0327] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

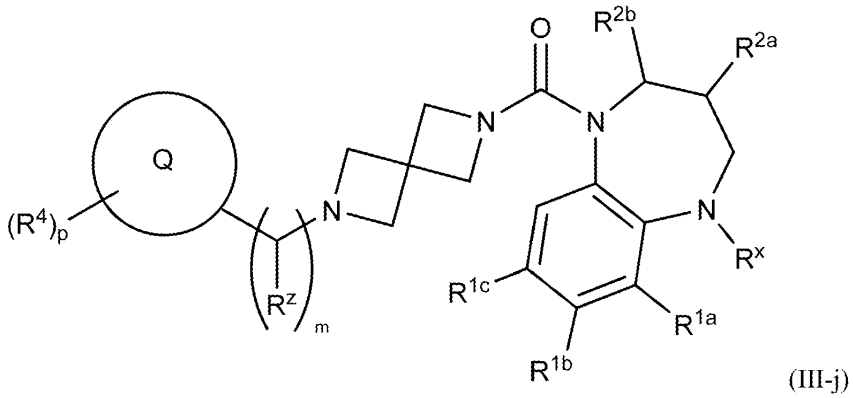
[0328] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0329] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0330] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0331] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0332] 한 실시양태에서, 화학식 (III-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-j)

[0333]

[0334] 여기서

[0335] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0336] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0337] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0338] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

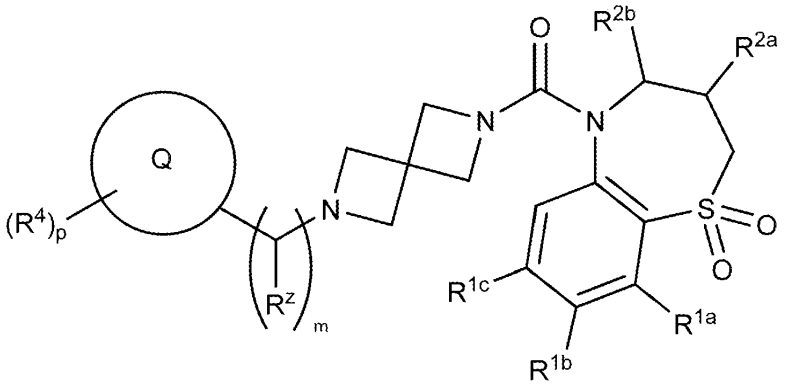
[0339] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0340] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0341] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0342] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0343] 한 실시양태에서, 화학식 (III-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(III-k)

[0344]

[0345] 여기서

[0346] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0347] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0348] R^z는 H 또는 CH_3이고;

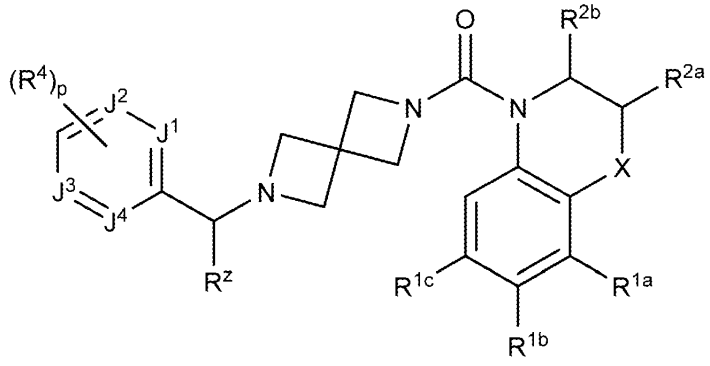
[0349] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0350] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0351] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0352] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0353] 한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV)

[0354]

[0355] 여기서

[0356] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0357] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0358] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0359] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0360] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0361] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0362] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0363] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

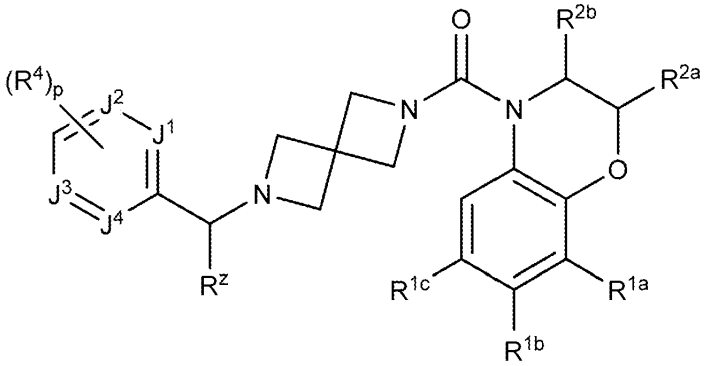
[0364] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0365] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0366] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0367] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0368] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-a)

[0369]

[0370] 여기서

[0371] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0372] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

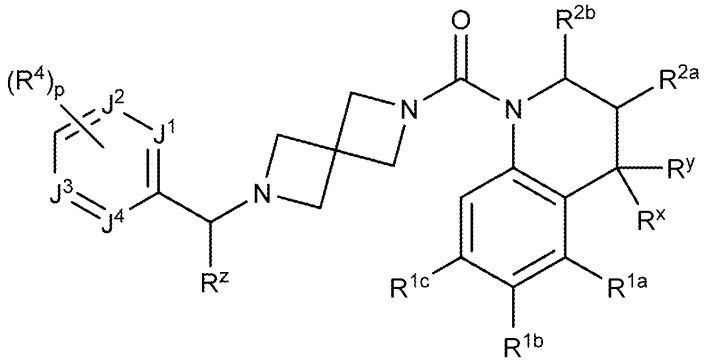
[0373] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0374] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0375] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0376] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0377] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-b)

[0378]

[0379] 여기서

[0380] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0381] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0382] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0383] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

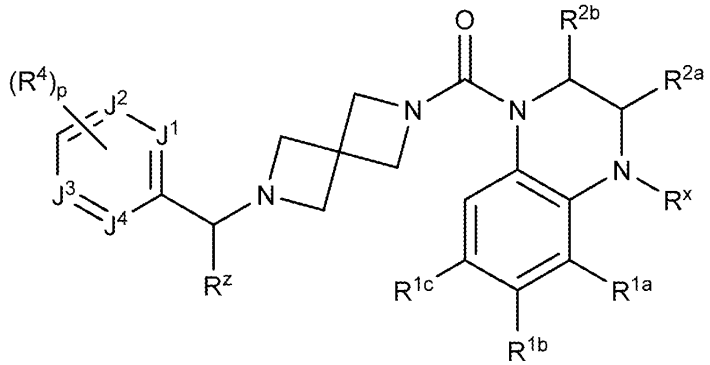
[0384] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[0385] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0386] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0387] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0388] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-c)

[0389]

[0390] 여기서

[0391] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0392] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0393] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

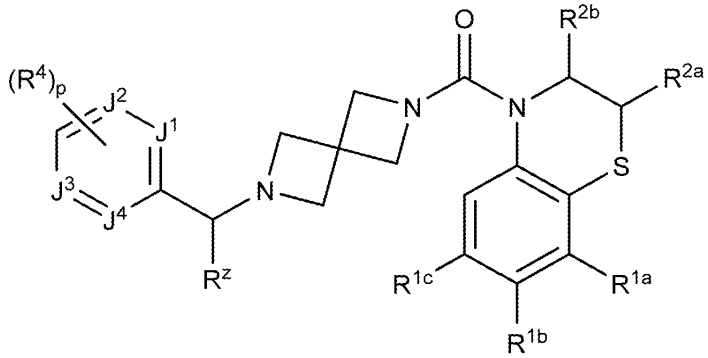
[0394] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0395] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0396] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0397] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0398] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-d)

[0399]

[0400] 여기서

[0401] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0402] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

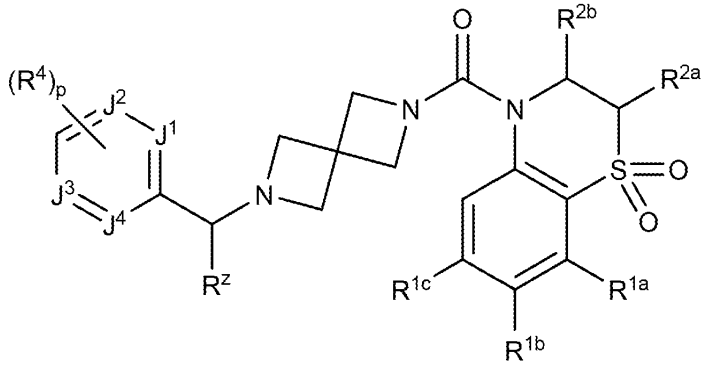
[0403] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0404] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0405] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0406] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0407] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-e)

[0408]

[0409] 여기서

[0410] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0411] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

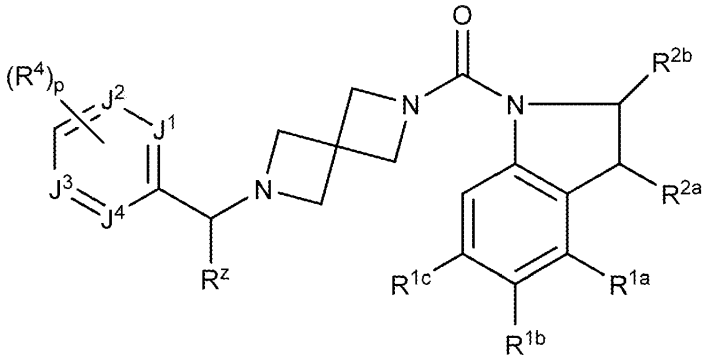
[0412] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0413] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0414] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0415] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0416] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-f)

[0417]

[0418] 여기서

[0419] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0420] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

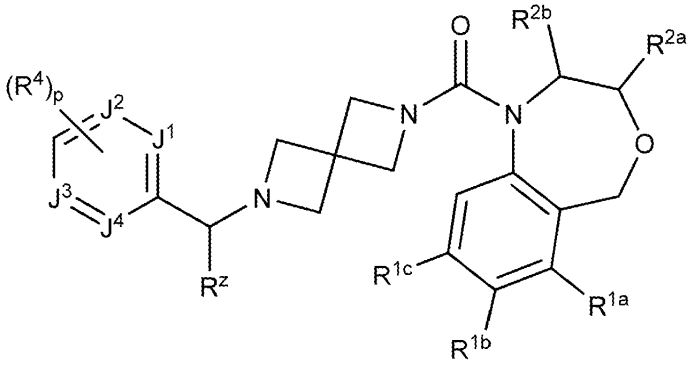
[0421] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0422] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0423] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0424] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0425] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-g)

[0426]

[0427] 여기서

[0428] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0429] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

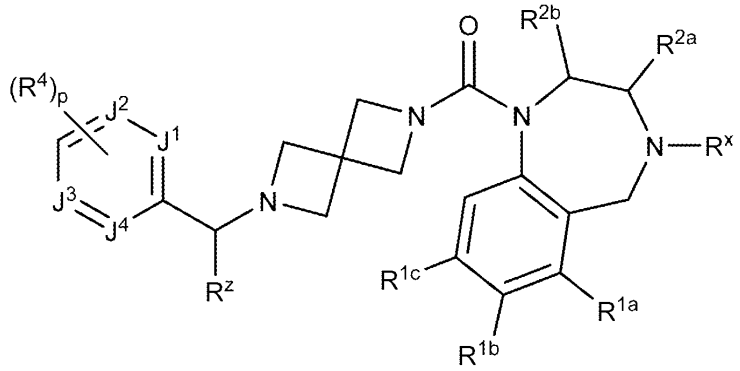
[0430] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0431] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0432] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0433] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0434] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-h)

[0435]

[0436] 여기서

[0437] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0438] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0439] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0440] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

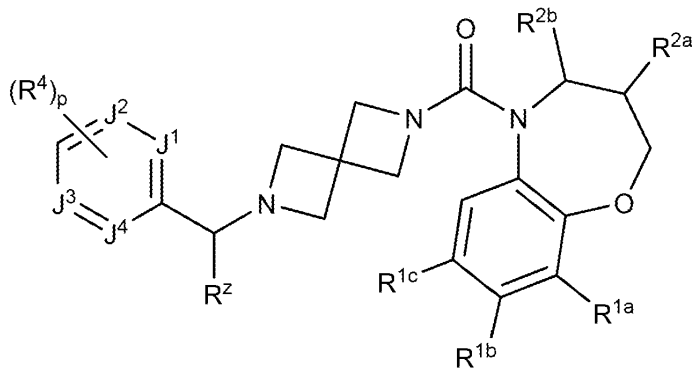
[0441] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0442] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0443] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0444] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-i)

[0445]

[0446] 여기서

[0447] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0448] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

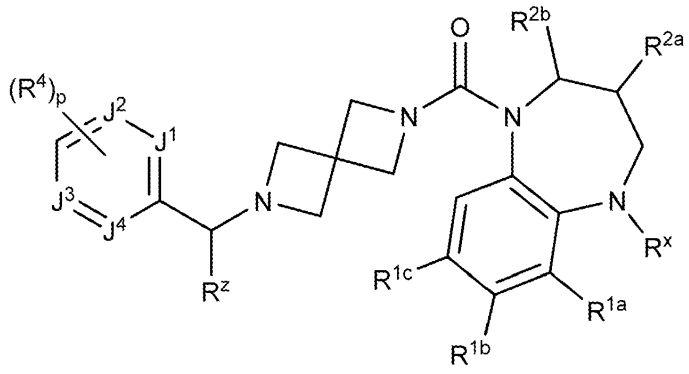
[0449] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0450] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0451] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0452] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0453] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-j)

[0454]

[0455] 여기서

[0456] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0457] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0458] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

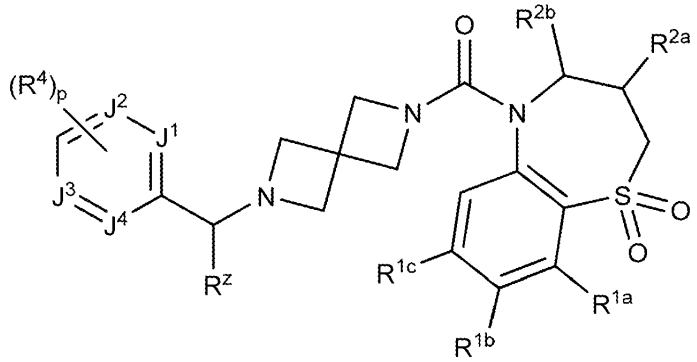
[0459] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0460] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0461] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0462] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0463] 한 실시양태에서, 화학식 (IV-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IV-k)

[0464]

[0465] 여기서

[0466] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0467] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

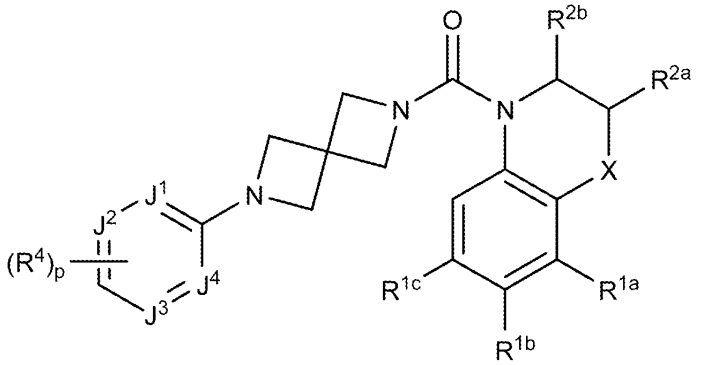
[0468] R^{z}는 H 또는 CH_3이고;

[0469] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0470] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0471] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0472] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V)

[0473]

[0474] 여기서

[0475] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0476] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0477] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0478] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0479] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0480] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0481] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

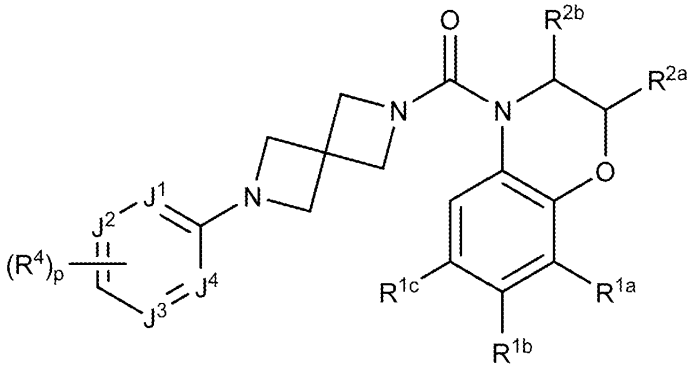
[0482] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0483] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0484] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0485] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0486] 한 실시양태에서, 화학식 (V-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-a)

[0487]

[0488] 여기서

[0489] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

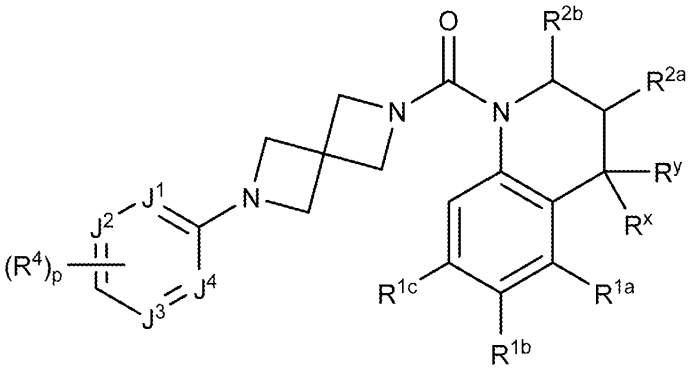
[0490] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0491] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0492] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0493] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0494] 한 실시양태에서, 화학식 (V-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-b)

[0495]

[0496] 여기서

[0497] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0498] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0499] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

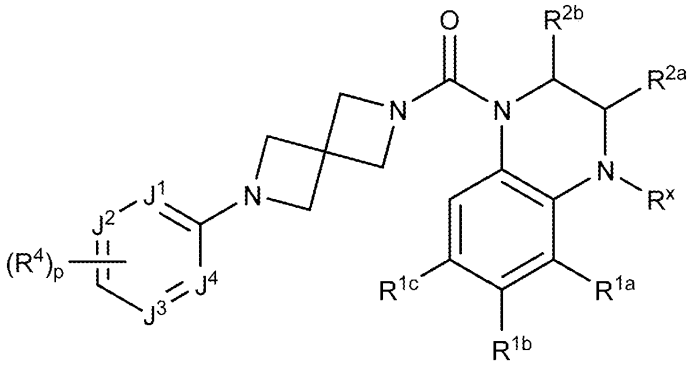
[0500] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0501] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0502] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0503] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0504] 한 실시양태에서, 화학식 (V-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-c)

[0505]

[0506] 여기서

[0507] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0508] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0509] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

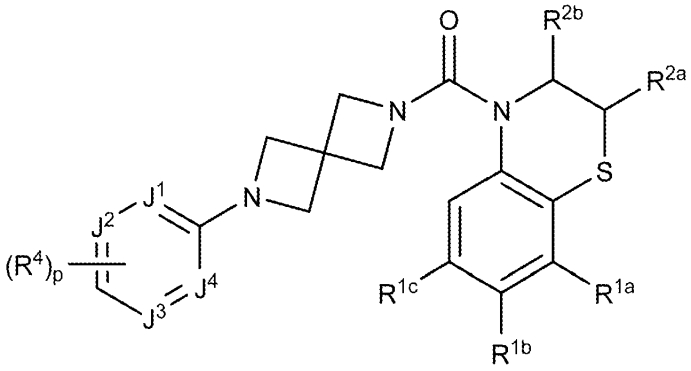
[0510] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0511] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0512] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0513] 한 실시양태에서, 화학식 (V-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-d)

[0514]

[0515] 여기서

[0516] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

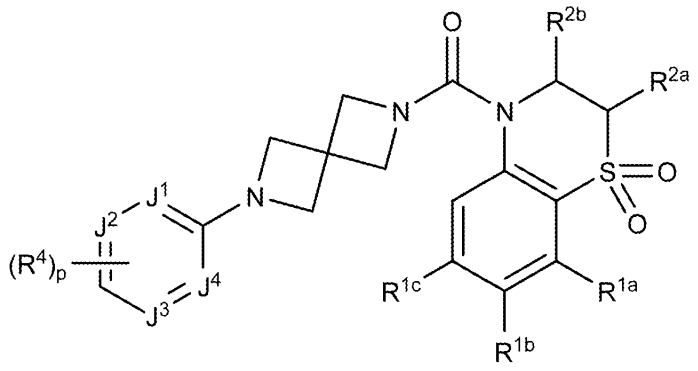
[0517] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0518] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0519] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0520] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0521] 한 실시양태에서, 화학식 (V-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-e)

[0522]

[0523] 여기서

[0524] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0525] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

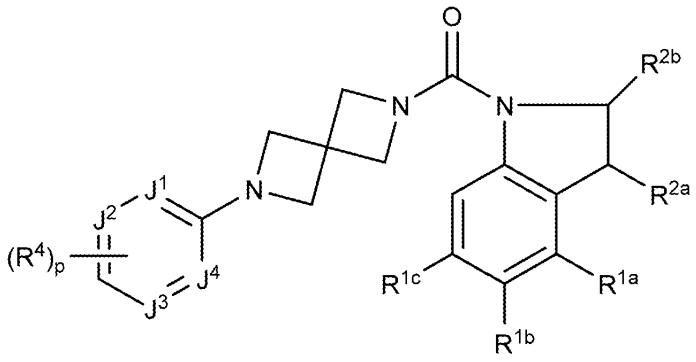
[0526] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0527] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0528] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0529] 한 실시양태에서, 화학식 (V-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-f)

[0530]

[0531] 여기서

[0532] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

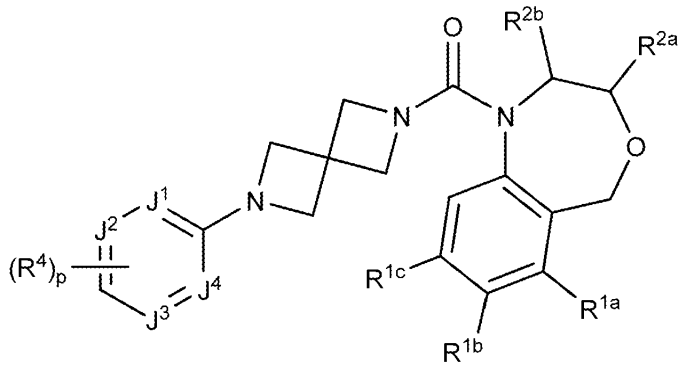
[0533] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0534] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0535] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0536] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0537] 한 실시양태에서, 화학식 (V-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-g)

[0538]

[0539] 여기서

[0540] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0541] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

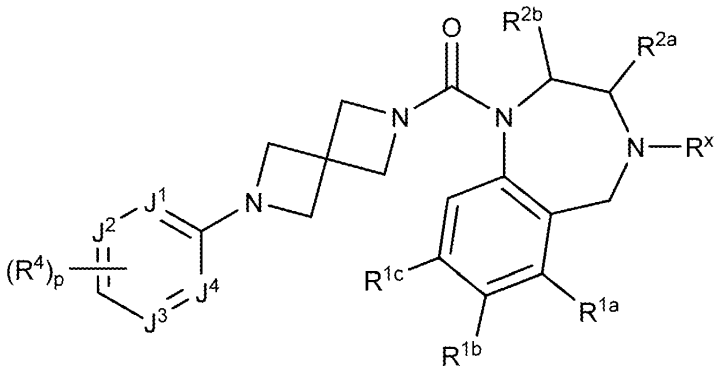
[0542] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0543] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0544] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0545] 한 실시양태에서, 화학식 (V-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-h)

[0546]

[0547] 여기서

[0548] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0549] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

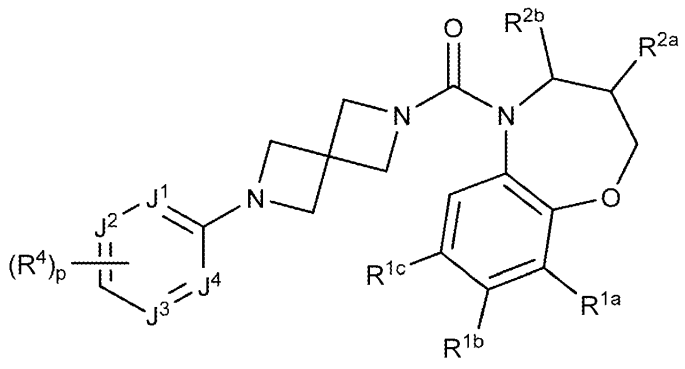
[0550] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0551] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0552] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0553] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0554] 한 실시양태에서, 화학식 (V-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-i)

[0555]

[0556] 여기서

[0557] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

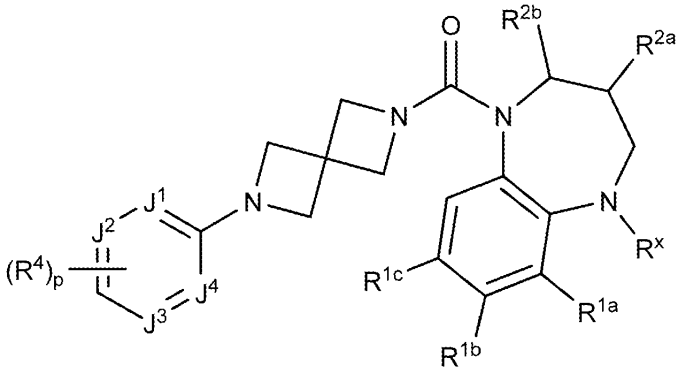
[0558] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0559] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0560] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0561] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0562] 한 실시양태에서, 화학식 (V-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-j)

[0563]

[0564] 여기서

[0565] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0566] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

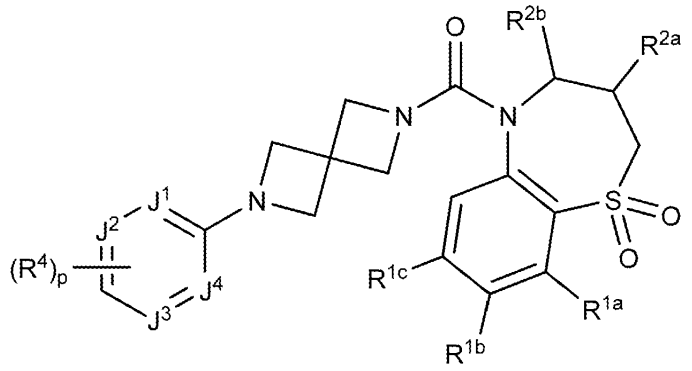
[0567] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0568] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0569] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0570] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0571] 한 실시양태에서, 화학식 (V-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(V-k)

[0572]

[0573] 여기서

[0574] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

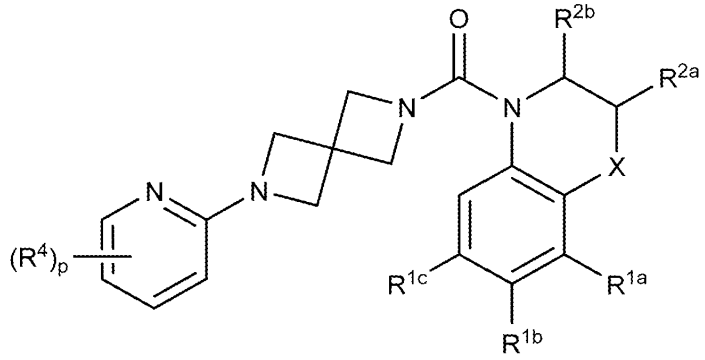
[0575] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0576] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0577] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0578] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0579] 한 실시양태에서, 화학식 (VI)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI)

[0580]

[0581] 여기서

[0582] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0583] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0584] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0585] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0586] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0587] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

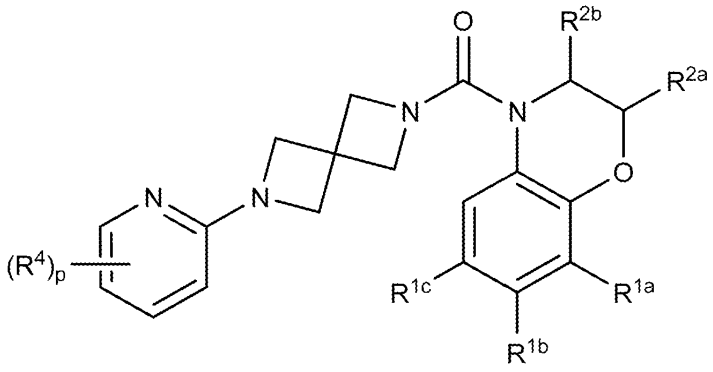
[0588] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0589] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0590] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0591] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0592] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-a)

[0593]

[0594] 여기서

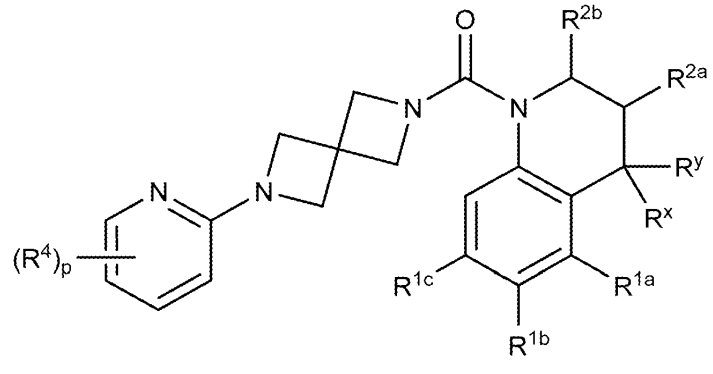
[0595] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0596] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0597] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0598] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0599] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-b)

[0600]

[0601] 여기서

[0602] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0603] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

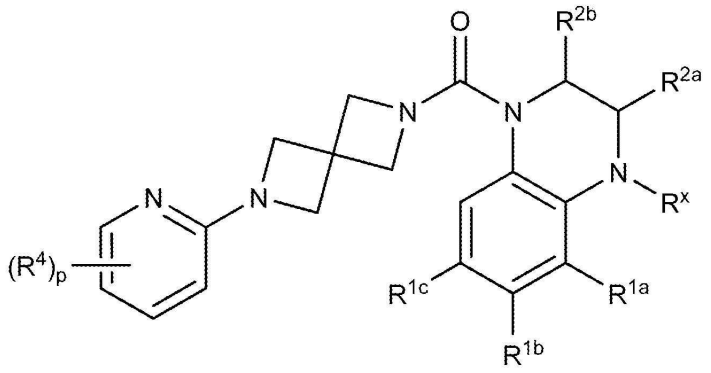
[0604] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0605] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0606] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0607] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0608] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-c)

[0609]

[0610] 여기서

[0611] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

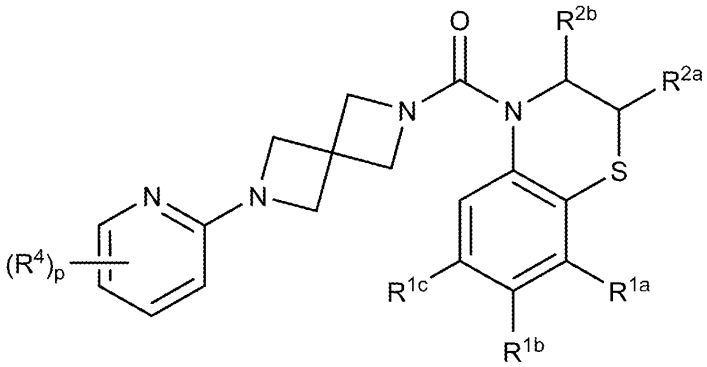
[0612] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0613] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0614] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0615] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0616] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-d)

[0617]

[0618] 여기서

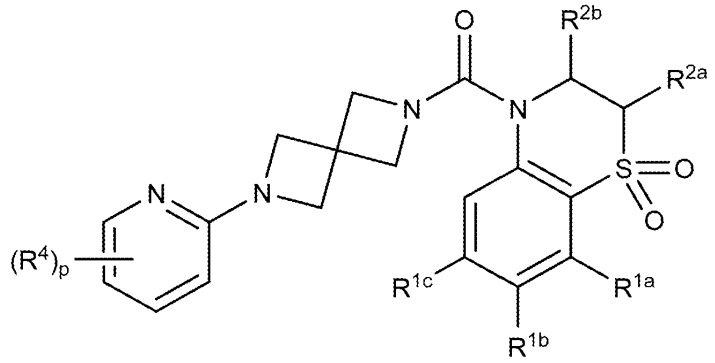
[0619] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0620] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0621] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0622] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0623] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-e)

[0624]

[0625] 여기서

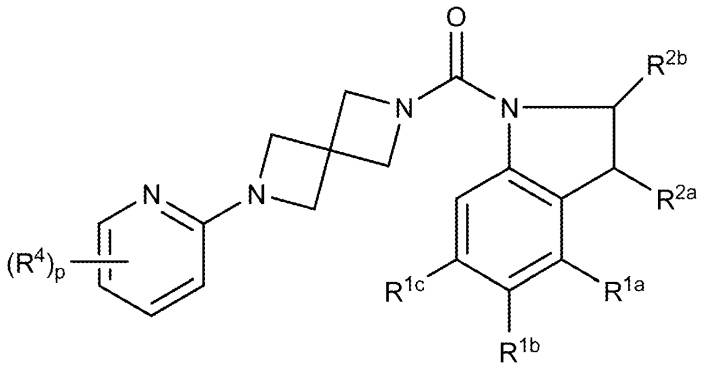
[0626] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0627] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0628] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0629] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0630] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-f)

[0631]

[0632] 여기서

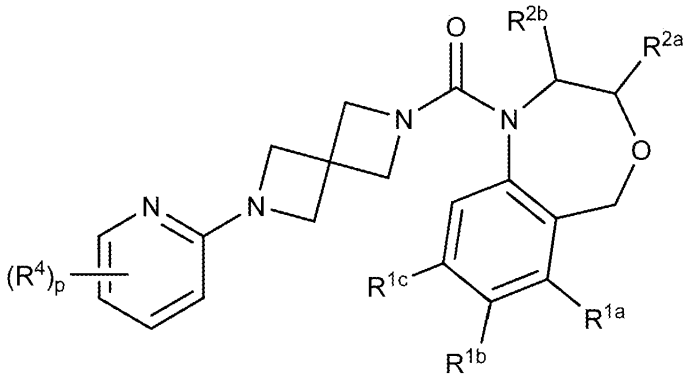
[0633] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0634] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0635] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0636] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0637] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-g)

[0638]

[0639] 여기서

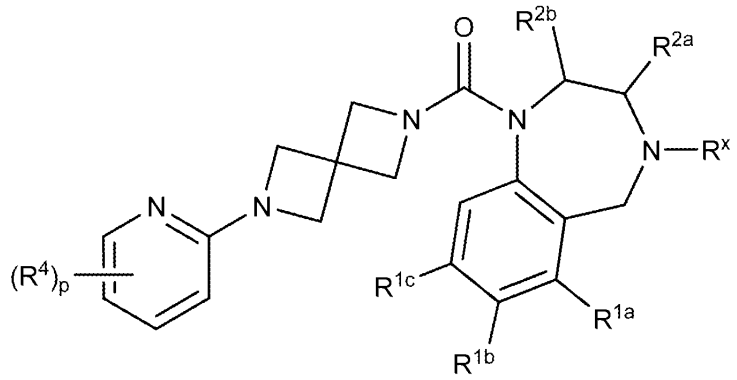
[0640] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0641] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0642] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0643] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0644] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-h)

[0645]

[0646] 여기서

[0647] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

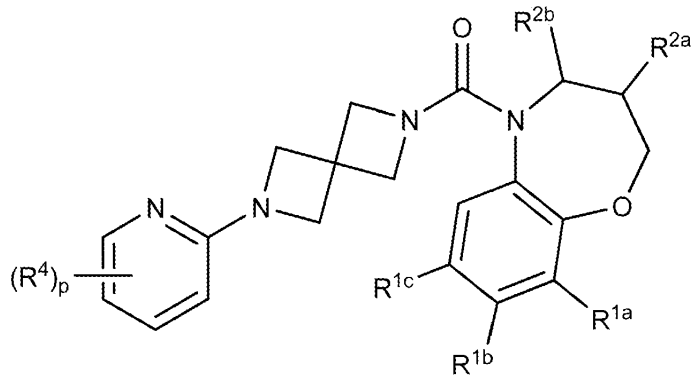
[0648] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0649] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0650] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0651] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0652] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-i)

[0653]

[0654] 여기서

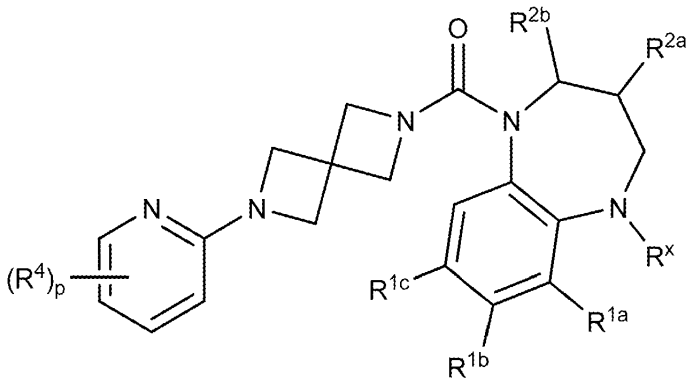
[0655] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0656] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0657] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0658] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0659] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-j)

[0660]

[0661] 여기서

[0662] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

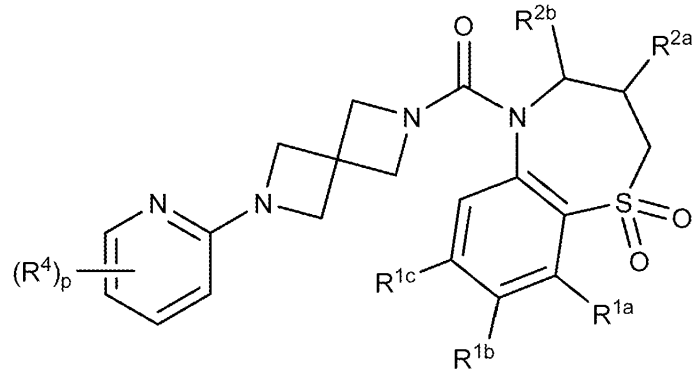
[0663] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0664] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0665] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0666] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0667] 한 실시양태에서, 화학식 (VI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VI-k)

[0668]

[0669] 여기서

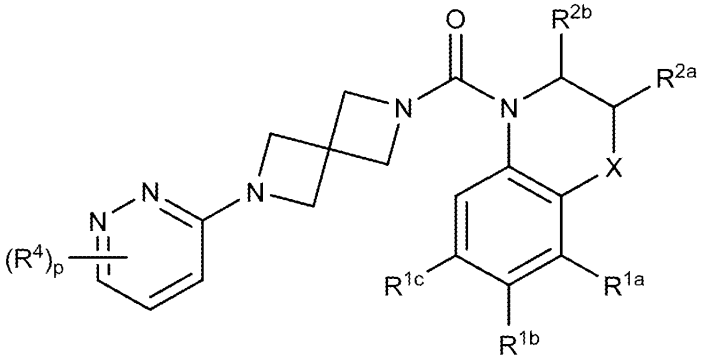
[0670] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0671] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0672] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0673] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0674] 한 실시양태에서, 화학식 (VII)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII)

[0675]

[0676] 여기서

[0677] X는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}O(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}S(O)_{t}(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}N(R^{x})(CR^{x}R^{y})_{q}-$, 또는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}-$이고,

[0678] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0679] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0680] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0681] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0682] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

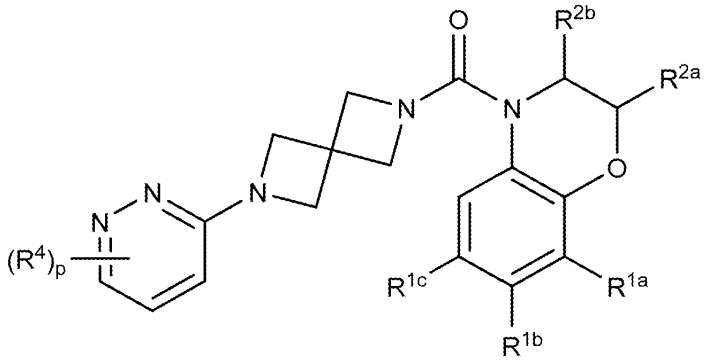
[0683] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0684] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0685] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0686] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0687] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-a)

[0688]

[0689] 여기서

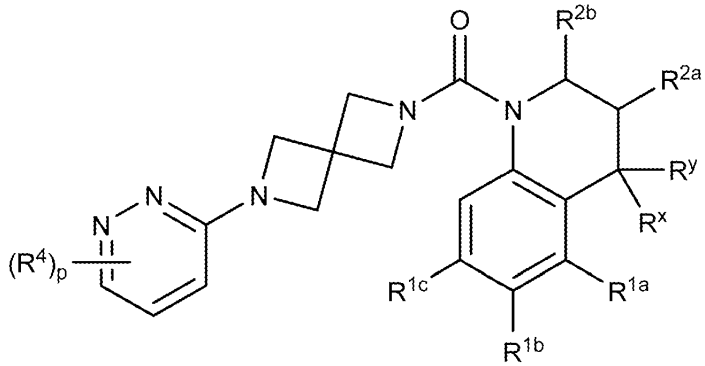
[0690] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0691] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0692] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0693] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0694] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-b)

[0695]

[0696] 여기서

[0697] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0698] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0699] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

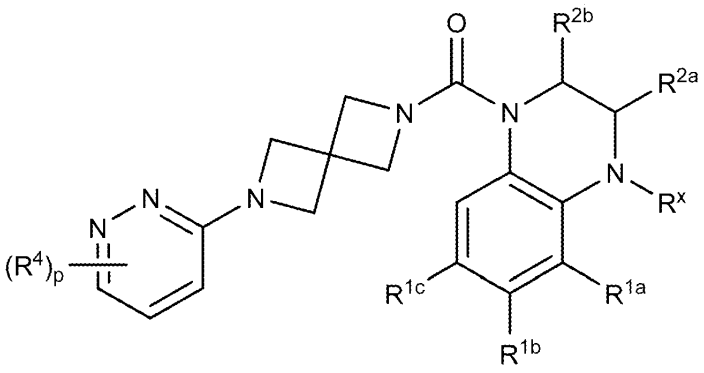
[0700] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0701] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0702] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0703] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-c)

[0704]

[0705] 여기서

[0706] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

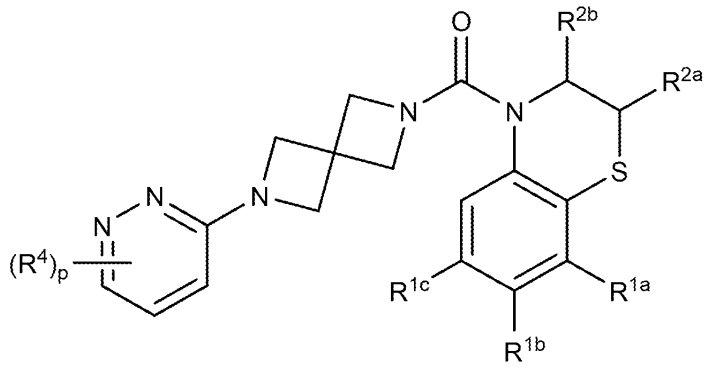
[0707] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0708] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0709] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0710] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0711] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-d)

[0712]

[0713] 여기서

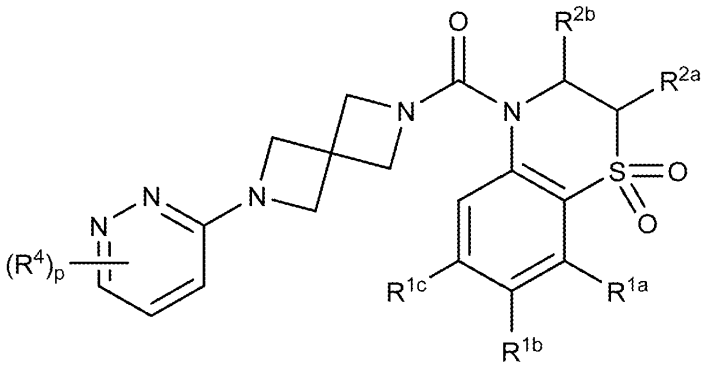
[0714] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0715] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0716] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0717] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0718] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-e)

[0719]

[0720] 여기서

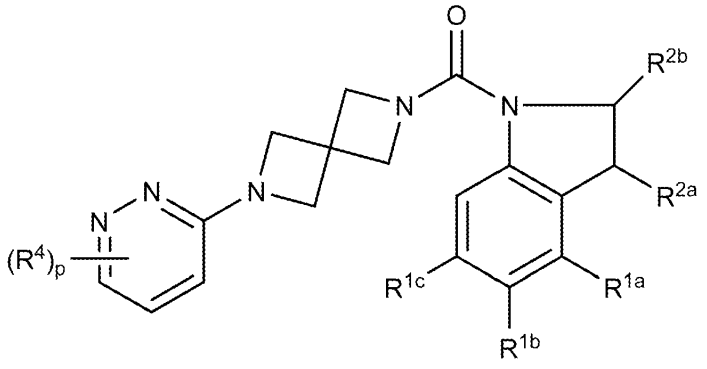
[0721] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0722] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0723] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0724] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0725] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-f)

[0726]

[0727] 여기서

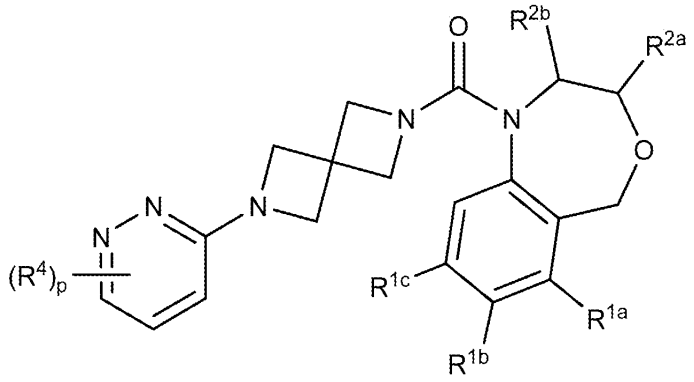
[0728] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0729] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0730] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0731] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0732] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-g)

[0733]

[0734] 여기서

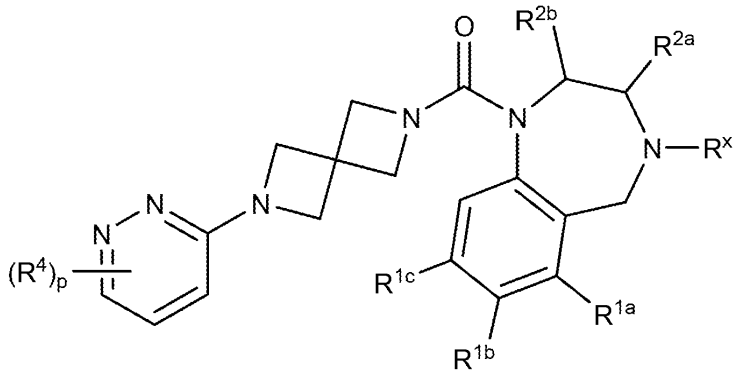
[0735] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0736] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0737] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0738] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0739] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-h)

[0740]

[0741] 여기서

[0742] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

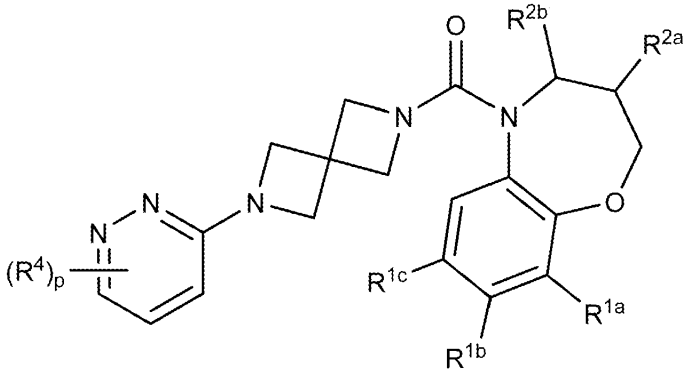
[0743] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0744] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0745] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0746] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0747] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-i)

[0748]

[0749] 여기서

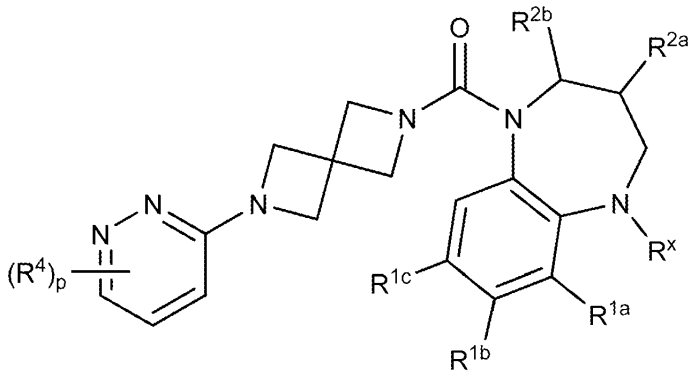
[0750] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0751] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0752] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0753] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0754] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-j)

[0755]

[0756] 여기서

[0757] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

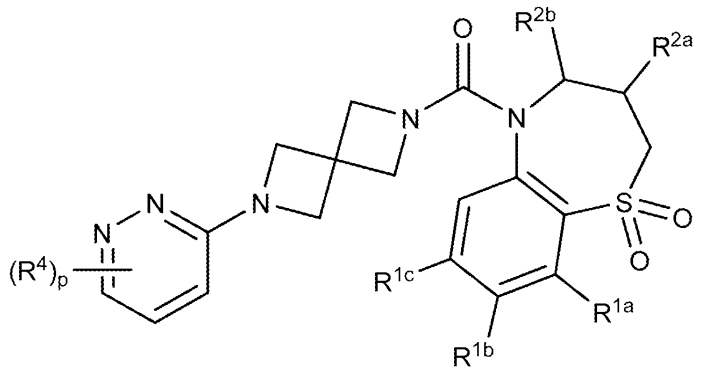
[0758] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0759] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0760] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0761] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0762] 한 실시양태에서, 화학식 (VII-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VII-k)

[0763]

[0764] 여기서

[0765] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

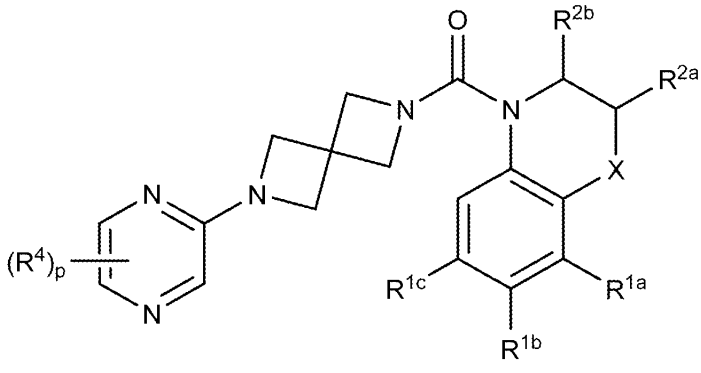
[0766] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0767] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0768] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0769] 추가 실시양태에서, p는 0인 화학식 (VII-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 할로이고; R^{1a} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 알콕시이고; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 또는 저급 알콕시인 화학식 (VII-a)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[0770] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII)

[0771]

[0772] 여기서

[0773] X는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}O(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}S(O)_{t}(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}N(R^{x})(CR^{x}R^{y})_{q}-$, 또는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}-$이고,

[0774] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0775] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0776] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0777] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0778] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

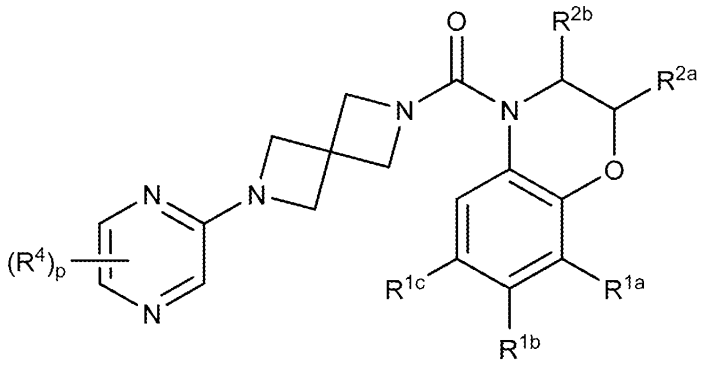
[0779] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0780] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0781] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0782] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0783] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-a)

[0784]

[0785] 여기서

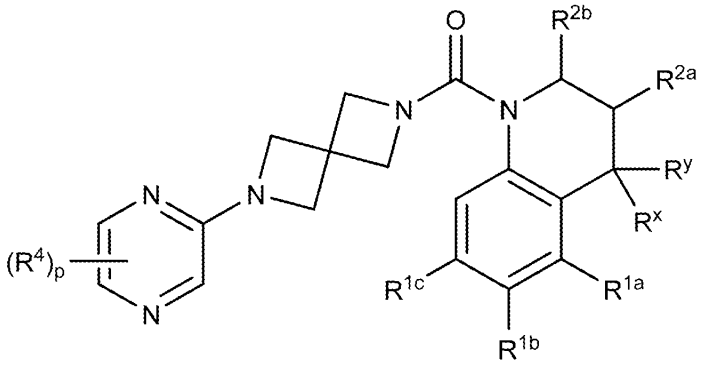
[0786] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0787] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0788] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0789] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0790] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-b)

[0791]

[0792] 여기서

[0793] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0794] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

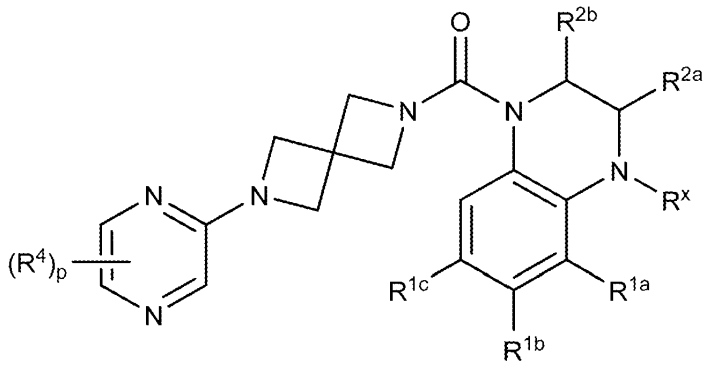
[0795] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0796] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0797] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0798] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0799] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-c)

[0800]

[0801] 여기서

[0802] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

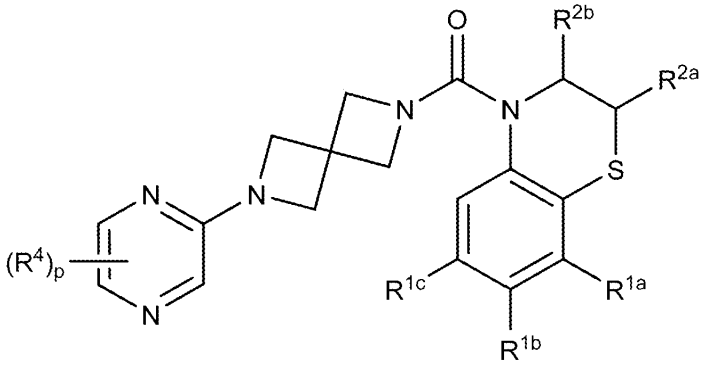
[0803] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0804] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0805] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0806] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0807] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-d)

[0808]

[0809] 여기서

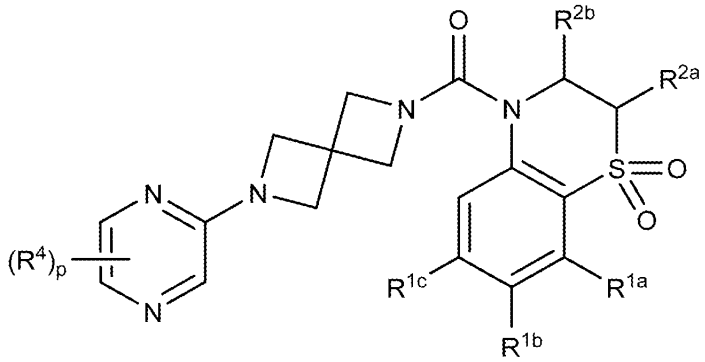
[0810] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0811] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0812] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0813] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0814] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-e)

[0815]

[0816] 여기서

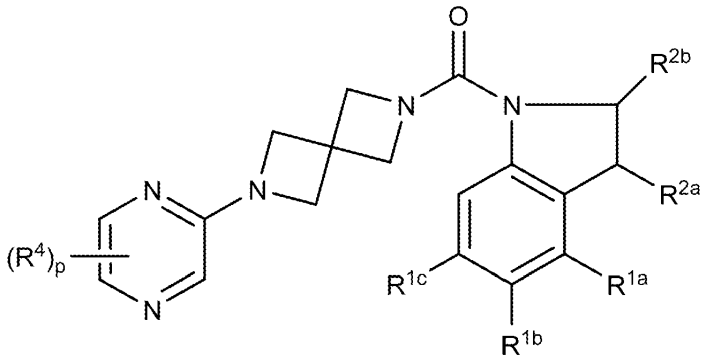
[0817] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0818] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0819] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0820] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0821] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-f)

[0822]

[0823] 여기서

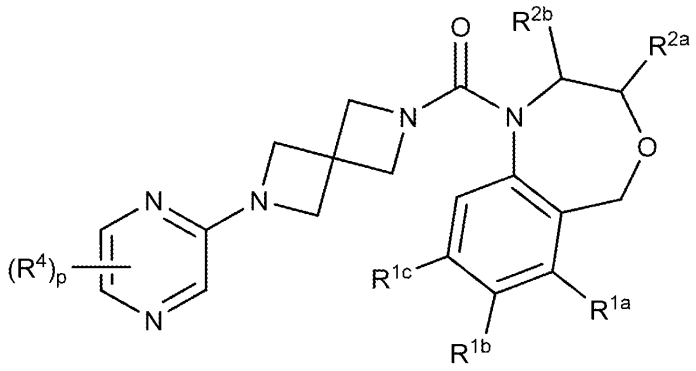
[0824] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0825] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0826] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0827] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0828] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-g)

[0829]

[0830] 여기서

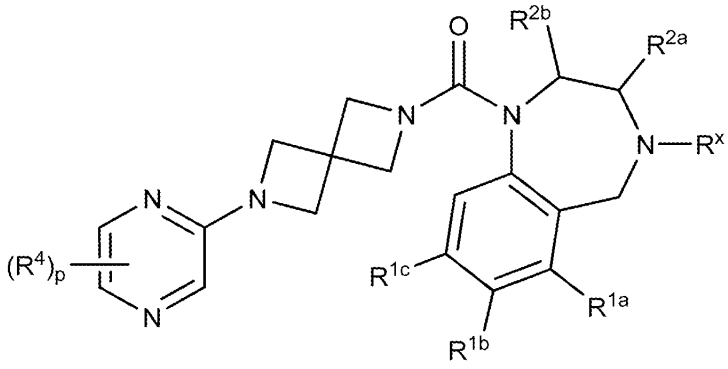
[0831] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0832] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0833] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0834] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0835] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-h)

[0836]

[0837] 여기서

[0838] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

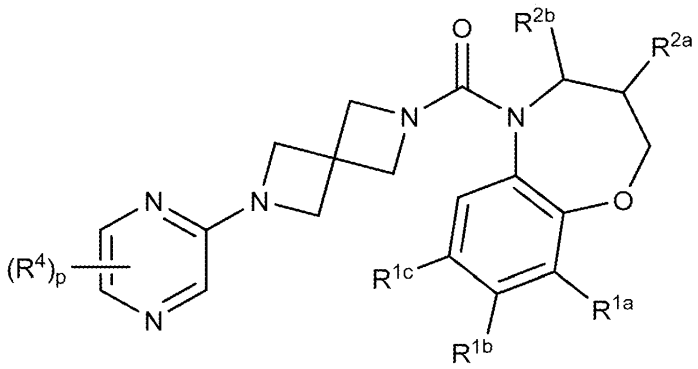
[0839] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0840] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0841] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0842] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0843] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-i)

[0844]

[0845] 여기서

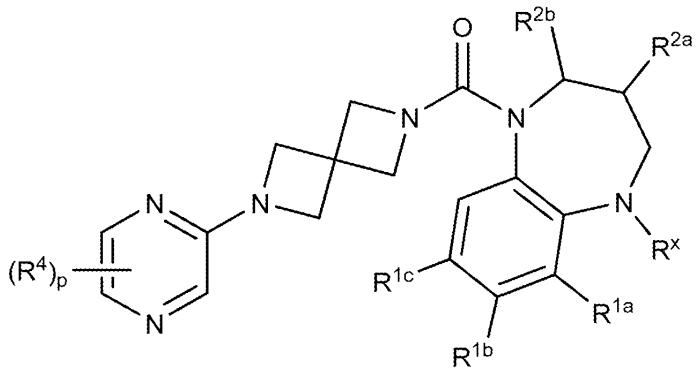
[0846] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0847] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0848] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0849] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0850] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-j)

[0851]

[0852] 여기서

[0853] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

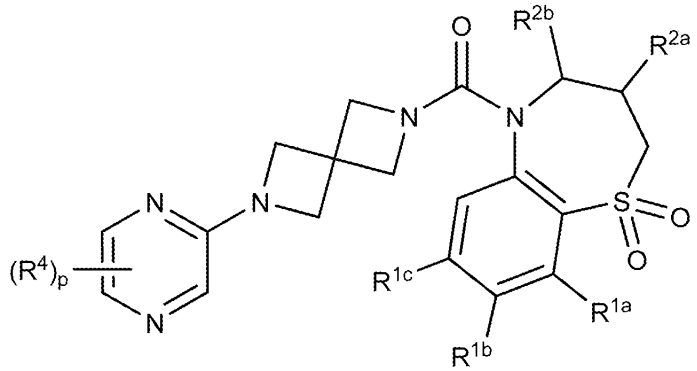
[0854] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0855] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0856] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0857] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0858] 한 실시양태에서, 화학식 (VIII-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(VIII-k)

[0859]

[0860] 여기서

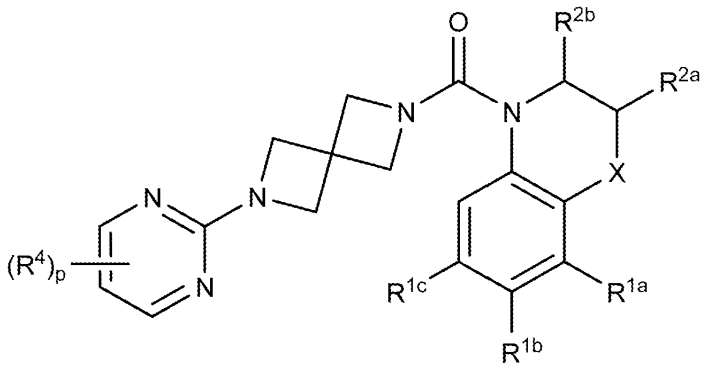
[0861] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0862] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0863] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0864] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0865] 한 실시양태에서, 화학식 (IX)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX)

[0866]

[0867] 여기서

[0868] X는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}O(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}S(O)_{t}(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}N(R^{x})(CR^{x}R^{y})_{q}-$, 또는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}-$이고,

[0869] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0870] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0871] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0872] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0873] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

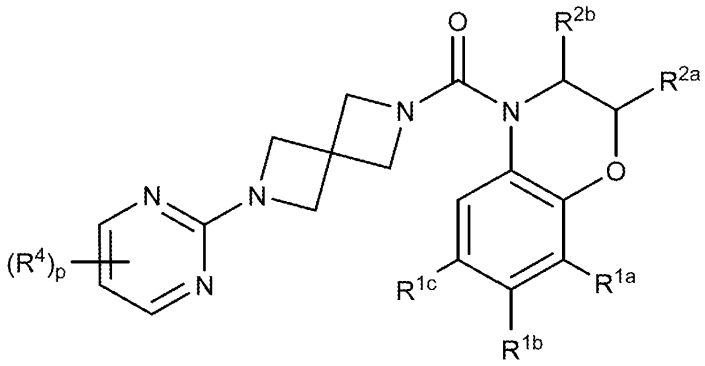
[0874] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0875] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0876] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0877] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0878] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-a)

[0879]

[0880] 여기서

[0881] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

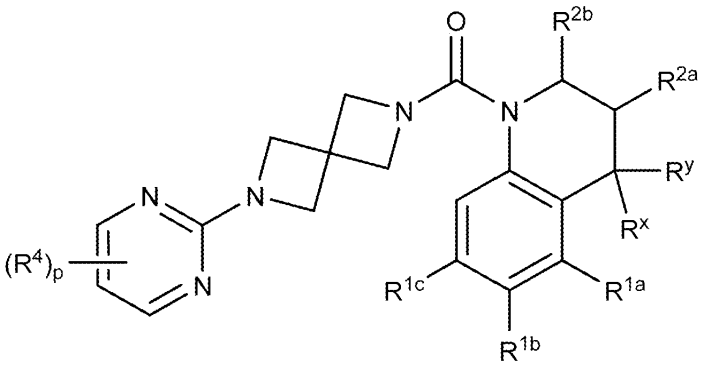
[0882] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0883] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0884] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0885] 추가 실시양태에서, p는 0인 화학식 (IX-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 할로이고; R^{1a} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 알콕시이고; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 또는 저급 알콕시인 화학식 (IX-a)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 할로이고; R^{1a} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로이고; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 또는 저급 알콕시인 화학식 (IX-a)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[0886] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-b)

[0887]

[0888] 여기서

[0889] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0890] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

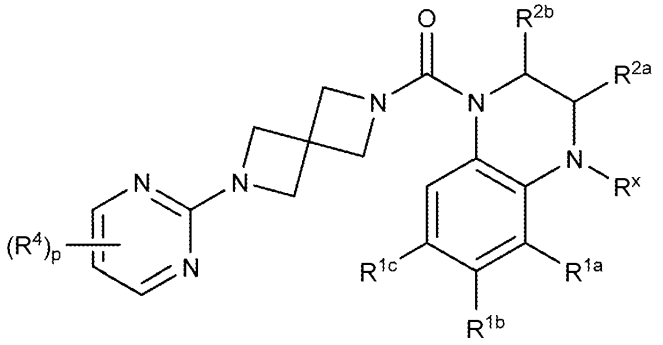
[0891] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0892] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0893] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0894] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0895] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-c)

[0896]

[0897] 여기서

[0898] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0899] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

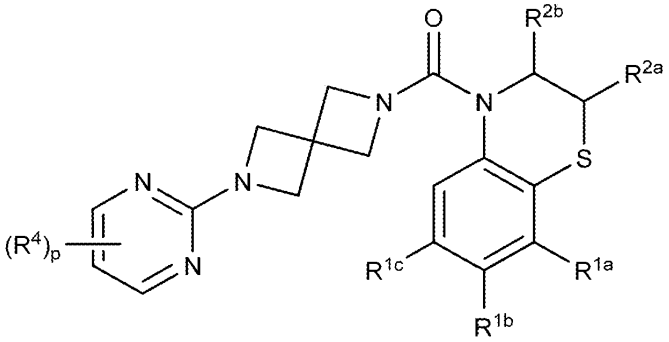
[0900] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0901] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0902] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0903] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화

물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-d)

[0904]

[0905] 여기서

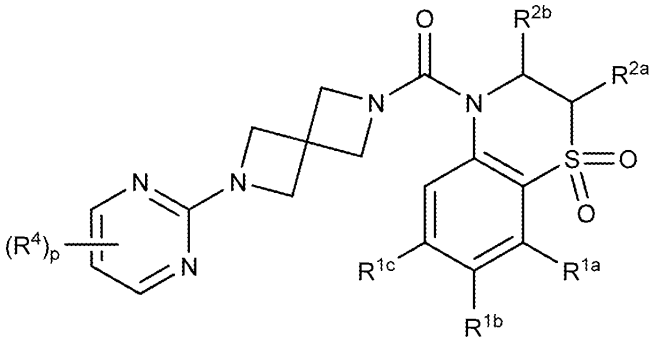
[0906] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0907] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0908] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0909] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0910] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-e)

[0911]

[0912] 여기서

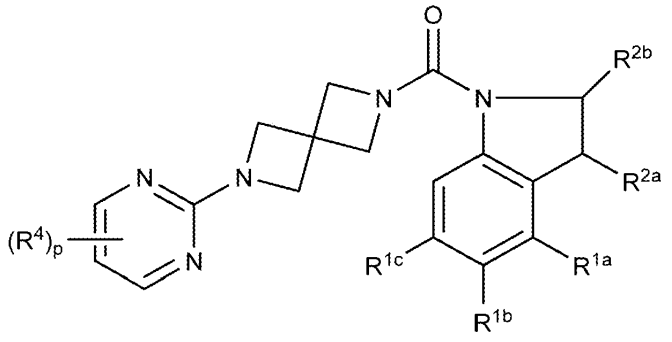
[0913] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0914] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0915] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0916] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0917] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-f)

[0918]

[0919] 여기서

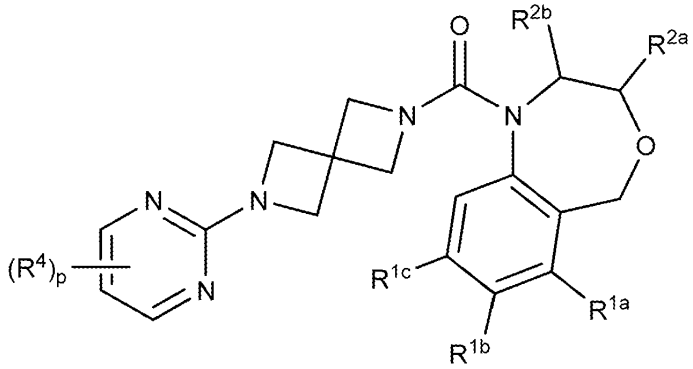
[0920] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0921] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0922] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0923] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0924] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-g)

[0925]

[0926] 여기서

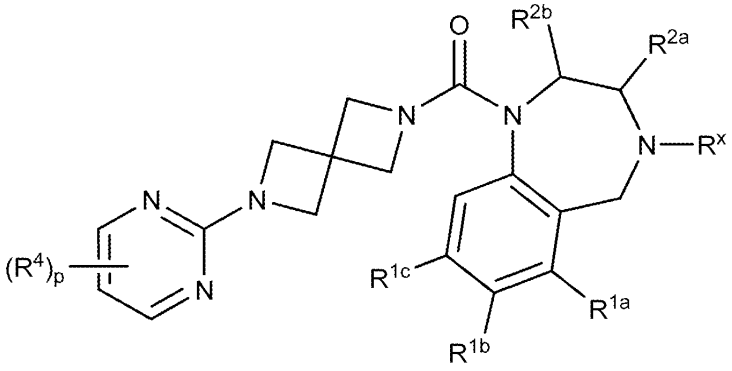
[0927] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0928] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0929] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0930] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0931] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-h)

[0932]

[0933] 여기서

[0934] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

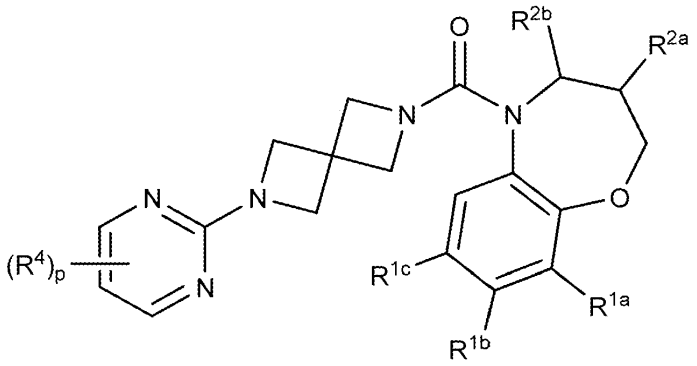
[0935] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0936] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0937] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0938] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0939] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-i)

[0940]

[0941] 여기서

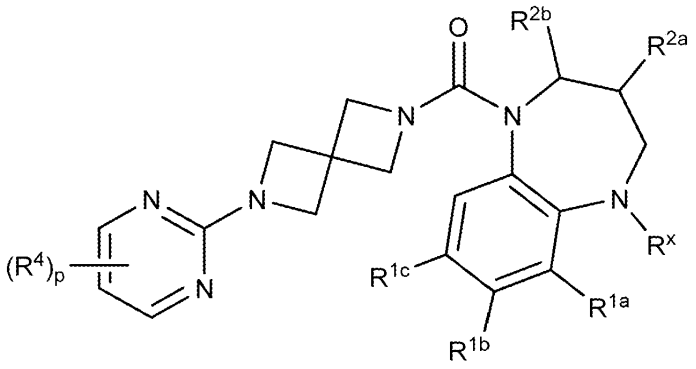
[0942] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0943] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0944] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0945] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0946] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-j)

[0947]

[0948] 여기서

[0949] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

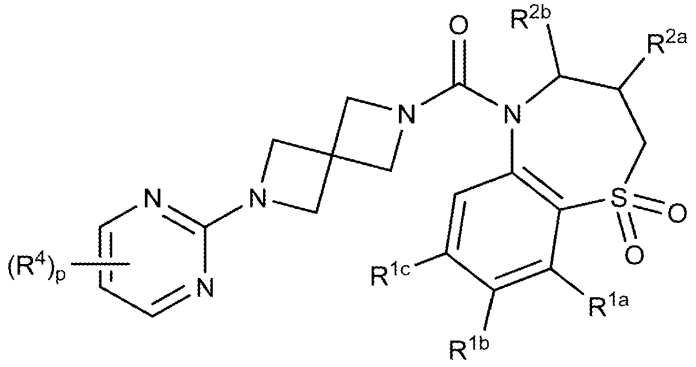
[0950] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0951] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0952] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0953] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0954] 한 실시양태에서, 화학식 (IX-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(IX-k)

[0955]

[0956] 여기서

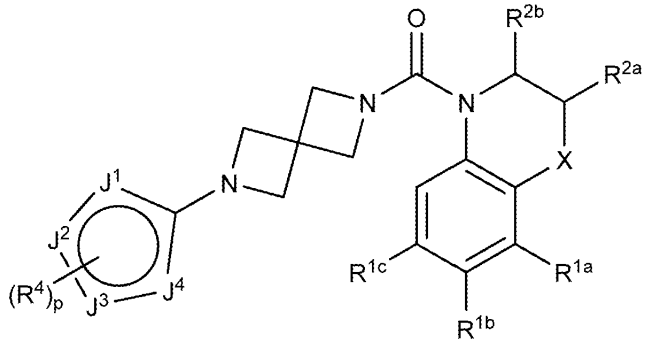
[0957] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0958] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0959] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0960] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0961] 한 실시양태에서, 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X)

[0962]

[0963] 여기서

[0964] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[0965] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0966] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0967] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[0968] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0969] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0970] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

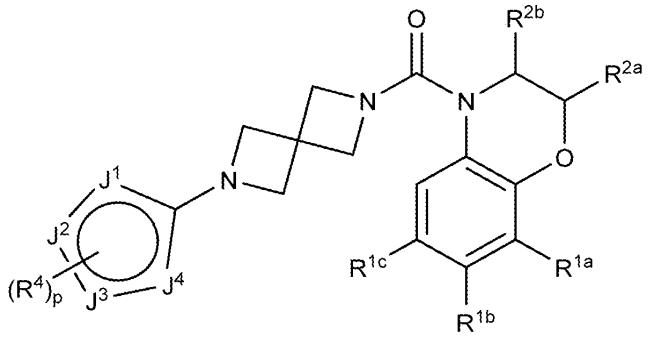
[0971] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0972] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0973] t는 0, 1, 또는 2이고;

[0974] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0975] 한 실시양태에서, 화학식 (X-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-a)

[0976]

[0977] 여기서

[0978] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

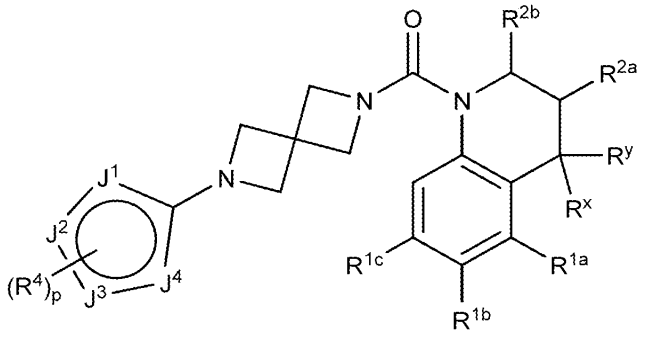
[0979] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0980] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0981] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0982] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0983] 한 실시양태에서, 화학식 (X-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-b)

[0984]

[0985] 여기서

[0986] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0987] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[0988] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

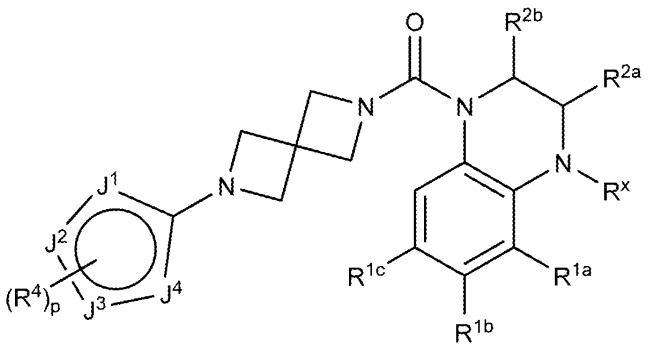
[0989] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0990] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[0991] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[0992] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0993] 한 실시양태에서, 화학식 (X-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-c)

[0994]

[0995] 여기서

[0996] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[0997] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

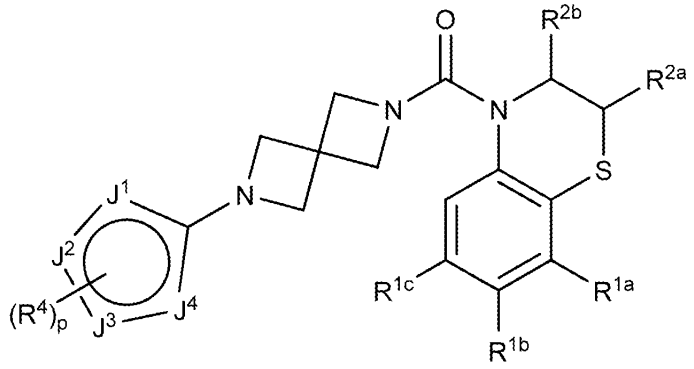
[0998] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[0999] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1000] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1001] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1002] 한 실시양태에서, 화학식 (X-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-d)

[1003]

[1004] 여기서

[1005] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

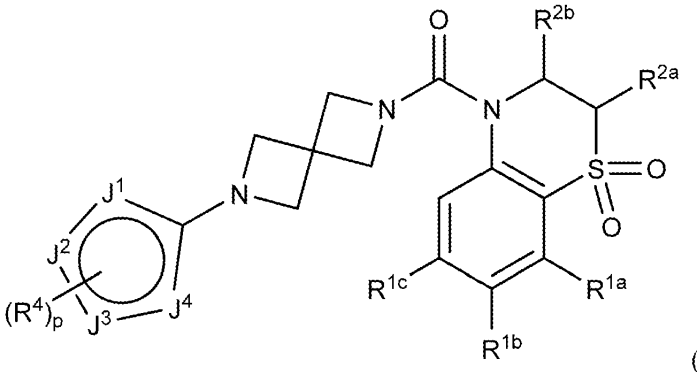
[1006] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1007] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1008] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1009] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1010] 한 실시양태에서, 화학식 (X-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-e)

[1011]

[1012] 여기서

[1013] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

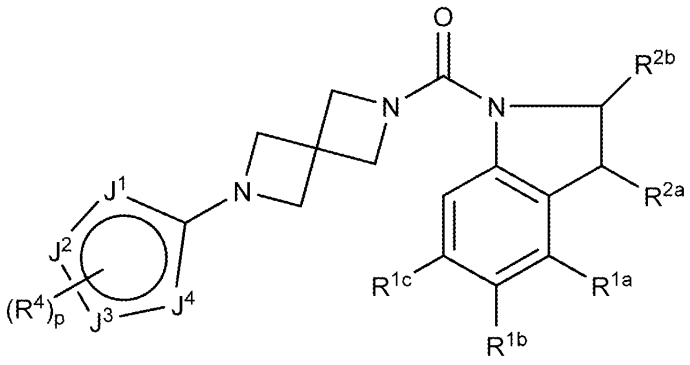
[1014] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1015] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1016] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1017] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1018] 한 실시양태에서, 화학식 (X-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-f)

[1019]

[1020] 여기서

[1021] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

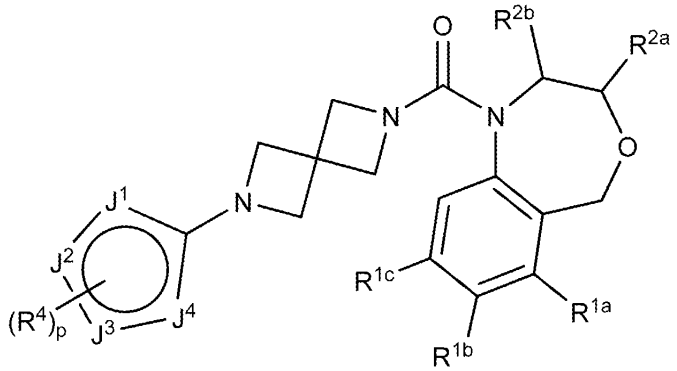
[1022] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1023] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1024] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1025] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1026] 한 실시양태에서, 화학식 (X-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-g)

[1027]

[1028] 여기서

[1029] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

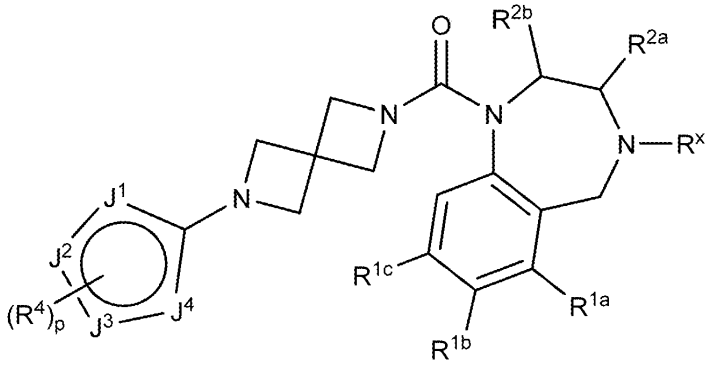
[1030] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1031] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1032] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1033] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1034] 한 실시양태에서, 화학식 (X-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1035] (X-h)

[1036] 여기서

[1037] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1038] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

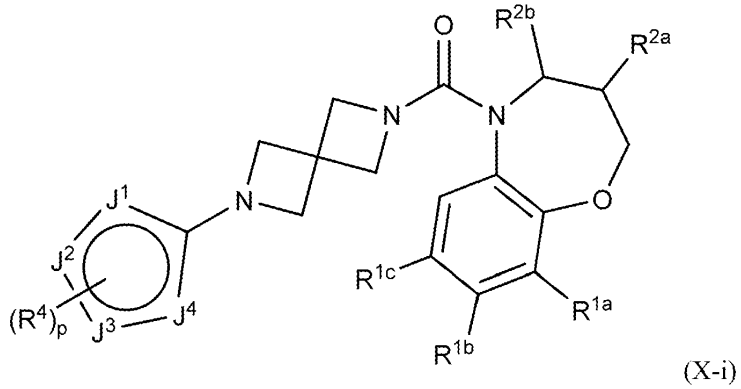
[1039] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1040] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1041] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1042] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1043] 한 실시양태에서, 화학식 (X-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1044] (X-i)

[1045] 여기서

[1046] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

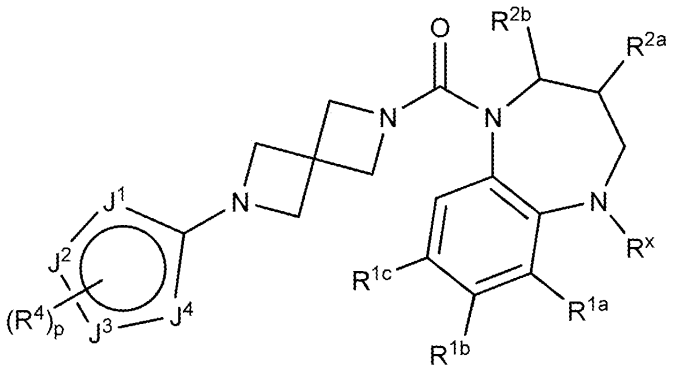
[1047] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1048] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1049] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1050] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1051] 한 실시양태에서, 화학식 (X-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-j)

[1052]

[1053] 여기서

[1054] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1055] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

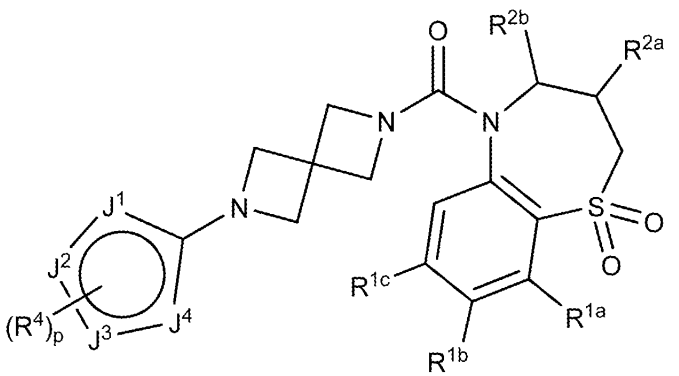
[1056] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1057] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1058] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1059] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1060] 한 실시양태에서, 화학식 (X-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(X-k)

[1061]

[1062] 여기서

[1063] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

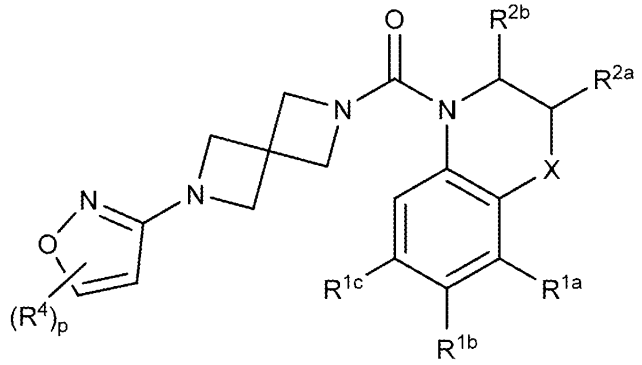
[1064] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1065] J^1, J^2, J^3, 및 J^4는 각각 독립적으로 N, O, CH, 또는 CR^4이고;

[1066] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1067] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1068] 한 실시양태에서, 화학식 (XI)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI)

[1069]

[1070] 여기서

[1071] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1072] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1073] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1074] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1075] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1076] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

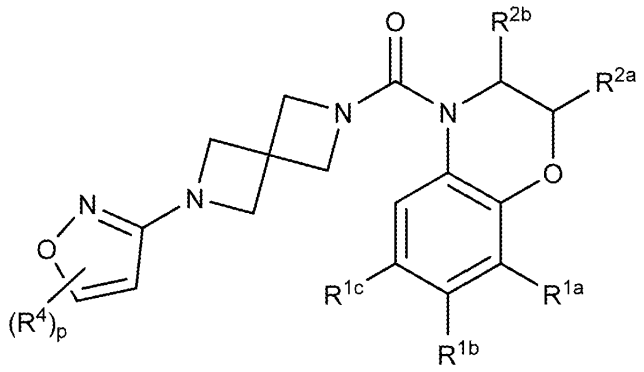
[1077] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1078] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1079] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1080] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1081] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-a)

[1082]

[1083] 여기서

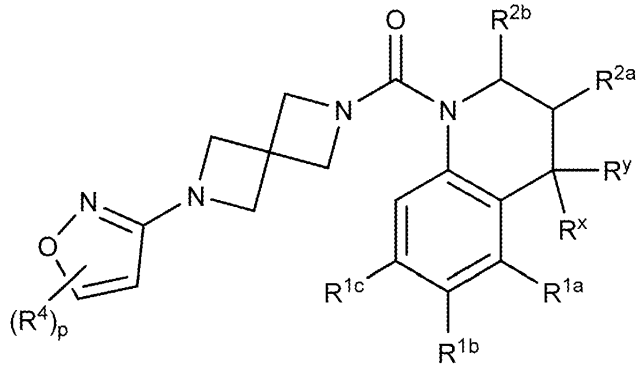
[1084] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1085] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1086] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1087] p는 0 또는 1이다.

[1088] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-b)

[1089]

[1090] 여기서

[1091] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1092] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

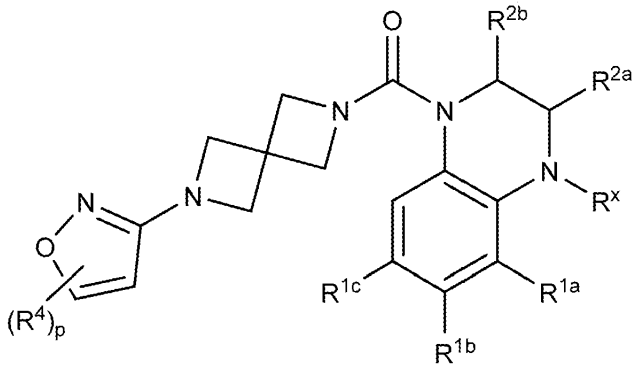
[1093] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1094] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1095] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1096] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1097] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-c)

[1098]

[1099] 여기서

[1100] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

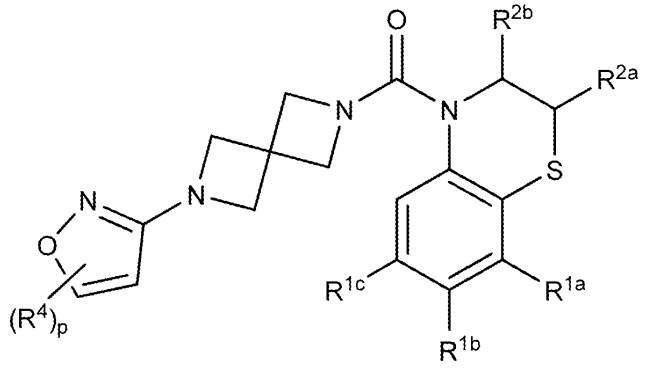
[1101] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1102] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1103] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1104] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1105] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-d)

[1106]

[1107] 여기서

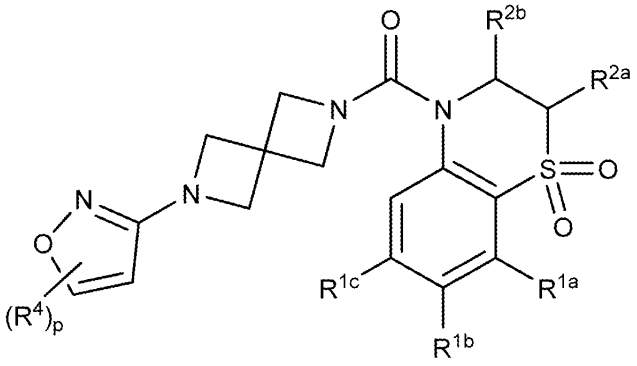
[1108] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1109] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1110] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1111] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1112] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-e)

[1113]

[1114] 여기서

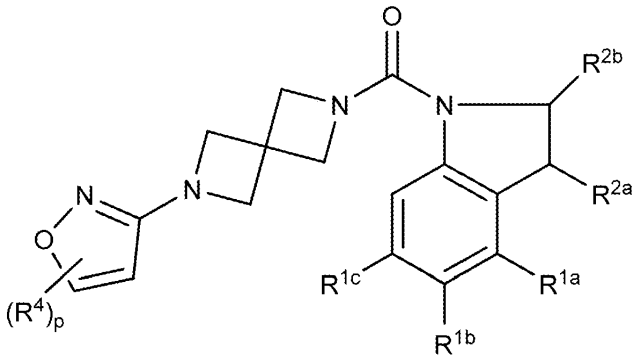
[1115] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1116] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1117] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1118] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1119] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-f)

[1120]

[1121] 여기서

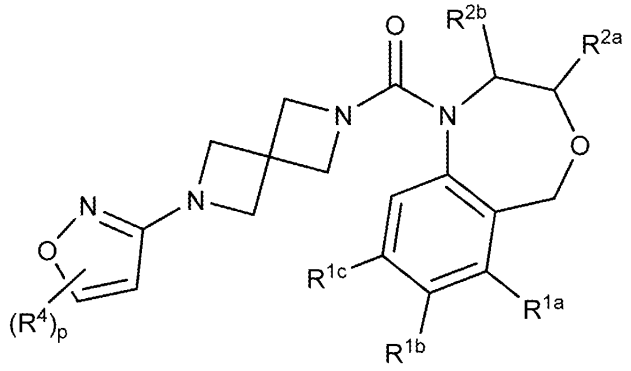
[1122] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1123] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1124] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1125] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1126] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-g)

[1127]

[1128] 여기서

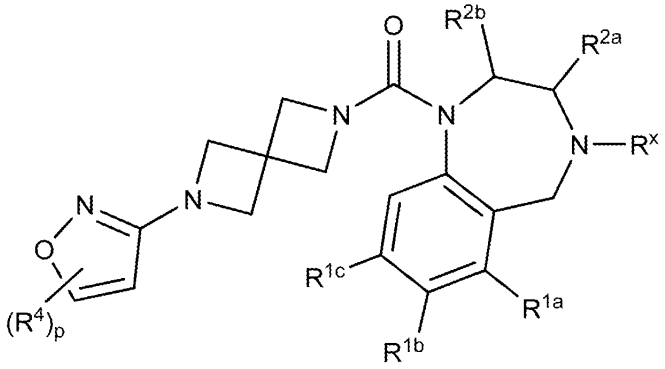
[1129] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1130] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1131] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1132] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1133] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-h)

[1134]

[1135] 여기서

[1136] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

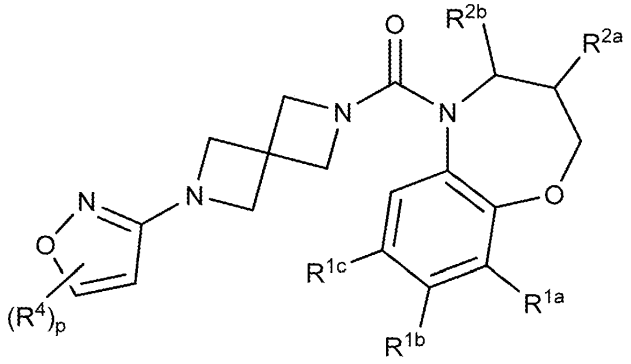
[1137] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1138] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1139] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1140] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1141] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-i)

[1142]

[1143] 여기서

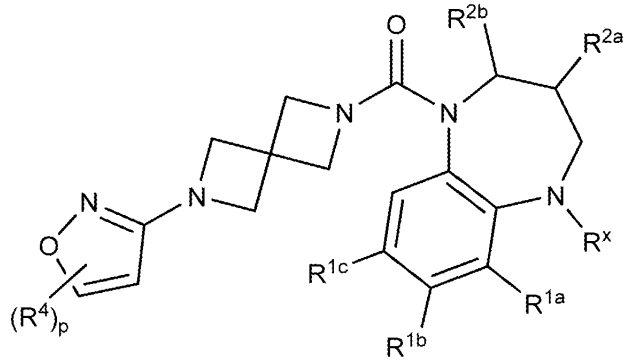
[1144] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1145] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1146] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1147] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1148] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-j)

[1149]

[1150] 여기서

[1151] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

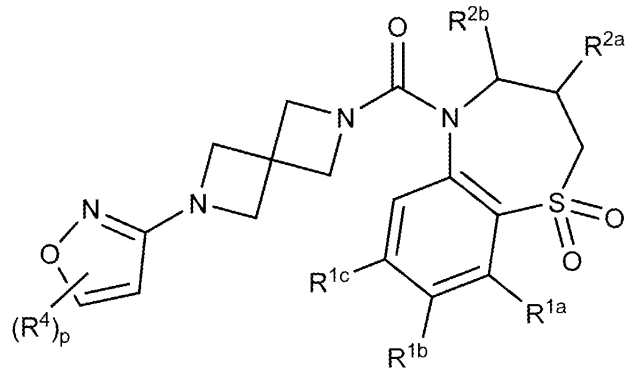
[1152] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1153] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1154] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1155] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1156] 한 실시양태에서, 화학식 (XI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XI-k)

[1157]

[1158] 여기서

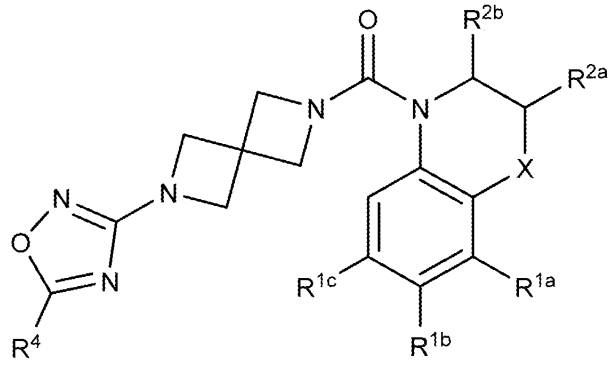
[1159] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1160] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1161] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1162] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1163] 한 실시양태에서, 화학식 (XII)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII)

[1164]

[1165] 여기서

[1166] X는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}O(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}S(O)_{t}(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}N(R^{x})(CR^{x}R^{y})_{q}-$, 또는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}-$이고,

[1167] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1168] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1169] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1170] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1171] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

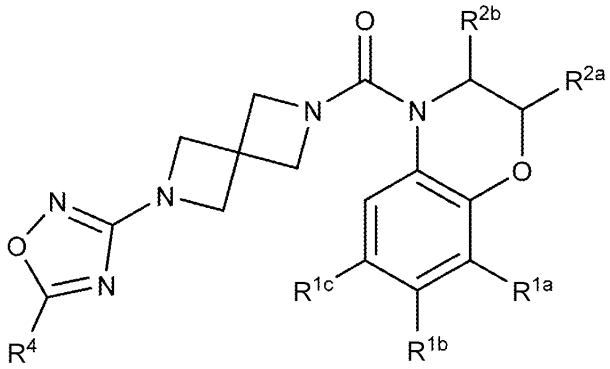
[1172] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1173] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1174] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1175] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1176] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-a)

[1177]

[1178] 여기서

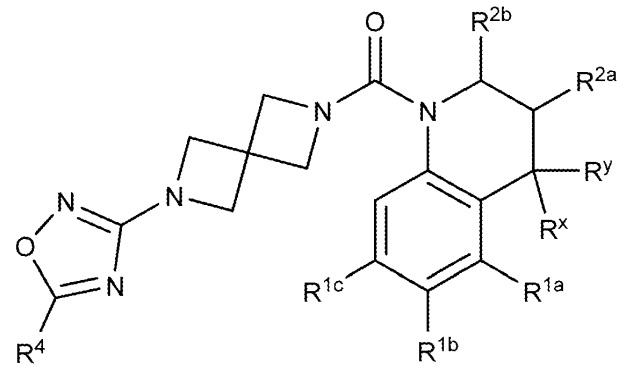
[1179] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1180] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1181] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1182] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1183] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-b)

[1184]

[1185] 여기서

[1186] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1187] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1188] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

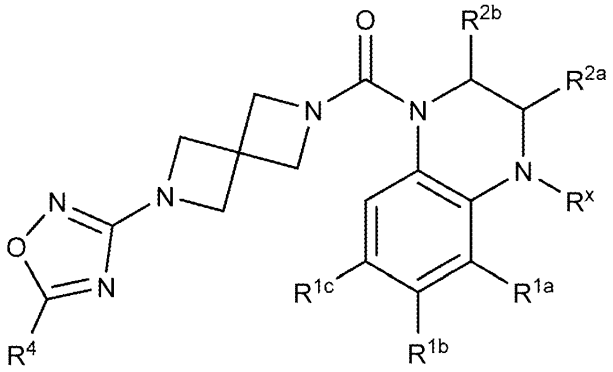
[1189] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1190] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1191] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1192] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1193] (XII-c)

[1194] 여기서

[1195] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

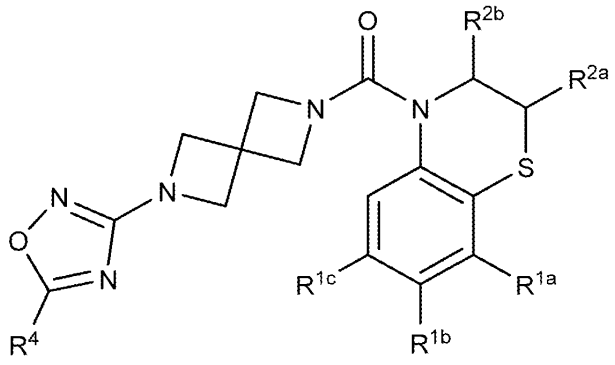
[1196] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1197] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1198] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1199] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1200] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1201] (XII-d)

[1202] 여기서

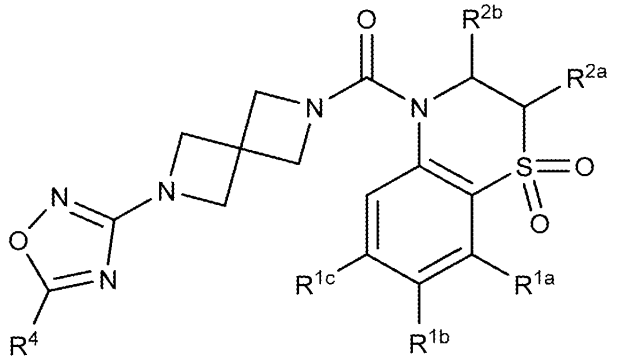
[1203] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1204] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1205] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1206] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1207] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-e)

[1208]

[1209] 여기서

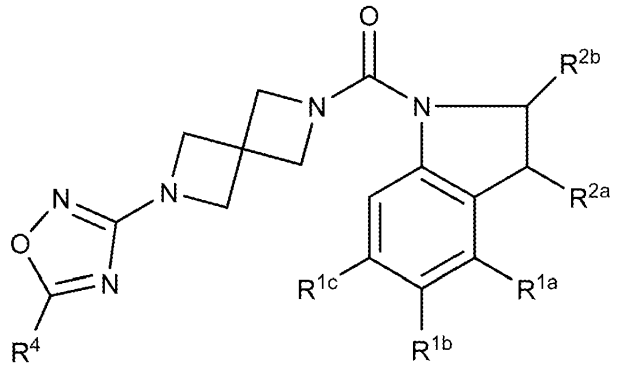
[1210] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1211] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1212] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1213] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1214] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-f)

[1215]

[1216] 여기서

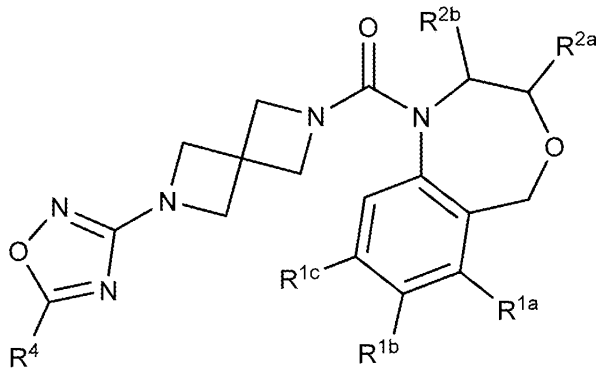
[1217] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1218] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1219] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1220] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1221] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-g)

[1222]

[1223] 여기서

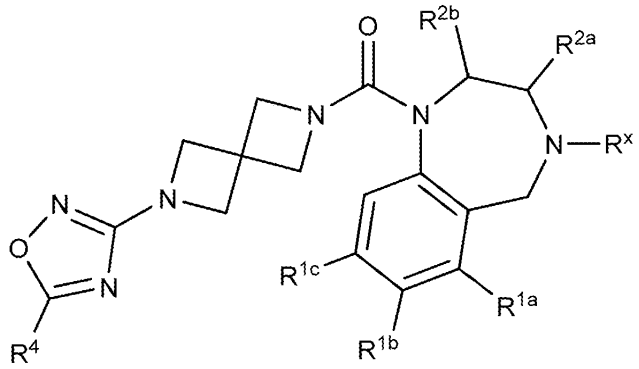
[1224] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1225] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1226] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1227] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1228] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-h)

[1229]

[1230] 여기서

[1231] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

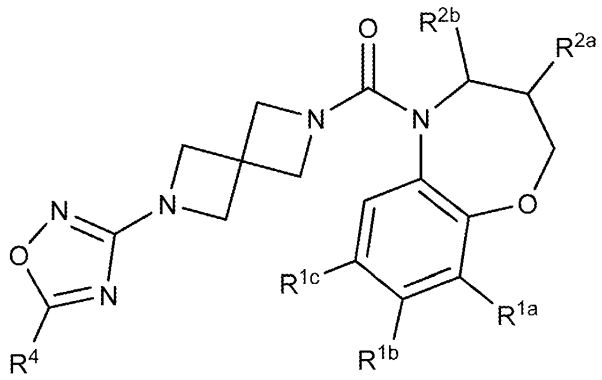
[1232] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1233] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1234] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1235] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1236] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-i)

[1237]

[1238] 여기서

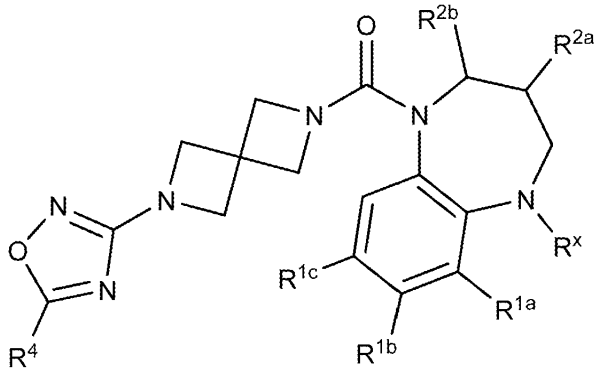
[1239] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1240] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1241] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1242] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1243] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-j)

[1244]

[1245] 여기서

[1246] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1247] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

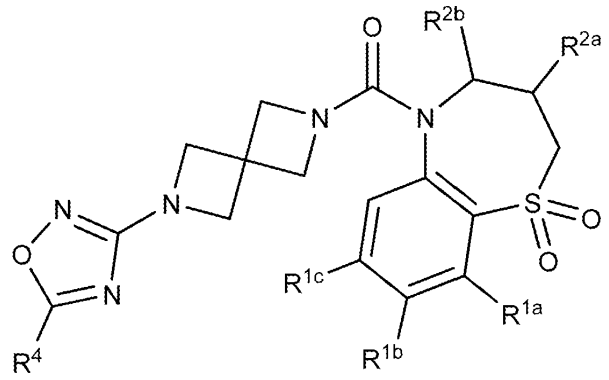
[1248] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1249] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1250] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1251] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1252] 한 실시양태에서, 화학식 (XII-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XII-k)

[1253]

[1254] 여기서

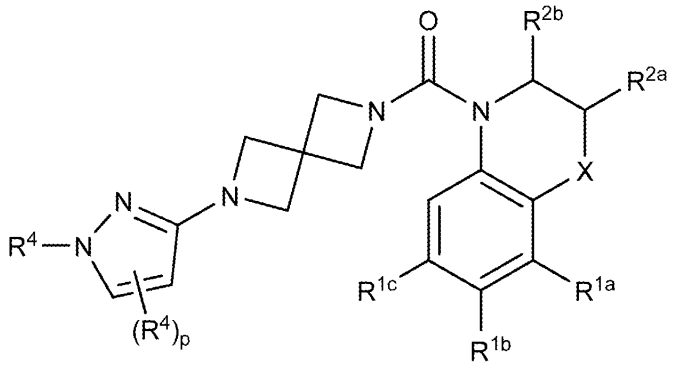
[1255] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1256] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1257] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1258] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1259] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII)

[1260]

[1261] 여기서

[1262] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1263] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1264] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1265] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1266] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1267] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

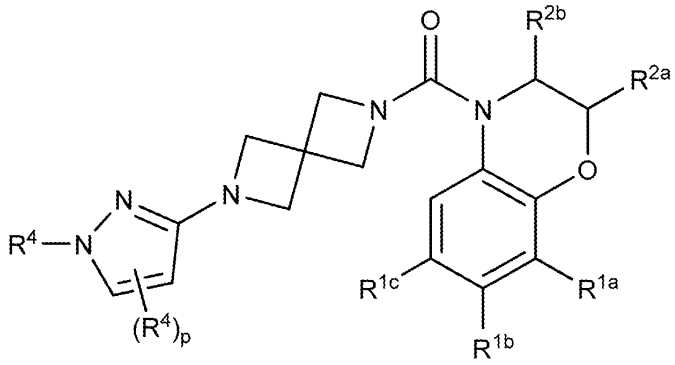
[1268] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1269] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1270] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1271] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1272] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-a)

[1273]

[1274] 여기서

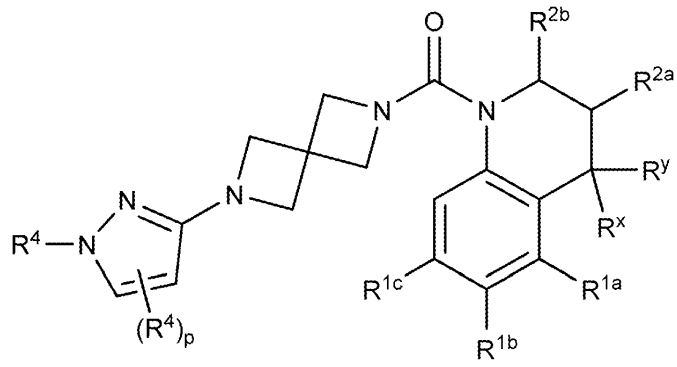
[1275] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1276] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1277] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1278] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1279] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-b)

[1280]

[1281] 여기서

[1282] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1283] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

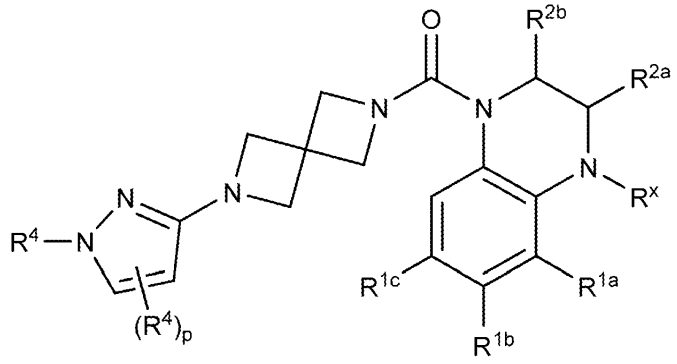
[1284] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1285] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1286] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1287] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1288] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-c)

[1289]

[1290] 여기서

[1291] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

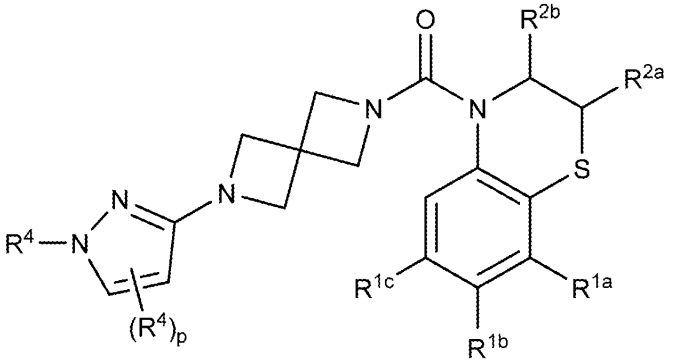
[1292] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1293] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1294] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1295] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1296] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-d)

[1297]

[1298] 여기서

[1299] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

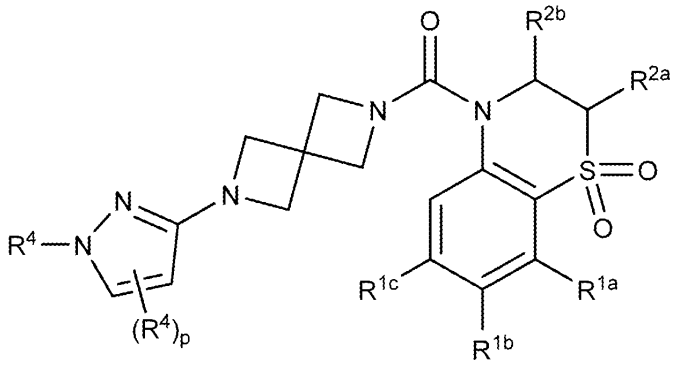
[1300] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1301] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1302] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1303] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-e)

[1304]

[1305] 여기서

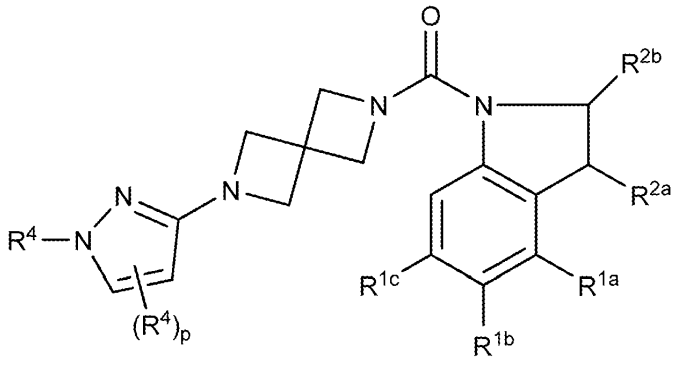
[1306] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1307] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1308] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1309] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1310] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-f)

[1311]

[1312] 여기서

[1313] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

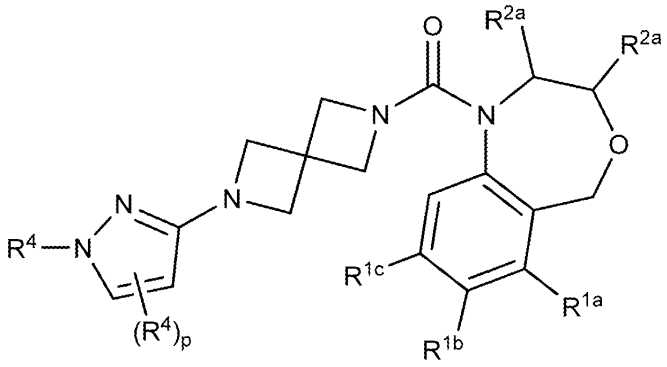
[1314] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1315] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1316] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1317] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수

화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-g)

[1318]

[1319] 여기서

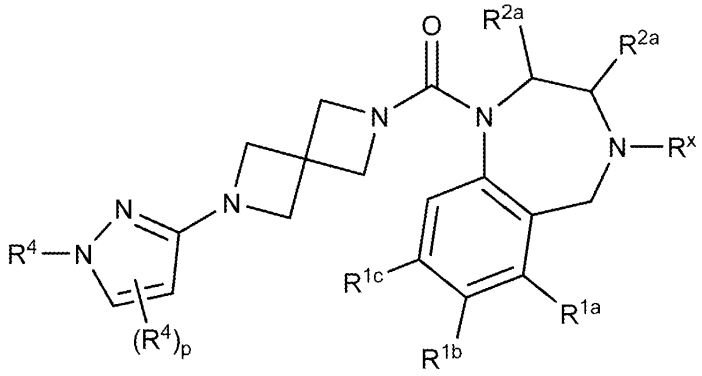
[1320] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1321] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1322] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1323] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1324] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-h)

[1325]

[1326] 여기서

[1327] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

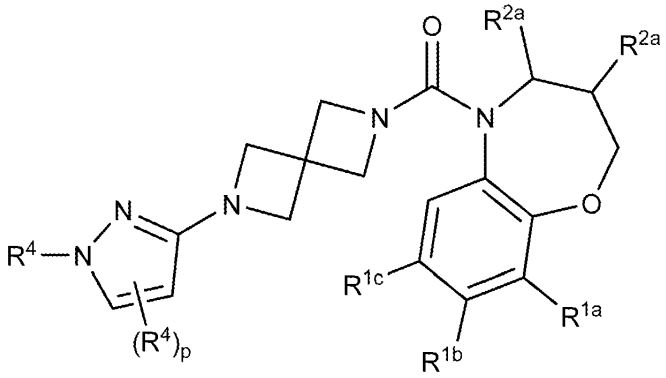
[1328] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1329] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1330] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1331] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1332] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-i)

[1333]

[1334] 여기서

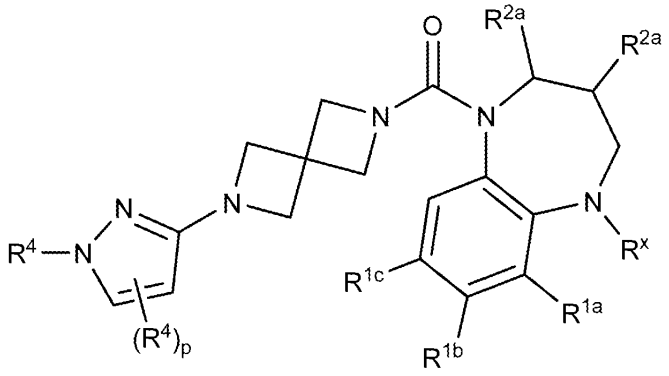
[1335] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1336] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1337] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1338] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1339] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-j)

[1340]

[1341] 여기서

[1342] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

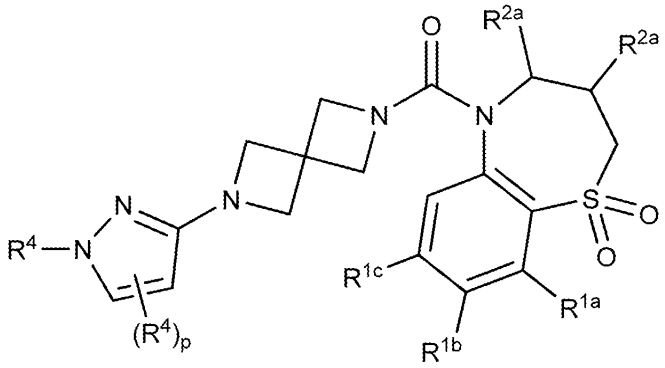
[1343] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1344] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1345] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1346] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1347] 한 실시양태에서, 화학식 (XIII-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIII-k)

[1348]

[1349] 여기서

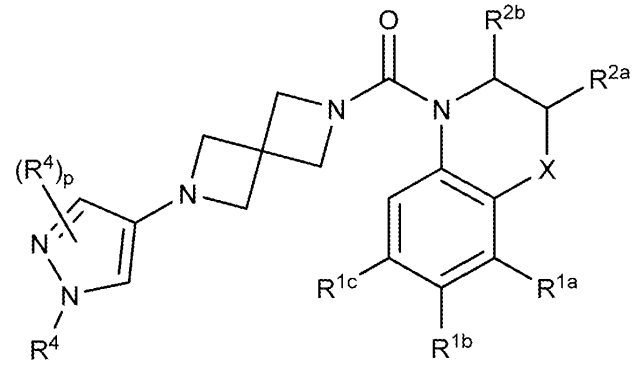
[1350] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1351] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1352] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1353] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1354] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV)

[1355]

[1356] 여기서

[1357] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1358] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1359] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1360] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1361] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1362] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

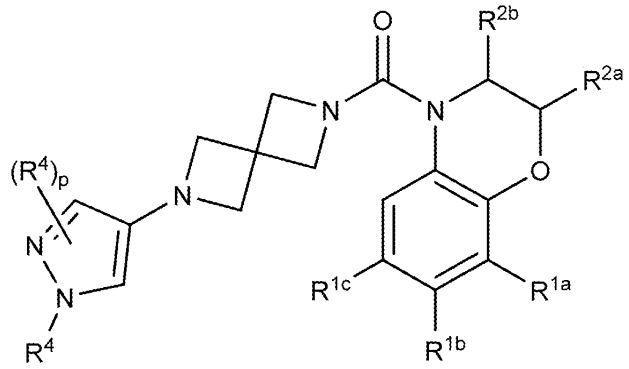
[1363] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1364] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1365] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1366] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1367] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1368] (XIV-a)

[1369] 여기서

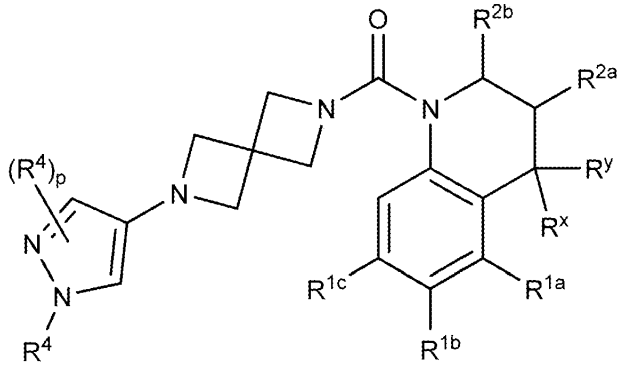
[1370] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1371] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1372] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1373] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1374] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1375] (XIV-b)

[1376] 여기서

[1377] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1378] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1379] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

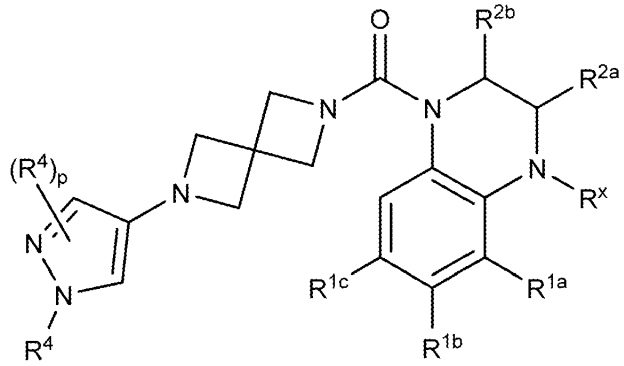
[1380] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1381] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급

할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1382] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1383] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1384] (XIV-c)

[1385] 여기서

[1386] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

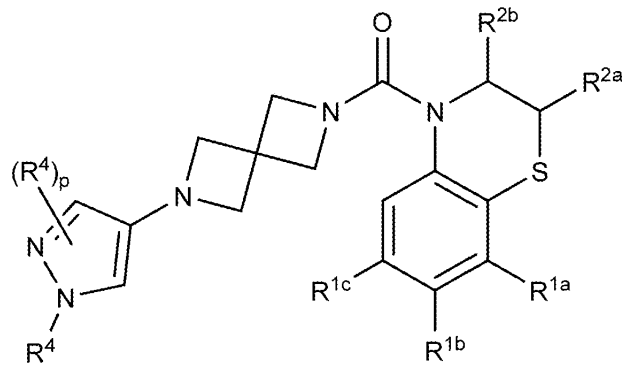
[1387] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1388] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1389] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1390] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1391] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1392] (XIV-d)

[1393] 여기서

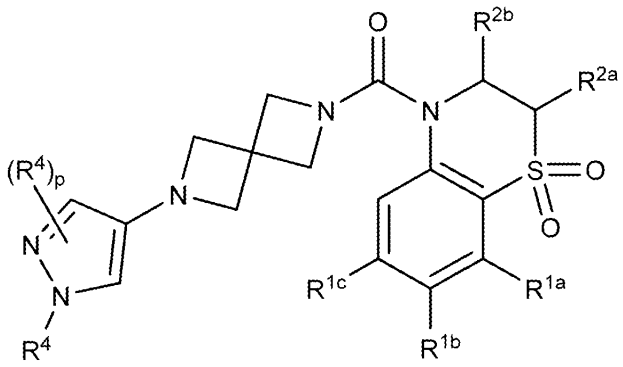
[1394] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1395] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1396] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1397] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1398] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV-e)

[1399]

[1400] 여기서

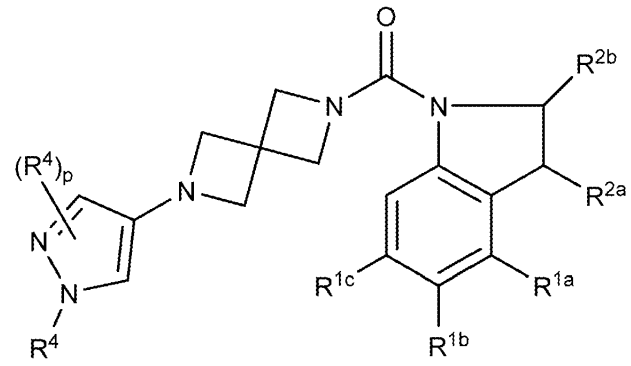
[1401] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1402] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1403] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1404] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1405] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV-f)

[1406]

[1407] 여기서

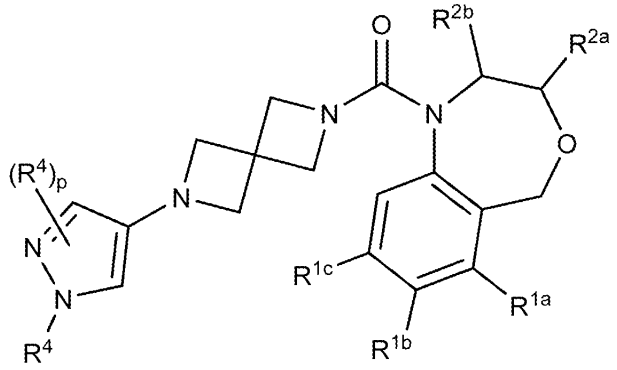
[1408] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1409] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1410] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1411] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1412] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV-g)

[1413]

[1414] 여기서

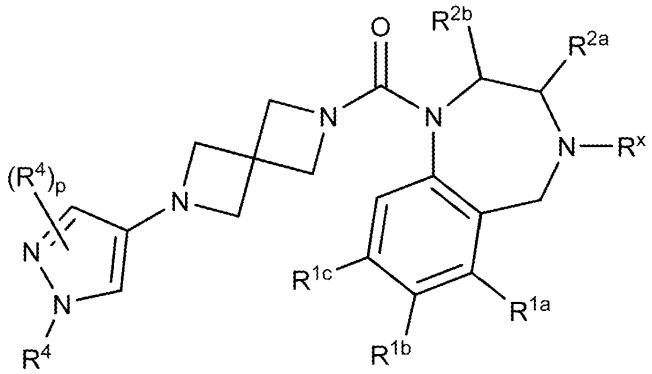
[1415] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1416] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1417] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1418] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1419] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1420] (XIV-h)

[1421] 여기서

[1422] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

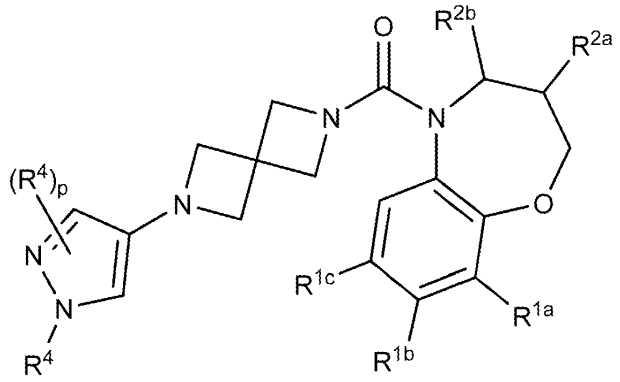
[1423] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1424] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬,또는 저급 알콕시이고;

[1425] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1426] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1427] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV-i)

[1428]

[1429] 여기서

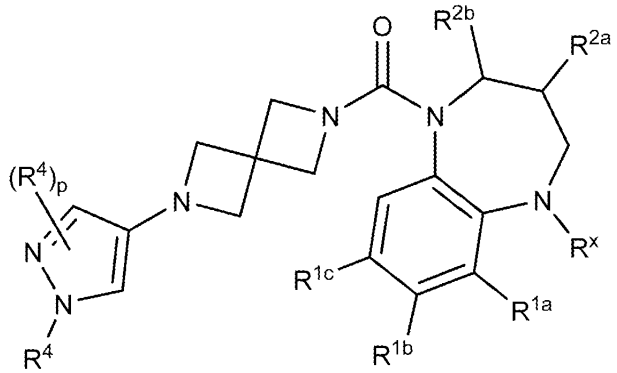
[1430] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1431] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1432] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1433] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1434] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV-j)

[1435]

[1436] 여기서

[1437] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

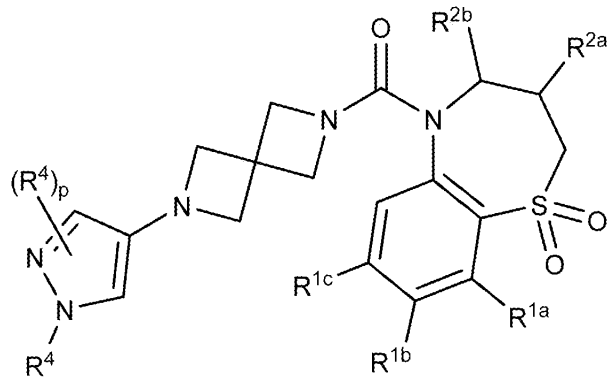
[1438] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1439] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1440] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1441] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1442] 한 실시양태에서, 화학식 (XIV-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XIV-k)

[1443]

[1444] 여기서

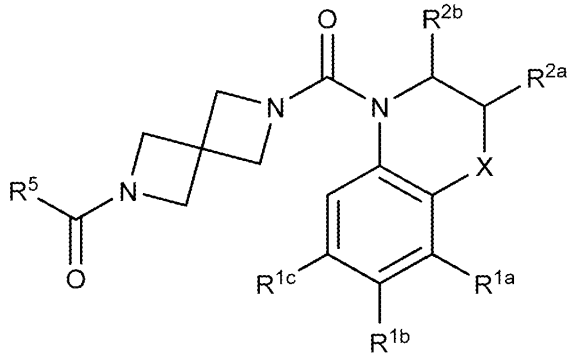
[1445] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1446] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1447] R^{4}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1448] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1449] 한 실시양태에서, 화학식 (XV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV)

[1450]

[1451] 여기서

[1452] X는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}O(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}S(O)_{t}(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}N(R^{x})(CR^{x}R^{y})_{q}-$, 또는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}-$이고,

[1453] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1454] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1455] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1456] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

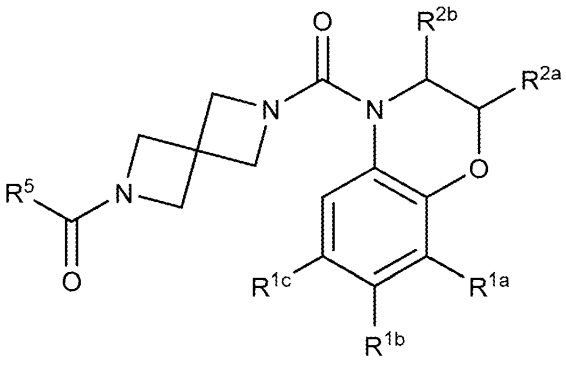
[1457] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[1458] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1459] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1460] t는 0, 1, 또는 2이다.

[1461] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1462] (XV-a)

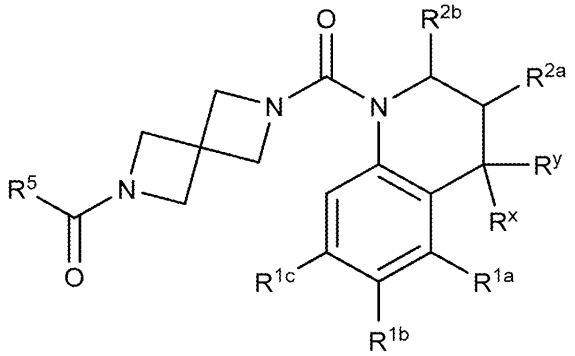
[1463] 여기서

[1464] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1465] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1466] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1467] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



[1468] (XV-b)

[1469] 여기서

[1470] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

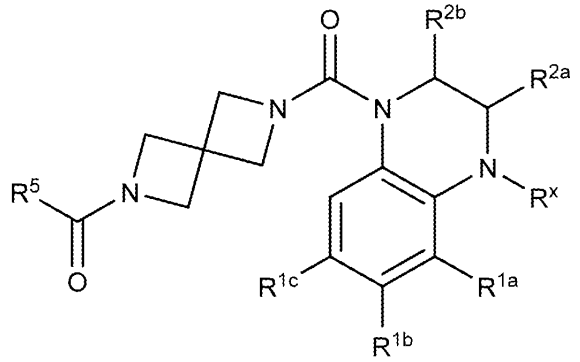
[1471] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1472] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1473] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1474] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1475] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-c)

[1476]

[1477] 여기서

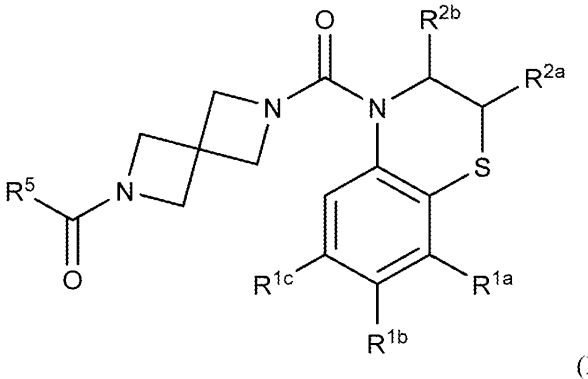
[1478] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1479] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1480] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1481] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1482] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-d)

[1483]

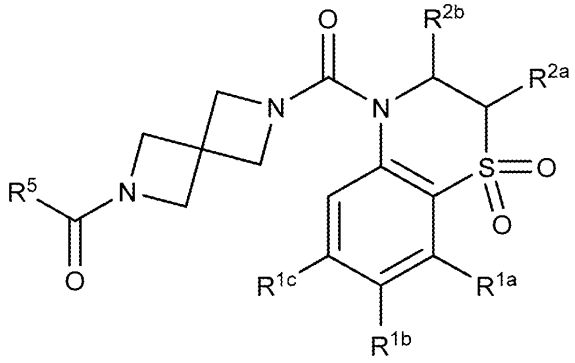
[1484] 여기서

[1485] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1486] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1487] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1488] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-e)

[1489]

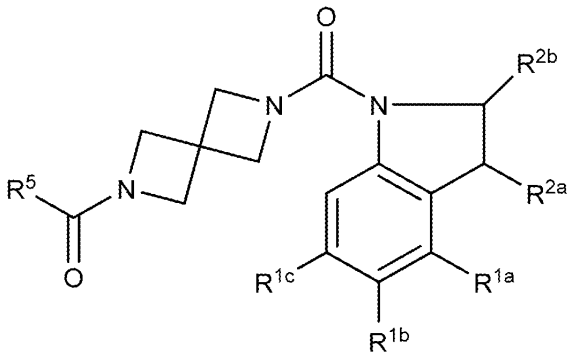
[1490] 여기서

[1491] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1492] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1493] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1494] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-f)

[1495]

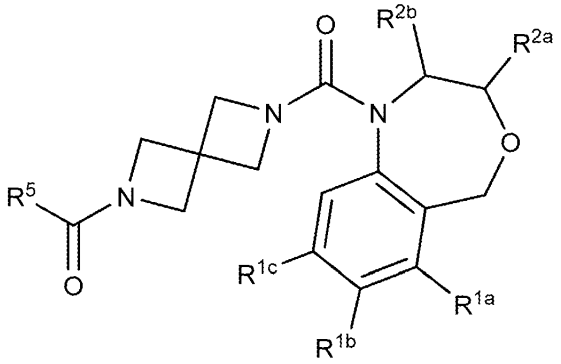
[1496] 여기서

[1497] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1498] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1499] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1500] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-g)

[1501]

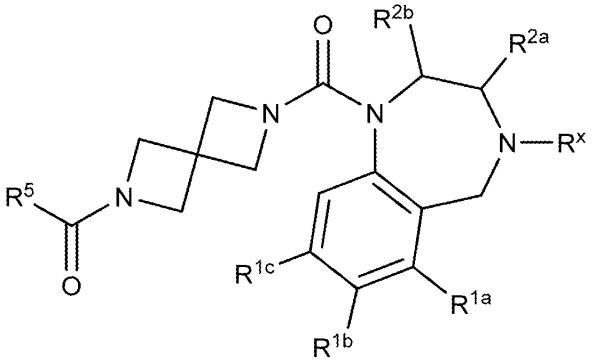
[1502] 여기서

[1503] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1504] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1505] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1506] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-h)

[1507]

[1508] 여기서

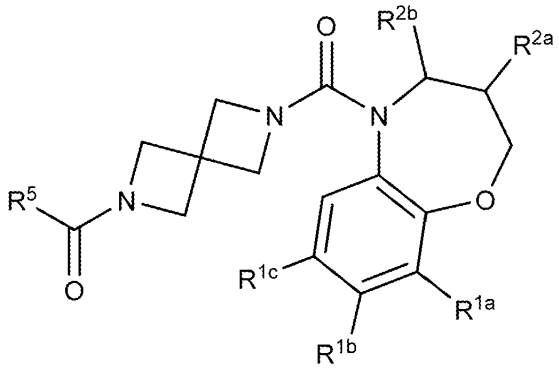
[1509] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1510] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1511] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1512] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1513] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-i)

[1514]

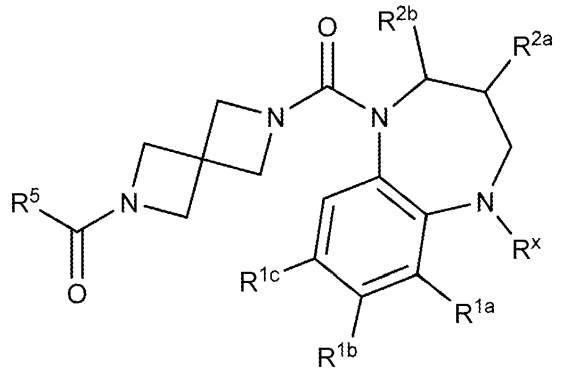
[1515] 여기서

[1516] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1517] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1518] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1519] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-j)

[1520]

[1521] 여기서

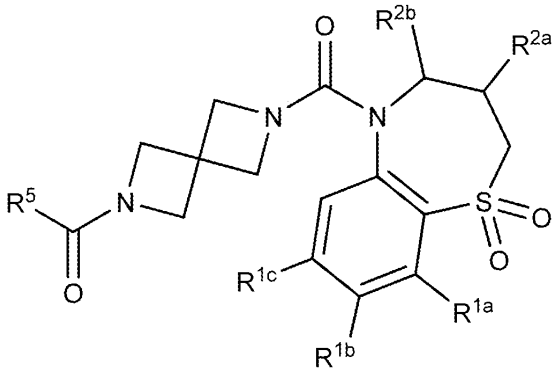
[1522] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1523] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1524] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1525] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1526] 한 실시양태에서, 화학식 (XV-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XV-k)

[1527]

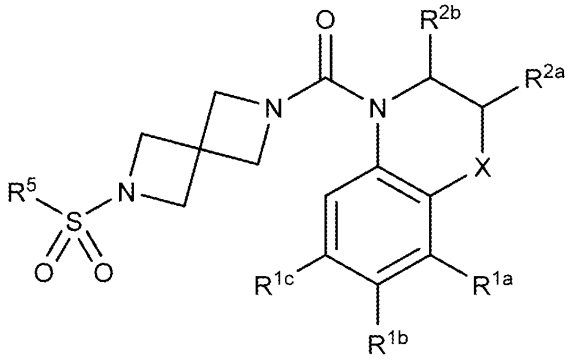
[1528] 여기서

[1529] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1530] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1531] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1532] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI)

[1533]

[1534] 여기서

[1535] X는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}O(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}S(O)_{t}(CR^{x}R^{y})_{q}-$, $-(CR^{x}R^{y})_{n}N(R^{x})(CR^{x}R^{y})_{q}-$, 또는 $-(CR^{x}R^{y})_{n}-$이고,

[1536] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1537] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1538] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1539] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

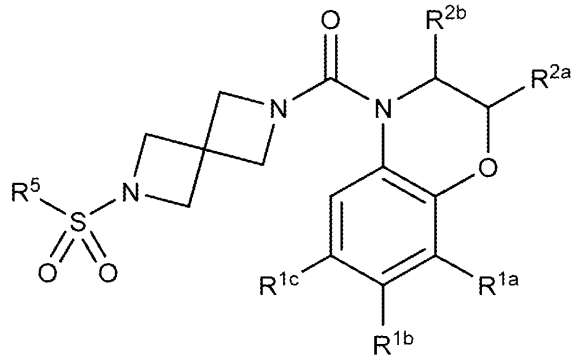
[1540] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[1541] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1542] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1543] t는 0, 1, 또는 2이다.

[1544] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-a)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-a)

[1545]

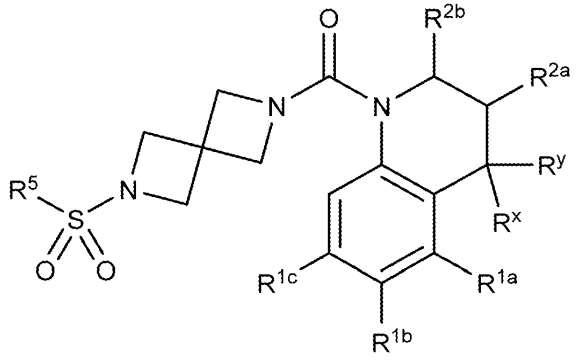
[1546] 여기서

[1547] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1548] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1549] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1550] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-b)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-b)

[1551]

[1552] 여기서

[1553] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

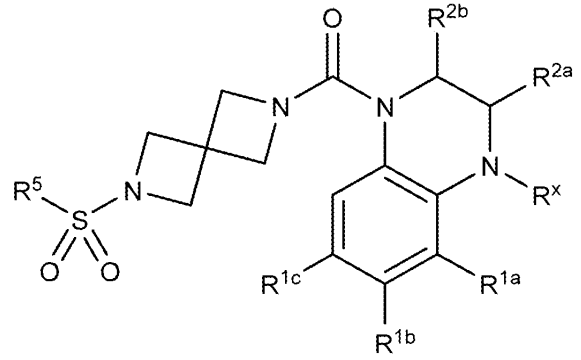
[1554] R^{y}는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1555] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1556] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1557] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1558] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-c)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-c)

[1559]

[1560] 여기서

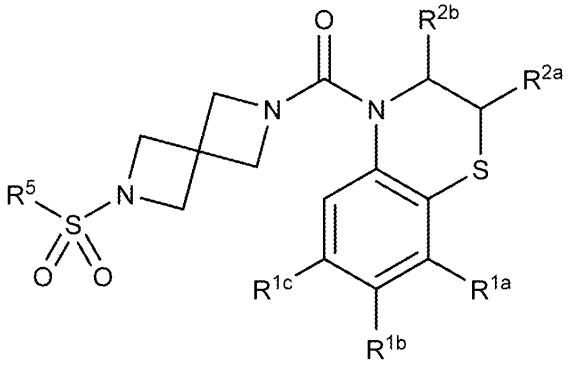
[1561] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1562] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1563] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1564] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1565] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-d)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-d)

[1566]

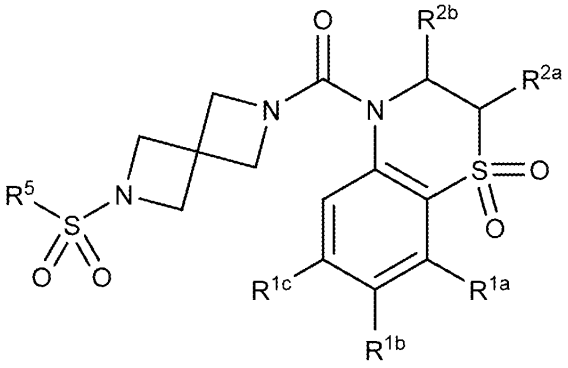
[1567] 여기서

[1568] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1569] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1570] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1571] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-e)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-e)

[1572]

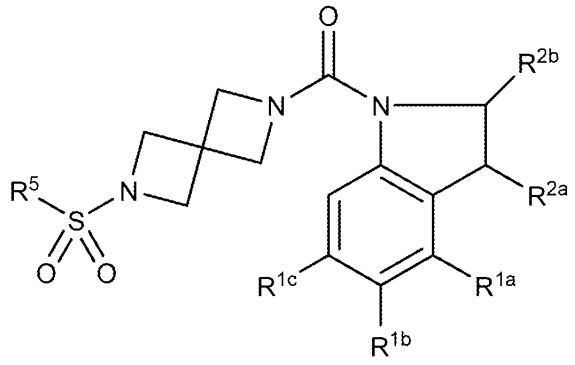
[1573] 여기서

[1574] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1575] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1576] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1577] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-f)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-f)

[1578]

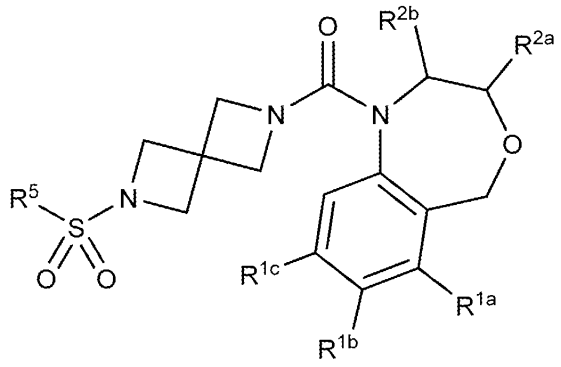
[1579] 여기서

[1580] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1581] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1582] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1583] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-g)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-g)

[1584]

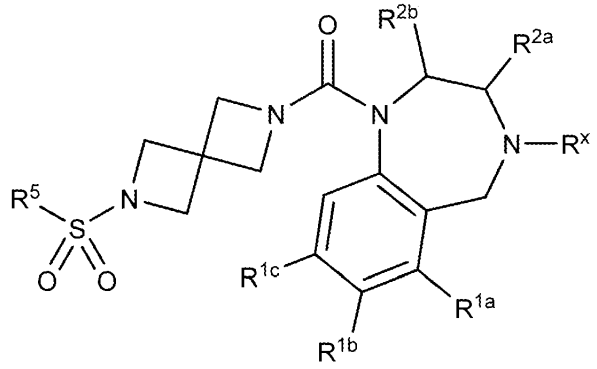
[1585] 여기서

[1586] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1587] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1588] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1589] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-h)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-h)

[1590]

[1591] 여기서

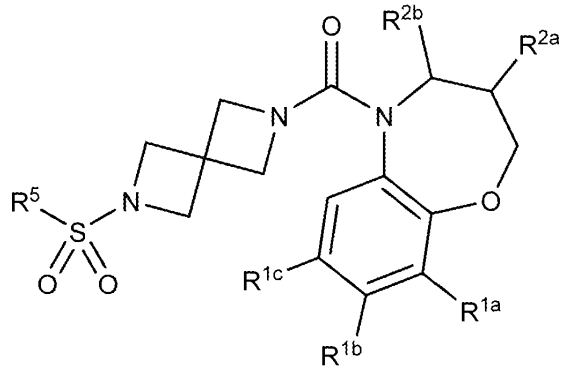
[1592] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1593] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1594] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1595] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1596] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-i)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-i)

[1597]

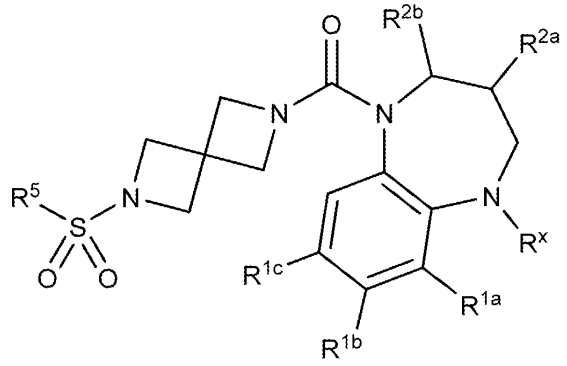
[1598] 여기서

[1599] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1600] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1601] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1602] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-j)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-j)

[1603]

[1604] 여기서

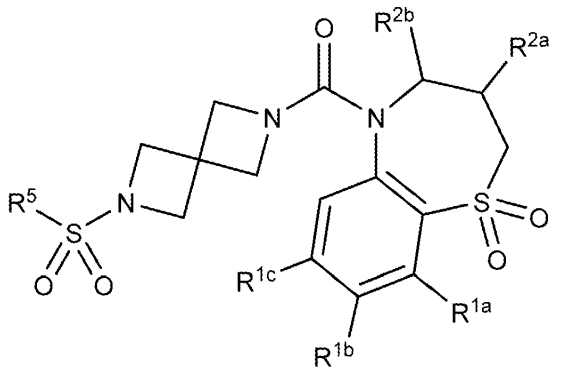
[1605] R^{x}는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 할로이고;

[1606] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1607] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1608] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1609] 한 실시양태에서, 화학식 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVI-k)

[1610]

[1611] 여기서

[1612] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1613] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1614] R^{5}는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이다.

[1615] 하기 보다 구체적인 실시양태에서, 다양한 치환기 (예를 들어, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, 및 X)는 상기 각각의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 화합물과 관련하여 적용가능한 경우 추가로 정의되는 치환기로 보다 상세하게 기재된다. 예를 들어, 하기 Q^{1}에 대한 언급은 상기 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제한하는 것으로 의도되는데, 화학식 (II) 내지 (XVI-k)는 Q^{1} 치환기가 이미 그 내에 추가로 정의되었기 때문에 그렇지 않다. 따라서, 하기 치환기에 대한 언급은 화학식 (I) 내지 (XVI-k)를 이러한 화학식이 특정한 치환기를 가변기로서 언급하고 있는 정도까지 추가로 변형하는 것으로 의도된다.

[1616] 추가 실시양태에서, R^{1b}는 할로겐인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 Cl, F, 또는 Br인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 Cl인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1617] 추가 실시양태에서, R^{1b}는 저급 알킬인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1618] 추가 실시양태에서, R^{1b}는 저급 할로알킬인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 $-CF_3$인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1619] 추가 실시양태에서, R^{1b}는 저급 알콕시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{1b}는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 또는 t-부톡시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염

이 제공된다.

[1620] 추가 실시양태에서, R^{1b}는 시아노인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1621] 추가 실시양태에서, R^{x}는 수소인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1622] 추가 실시양태에서, R^{x}는 저급 알킬인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{x}는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1623] 추가 실시양태에서, R^{x}는 저급 알콕시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{x}는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 또는 t-부톡시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1624] 추가 실시양태에서, R^{x}는 시클로알킬인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{x}는 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다.

[1625] 추가 실시양태에서, R^{3}은 $-Q-(R^{4})_{p}$인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다. 추가 실시양태에서, p는 0이다. 추가 실시양태에서, p는 1 또는 2이다. 추가 실시양태에서, p는 1이다.

[1626] 추가 실시양태에서, R^{3}은 $-Q-(R^{4})_{p}$이고 R^{4}는 할로겐인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{4}는 F 또는 Cl인 화합물이 제공된다.

[1627] 추가 실시양태에서, R^{2}는 $-Q-(R^{4})_{p}$이고 R^{4}는 저급 알킬인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{4}는 메틸 또는 에틸인 화합물이 제공된다.

[1628] 추가 실시양태에서, R^{3}은 $-Q-(R^{4})_{p}$이고 R^{4}는 저급 알콕시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{4}는 메톡시 또는 에톡시인 화합물이 제공된다.

[1629] 추가 실시양태에서, R^{3}은 $-Q-(R^{4})_{p}$이고 R^{4}는 시아노인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다.

[1630] 추가 실시양태에서, 여기서 R^{3}은 $-Q-(R^{4})_{n}$이고 R^{4}는 히드록시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다.

[1631] 추가 실시양태에서, R^{3}은 $-S(=O)_{2}R^{5}$ 또는 $-C(=O)R^{5}$이고 R^{5}는 저급 알킬인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{5}는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인 화합물이 제공된다.

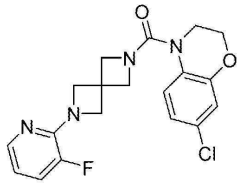
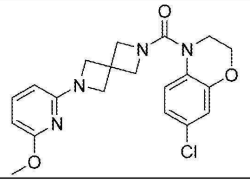
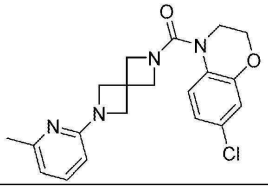
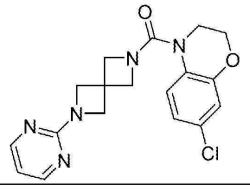
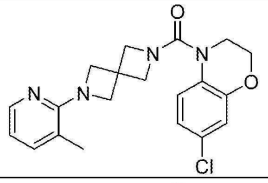
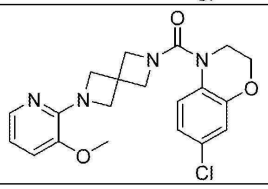
[1632] 추가 실시양태에서, R^{3}은 $-S(=O)_{2}R^{5}$ 또는 $-C(=O)R^{5}$이고 R^{5}는 저급 알콕시인 화학식 (I) 내지 (XVI-k) 중 어느 하

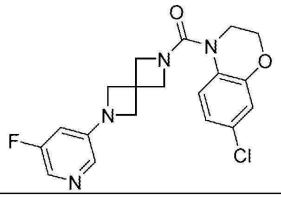
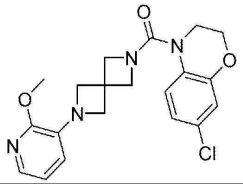
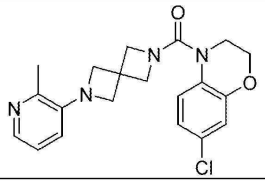
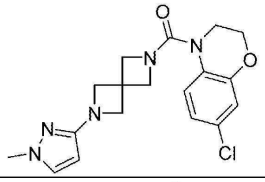
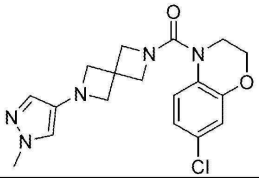
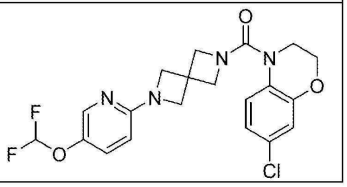
나의 구조를 갖는 화합물이 제공된다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^5는 t-부톡시인 화합물이 제공된다.

[1633] 화학식 (I), 및 적용가능한 경우 화학식 (II) 내지 (XVI-k)의 대표적인 화합물은 하기 표 1에 열거된 화합물, 뿐만 아니라 그의 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체, 및 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이를 위해서, 대표적인 화합물은 본원에서 그의 각각의 "화합물 번호"에 의해 확인되고, 이는 때때로 "화합물 번호", "Cpd. No." 또는 "No."로 약칭된다.

[1634] 표 1

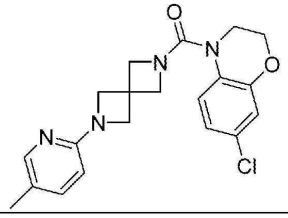
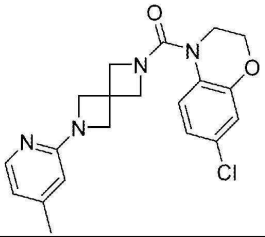
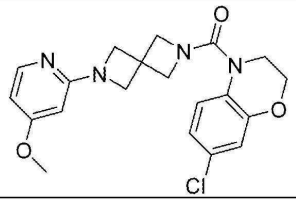
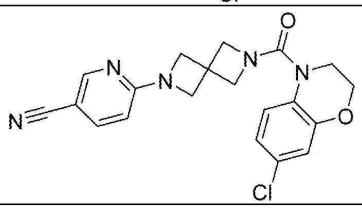
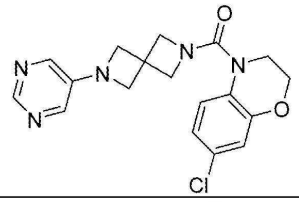
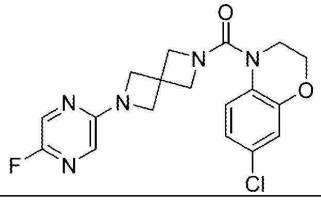
[1635] 대표적인 화합물

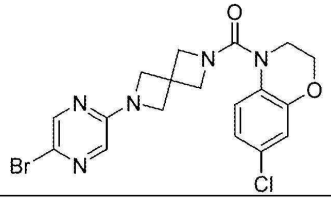
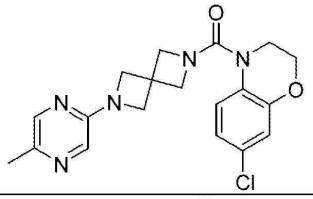
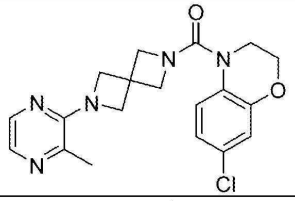
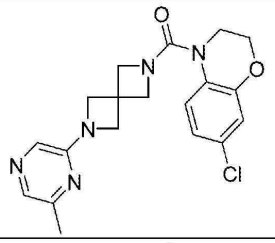
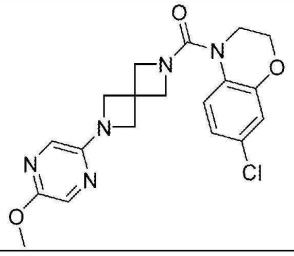
No.	구조
1-1	
1-2	
1-3	
1-4	
1-5	
1-6	

No.	구조
1-7	
1-8	
1-9	
1-10	
1-11	
1-12	

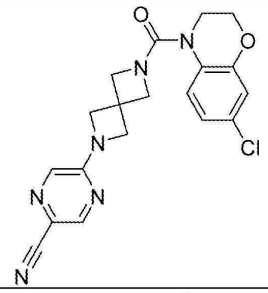
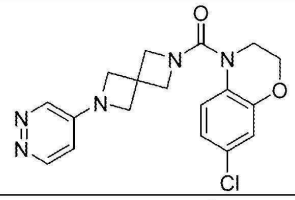
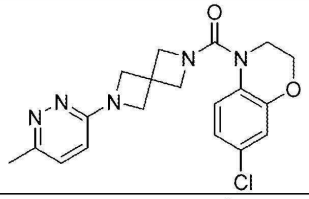
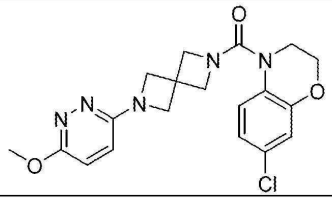
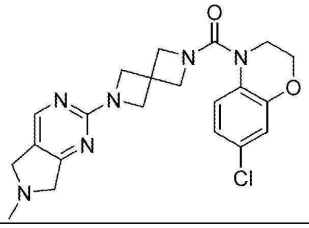
[1636]

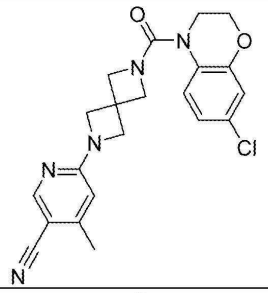
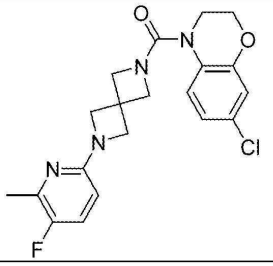
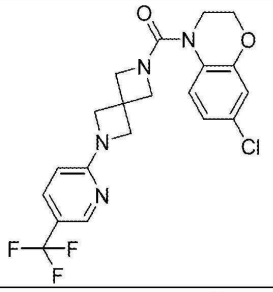
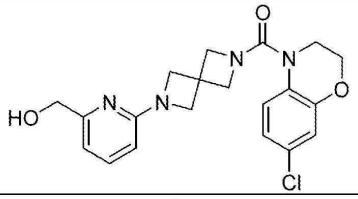
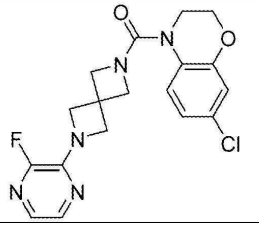
[1637]

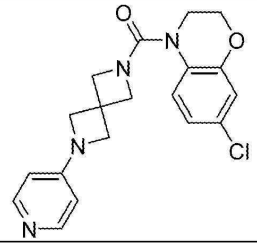
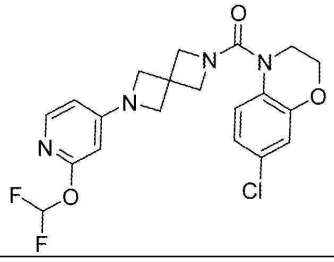
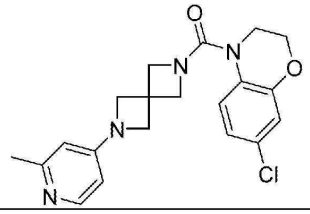
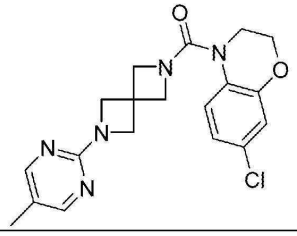
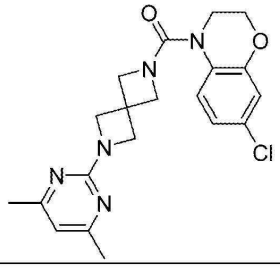
No.	구조
1-13	
1-14	
1-15	
1-16	
1-17	
1-18	

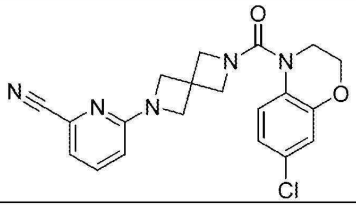
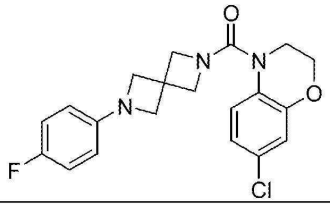
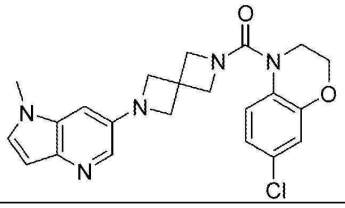
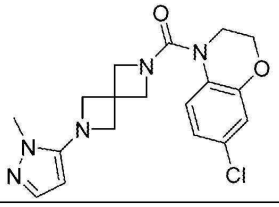
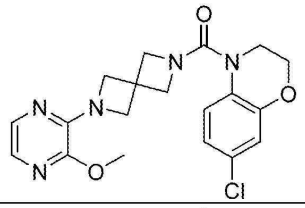
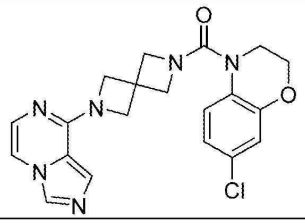
No.	구조
1-19	
1-20	
1-21	
1-22	
1-23	

[1638]

No.	구조
1-24	
1-25	
1-26	
1-27	
1-28	

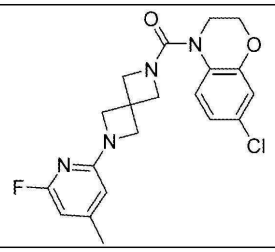
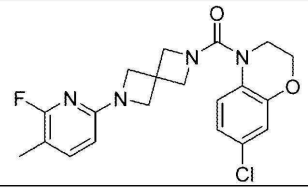
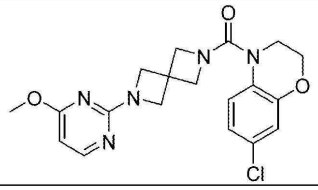
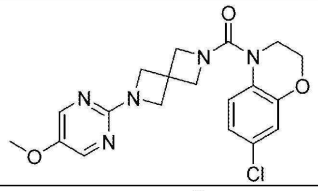
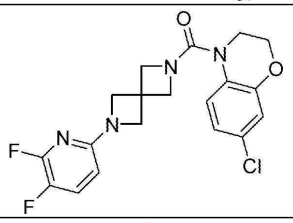
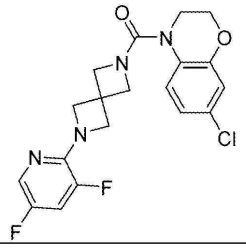
No.	구조
1-29	
1-30	
1-31	
1-32	
1-33	

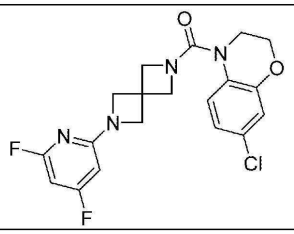
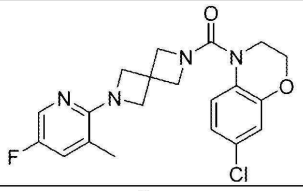
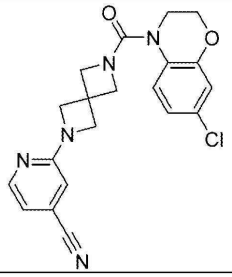
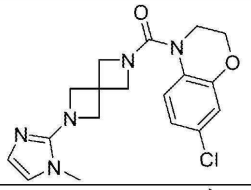
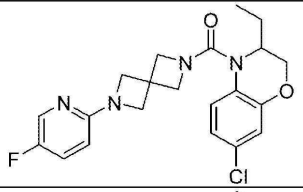
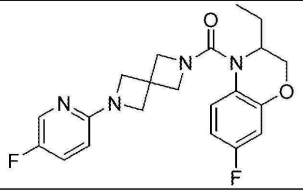
No.	구조
1-34	
1-35	
1-36	
1-37	
1-38	

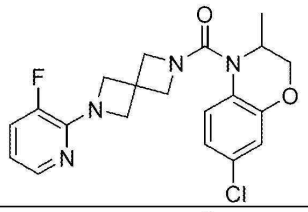
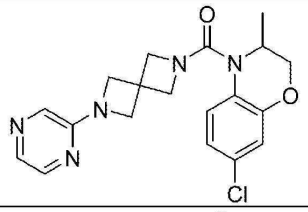
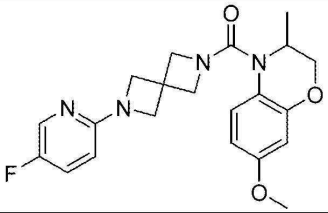
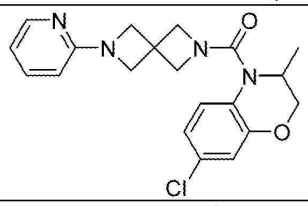
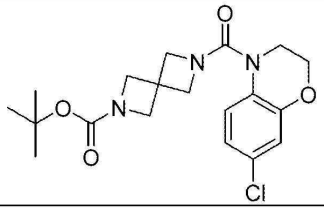
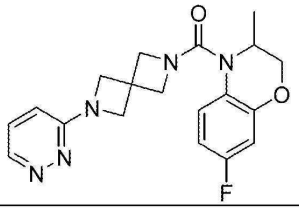
No.	구조
1-39	
1-40	
1-41	
1-42	
1-43	
1-44	

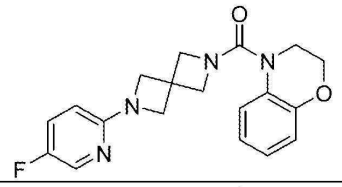
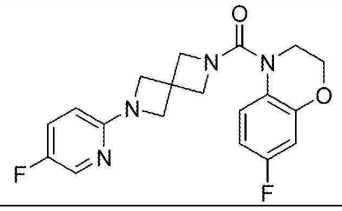
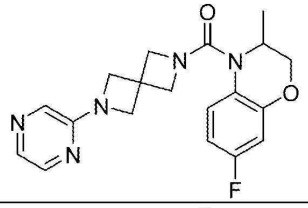
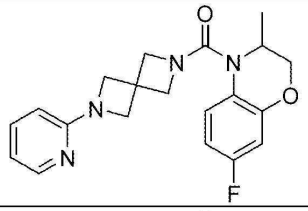
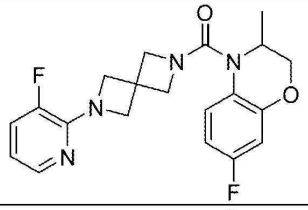
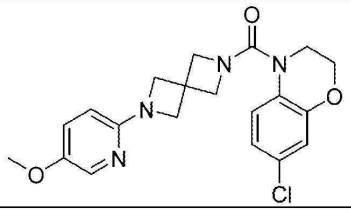
[1639]

[1640]

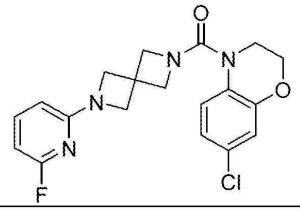
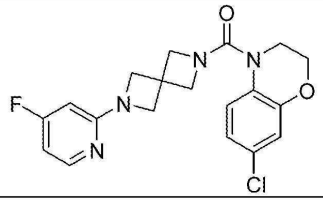
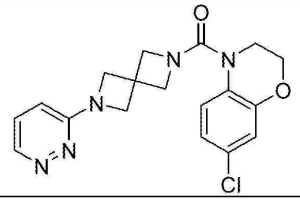
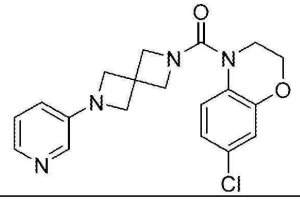
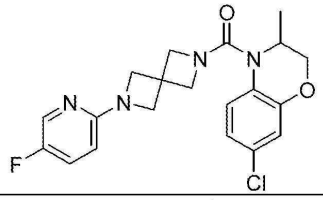
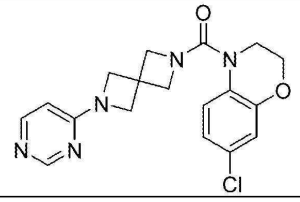
No.	구조
1-45	
1-46	
1-47	
1-48	
1-49	
1-50	

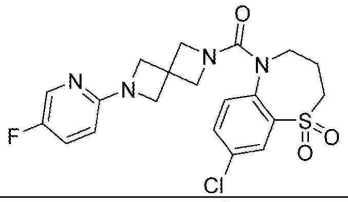
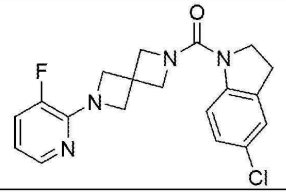
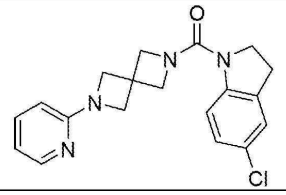
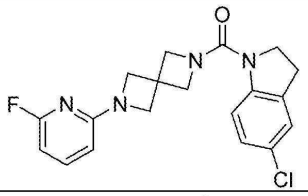
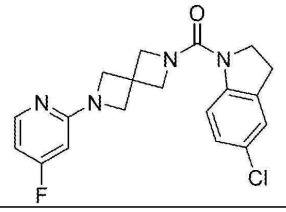
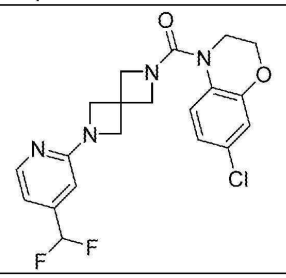
No.	구조
1-51	
1-52	
1-53	
1-54	
1-55	
1-56	

No.	구조
1-57	
1-58	
1-59	
1-60	
1-61	
1-62	

No.	구조
1-63	
1-64	
1-65	
1-66	
1-67	
1-68	

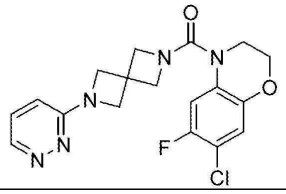
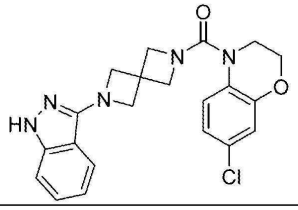
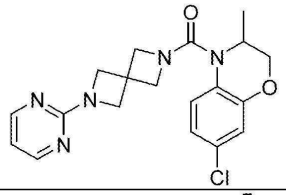
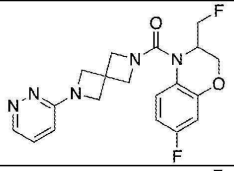
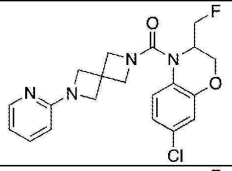
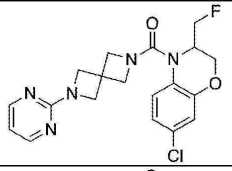
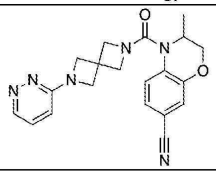
[1641]

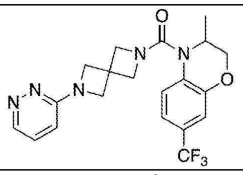
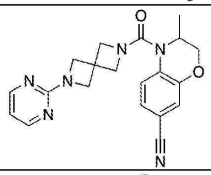
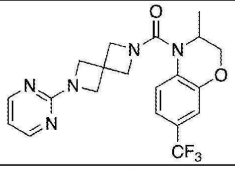
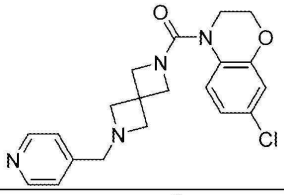
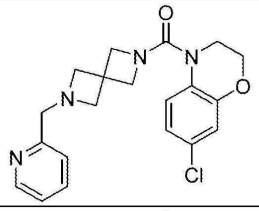
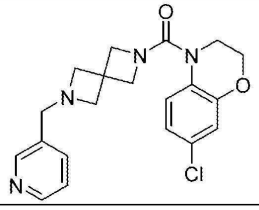
No.	구조
1-69	
1-70	
1-71	
1-72	
1-73	
1-74	

No.	구조
1-75	
1-76	
1-77	
1-78	
1-79	
1-80	

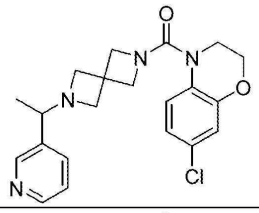
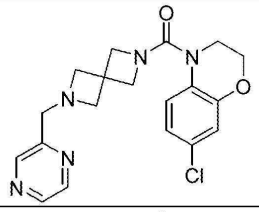
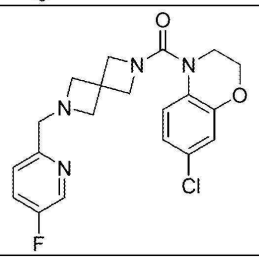
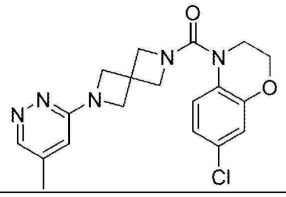
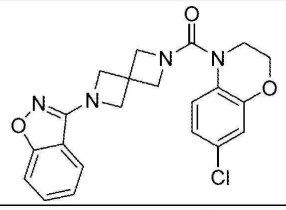
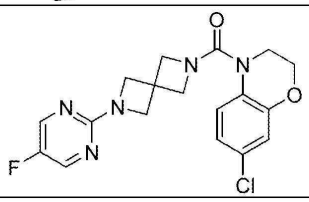
[1642]

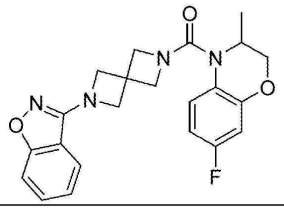
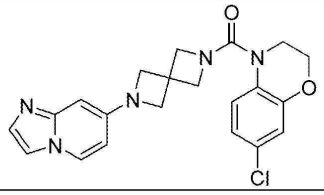
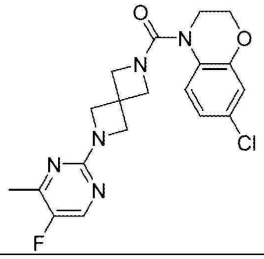
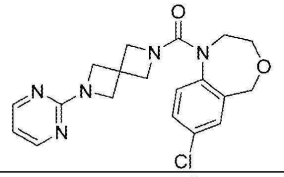
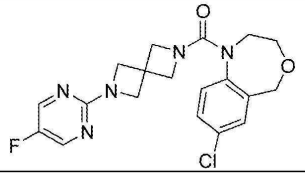
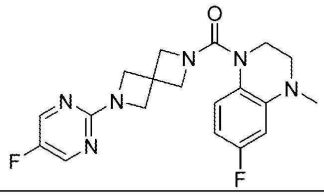
[1643]

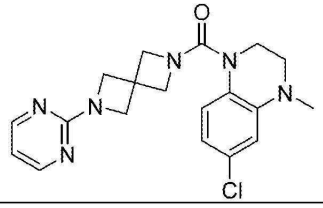
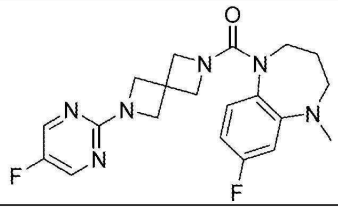
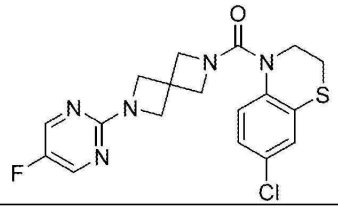
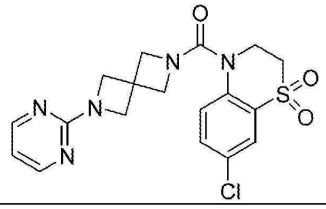
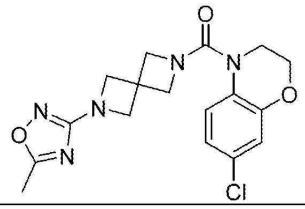
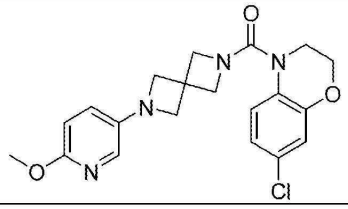
No.	구조
1-81	
1-82	
1-83	
1-84	
1-85	
1-86	
1-87	

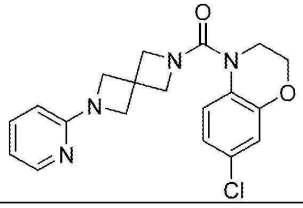
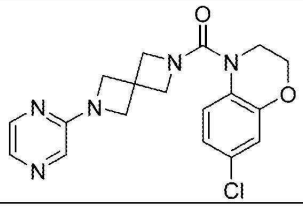
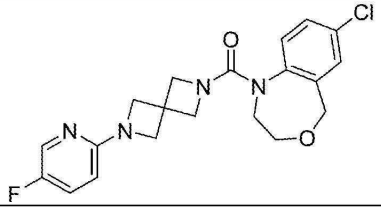
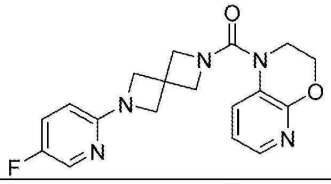
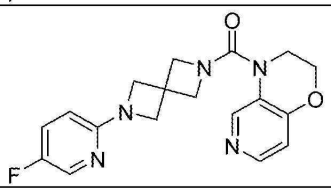
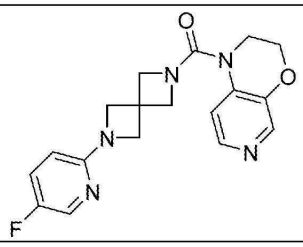
No.	구조
1-88	
1-89	
1-90	
2-1	
2-2	
2-3	

[1644]

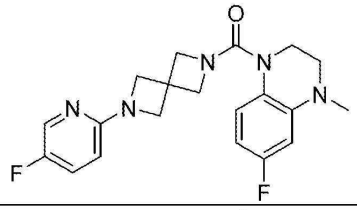
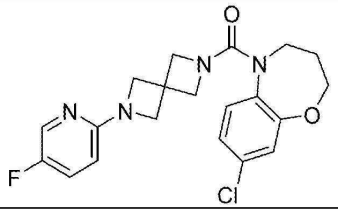
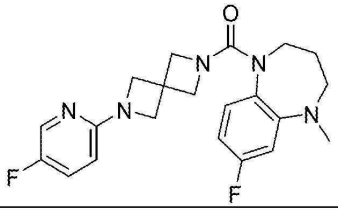
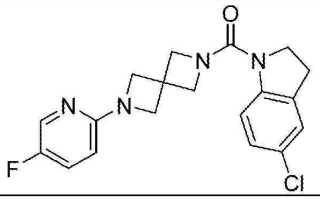
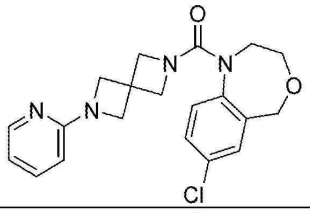
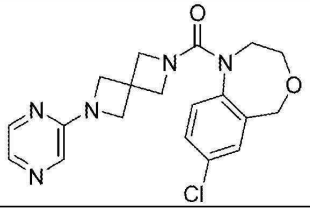
No.	구조
2-4	
2-5	
2-6	
3-1	
4-1	
4-2	

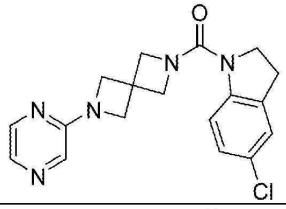
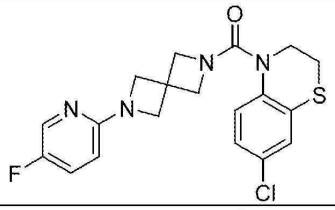
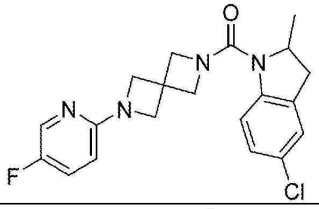
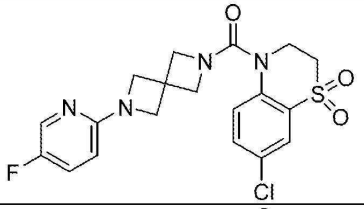
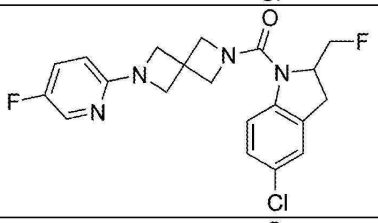
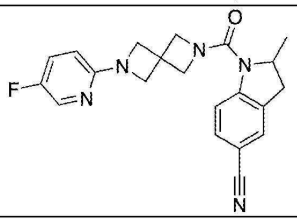
No.	구조
4-3	
5-1	
6-1	
6-2	
6-3	
6-4	

No.	구조
6-5	
6-6	
6-7	
6-8	
7-1	
8-1	

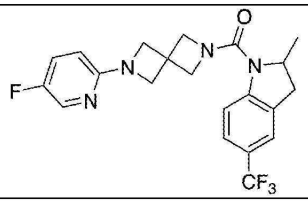
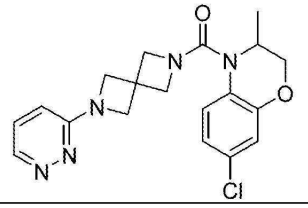
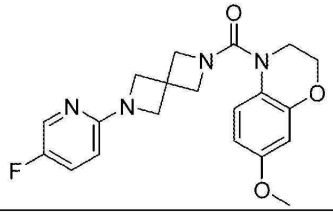
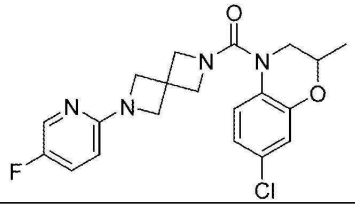
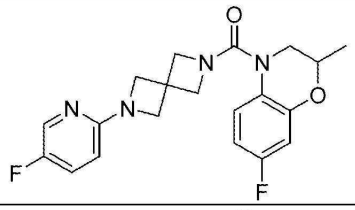
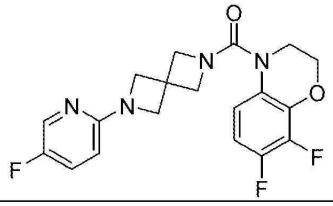
No.	구조
8-2	
8-3	
8-4	
8-5	
8-6	
8-7	

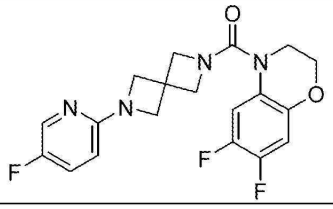
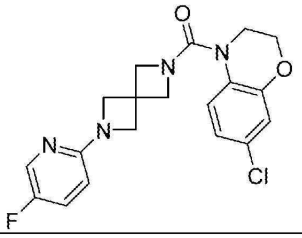
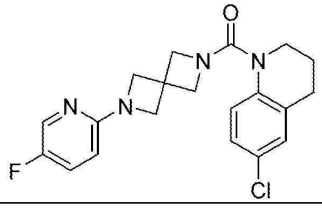
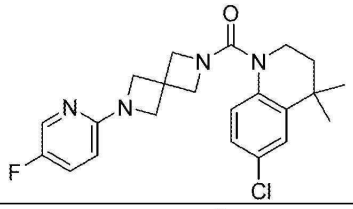
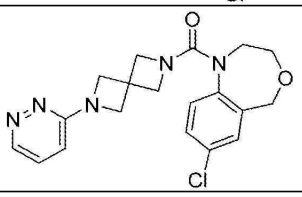
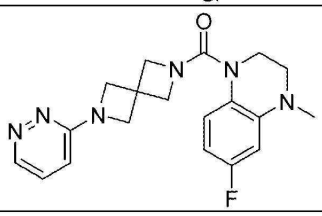
[1645]

No.	구조
8-8	
8-9	
8-10	
8-11	
8-12	
8-13	

No.	구조
8-14	
8-15	
8-16	
8-17	
8-18	
8-19	

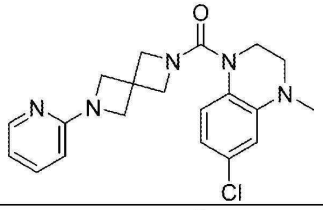
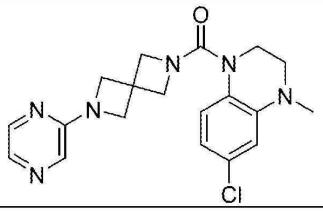
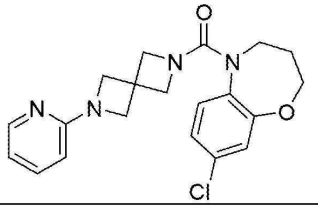
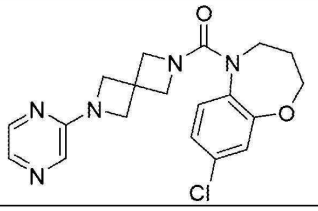
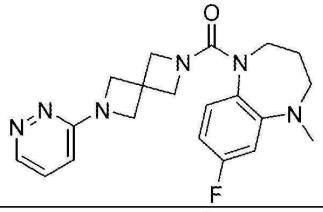
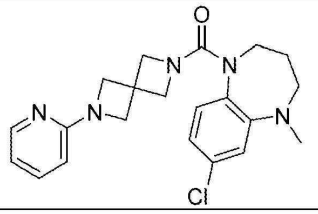
[1646]

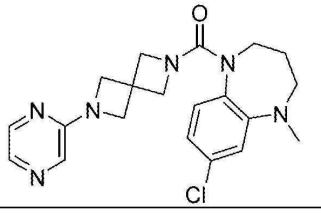
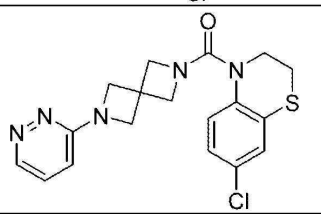
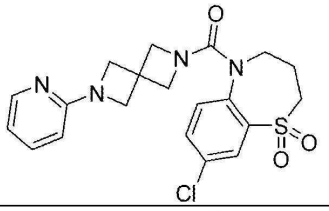
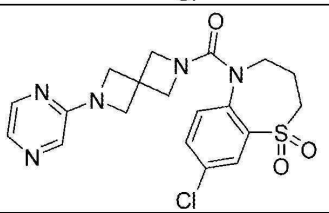
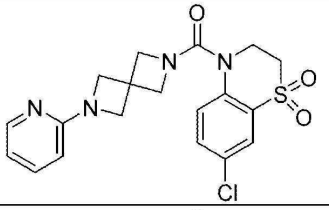
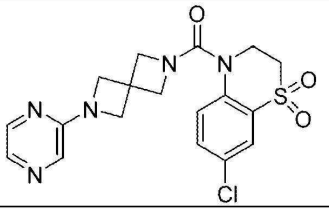
No.	구조
8-20	
9-1	
9-2	
9-3	
9-4	
9-5	

No.	구조
9-6	
9-7	
9-8	
9-9	
9-10	
9-11	

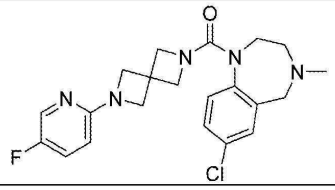
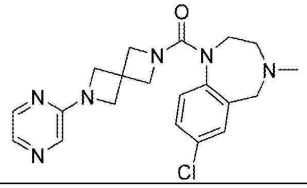
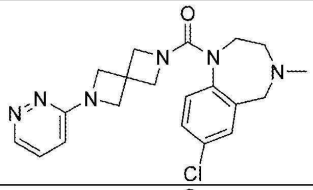
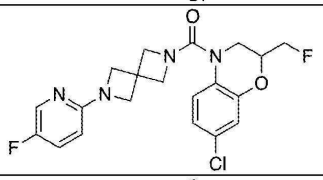
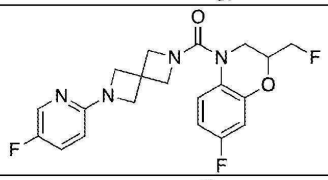
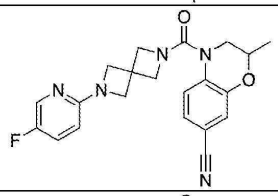
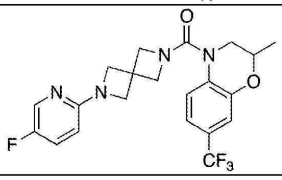
[1647]

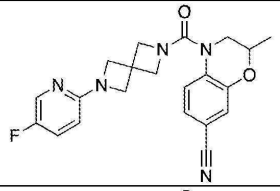
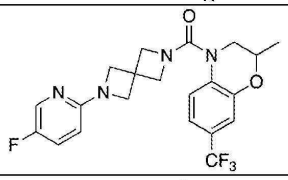
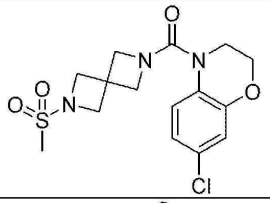
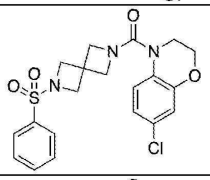
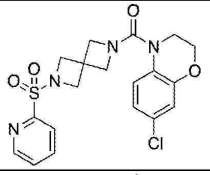
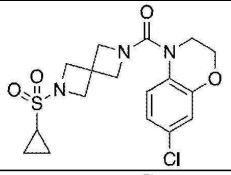
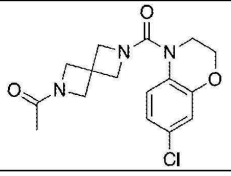
[1648]

No.	구조
9-12	
9-13	
9-14	
9-15	
9-16	
9-17	

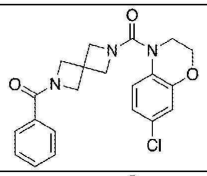
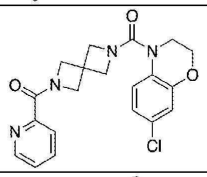
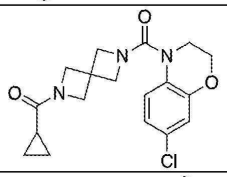
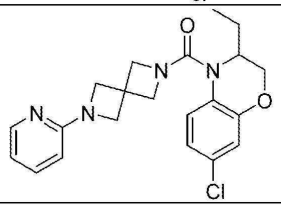
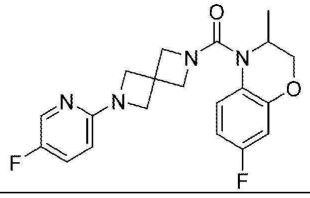
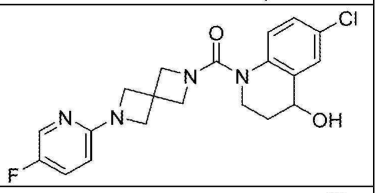
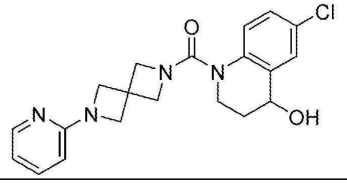
No.	구조
9-18	
9-19	
9-20	
9-21	
9-22	
9-23	

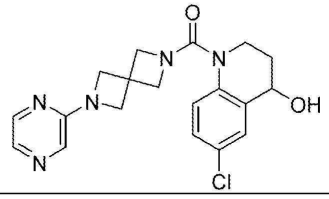
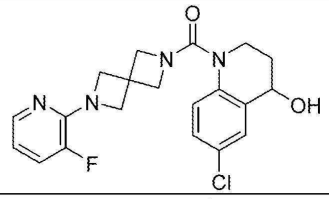
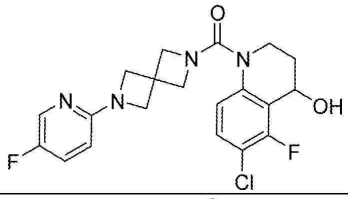
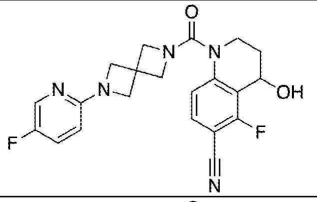
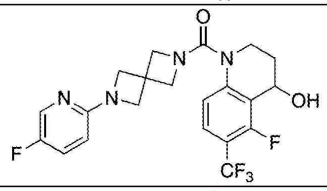
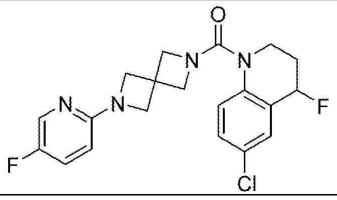
[1649]

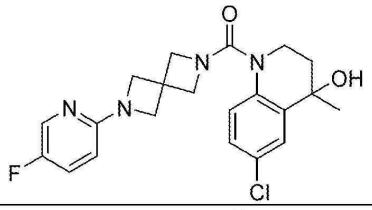
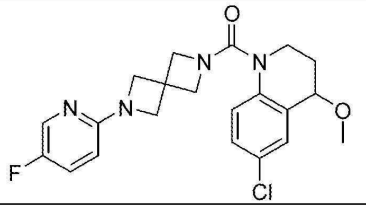
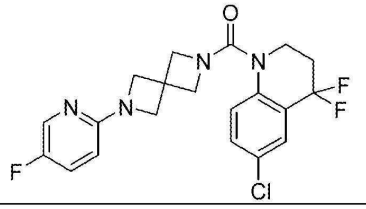
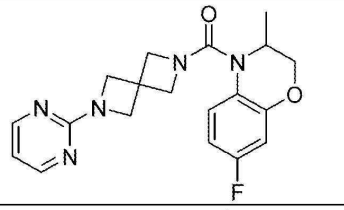
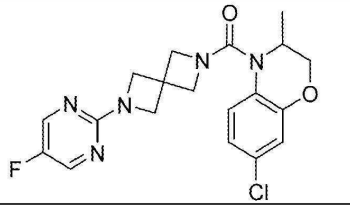
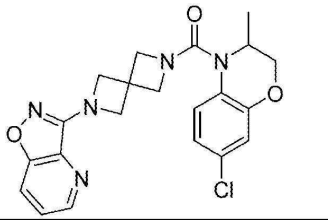
No.	구조
9-24	
9-25	
9-26	
9-27	
9-28	
9-29	
9-30	

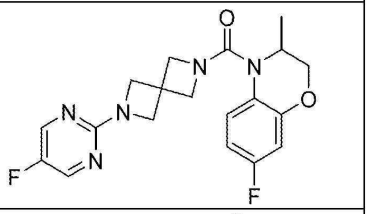
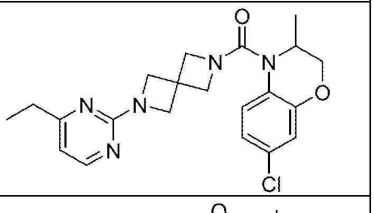
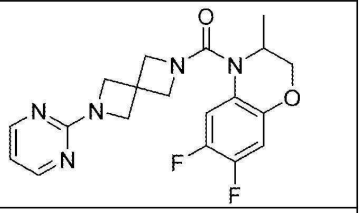
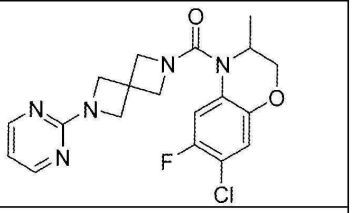
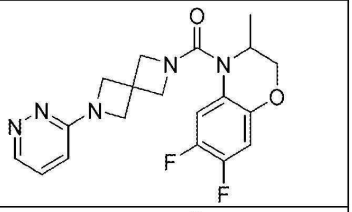
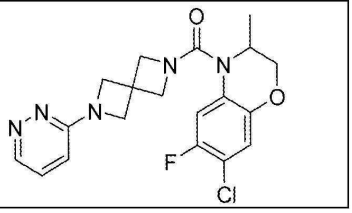
No.	구조
9-31	
9-32	
10-1	
10-2	
10-3	
10-4	
10-5	

[1650]

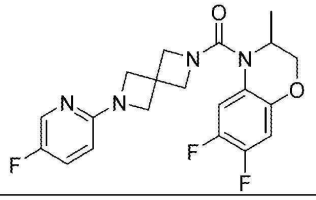
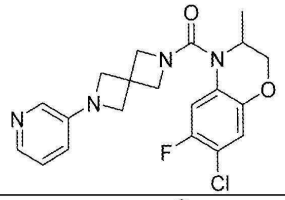
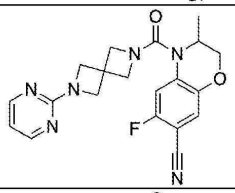
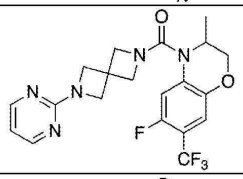
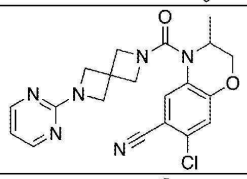
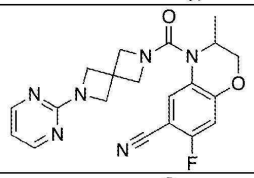
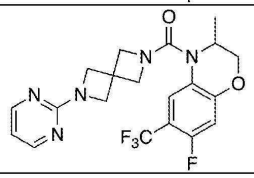
No.	구조
10-6	
10-7	
10-8	
11-1	
12-1	
13-1	
13-2	

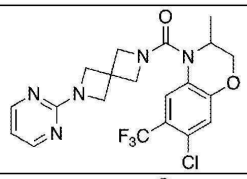
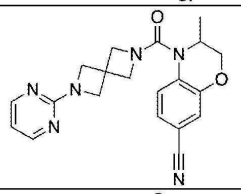
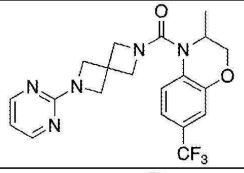
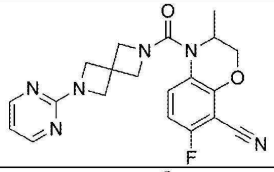
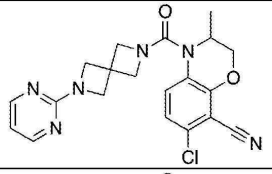
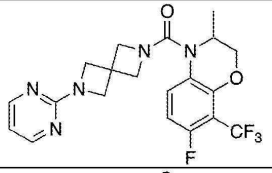
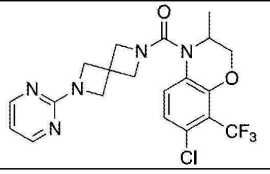
No.	구조
13-3	
13-4	
13-5	
13-6	
13-7	
14-1	

No.	구조
15-1	
16-1	
17-1	
18-1	
18-2	
18-3	

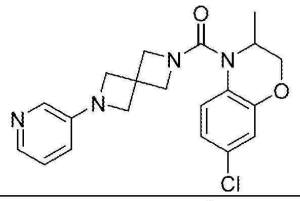
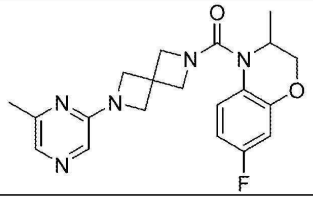
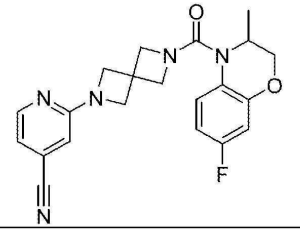
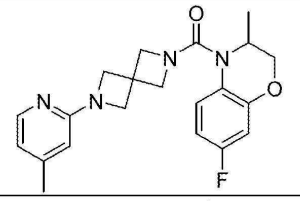
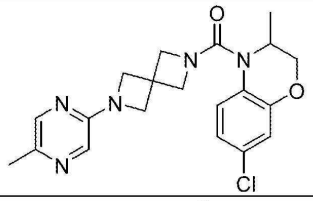
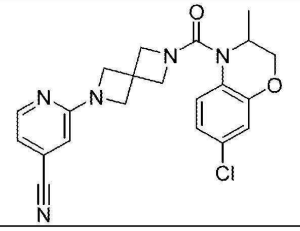
No.	구조
18-4	
18-5	
19-1	
19-2	
19-3	
19-4	

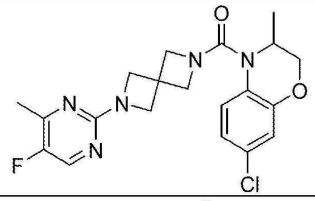
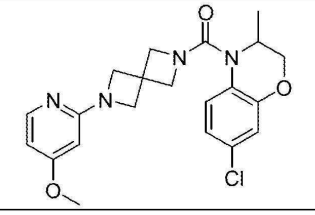
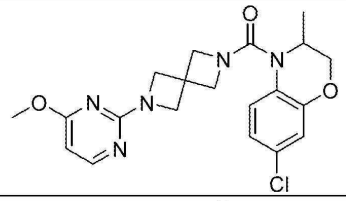
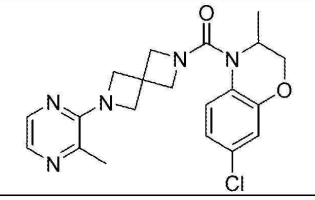
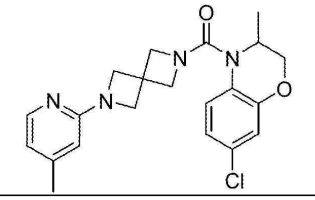
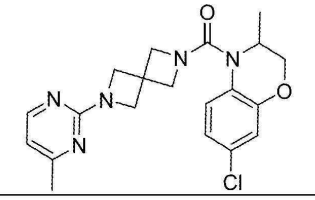
[1651]

No.	구조
19-5	
19-6	
19-7	
19-8	
19-9	
19-10	
19-11	

No.	구조
19-12	
19-13	
19-14	
19-15	
19-16	
19-17	
19-18	

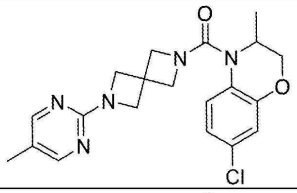
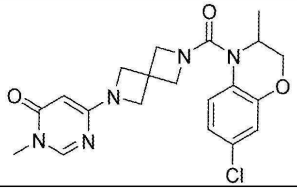
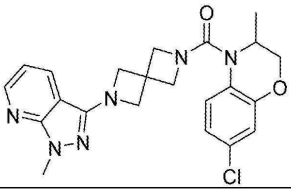
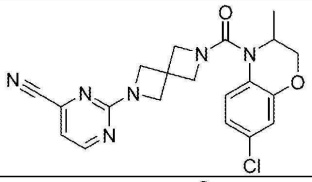
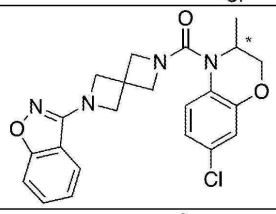
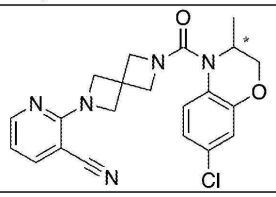
[1652]

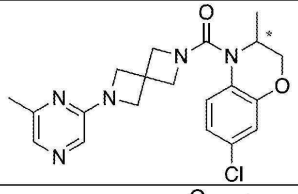
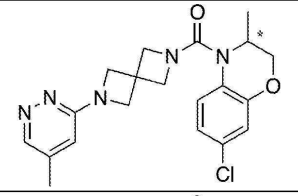
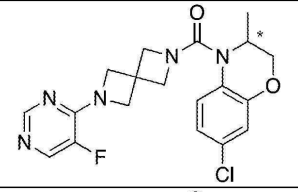
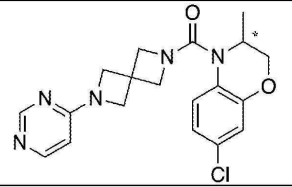
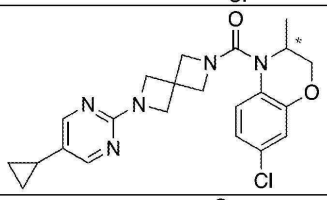
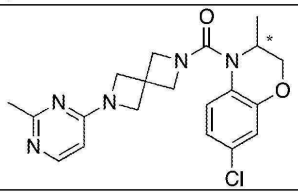
No.	구조
20-1	
20-2	
20-3	
20-4	
20-5	
20-6	

No.	구조
20-7	
20-8	
20-9	
20-10	
20-11	
20-12	

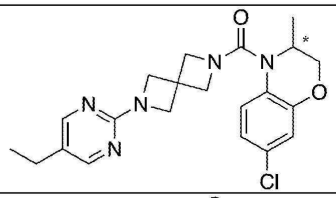
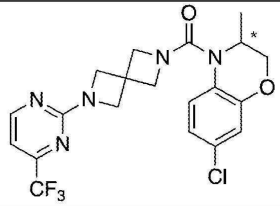
[1653]

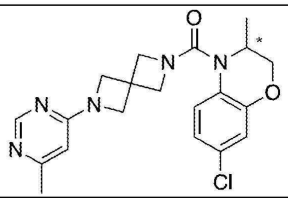
[1654]

No.	구조
20-13	
20-14	
20-15	
20-16	
21-1	
21-2	

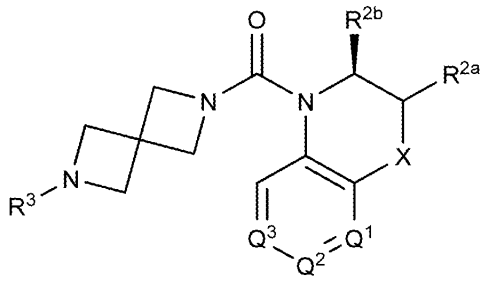
No.	구조
21-3	
21-4	
21-5	
21-6	
21-7	
21-8	

[1655]

No.	구조
21-9	
21-10	

No.	구조
21-11	

[1656] 한 실시양태에서, 화학식 (XVII-S)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(XVII-S)

[1657]

[1658] 여기서

[1659] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1660] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

[1661] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1662] Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

[1663] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1664] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1665] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[1666] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[1667] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1668] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1669] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[1670] R^6은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

[1671] R^7은 H, 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬이고;

[1672] n은 0, 1, 또는 2이고;

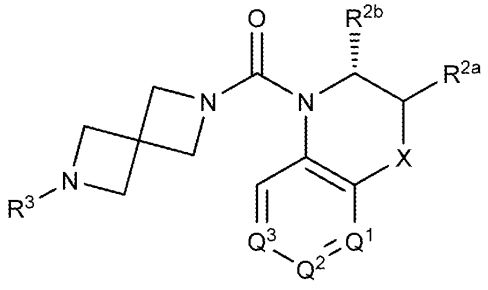
[1673] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1674] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1675] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1676] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1677] 한 실시양태에서, 화학식 (XVII-R)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(XVII-R)

[1678]

[1679] 여기서

[1680] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1681] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

[1682] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1683] Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

[1684] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1685] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1686] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[1687] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[1688] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1689] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1690] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[1691] R^6은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

[1692] R^7은 H, 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬이고;

[1693] n은 0, 1, 또는 2이고;

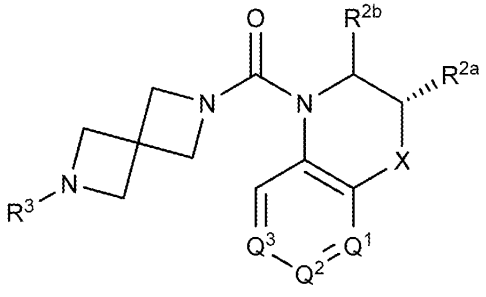
[1694] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1695] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1696] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1697] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1698] 한 실시양태에서, 화학식 (XVIII-S)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVIII-S)

[1699]

[1700] 여기서

[1701] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1702] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

[1703] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1704] Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

[1705] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1706] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1707] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[1708] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[1709] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1710] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1711] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[1712] R^6은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

[1713] R^7은 H, 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬이고;

[1714] n은 0, 1, 또는 2이고;

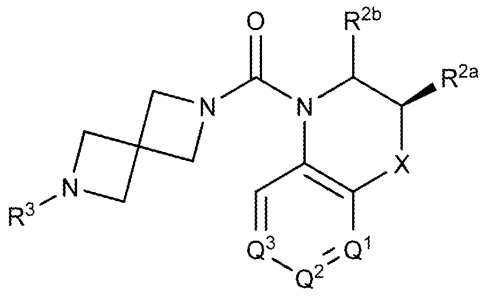
[1715] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1716] t는 0, 1, 또는 2이고;

[1717] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1718] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1719] 한 실시양태에서, 화학식 (XVIII-R)의 구조를 갖는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 또는 염이 제공된다:



(XVIII-R)

[1720]

[1721] 여기서

[1722] X는 $-(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nS(O)_t(CR^xR^y)_q-$, $-(CR^xR^y)_nN(R^x)(CR^xR^y)_q-$, 또는 $-(CR^xR^y)_n-$이고,

[1723] R^x는 각 경우에 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 할로, 또는 R^6이고;

[1724] R^y는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 할로이고;

[1725] Q^1은 N 또는 CR^{1a}이고, Q^2는 N 또는 CR^{1b}이고, Q^3은 N 또는 CR^{1c}이고, 여기서 적어도 1개의 Q^1, Q^2, 또는 Q^3은 N이 아니고;

[1726] R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 시아노, 또는 할로이고;

[1727] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 또는 저급 알콕시이고;

[1728] R^3은 $-(CHR^z)_m-Q-(R^4)_p$, $-S(=O)_2R^5$, 또는 $-C(=O)R^5$이고;

[1729] R^z는 H 또는 CH_3이고;

[1730] Q는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1731] R^4는 각 경우에 독립적으로 H, -OH, =O, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 할로, 또는 시아노이고;

[1732] R^5는 H, 시클로알킬, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 저급 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 또는 -O-헤테로시클릴이고;

[1733] R^6은 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

[1734] R^7은 H, 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬이고;

[1735] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1736] q는 0, 1, 또는 2이고;

[1737] t는 0, 1, 또는 2이고;

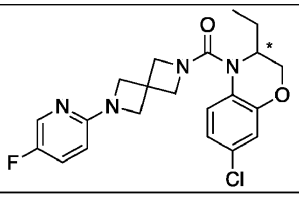
[1738] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1739] p는 0, 1, 또는 2이다.

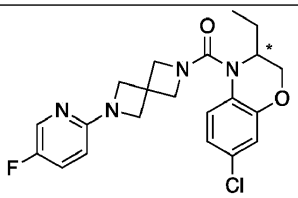
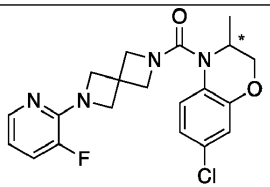
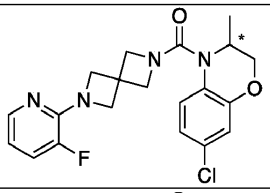
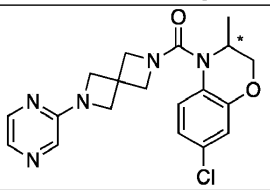
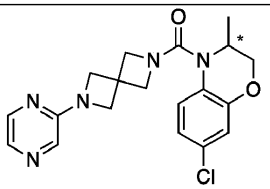
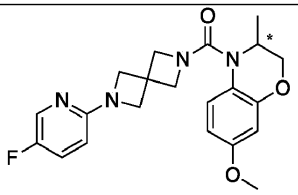
[1740] 적용가능하게는 화학식 (XVII-R), (XVII-S), (XVIII-R), 및 (XVIII-S)의 대표적인 화합물은 하기 표 2에 열거된 화합물, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 동위원소체, 염을 포함한다.

[1741] 표 2

[1742] 대표적인 입체이성질체

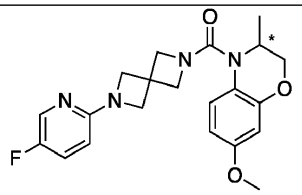
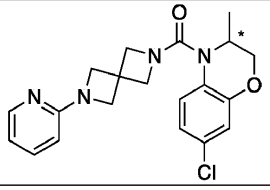
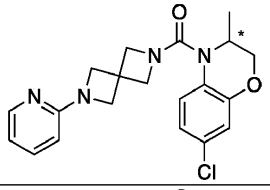
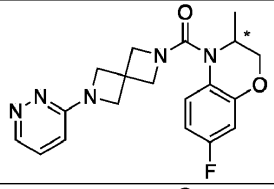
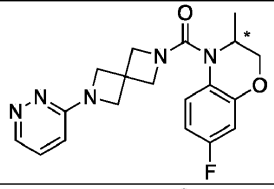
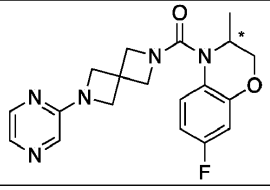
No.	구조	키랄 중심
1-55-A		이성질체 A

[1743]

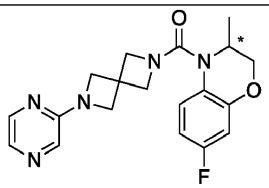
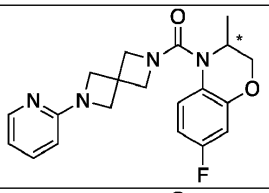
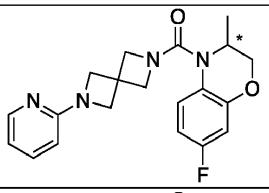
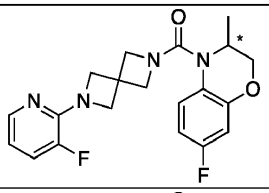
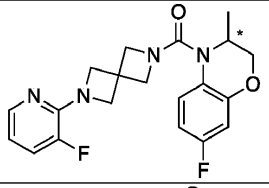
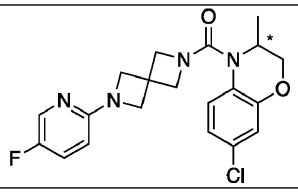
No.	구조	키랄 중심
1-55-B		이성질체 B
1-57-A		이성질체 A
1-57-B		이성질체 B
1-58-A		이성질체 A
1-58-B		이성질체 B
1-59-A		이성질체 A

[1744]

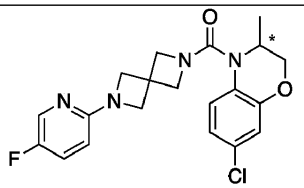
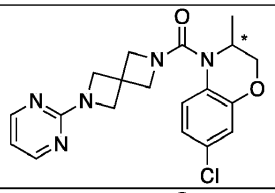
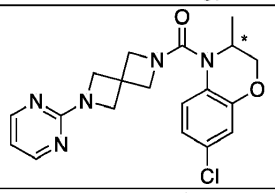
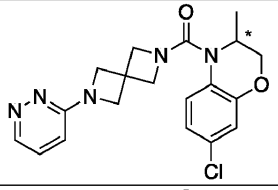
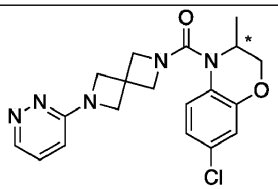
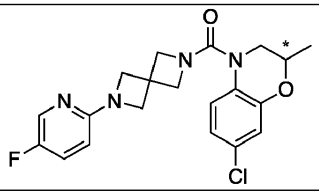
[1745]

No.	구조	키랄 중심
1-59-B		이성질체 B
1-60-A		이성질체 A
1-60-B		이성질체 B
1-62-A		이성질체 A
1-62-B		이성질체 B
1-65-A		이성질체 A

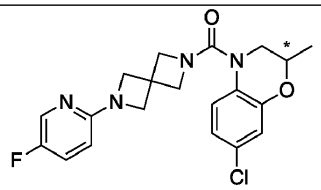
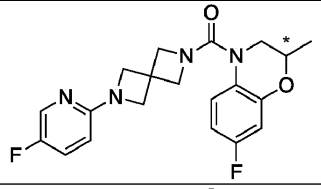
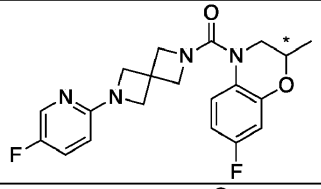
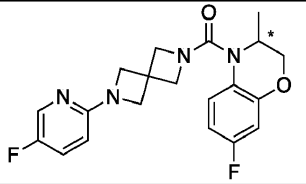
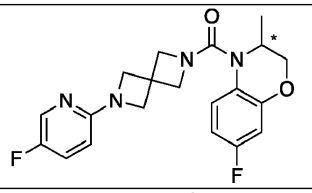
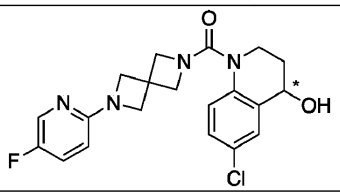
[1746]

No.	구조	키랄 중심
1-65-B		이성질체 B
1-66-A		이성질체 A
1-66-B		이성질체 B
1-67-A		이성질체 A
1-67-B		이성질체 B
1-73-A		이성질체 A

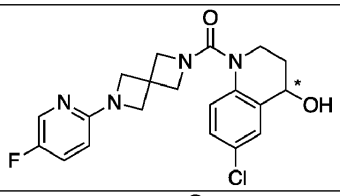
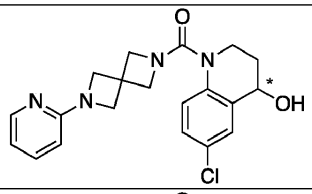
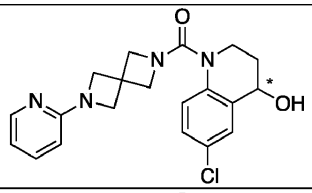
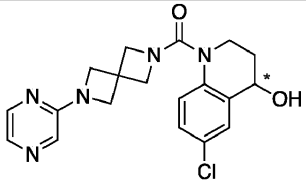
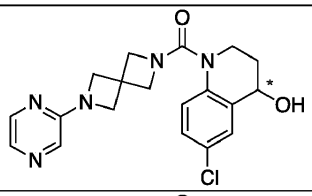
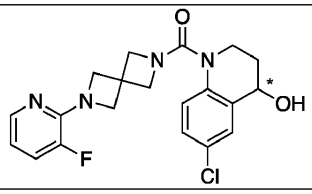
[1747]

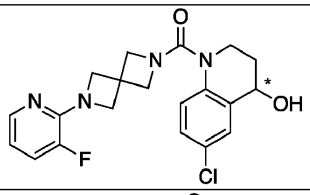
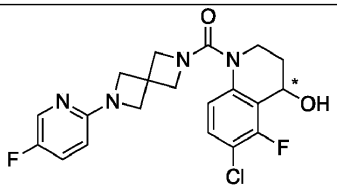
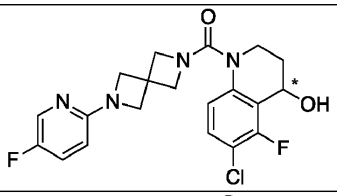
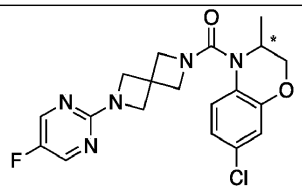
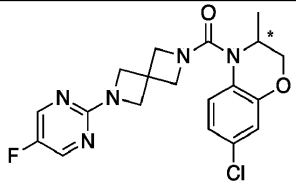
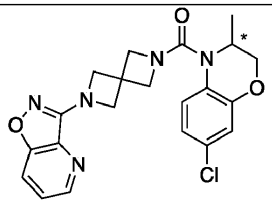
No.	구조	키랄 중심
1-73-B		이성질체 B
1-83-A		이성질체 A
1-83-B		이성질체 B
9-1-A		이성질체 A
9-1-B		이성질체 B
9-3-A		이성질체 A

[1748]

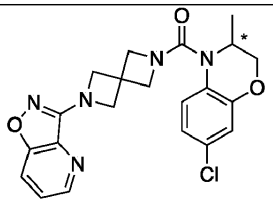
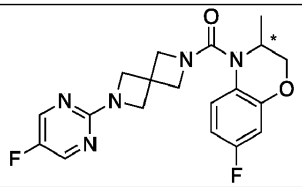
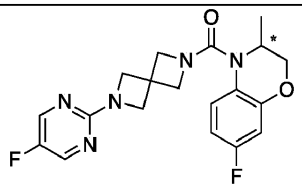
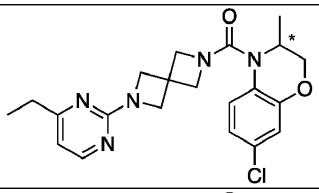
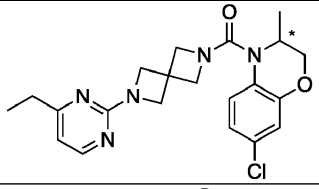
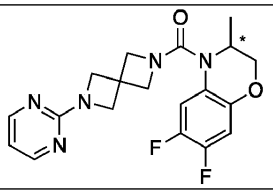
No.	구조	키랄 중심
9-3-B		이성질체 B
9-4-A		이성질체 A
9-4-B		이성질체 B
12-1-A		이성질체 A
12-1-B		이성질체 B
13-1-A		이성질체 A

[1749]

No.	구조	키랄 중심
13-1-B		이성질체 B
13-2-A		이성질체 A
13-2-B		이성질체 B
13-3-A		이성질체 A
13-3-B		이성질체 B
13-4-A		이성질체 A

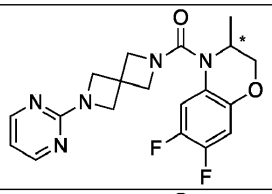
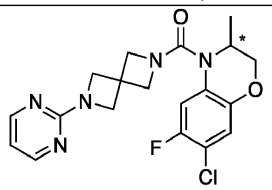
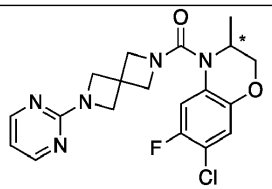
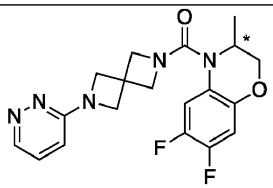
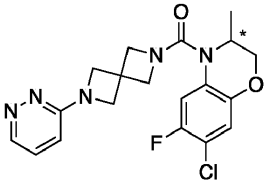
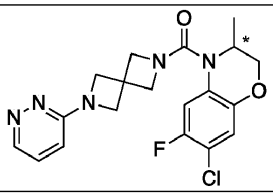
No.	구조	키랄 중심
13-4-B		이성질체 B
13-5-A		이성질체 A
13-5-B		이성질체 B
18-2-A		이성질체 A
18-2-B		이성질체 B
18-3-A		이성질체 A

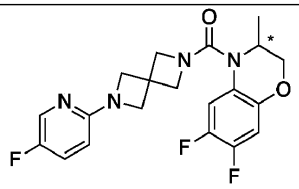
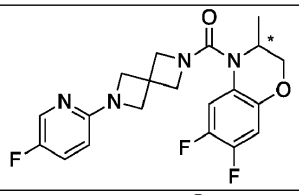
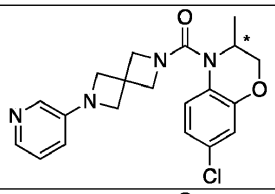
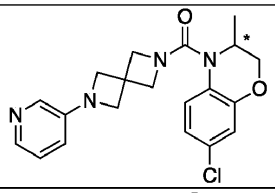
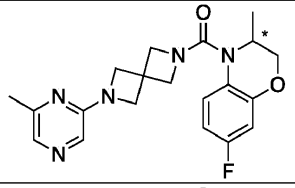
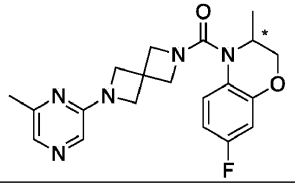
[1750]

No.	구조	키랄 중심
18-3-B		이성질체 B
18-4-A		이성질체 A
18-4-B		이성질체 B
18-5-A		이성질체 A
18-5-B		이성질체 B
19-1-A		이성질체 A

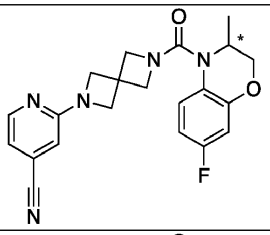
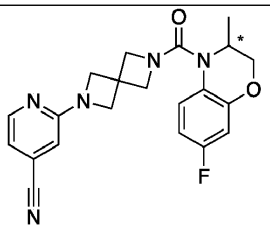
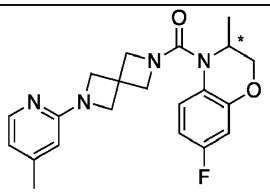
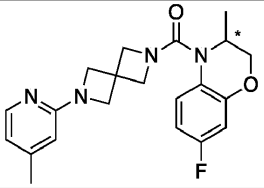
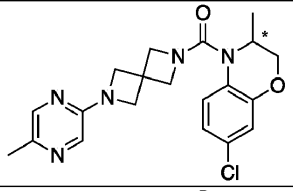
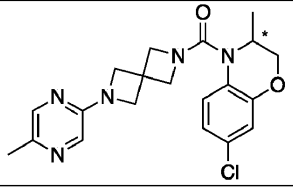
[1751]

[1752]

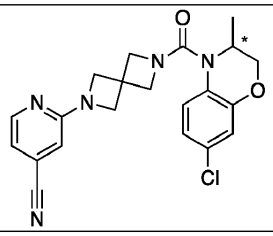
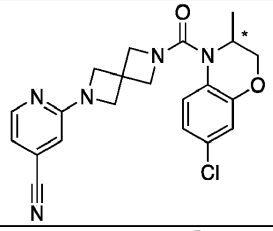
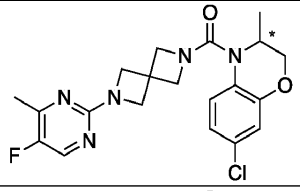
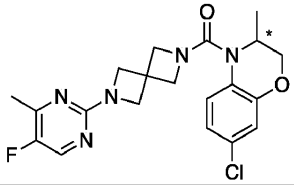
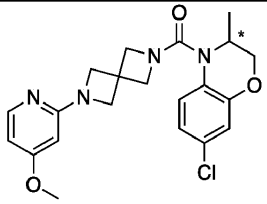
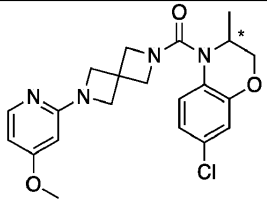
No.	구조	키랄 중심
19-1-B		이성질체 B
19-2-A		이성질체 A
19-2-B		이성질체 B
19-3-B		이성질체 B
19-4-A		이성질체 A
19-4-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
19-5-A		이성질체 A
19-5-B		이성질체 B
20-1-A		이성질체 A
20-1-B		이성질체 B
20-2-A		이성질체 A
20-2-B		이성질체 B

[1753]

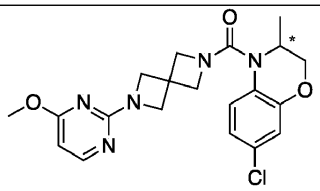
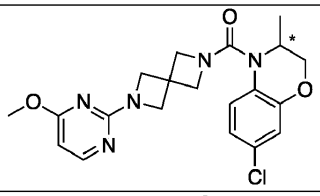
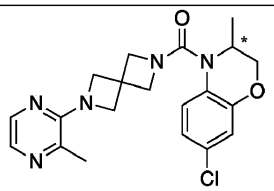
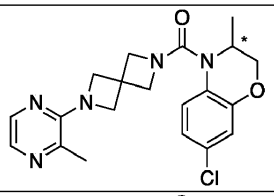
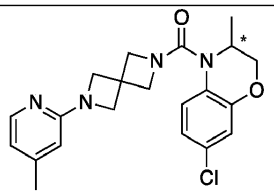
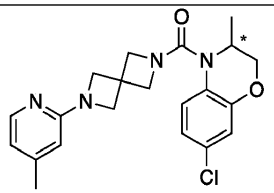
No.	구조	키랄 중심
20-3-A		이성질체 A
20-3-B		이성질체 B
20-4-A		이성질체 A
20-4-B		이성질체 B
20-5-A		이성질체 A
20-5-B		이성질체 B

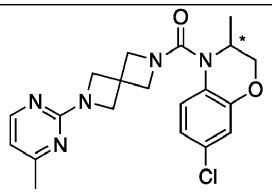
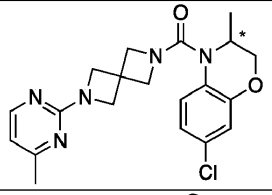
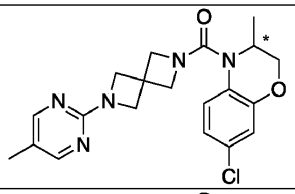
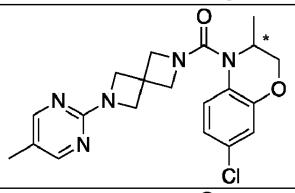
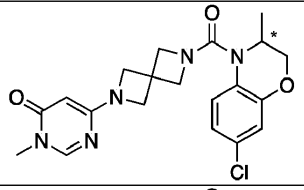
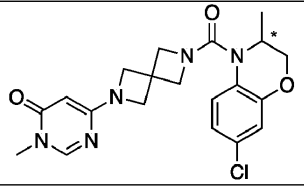
[1754]

No.	구조	키랄 중심
20-6-A		이성질체 A
20-6-B		이성질체 B
20-7-A		이성질체 A
20-7-B		이성질체 B
20-8-A		이성질체 A
20-8-B		이성질체 B

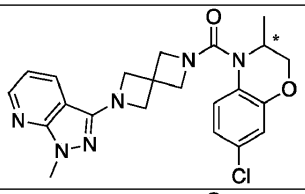
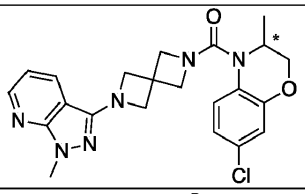
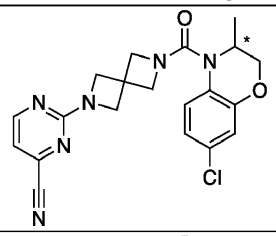
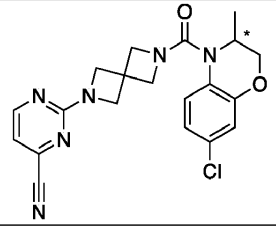
[1755]

[1756]

No.	구조	키랄 중심
20-9-A		이성질체 A
20-9-B		이성질체 B
20-10-A		이성질체 A
20-10-B		이성질체 B
20-11-A		이성질체 A
20-11-B		이성질체 B

No.	구조	키랄 중심
20-12-A		이성질체 A
20-12-B		이성질체 B
20-13-A		이성질체 A
20-13-B		이성질체 B
20-14-A		이성질체 A
20-14-B		이성질체 B

[1757]

No.	구조	키랄 중심
20-15-A		이성질체 A
20-15-B		이성질체 B
20-16-A		이성질체 A
20-16-B		이성질체 B

[1758]

[1759] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을, 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 예를 들어, 활성 화합물을 보통 담체와 혼합하거나, 담체로 희석하거나, 또는 앰플, 캡슐, 사쉐, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 동봉시킨다. 활성 화합물을 담체와 혼합하는 경우, 또는 담체가 희석제로 작용하는 경우에는, 이는 활성 화합물에 대해 비히클, 부형제 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 활성 화합물을 과립상 고체 담체 상에 흡착시키거나, 예를 들어 사쉐 내에 함유시킬 수 있다. 적합한 담체의 일부 예는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리히드록시에톡실화 피마자 오일, 땅콩 오일, 올리브 오일, 젤라틴, 락토스, 테라 알바, 수크로스, 덱스트린, 탄산마그네슘, 당, 시클로덱스트린, 아밀로스, 스테아르산마그네슘, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 또는 셀룰로스의 저급 알킬 에테르, 규산, 지방산, 지방산 아민, 지방산 모노글리세리드 및 디글리세리드, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 히드록시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈이다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 지속 방출 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와의 혼합으로 포함할 수 있다.

[1760] 제제는 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제와 혼합될 수 있다. 이러한 첨가제는 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제 및/또는 착색 물질 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 원하는 경우에 멸균될 수 있다.

[1761] 투여 경로는 본 발명의 활성 화합물을 적절한 또는 목적하는 작용 부위로 효과적으로 수송하는 임의의 경로일 수 있으며, 예컨대 경구, 비측, 폐, 협측, 피하, 피내, 경피 또는 비경구, 예를 들어, 직장, 데포, 피하, 정맥내, 요도내, 근육내, 비강내, 안과용 용액 또는 연고일 수 있고, 경구 경로가 바람직하다.

[1762] 비경구 투여의 경우에, 담체는 전형적으로 멸균수를 포함할 것이지만, 가용성을 보조하거나 또는 보존제로서 작용하는 다른 성분이 또한 포함될 수도 있다. 게다가, 주사가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이러한 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 이용될 수 있다.

[1763] 국소 투여의 경우에, 본 발명의 화합물은 연고 또는 크림과 같이 무자극의, 보습 베이스를 사용하여 제제화될 수 있다.

[1764] 경구 투여를 위해 고체 담체를 사용하는 경우, 제제를 타정하고, 경질 젤라틴 캡슐에 분말 또는 펠릿 형태로 넣을 수 있거나, 또는 제제는 트로키 또는 로젠지 형태일 수 있다. 액체 담체를 사용하는 경우, 제제는 시럽, 에멀젼, 연질 젤라틴 캡슐 또는 멸균 주사액, 예컨대 수성 또는 비-수성 액체 현탁액 또는 용액의 형태일 수 있다.

[1765] 주사가능한 투여 형태는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제조될 수 있는 수성 현탁액 또는 오일 현탁액을 일반적으로 포함한다. 주사가능한 형태는 용매 또는 희석제와 함께 제조된 용액 상 또는 현탁액 형태일 수 있다. 허용되는 용매 또는 비히클은 멸균수, 링거액 또는 등장성 수성 염수 용액을 포함한다. 대안적으로, 멸균 오일을 용매 또는 현탁화제로서 사용할 수 있다. 바람직하게는, 오일 또는 지방산은 천연 또는 합성 오일, 지방산, 모노-, 디- 또는 트리-글리세리드를 포함하여 비-휘발물이다.

[1766] 주사용 제제는 또한 상기 기재된 바와 같은 적절한 용액과의 재구성에 적합한 분말일 수 있다. 이들의 예는 동결 건조, 회전 건조 또는 분무 건조 분말, 무정형 분말, 과립, 침전물 또는 미립자를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 주사용 제제는 임의로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 개질제 및 이들의 조합을 함유할 수 있다. 화합물은 주사에 의한, 예컨대 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 단위 투여 형태는 앰플 또는 다중-용량 용기일 수 있다.

[1767] 본 발명의 제제는 관련 기술분야에서 익히 공지된 절차를 사용하여 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 설계될 수 있다. 따라서, 제제는 또한 제어 방출을 위해 또는 느린 방출을 위해 제제화될 수 있다.

[1768] 본 발명에 의해 고려되는 조성물은 예를 들어, 미셀 또는 리포솜, 또는 일부 다른 캡슐화된 형태를 포함할 수 있거나, 또는 연장 방출 형태로 투여되어 장기적 저장 및/또는 전달 효과를 제공할 수 있다. 따라서, 제제는 펠릿 또는 실린더로 압착될 수 있고, 데포 주사로서 근육내로 또는 피하로 이식될 수 있다. 이러한 이식편은 공지된 불활성 물질, 예컨대 실리콘 및 생분해성 중합체, 예를 들어, 폴리락티드-폴리글리콜리드를 사용할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다.

[1769] 비강 투여의 경우, 제제는 에어로졸 적용을 위해, 본 발명의 화합물을 액체 담체, 바람직하게는 수성 담체에 용해 또는 현탁시켜 함유할 수 있다. 담체는 첨가제, 예컨대 가용화제, 예를 들어 프로필렌 글리콜, 계면활성제, 흡수 증진제, 예컨대 레시틴 (포스파티딜콜린) 또는 시클로덱스트린, 또는 보존제, 예컨대 파라벤을 함유할 수 있다.

[1770] 비경구 적용의 경우, 폴리히드록실화 피마자 오일에 활성 화합물이 용해된 주사액 또는 현탁액, 바람직하게는 수용액이 특히 적합하다.

[1771] 투여 형태는 1일 1회, 또는 1일 1회 초과로, 예컨대 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 대안적으로, 투여 형태는 처방 의사에 의해 바람직하다고 밝혀진 경우에, 매일보다 더 적은 빈도로, 예컨대 격일 또는 매주 투여될 수 있다. 투여 요법은, 예를 들어, 치료하려는 적응증에 대해 필요하거나 또는 유용한 정도로의 용량 적정을 포함하며, 이에 따라 환자의 신체가 치료에 적응하도록 하고/거나 치료와 연관된 원치 않는 부작용을 최소화하거나 또는 회피하도록 한다. 다른 투여 형태는 지연 또는 제어-방출 형태를 포함한다. 적합한 투여 요법 및/또는 형태는, 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Physicians' Desk Reference]의 최신판에 기재된 것들을 포함한다.

[1772] 이상상태의 발병을 예방하는데 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물은 상태가 발생할 위험이 있는 대상체에게, 전형적으로 의사의 권고 및 감독 하에 상기 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 이상상태가 발생할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 이러한 이상상태의 가족력을 갖는 대상체, 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 이상상태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[1773] 만성 투여는 연장된 기간에 걸친, 예를 들어 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년 등에 걸친 화합물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 지칭하거나 또는 예를 들어 대상체의 나머지 인생 동안 무기한으로 계속될 수 있다. 특정 실시양태에서, 만성 투여는, 예를 들어 연장된 기간에 걸쳐 치료 범위 내에서 혈중 화합물의 일정한 수준을 제공하도록 의도된다.

[1774] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 제제화하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 화합물의 조성물을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 경구 투여에 적합하다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 조성물을 정제 또는 캡슐로 제제화하

는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 비경구 투여에 적합하다. 일부 이러한 실시양태에서, 방법은 조성물을 동결건조시켜 동결건조 제제를 형성하는 단계를 추가로 포함한다.

[1775] 또 다른 실시양태에서, V1a 수용체와, 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 수용체를 길항하는 방법이 제공된다.

[1776] 용어 "길항작용"은 수용체와 어떤 방식으로 상호작용하여, 이에 의해 그의 천연 리간드의 결합 부위에서 또는 결합 부위 이외의 위치에서 수용체에 결합함으로써 길항제로서 기능하는 분자를 포괄하기 위해 본원에 사용된다. "V1a 길항작용"이라는 어구는 V1a 수용체와 어떤 방식으로 상호작용하여, 이에 의해 그의 천연 리간드의 결합 부위에서 또는 결합 부위 이외의 위치에서 (즉, 알로스테릭 결합) V1a 수용체에 결합함으로써 길항제로서 기능하는 분자를 포괄하기 위해 본원에 사용된다.

[1777] 한 실시양태에서, V1a 수용체의 길항작용이 의학적으로 지시되는 대상체에서의 이상상태의 치료 방법이 제공된다. 이러한 방법은 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[1778] 본원에 사용된 "대상체"는 포유동물 및 비-포유동물 둘 다를 의미한다. 포유동물은 예를 들어: 인간; 비-인간 영장류 (예를 들어, 유인원 및 원숭이); 소; 말; 양 및 염소를 포함한다. 비-포유동물은, 예를 들어, 어류 및 조류를 포함한다.

[1779] 본원의 의미 내에서 "치료하는" 또는 "치료"는 특정 상황에서 이상상태와 연관된 증상의 완화, 또는 그러한 증상의 추가 진행 또는 악화의 억제, 또는 이상상태의 방지 또는 예방을 지칭한다.

[1780] 표현 "유효량"은, V1a 수용체의 길항작용이 의학적으로 지시되는 이상상태를 앓는 대상체를 치료하기 위한 화합물의 용도를 기재하는데 사용된 경우에, 대상체를 위한 유익한 치료 효과를 유도하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[1781] 어구 "이상상태"는, 치료상 유익한 효과가 V1a 수용체의 길항작용에 의해 달성될 수 있도록, V1a 수용체가 그에서 역할을 하는 임의의 및 모든 질환, 장애, 증후군 및/또는 증상을 광범위하게 포괄하는 것으로 의도된다.

[1782] 특정 실시양태에서, 본 발명은 V1a 수용체를 길항하는데 적합한 양의 화합물과 상기 수용체를 접촉시킴으로써, 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염에 의해 상기 수용체를 길항하는 방법이 제공된다. 이러한 접촉은 시험관내에서, 예를 들어 규제 승인을 위한 제출과 관련된 실험을 진행하는 화합물의 V1a 억제 활성을 결정하기 위한 검정을 수행할 때 이루어질 수 있다.

[1783] 특정 실시양태에서, V1a 수용체를 길항하는 방법은 또한 생체내, 즉, 대상체의 생체 내에서 수행할 수 있다. 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염은 상기 기재된 경로 중 하나를 통해 (예를 들어, 경구로) 살아있는 유기체에 공급될 수 있거나, 또는 신체 조직 내에 국부로 제공될 수 있다. 본 발명의 화합물의 존재 하에, 수용체의 억제가 일어나고, 그의 효과가 연구될 수 있다.

[1784] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 화합물은 영상화제이며, 여기서 화합물은 F, O, N 및 C의 동위원소체와 같은 동위원소체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 동위원소체는 플루오린 동위원소체이다. 화합물은 V1a 수용체의 길항작용이 의학적으로 지시되는 대상체에서 치료 목적을 위해, 또는 이상상태 (바소프레신-의존성 상태)의 진행을 진단하거나 평가하는데 이용될 수 있다.

[1785] 일부 실시양태에서, 영상화제의 투여를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 영상화제를 투여하고, 대상체에서 영상화제에 포함된 화합물을 검출하는 것을 포함하는 영상화 및/또는 진단 방법이 제공된다. 일부 측면에서, 대상체의 화합물의 양이 정량화된다. 추가 측면에서, 대상체의 바소프레신-의존성 상태는 대상체에서 화합물의 검출을 통해 검출된다. 특정 실시양태에서, 영상화는 방사선진단 방법에 의해 실시된다. 방사선 진단 방법은 화합물에 의해 방사선을 검출할 수 있는 임의의 기기에 의해 수행될 수 있다. 예시적인 방사선 진단 방법은 양전자 방출 단층촬영 (PET), PET-시간-활성 곡선 (TAC) 또는 PET-자기 공명 영상화 (MRI)를 포함한다. 특정한 측면에서, 방사선 진단 방법은 PET이다. 한 실시양태에서, V1a 수용체를 길항하는 것이 의학적으

로 지시되는 이상상태를 갖는 대상체에게 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염을 단독으로 또는 또 다른 약리학적 활성제 또는 제2 의약과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

[1786] 상기 언급된 바와 같이, V1a 수용체 길항제는 V1a 수용체의 길항작용으로부터 이익을 얻는 이상상태의 치료를 위한 유의한 가능성을 제공한다. 문헌 [Szczepanska-Sadowaska et al., Current Drug Metabolism 18:306-345, 2017]에 의한 종설 논문에 요약된 바와 같이 (그의 전문은 본원에 참조로 포함됨), 바소프레신은 수많은 기관 및/또는 조직에서 광범위한 조절 기능과 연관되고, 하기에서 또는 하기와 관련된다: (1) 심혈관계, (2) 신장 효과, (3) 일주기 리듬, (4) 음식물 섭취 및 대사 및 내분비 조절, (5) 자궁, (6) 내독소혈증 및 (7) 스트레스, 우울증 및 정신 장애. AVP는 또한 여러 기능, 예컨대, 간, 췌장 및 혈소판-응집 효과 및 중추 및 말초 신경계에 대한 효과의 조절에 관여한다. AVP 수용체의 효과는 이들이 위치하는 곳에 따라 달라진다.

[1787] 심혈관계에서, 바소프레신은 하기와 연관된다: (a) 말초 효과 (예를 들어, 이는 강력한 혈관수축제로서 작용하고, 심장 근육 분화, 성장 및 수축성의 조절에서 역할을 함); (b) 중심 심혈관 제어 (예를 들어, 혈압의 과도한 상승을 완충시키고 감소시킴); (c) 심혈관 반사작용의 조절 (예를 들어, 압력수용체 반사의 조절에서); (d) 다른 인자 (예를 들어, 혈압를 조절하는 인자 예컨대 Ang II)와의 상호작용; (e) 출혈에 대한 적응; 및 (f) 심혈관 질환 (예를 들어, 고혈압 및 심부전, 두개내 출혈 및 졸중).

[1788] 신장 효과에 관련하여, 바소프레신은 항이뇨제 작용을 갖고, 소변 배출의 조절에서 안지오텐신 II (AngII)과 상호작용한다. 또한, 바소프레신은 삼투성 갈증 역치의 감소에 의해 나타내지는 구갈성 작용을 행한다.

[1789] 일주기 리듬과 관련하여, 시상하부의 시교차상 핵 (SCN)의 바소프레신 뉴런은 특징적 일주기 리듬성을 나타내고, 연구는 뇌척수액 (CSF) 중 바소프레신 농도의 특징적 일주기 리듬성을 나타냈다. SCN 바소프레신 뉴런은 자율적 박동조율자의 군에 속하고, 일주기 리듬의 조절에서 역할을 하는 것을 시사하며, 연구는 바소프레신 방출의 일주기 리듬성이 다른 기능, 예컨대 코르티코스테론 방출, 운동 활성 및 체온의 주행 리듬성에서의 영향을 미친다는 것을 나타냈다.

[1790] 음식물 섭취 및 대사 및 내분비 조절과 관련하여, 바소프레신은 음식물 섭취 및 글루코스 항상성의 조절과 연관되었고, 고지방 식이를 소비하는 V1a 수용체 녹아웃 마우스를 사용한 동물 연구는 V1a 수용체에 작용하는 바소프레신이 글루코스 내성을 향상시키고, 비만의 발병으로부터 보호하는 것을 나타낸다. 또한, 연구는 바소프레신이 췌장 세포로부터의 글루카곤 및 인슐린 방출의 조절에서 역할을 하는 것을 나타냈다. 부신에서, 바소프레신은 V1a 수용체의 자극을 통해 부신 피질의 비대 및 증식증을 유발하고, 알도스테론 및 글루코코르티코이드의 분비를 자극한다. 또한, 바소프레신에 의한 V1a 수용체의 자극은 황체형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRL)의 방출에 영향을 미치고, 배란 전 LH 급증을 개시하는데 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[1791] 또한, 자궁에서 V1a 수용체의 존재가 보고되었고, 여기서 이러한 수용체의 밀도는 자궁내막 내의 자궁근층에서 높으며, 이들은 옥시토신 (OT) 수용체와 반응한다.

[1792] 내독소혈증은 시상하부 핵에서 바소프레신 유전자의 증가된 발현과 연관되고, 혈액에서 바소프레신의 상승된 농도와 관련된다. 바소프레신은 내독소혈증 동안 신장 수질성 혈류의 감소를 비롯하여 심혈관계에 대한 다양한 영향을 미치고, 대동맥 수축성은 감소된다. 바소프레신이 면역학적 과정의 조절에서 역할을 하고, 간의 재생에서 역할을 할 수 있다는 증거가 존재한다.

[1793] 스트레스, 우울증 및 정신 장애에 관해서, 행동의 조절에서의 바소프레신의 역할이 수십년 동안 연구되었고, 초기 연구는 래트에서 조건 회피 반응을 용이하게 하는 것을 나타냈다. 실험적 연구는 바소프레신이 학습 및 신규 기억 획득 뿐만 아니라 감정적 및 사회적 행동에 대한 장기간-지속성을 갖고, 임상 관찰은 우울증 및 다른 정신 장애가 바소프레신 분비의 중요한 변화와 연관되는 것을 나타냈다. 또한, 신경원성 스트레스는 혈액 및 CSF 내에서 바소프레신 방출을 자극하는 것을 나타냈다. 강한 연관성이 만성 스트레스, 바소프레신 시스템 및 우울증의 부적절한 활성화 사이에 보여졌다. 인간에서의 연구는 주요 우울증을 앓는 환자가 상승된 혈장 바소프레신 수준을 나타내고, 단극성 우울증을 앓는 환자에서 말초 혈장 바소프레신과 고코르티솔혈증 사이에 중요한 양성 상관관계가 있음을 나타냈다. 바소프레신이 불안유발 작용제이고 V1a 수용체 길항제의 래트의 실방핵 (PVN) 내로의 직접 투여는 불안 및 우울증 행동을 감소시키는 증거가 또한 존재한다. 또한, 공격은 CSF 내로의 바소프레신의 상승된 방출과 연관되었다. 바소프레신은 통증의 조절에서 역할을 하고 그의 항침해수용성 작용은 수많은 연구에 나타난 바 있다. 또한, 바소프레신의 부적절한 분비는 정신분열증에서 발생하는 정신신체 스트레스의 장애 프로세싱에서 제안된 바 있다.

[1794] 다양한 상태 하에 신체 항상성을 유지하기 위한 그의 광범위하고 중추적 역할 때문에 바소프레신 및 V1a를 포함한 그의 수용체는 진단 및 치료 용도를 위한 중요한 표적으로 인식되었다. 이 때문에, 바소프레신 길항제는 임상 시험에서 울혈 증상 및 부종을 완화시키고 혈장 나트륨 이온 농도를 증가시키는 효능을 나타냈다. 또한, 본 발명의 화합물은 하기를 포함하여, 광범위한 스펙트럼의 이상상태에서 유용성을 갖는다: 심부전, 간 경변증, 정신 장애 (예를 들어, 주요 우울 장애 또는 범불안 장애), 뇌 손상, 일주기 리듬 장애 (예를 들어, 교대 근무 또는 시차와 연관되어 매일 수면자리 이동, 비정상적 밤 수면 패턴 및/또는 낮 동안의 각성 유지의 곤란함을 일으킴), 골 성장, 당뇨병, 난소 기능, 패혈성 쇼크 (예를 들어, 혈류역학 파라미터를 유지하고 기관 손상을 예방함) 및 암 및 전이 (예를 들어, 지혈을 향상시키고 종양 세포의 확산을 지연시킴으로써 암종 세포의 증식 및 전이의 확대 감소시킴).

[1795] 본 발명의 화합물은 V1a 수용체의 효과를 선택적으로 차단하고, 경구로 생체이용가능/효과적이고, 중추 신경계 (CNS)-침투 효과를 입증한다. 이들 화합물은 (말초적으로 및/또는 중추적으로 작용하는 경우에) 바소프레신-의존성 상태의 치료에 또는 바소프레신의 부적절한 분비와 관련된 상태, 특히 만성 스트레스에 대한 반응에 및 정동 장애에서 이상조절된 회로에 유용하다. 이들 화합물은 스트레스, 공포, 공격, 우울증 및 불안의 측정치를 감소시킨다.

[1796] 한 실시양태에서, 바소프레신-의존성 상태 또는 바소프레신의 부적절한 분비와 관련된 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 바소프레신-의존성 상태 또는 바소프레신의 부적절한 분비와 관련된 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[1797] 한 실시양태에서, 기질적, 스트레스-유발성 또는 의인성이든 바소프레신-의존성 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[1798] 본원에 사용된 "바소프레신-의존성 상태"는 특히 만성 스트레스에 대한 반응에서 및 정동 장애, 예컨대 스트레스-관련 정동 장애를 포함하여 스트레스, 기분의 장애 및 행동 장애에서 이상조절된 회로에서, 바소프레신의 부적절한 분비와 관련된 상태로 정의된다. 바소프레신-의존성 상태는 상태 예컨대 심혈관 상태, 예를 들어 고혈압, 폐고혈압, 심기능부전, 심근경색 또는 관상동맥 혈관연축, 특히 흡연자에서, 레이노 증후군, 불안정형 협심증 및 PTCA (경피 경관 관상 동맥성형술), 심장 허혈, 지혈 장애 또는 혈전증; 중추 신경계, 예컨대 편두통, 뇌혈관연축, 뇌출혈, 외상 및 뇌 부종, 우울증, 불안, 스트레스, 감정 장애, 강박 장애, 공황 발작, 정신병 상태, 공격, 기억 또는 수면 장애 또는 인지 장애의 상태, 예를 들어 손상된 사회적 인지 (예를 들어, 정신분열증, 자폐증 스펙트럼 장애)와 연관된 장애; 신장계의 상태, 예컨대 신장 혈관연축, 신장 피질의 괴사, 신원성 요붕증 또는 당뇨병성 신병증; 또는 위계의 상태, 예컨대 위 혈관연축, 간 경변증, 궤양 또는 구토의 병리상태, 예를 들어 화학요법으로 인한 오심을 포함한 오심 또는 여행 멀미; 일주기 리듬 관련 장애 예컨대 위상 변위 수면 장애, 시차, 수면 장애 및 다른 수명학 장애를 포함한다. 바소프레신-의존성 상태의 추가의 예는 신경정신 장애, 신경변성 질환의 신경정신 증상, PTSD, 부적절한 공격, 불안, 우울 장애, 주요 우울증, 강박 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신분열증과 공격성 행동 및 다른 정동 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1799] 한 실시양태에서, 자폐증 스펙트럼 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 자폐증 스펙트럼 장애의 치료 방법이 제공된다.

[1800] 또한 본원에 자폐 스펙트럼 장애로 연급된 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD)는 뇌의 사회적 및 의사소통 기술의 정상 발달에 영향을 미치는 복합적 발달 장애를 기술하는 포괄적 용어이다. ASD의 코어 증상은 손상된 사회적 상호작용 예컨대 사회적 상호작용 곤란함, 손상된 언어적 및 비언어적 소통을 포함한 의사소통 문제, 감각으로부터 정보를 프로세싱하는 문제, 행동의 제한되고 반복적 패턴에 관여된 경향을 포함한다. 한 실시양태에서, 자폐증 스펙트럼 장애의 코어 증상은 손상된 사회적 상호작용 및 의사소통 문제이다. 한 실시양태에서, 자폐증 스펙트럼 장애의 코어 증상은 손상된 사회적 상호작용이다. 한 실시양태에서, 자폐증 스펙트럼 장애의 코어 증상은 손상된 의사소통 문제이다. 한 실시양태에서, 자폐증 스펙트럼 장애의 코어 증상은 행동의 제한되고 반복적인 패턴에 관여하는 경향이다.

[1801] 한 실시양태에서, 불안 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를

포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 불안 장애의 치료 방법이 제공된다.

[1802] 불안 장애는 비정상적 및 병리학적 공포 및 불안의 여러 다양한 형태를 포괄하는 포괄적 용어이다. 통용되는 정신과 진단 기준은 범불안 장애, 공황 장애, 스트레스-관련 장애, 강박 장애, 공포증, 사회 불안 장애, 분리 불안 장애 및 외상후 스트레스 장애 (PTSD)를 포함한, 매우 다양한 불안 장애를 인식한다. 한 실시양태에서, 불안 장애는 사회 불안 장애이다. 한 실시양태에서, 불안 장애는 공포증이다. 한 실시양태에서, 불안 장애는 스트레스-관련 장애이다. 한 실시양태에서, 불안 관련 장애는 PTSD이다.

[1803] 범불안 장애는 어느 하나의 대상 또는 상황에 집중하지 못하는 장기-지속성 불안을 특징으로 하는 흔한 만성 장애이다. 범불안을 앓고 있는 사람은 불특정의 지속적인 공포 및 걱정을 경험하며, 일상의 일에 관해 과도하게 염려하게 된다. 범불안 장애는 노인에게 이환되는 가장 흔한 불안 장애이다.

[1804] 공황 장애에서, 사람은 종종 진전, 동요, 혼동, 어지럼증, 오심, 호흡 곤란에 의해 나타나는 강한 두려움 및 염려의 짧은 발작으로 고생한다. 갑자기 발생하고 10분 미만 내에 절정에 이르는 공포 또는 불쾌감으로서 APA에 의해 정의되는 이들 공황 발작은 수시간 동안 지속될 수 있고, 스트레스, 공포 또는 심지어 운동에 의해 촉발될 수 있으며; 구체적 원인이 항상 분명하지는 않다. 재발성의 예측되지 않은 공황 발작 이외에도, 공황 장애의 진단은 또한 상기 공격이 만성 결과를 갖는 것을 요구한다: 공격의 잠재적 연관성에 대한 걱정, 미래 공격의 지속적 공포, 또는 공격과 관련된 행동의 유의한 변화. 따라서, 공황 장애를 앓고 있는 사람은 특정한 공황 삽화를 훨씬 벗어난 증상을 경험한다. 종종, 심박동의 정상적인 변화도 공황 환자에 의해 인지되면, 환자가 자신의 심장에 문제가 있다고 생각하게 하거나 또는 또 다른 공황 발작을 가질 것이라고 생각하게 한다. 일부 경우에, 신체 기능에 대한 의식의 고조 (과다각성)가 공황 발작 동안 발생하며, 여기서 임의의 지각되는 생리학적 변화는 가능한 생명 위협 질병 (즉, 극단적인 심기증)으로서 해석된다.

[1805] 강박 장애는 주로 반복적 강박사고 (고통적, 지속적 및 침투적 사고 또는 이미지) 및 강박행위 (특정 행동 또는 의식을 수행하려는 욕구)를 특징으로 하는 불안 장애의 유형이다. OCD 사고 패턴은, 실제로는 존재하지 않는 인과 관계에서의 신념을 수반한다는 점에서, 미신에 비유될 수 있다. 종종, 과정은 전적으로 비논리적이며; 예를 들어, 임박한 피해에 대한 강박사고를 완화시키기 위해 특정 패턴으로 걷는 강박행위가 사용될 수 있다. 또한 다수의 경우에, 강박행위는 전적으로 설명불가능하며, 단순하게는 신경과민에 의해 촉발되는 의식을 완성시키려는 욕구이다. 소수의 경우에, OCD 환자는 어떠한 명백한 강박행위 없이 강박사고만을 경험할 수도 있으며; 훨씬 더 적은 수의 환자는 단지 강박행위만을 경험한다.

[1806] 불안 장애의 가장 큰 단일 카테고리는 특정한 자극 또는 상황에 의해 공포 및 불안이 촉발되는 모든 경우를 포함한 공포증 카테고리이다. 환자는 전형적으로 사회 공포증, 특정 공포증, 광장공포증, 동물 공포증 내지는 장소, 체액에 이르는 어느 것이든 될 수 있는 그의 공포의 대상을 대면하는 것으로부터의 괴로운 결과를 예상한다.

[1807] 외상후 스트레스 장애 또는 PTSD는 외상 경험으로부터 발생하는 불안 장애이다. 외상후 스트레스는 극단적인 상황, 예컨대 싸움, 강간, 인질극 상황, 또는 심지어 중대 사고로부터 유발될 수 있다. 이는 또한 중증 스트레스원에 대한 장기간 (만성) 노출로부터 발생할 수 있으며, 예를 들어 개별 전투는 견뎌내지만 연속적인 싸움에 대응할 수 없는 군인이 그러하다. 흔한 증상은 플래쉬백, 회피성 행동 및 우울증을 포함한다.

[1808] 한 실시양태에서, 우울 장애, 우울증 또는 우울병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 우울 장애, 우울증 또는 우울병의 치료 방법이 제공된다. 이러한 장애의 예는 주요 우울증, MDD, 약물-저항성 우울증, 기분저하증 및 양극성 장애를 포함한다.

[1809] 한 실시양태에서, 기분 장애 또는 정동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 기분 장애 또는 정동 장애의 치료 방법이 제공된다.

[1810] 기분 장애 또는 정동 장애의 예는 주요 우울 장애 (MDD); 양극성 장애; 무쾌감증; 기분저하증; 주요 우울증, 정신병적 주요 우울증 (PMD) 또는 정신병적 우울증; 산후 우울증; 계절성 정동 장애 (SAD)를 포함하고; 긴장성 우울증은 운동 행동의 장애 및 다른 증상을 수반하는 주요 우울증의 드문 중증 형태이다.

[1811] 용어 "무쾌감증" 및 "무쾌감 증상"은 상호교환가능하게 사용되며, 통상적으로 즐거워 보이는 활동, 예를 들어 운동, 취미, 음악, 성 생활 또는 사회적 상호작용으로부터 기쁨을 경험할 수 없는 것으로서 정의된다. 용어 "무쾌감증" 및 "무쾌감 증상"은, DSM-5에서 대부분의 또는 모든 활동에서의 기쁨의 상실, 즐거운 자극에 대한 무반응성, 슬픔 또는 상실보다 더 두드러진 우울한 기분의 기질, 아침 시간의 증상의 악화, 이른 아침 기상, 정신운동 지연, 과도한 체중 감소 또는 과도한 죄책감을 특징으로 하는 멜랑콜리성 우울증으로서 정의된 "멜랑콜리성 양상을 갖는 우울 장애"의 기준과 밀접하게 관련있다. 용어 "멜랑콜리성 양상을 갖는 우울 장애의 치료"는 우울 장애 및 그와 연관된 멜랑콜리성 양상 둘 다의 치료를 포함한다. 한 실시양태에서, 기분 장애는 무쾌감증이다. 한 실시양태에서, 기분 장애는 주요 우울증이다. 한 실시양태에서, 기분 장애는 계절성 정동 장애(SAD)이다.

[1812] 한 실시양태에서, 정동 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 정동 장애의 치료 방법이 제공된다. 정동 장애 예컨대 스트레스, 기분의 장애 및 행동 장애는 스트레스-관련 정동 장애, 강박 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 인격 장애, ADHD, 공황 발작 등을 포함한다. 본원에 사용된 "자폐 스펙트럼 장애" 및 "자폐증 스펙트럼 장애"는 상호교환가능하게 사용되고, 자폐증, 단일유전자 기원 자폐증 예컨대 시냅스병증, 예를 들어, 레트 증후군, 유약 X 증후군, 안젤만 증후근 등을 지칭한다.

[1813] 한 실시양태에서, 분노, 공격 또는 공격성 장애, 분노 조절 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 분노, 공격 또는 공격성 장애, 분노 조절 장애의 치료 방법이 제공된다. 분노, 공격 또는 공격성 장애 또는 충동 조절 장애의 예는 부적절한 공격성, 공격적 행동, 사회적 고립과 관련된 공격성을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 치료는 ADHD, 자폐증, 양극성 장애, 감정 장애, 기억 및/또는 인지의 장애 및 인지 장애 (예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병 등)와 같은 질병 및 중독 장애/물질 오용과 함께 일어나는 인간사이의 폭력에 대한 것이다.

[1814] 한 실시양태에서, 간헐성 폭발 장애 (때때로 IED로 약칭함)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 간헐성 폭발 장애의 치료 방법이 제공된다. 간헐성 폭발 장애는 종종 가까이 있는 상황에 어울리지 않는 격노의 지점까지의 분노 및 폭력의 폭발적 급증 (예를 들어, 비교적 중요하지 않은 사건에 의해 촉발되는 충동적인 비명)을 특징으로 하는 행동 장애이다. 충동적 공격은 사전에 계획되지 않고, 임의의 실제적이거나 인지된 도발에 어울리지 않는 반응에 의해 정의된다. 일부 개체는 급증 전에 정서적인 변화 (예를 들어, 긴장, 기분 변화, 에너지 변화 등)를 보고한 바 있다. 장애는 현재 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) under the "Disruptive, Impulse-Control, and Conduct Disorders" category]에 분류된다. 장애 자체는 용이하게 특성화되지 않고, 종종 다른 기분 장애, 특히 양극성 장애와의 동반이환율을 나타낸다. IED로 진단된 개체는 1/3의 샘플에 의해 보고된 다양한 육체적 증상 (발한, 말더듬, 흉부 압박, 움찔수축, 심계항진)와 함께, 그의 잠시 동안의 급증 (1시간 미만 지속)을 보고한다. 공격성 활동은 안도의 느낌 및 일부 경우에는 기쁨을 동반하나, 이후 회한이 종종 뒤따르는 것으로 빈번하게 보고된다.

[1815] 다른 실시양태에서, 정신분열증 스펙트럼 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증 스펙트럼 장애의 치료 방법이 제공된다. 정신분열증 스펙트럼 장애의 예는 정신분열증, 분열정동 장애, 정신병 상태 및 기억 장애를 포함한다.

[1816] 다른 실시양태에서, 일주기 리듬 관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I) 내지 (XVI-k)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물을, 대상체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 빈도로 및 그러한 지속기간 동안 투여하는 것을 포함하는, 일주기 리듬 관련 장애의 치료 방법이 제공된다. 일주기 리듬 수면 장애는 내부 수면-각성 리듬 (생체 시계) 및 외부 명암 주기 사이의 비동기화 또는 오정렬에 의해 유발된다. 일주기 리듬 장애 (때때로 또한 위상 변위 장애로 지칭됨)는 시차, 교대 근무 또는 변경된 수면 위상 유형과 연관된 수

면 장애를 포함하며, 이는 매일 수면자리 이동, 비정상적 밤 수면 패턴 및/또는 낮 동안의 각성 유지의 곤란함을 가져온다. 원인은 내부 (예를 들어, 지연성 또는 전진성 수면 위상 증후군 또는 비-24시간 수면-각성 증후군) 또는 외부 (예를 들어, 시차, 교대 근무)일 수 있다. 원인이 외부인 경우에, 온도 및 호르몬 분비를 포함한 다른 일주기 신체 리듬은 명암 주기 (외부 비동기화) 및 서로 (내부 비동기화)과 함께 동기화될 수 있고; 불면증 및 과도 수면 뿐만 아니라, 이들 변경은 오심, 권태감, 과민성 및 우울증을 유발할 수 있다. 심혈관 및 대사 장애의 위험은 또한 증가될 수 있다. 본 발명의 화합물은 일주기 리듬 관련 장애, 예컨대 우울증, 시차, 교대 근무 증후군, 수면 장애, 녹내장, 생식, 암, 월경전 증후군, 면역 장애, 염증성 관절 질환 및 신경내분비 장애, 비-24시간 장애를 치료하는데 유용하다.

[1817] 본 발명에 따른 화합물은 또한 신경정신 장애 예컨대 신경성 식욕부진, 폭식증, 기분 장애, 우울증, 불안, 수면 장애, 중독 장애, 공황 발작, 공포증, 강박사고, 통증-인식 장애 (섬유근육통), 물질에 대한 의존성, 출혈성 스트레스, 근육 연축 및 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 중독 장애는 물질 남용 또는 중독과 관련된 장애 및 강박 행동을 포함한다.

[1818] 본 발명에 따른 화합물은 또한 만성 스트레스 상태 예컨대 면역억제, 생식 장애 및 시상하부뇌하수체부신축의 기능장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[1819] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 장애 예컨대 원발성 또는 속발성 월경곤란증, 조기 분만 또는 자궁내막증, 남성 또는 여성 성 기능장애, 고혈압, 만성 심부전, 바소프레신의 부적절한 분비, 간 경변증 및 신증후군의 치료에 사용될 수 있다.

[1820] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 스트레스, 예컨대 피로 및 그의 증후군, ACTH-의존성 장애, 심장 장애, 통증, 위 배출시, 배설물 배출시 (결장염, 과민성 장 증후군 또는 크론병) 또는 산 분비시의 조정, 고혈당증, 면역억제, 염증 과정 (류마티스 관절염 및 골관절염), 다발성 감염, 패혈성 쇼크, 암, 천식, 건선 및 알레르기로부터 유래하는 임의의 병리상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[1821] 본 발명에 따른 화합물은 또한 정신자극제로서 사용되어, 환경에 대한 의식/각성도 및/또는 정서적 반응을 증가시키고, 적응을 용이하게 할 수 있다.

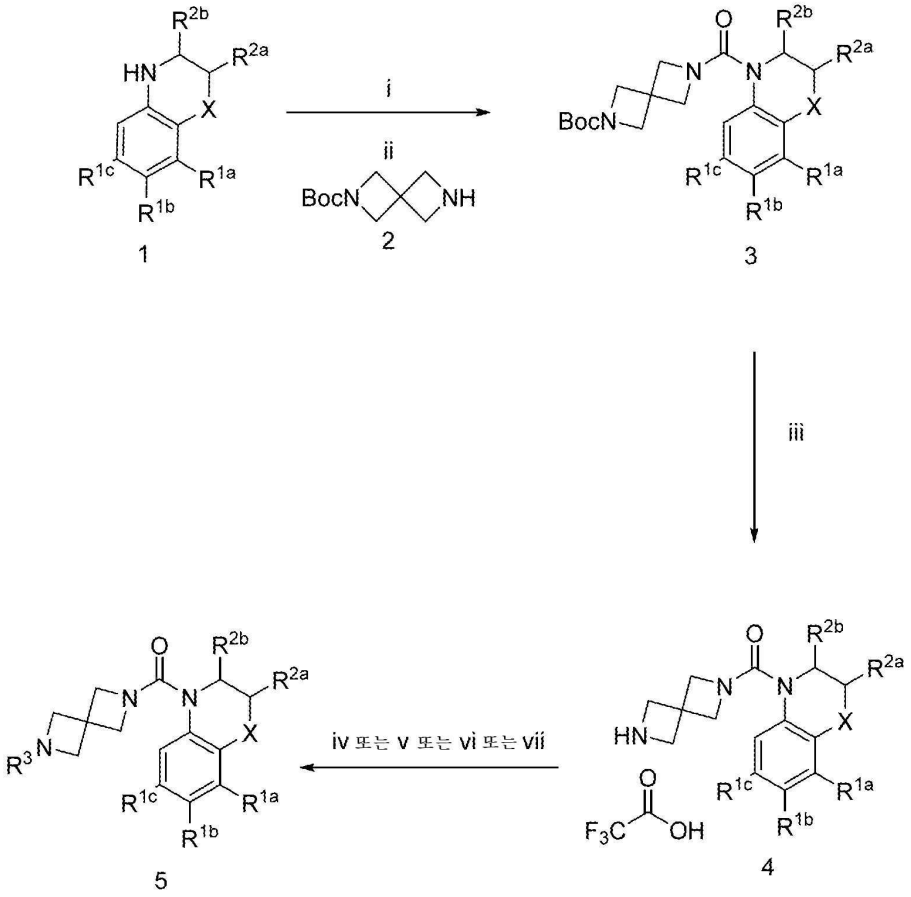
[1822] 본 발명에 따른 화합물은 치유에, 통각상실에, 불안완화에, 통증의 예방에, 불안증, 우울증, 정신분열증, 자폐증 또는 강박 증후군의 예방; 모성 거동 (아이에 의한 엄마의 인식 및 수용을 용이하게 함) 및 사회적 거동, 기억; 음식 및 음료 섭취의 조절, 약물에 대한 의존증, 중단증 및 성적 동기; 고혈압, 저나트륨혈증, 심부전증, 아테롬성동맥경화증, 혈관신생, 종양 증식, 카포시육종의 예방에 사용되어 지방세포에 의한 지방 저장을 조절하고, 고지혈증, 트리글리세리드혈증 및 대사 증후군을 제어할 수 있다.

[1823] 본 발명에 따른 화합물은 또한 암, 예컨대 소세포 폐암 또는 유방암; 저나트륨혈증 뇌병증; 폐 증후군; 메니에르병; 고안압증; 녹내장; 백내장; 비만; 제I형 및 제II형 당뇨병; 아테롬성 동맥경화증; 대사 증후군; 고지혈증; 인슐린 저항성; 또는 고트리글리세리드혈증; 수술후, 특히 복부 수술후 치료에서; 자폐증; 고코르티솔혈증; 고알도스테론혈증; 크롬친화세포종; 쿠싱 증후군; 전자간증; 배뇨 장애; 또는 조루증의 치료에 사용될 수 있다.

[1824] 화학식 (I)의 구조, 뿐만 아니라 화학식 (II) 내지 (XVI-k)의 하위-구조를 갖는 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 합성 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 반응식 1 내지 5에 제시된 일반적 합성 절차를 사용하여 합성될 수 있다.

[1825] 이러한 목적을 위해, 본원에 기재된 반응, 공정 및 합성 방법은 하기 실험 섹션에 기재된 특정한 조건으로 제한되기 보다는, 이 분야의 적합한 기술자를 위한 지침으로서 의도된다. 예를 들어, 반응은 임의의 적합한 용매, 또는 필요한 변환[들]을 수행하기 위한 다른 시약 중에서 수행될 수 있다. 일반적으로, 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도 (즉, 동결 온도 내지 비등 온도의 범위일 수 있는 온도)에서 반응물, 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성인 양성자성 또는 비양성자성 용매이다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 둘 이상의 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특정한 반응에 따라, 반응 이후의 특정한 후처리를 위한 적합한 용매가 이용될 수 있다.

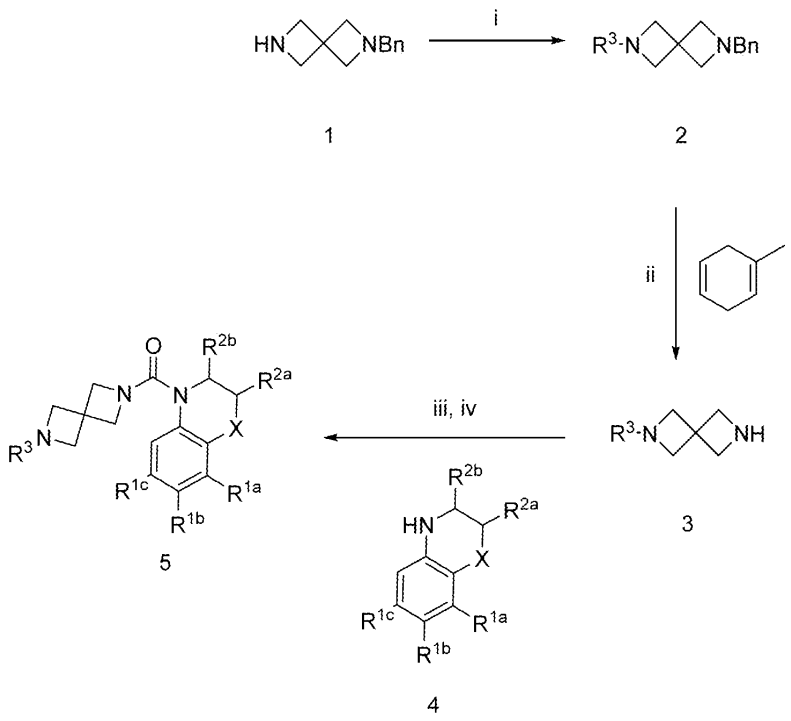
[1826] 반응식 1



[1827]

[1828] 시약 및 조건: i)트리포스겐, DIPEA, DCM; ii) 1, DIPEA, DMF; iii) TFA, DCM; iv) R^3Br 또는 R^3Cl, Ruphos 또는 Xantphos, Cs_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, 1,4-디옥산; v) R^3Br, BINAP, $Pd_2(dba)_3$, NaO^tBu, 1,4-디옥산; vi) R^3Cl, DIPEA, 디옥산; vii) R^3Cl, NaO^tBu, 디옥산

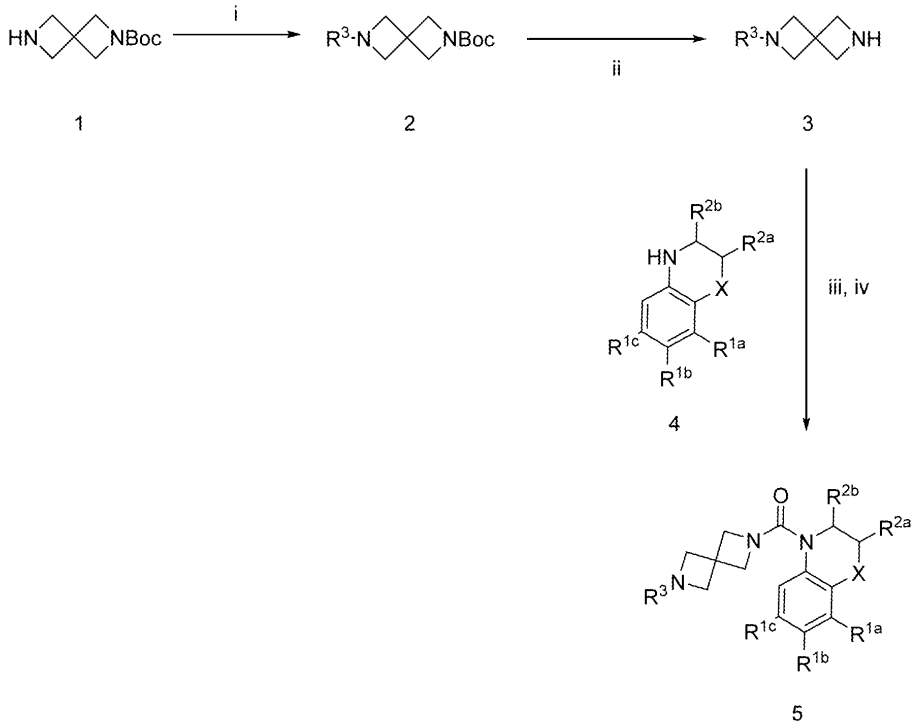
[1829] 반응식 2



[1830]

[1831] 시약 및 조건: i) R^3Br 또는 R^3Cl, Ruphos, Cs_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, 1,4-디옥산; ii) Pd/C, EtOH; iii) 4, 트리포스겐, DIPEA, DCM; iv) 3, DIPEA, DMF.

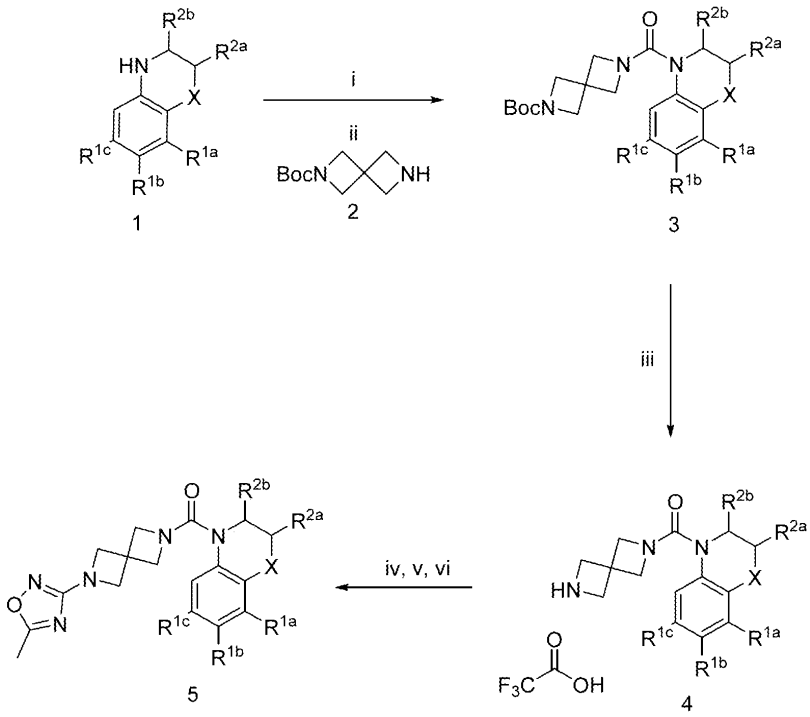
[1832] 반응식 3



[1833]

[1834] 시약 및 조건: i) R^3Br 또는 R^3Cl, Ruphos, Cs_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, 1,4-디옥산; ii) TFA, DCM; iii) 4, 트리포스겐, DIPEA, DCM; iv) 3, DIPEA, DMF.

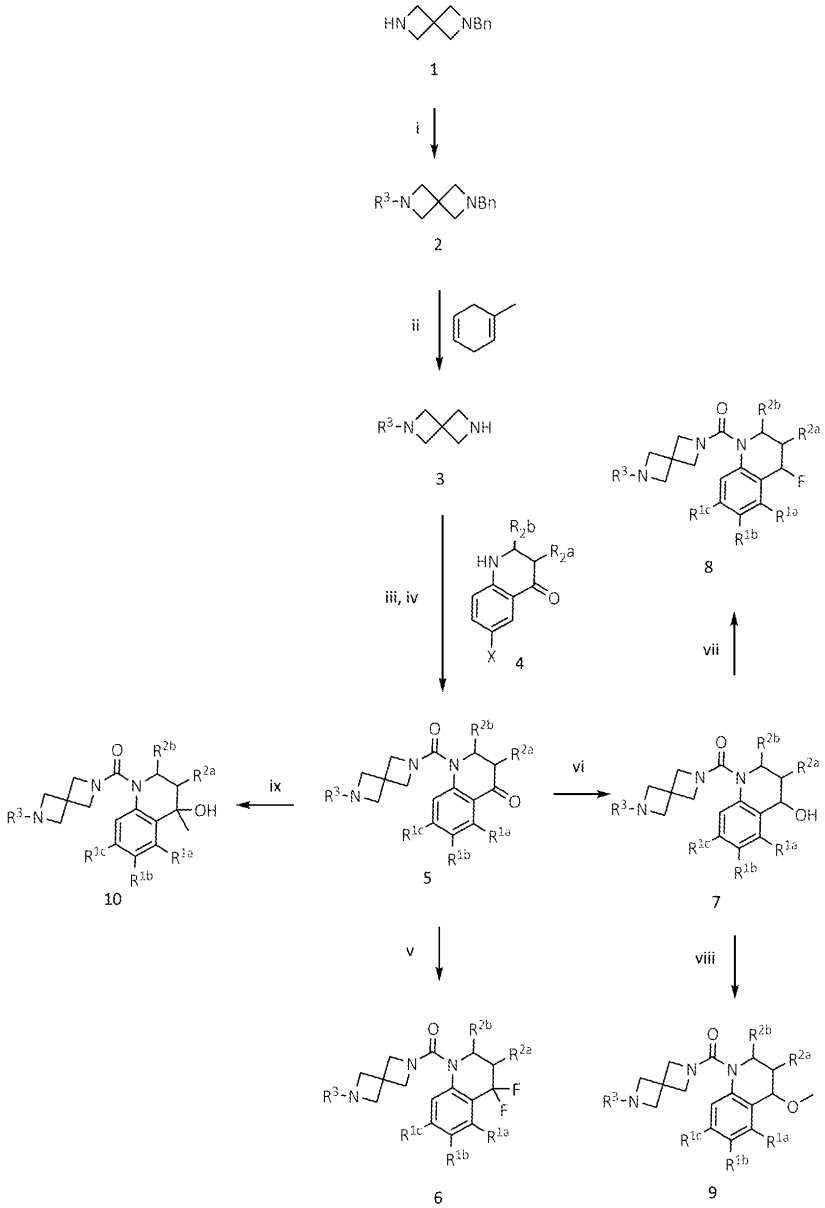
[1835] 반응식 4



[1836]

[1837] 시약 및 조건: i)트리포스겐, DIPEA, DCM; ii) 2, DIPEA, DMF; iii) TFA, DCM; iv) BrCN, DIPEA, DCM; v) $HONH_3Cl$, NEt_3, EtOH; vi) Ac_2O, Pyr.

[1838] 반응식 5



[1839]

[1840] 시약 및 조건: i) R^3Br 또는 R^3Cl, Ruphos, Cs_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, 1,4-디옥산; ii) Pd/C, 메틸시클로헥사디엔, EtOH; iii) 4, 트리포스겐, DIPEA, DCM; iv) 3, DIPEA, DMF; v) 데옥소-플루오르®, DCM; vi) $NaBH_4$, MeOH; vii) 데옥소-플루오르®, DCM; viii) NaH, MeI, DMF; ix) MeLi, THF.

[1841] 실시예

[1842] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 하기 실시예는 비제한적이며, 단지 본 발명의 다양한 측면의 대표예이다. 본원에 개시된 구조 내의 쐐기형 실선 및 점선은 상대 입체화학을 예시하며, 절대 입체화학은 구체적으로 언급되거나 또는 서술될 때에만 도시된다.

[1843] 일반적 방법

[1844] 모든 출발 물질 및 시약은 상업적으로 입수가능하며, 그대로 사용하였다. ^1H 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법은 달리 언급되지 않는 한 약 실온에서 언급된 용매를 사용하여 400 MHz에서 브루커 기기 작동을 사용하여 수행하였다. 모든 경우에서, NMR 데이터는 제안된 구조와 일치하였다. 특징적 화학적 이동 (δ)은 주요 피크의 지정을 위한 종래 약어를 사용하여 백만분율로 주어진다: 예를 들어 s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중선의 이중선; dt, 삼중선의 이중선; m, 다중선; br, 넓은. 정제용 HPLC 정제는 역상 HPLC에 의해 워터

스 프랙션링스 정제용 HPLC 시스템 (2525 펌프, 2996/2998 UV/VIS 검출기, 2767 액체 핸들러) 또는 동등한 HPLC 시스템 예컨대 길슨 트릴류션(Gilson Trilution) UV 유향 시스템을 사용하여 수행하였다. 워터스 2767 액체 핸들러는 자동 샘플러 및 분획 수집기 둘 다로서 기능하였다. 화합물의 정제용 정제에 사용된 칼럼은 워터스 선파이어 OBD 페노메넥스 루나 페닐 헥실 (10 μm 21.2 x 150 mm, 10 μm) 또는 워터스 엑스브리지 페닐 (10 μm 19 x 150 mm, 5 μm)였다. 적절하게 초점이 맞춰진 구배는 산성 또는 염기성 조건 하에 아세토니트릴 및 메탄올 용매 시스템에 기초하여 선택하였다. 산성/염기성 조건 하에 사용된 조정자는 각각 포름산 (0.1% V/V) 및 중탄산암모늄 (10 mM)이었다. 정제는 워터스 프랙션링스 소프트웨어에 의해 210-400 nm에서 모니터링을 통해 제어하고, 260 nm에서의 역치 수집 값, 및 프랙션링스를 사용할 경우, APi 조건 하에 관찰한 바와 같이 표적 분자 이온의 존재를 촉발하였다. 수집된 분획을 LCMS (워터스 SQD를 갖는 워터스 액퀴티 시스템)에 의해 분석하였다. 정상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 바이오타지 이솔레라 시스템을 사용하여 수행하였다. 실리카 겔 칼럼은 인터킴 또는 바이오타지로부터 구입하였다. 이동상은 다양한 비를 갖는 헥산 중 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 중 메탄올이었고, 분획 수집은 254 nm에서의 UV 흡광도에 의해 작동 개시하였다. 분석 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (HPLC-MS)은 HP 또는 워터스 DAD + 마이크로매스 ZQ, 단일 사중극자 LC-MS 또는 퀴트로 마이크로 LC-MS-MS를 사용하여 수행하였다. 방법 1: RP-HPLC 칼럼은 페노메넥스 루나 5 μm C18 (2), (100 x 4.6mm)였다. 이동상 물 (0.1% 포름산) 중 5-95% 아세토니트릴 구배, 유량 2.0 mL/분 및 6.5분 실행 시간. 방법 2: RP-HPLC 칼럼은 워터스 엑스테라 MS 5 μm C18, 100 x 4.6mm였다. 이동상 물 (10mM 중탄산암모늄 (암모늄 수소 카르보네이트)) 중 5-95% 아세토니트릴.

[1845] 약어

[1846] 하기 약어가 실시예에 사용된다:

[1847] BrettPhos: 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐

[1848] RuPhos: 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐

[1849] Xantphos : 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[1850] $CDCl_3$: 듀테로클로로포름

[1851] DMSO: 디메틸 술폭시드

[1852] DMA: N,N-디메틸아세트아미드

[1853] ESI: 전기분무 이온화

[1854] eq.: 당량

[1855] g: 그램

[1856] HATU: (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드헥사플루오로-포스페이트

[1857] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[1858] M: 몰

[1859] mg: 밀리그램

[1860] MHz: 메가헤르츠

[1861] ml: 밀리리터

[1862] mmol: 밀리몰

[1863] MP: 거대다공성

[1864] MS: 질량 분광측정법

[1865] NMP: N-메틸-2-피롤리돈

[1866] NMR: 핵 자기 공명

[1867] Pyr: 피리딘

[1868] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피

[1869] THF: 테트라히드로푸란

[1870] μL: 마이크로리터

[1871] DCM: 디클로로메탄

[1872] EtOAc: 에틸 아세테이트

[1873] $NaHCO_3$: 탄산수소나트륨

[1874] LiCl: 염화리튬

[1875] NEt_3: 트리에틸아민

[1876] DMF: 디메틸포름아미드

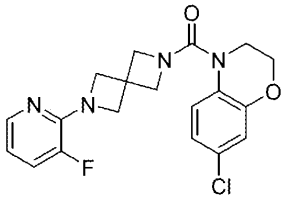
[1877] MeOH: 메탄올

[1878] DIPEA: 디이소프로필에틸아민

[1879] Soln.: 용액

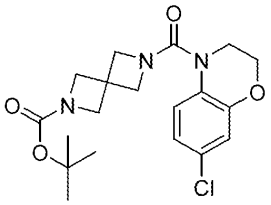
[1880] 실시예 1

[1881] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(3-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 1-1)의 합성



[1882]

[1883] 단계 1; tert-부틸 6-(7-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트



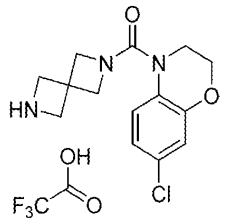
[1884]

[1885] DCM (4 mL) 중 트리포스겐 (735 mg, 2.48 mmol, 1.10 당량)의 0℃의 냉각된 용액에 DCM 중 7-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (382 mg, 2.25 mmol, 1.10 당량), DIPEA (427 μL, 2.5 mmol, 1.2 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. DMF (7 mL) 중 잔류물에 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 헤미옥살레이트 염 (500 mg, 2.05 mmol, 1.0 당량), DIPEA (428 μL, 2.5 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 이소헥산 중 0-90% EtOAc로 용리시켜 정제하였다. 디에틸 에테르로 연화처리한 다음 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. (438 mg, 49% 수율).

[1886] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.20 (1H, m), 6.89 - 6.84 (2H, m), 4.28 (2H, dd, J=4.4, 4.4 Hz), 4.01 (8H, s), 3.75 (2H, dd, J=4.4, 4.4 Hz), 1.42 (^{9}H, s)

[1887] 단계 2; (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-

트리플루오로아세테이트



[1888]

[1889] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 6-(7-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (438 mg, 1.11mmol, 1.10 당량)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다. (496 mg, 정량적).

[1890] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 - 8.56 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.6, 10.2 Hz), 6.96 - 6.90 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=4.5 Hz Hz), 4.11 - 4.03 (8H, m), 3.64 (2H, t, J=4.5 Hz Hz)

[1891] 단계 3; (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(3-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 1-1)

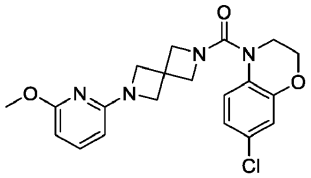
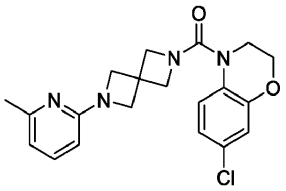
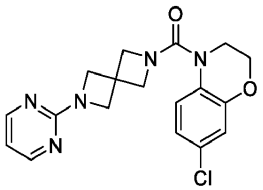
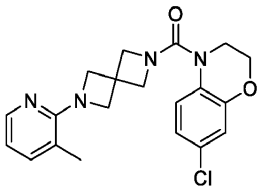
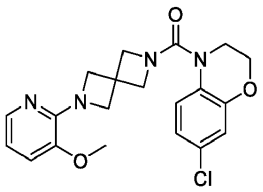
[1892] 1,4-디옥산 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (62 mg, 0.152 mmol, 1.0 당량), 2-브로모-3-플루오로피리딘 (37 mg, 0.21 mmol, 1.4 당량), Ruphos (20 mg, 0.042 mmol, 0.3 당량), 탄산세슘 (274 mg, 0.84 mmol, 5.5 당량)의 혼합물을 질소를 사용하여 30분 동안 탈기하였다. 아세트산팔라듐 (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 H_2O로 희석하고, DCM으로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (20 mg, 24% 수율).

[1893] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.29 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.23 (d, J=1.8 Hz, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H).

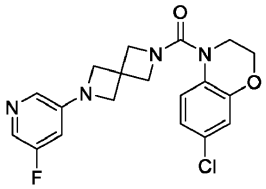
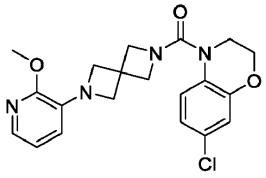
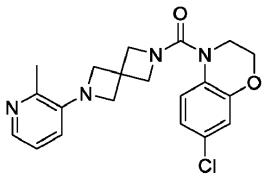
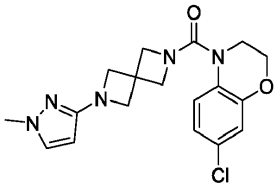
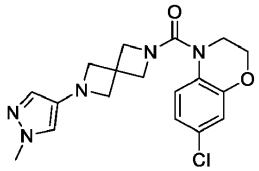
[1894] m/z 489 $(M+H)^+$.

[1895] 하기 표 3에 열거된 화합물 번호 1-2 내지 1-83을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다. 화합물 번호 1-84 및 1-90을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 유사하게 제조하였다.

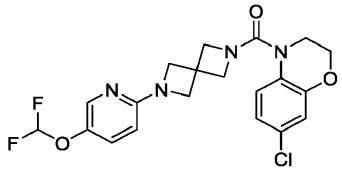
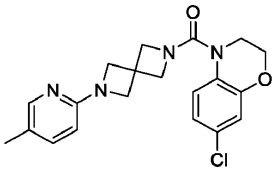
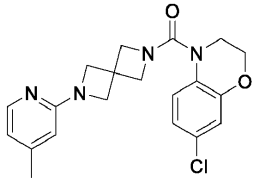
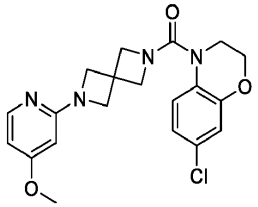
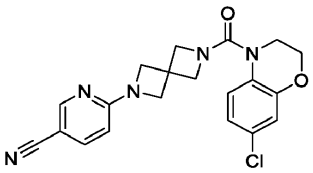
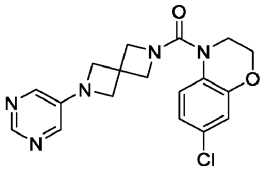
[1896] 표 3

No.	구조	데이터
1-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 2H), 5.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.02 (d, J=6.4 Hz, 8H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (t, J=4.7 Hz, 2H). m/z 401 $(M+H)^+$.
1-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.08 (d, J=1.3 Hz, 8H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). m/z 485 $(M+H)^+$.
1-4		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (dd, J=4.9, 4.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.70 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 372 $(M+H)^+$.
1-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (1H, dd, J=1.2, 5.0 Hz), 7.30 - 7.27 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.88 - 6.85 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J=5.0, 7.2 Hz), 4.31 - 4.28 (2H, m), 4.18 (4H, s), 4.09 (4H, s), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.15 (3H, s); m/z 385 $(M+H)^+$.
1-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (1H, dd, J=1.3, 5.0 Hz), 7.30 - 7.27 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J=1.3, 7.9 Hz), 6.87 - 6.84 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J=5.0, 7.8 Hz), 4.29 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.20 (4H, s), 4.07 (4H, s), 3.78 - 3.75 (5H, m); m/z 401 $(M+H)^+$.

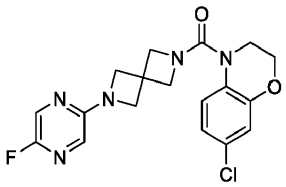
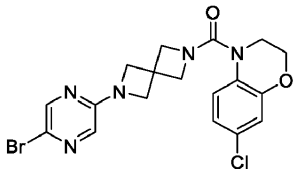
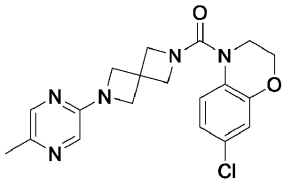
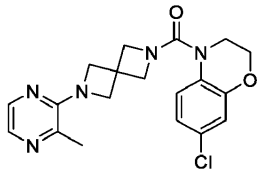
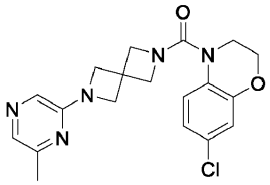
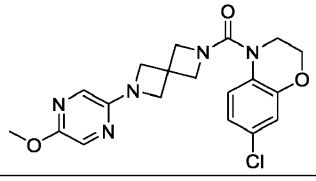
[1897]

No.	구조	데이터
1-7		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (t, J=4.5 Hz Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.41 - 6.38 (m, 1H), 4.29 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.4 Hz, 2H). m/z 389 $(M+H)^+$.
1-8		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (dd, J=1.5, 5.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.76 (dd, J=5.1, 7.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.5, 7.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 401 $(M+H)^+$.
1-9		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (1H, dd, J=1.3, 4.8 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.89 - 6.86 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=1.1, 8.0 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.10 (4H, s), 4.00 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.42 (3H, s); m/z 385 $(M+H)^+$.
1-10		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 2H), 5.44 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.75 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H). m/z 374 $(M+H)^+$.
1-11		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.24 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=0.9 Hz), 6.87 - 6.84 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=0.8 Hz), 4.28 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.05 (4H, s), 3.79 (3H, s), 3.77 (4H, s), 3.77 - 3.74 (2H, m). m/z 374 $(M+H)^+$.

[1898]

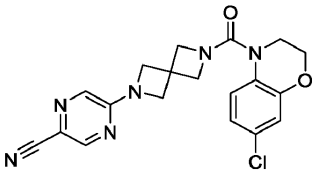
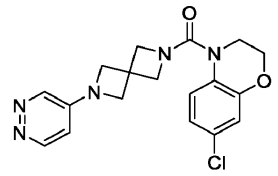
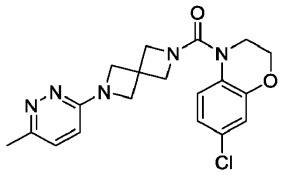
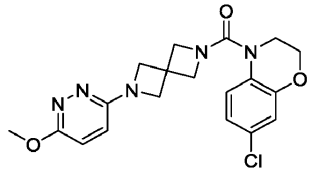
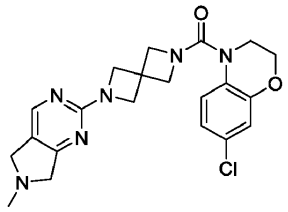
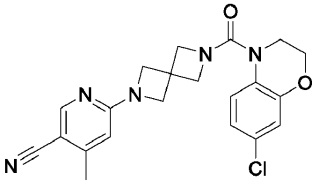
No.	구조	데이터
1-12		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 - 7.27 (2H, m), 6.88 - 6.86 (2H, m), 6.38 (1H, t, J=74.0 Hz), 6.25 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.31 - 4.28 (2H, m), 4.10 (8H, d, J=1.5 Hz), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz). m/z 437 $(M+H)^+$.
1-13		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 6.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.07 (d, J=9.1 Hz, 8H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H). m/z 385 $(M+H)^+$.
1-14		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.09 (d, J=1.5 Hz, 8H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). m/z 385 $(M+H)^+$.
1-15		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 6.29 (dd, J=2.3, 6.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 401 $(M+H)^+$.
1-16		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 396 $(M+H)^+$.
1-17		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J=13.6 Hz, 8H), 3.78 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 372 $(M+H)^+$.

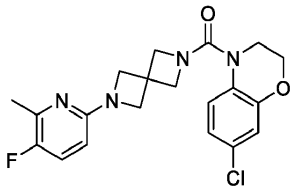
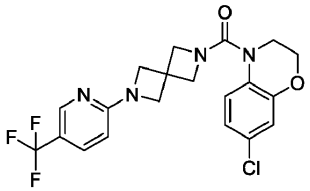
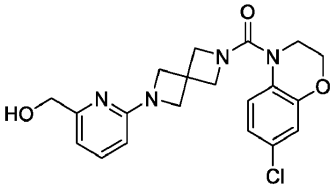
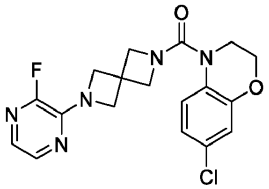
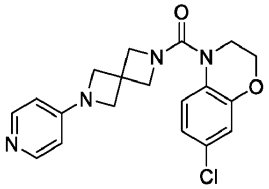
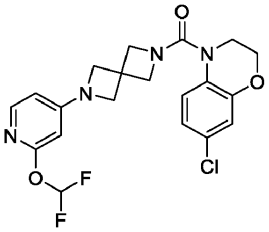
[1899]

No.	구조	데이터
1-18		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (1H, dd, J=1.4, 8.0 Hz), 7.31 - 7.28 (2H, m), 6.88 - 6.86 (2H, m), 4.32 - 4.28 (2H, m), 4.15 (4H, s), 4.11 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6 Hz); m/z 390 $(M+H)^+$.
1-19		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.31 - 7.27 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.5 Hz Hz), 4.16 (4H, s), 4.11 (4H, s), 3.78 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz); m/z 452 $(M+H)^+$.
1-20		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 6.88 - 6.85 (2H, m), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.14 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.40 (3H, s); m/z 386 $(M+H)^+$.
1-21		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 6.89 - 6.86 (2H, m), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.22 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.41 (3H, s); m/z 386 $(M+H)^+$.
1-22		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (t, J=1.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 4.29 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). m/z 386 $(M+H)^+$.
1-23		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=3.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.08 (d, J=10.1 Hz, 8H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 402 $(M+H)^+$.

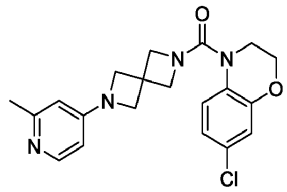
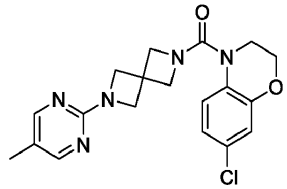
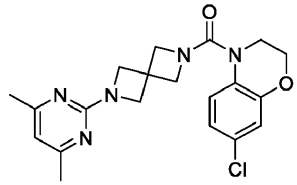
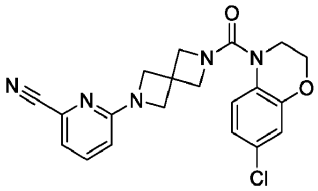
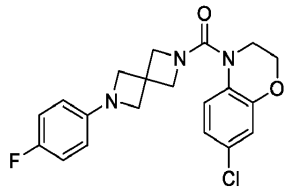
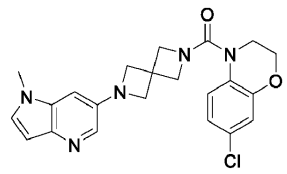
[1900]

[1901]

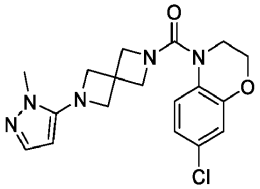
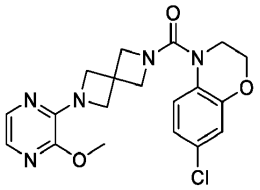
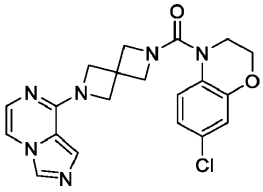
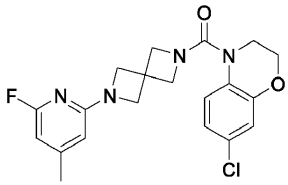
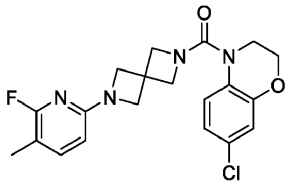
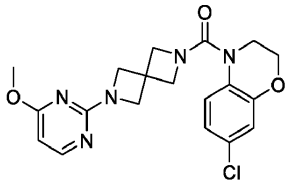
No.	구조	데이터
1-24		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 4.37 (s, 4H), 4.30 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.70 (t, J=4.4 Hz, 2H). m/z 397 $(M+H)^+$.
1-25		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.31 (1H, dd, J=3.1, 6.1 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.17 (4H, s), 4.13 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6 Hz); m/z 372 $(M+H)^+$.
1-26		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 - 7.27 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.88 - 6.85 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.19 (4H, s), 4.11 (4H, s), 3.79 - 3.71 (2H, m), 2.53 (3H, s); m/z 386 $(M+H)^+$.
1-27		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 - 7.27 (1H, m), 6.88 - 6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.60 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.15 (4H, s), 4.10 (4H, s), 4.01 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz); m/z 402 $(M+H)^+$.
1-28		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.1 Hz), 4.29 (2H, dd, J=4.3, 4.3 Hz), 4.18 (4H, s), 4.15 (4H, s), 3.75 (2H, s), 3.37 (4H, s), 2.50 (3H, s); m/z 427 $(M+H)^+$.
1-29		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.29 (2H, t, J=4.5 Hz Hz), 4.18 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.5 Hz Hz), 2.55 (3H, s); m/z 410 $(M+H)^+$.

No.	구조	데이터
1-30		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 - 7.29 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.7, 8.7 Hz), 6.86 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.06 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 4.29 (2H, dd, J = 4.5, 4.5 Hz), 4.06 (8H, d, J = 11.4 Hz), 3.77 (2H, dd, J = 4.5, 4.5 Hz), 2.36 (3H, d, J = 2.8 Hz). m/z 403 $(M+H)^+$.
1-31		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.61 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 6.26 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 439 $(M+H)^+$.
1-32		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.41 (1H, m), 7.30 - 7.27 (1H, m), 6.88 - 6.85 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.16 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.59 (2H, s), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.12 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz); m/z 401 $(M+H)^+$.
1-33		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (dd, J=2.9, 4.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.7, 2.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 6H), 4.11 (s, 4H), 3.78 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 390 $(M+H)^+$.
1-34		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.31 - 6.28 (m, 2H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.16 (4H, s), 4.14 (4H, s), 3.78 (dd, J=4.1, 5.1 Hz, 2H). m/z 371 $(M+H)^+$.
1-35		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=73.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.07 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.12 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 371 $(M+H)^+$.

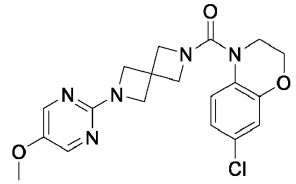
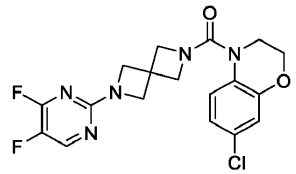
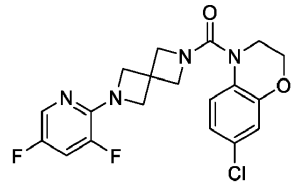
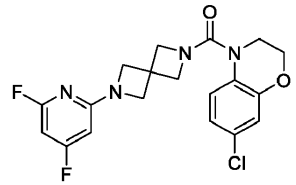
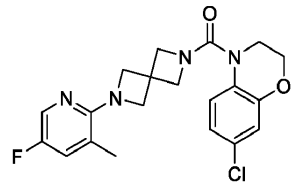
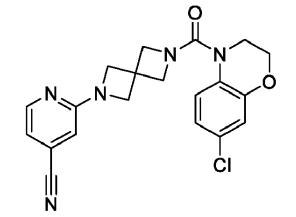
[1902]

No.	구조	데이터
1-36		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.16 (dd, J=2.5, 6.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.14 (4H, s), 4.12 (4H, s), 3.78 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H). m/z 385 $(M+H)^+$.
1-37		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H). m/z 386 $(M+H)^+$.
1-38		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H). m/z 400 $(M+H)^+$.
1-39		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (1H, dd, J=7.3, 8.3 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=7.1 Hz), 6.88 - 6.86 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.30 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz), 4.14 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.78 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz); m/z 396 $(M+H)^+$.
1-40		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.93 - 6.85 (4H, m), 6.37 - 6.33 (2H, m), 4.29 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz), 4.08 (4H, s), 3.91 (4H, s), 3.77 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz); m/z 388 $(M+H)^+$.
1-41		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.31 - 7.27 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.90 - 6.86 (2H, m), 6.60 - 6.57 (2H, m), 4.30 (2H, t, J=4.5 Hz Hz), 4.12 (4H, s), 4.04 (4H, s), 3.78 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz), 3.72 (3H, s); m/z 424 $(M+H)^+$.

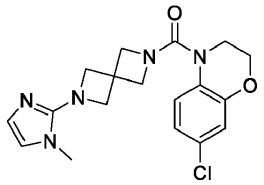
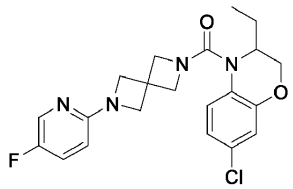
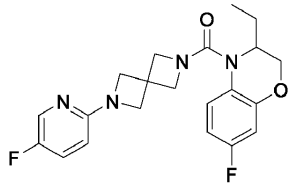
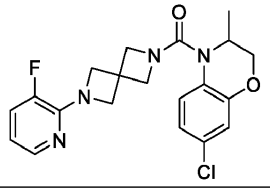
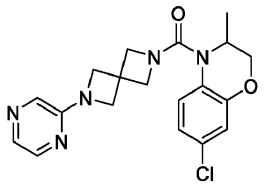
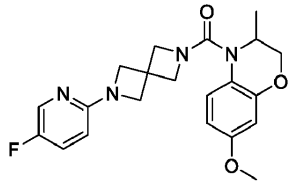
[1903]

No.	구조	데이터
1-42		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (t, J=1.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.49 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H). m/z 373 $(M+H)^+$.
1-43		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 4.29 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.6 Hz, 2H); m/z 402 $(M+H)^+$.
1-44		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.47 (4H, s), 4.30 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H); m/z 411 $(M+H)^+$.
1-45		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.29 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 8H), 3.77 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.
1-46		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (1H, dd, J=8.2, 9.8 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 6.88 - 6.85 (2H, m), 6.02 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz), 4.31 - 4.27 (2H, m), 4.08 (4H, s), 4.06 (4H, s), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.12 (3H, s); m/z 403 $(M+H)^+$.
1-47		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.30 - 7.27 (1H, m), 6.88 - 6.85 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=5.8 Hz), 4.29 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz), 4.20 (4H, s), 4.09 (4H, s), 3.87 (3H, s), 3.77 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz); m/z 402 $(M+H)^+$.

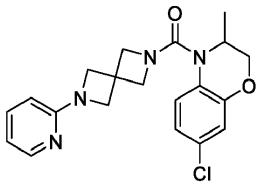
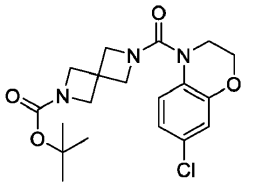
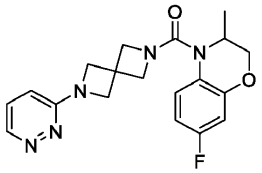
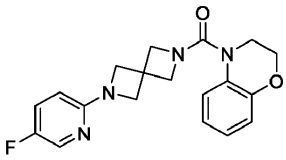
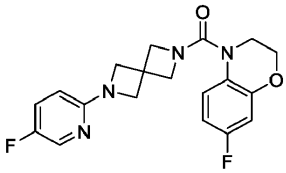
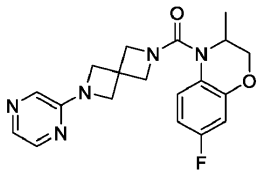
[1904]

No.	구조	데이터
1-48		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (2H, s), 7.31 - 7.27 (1H, m), 6.89 - 6.85 (2H, m), 4.29 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz), 4.17 (4H, s), 4.09 (4H, s), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, dd, J=4.8, 4.8 Hz); m/z 402 $(M+H)^+$.
1-49		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (ddd, J=5.9, 8.3, 10.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 6.11 (ddd, J=1.8, 3.0, 8.3 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 6H), 4.08 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H); m/z 407 $(M+H)^+$.
1-50		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 7.08 - 7.02 (1H, m), 6.88 - 6.85 (2H, m), 4.31 - 4.27 (2H, m), 4.18 (4H, d, J=1.8 Hz), 4.09 (4H, s), 3.77 (2H, t, J=4.6 Hz); m/z 407 $(M+H)^+$.
1-51		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 5.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 8H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 407 $(M+H)^+$.
1-52		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.29 - 7.27 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.88 - 6.85 (2H, m), 4.29 (2H, t, J=4.5 Hz Hz), 4.12 (4H, s), 4.08 (4H, s), 3.77 (2H, dd, J=4.7, 4.7 Hz), 2.15 (3H, s); m/z 403 $(M+H)^+$.
1-53		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.78 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.13 (d, J=16.2 Hz, 8H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 396 $(M+H)^+$.

[1905]

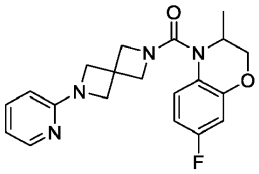
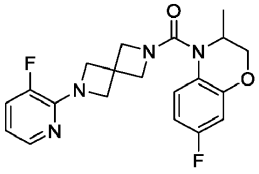
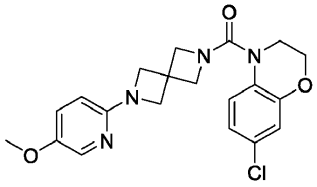
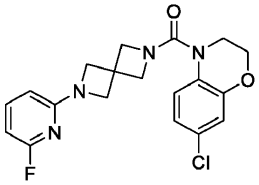
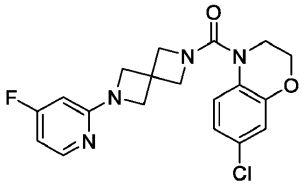
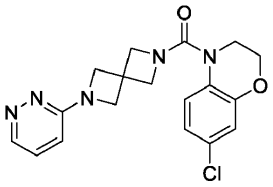
No.	구조	데이터
1-54		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.72 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.06 (d, J=19.8 Hz, 8H), 3.65 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H). m/z 374 $(M+H)^+$.
1-55		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.22 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 7H), 3.88 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 3H). m/z 417 $(M+H)^+$.
1-56		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.63 (dq, J=7.9, 3.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=2.9, 9.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.18 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.14 (dd, J=3.1, 11.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=8.4, 15.8 Hz, 4H), 3.87 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 3H). m/z 401 $(M+H)^+$.
1-57		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=1.1, 7.9, 11.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.49 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 403 / 405 $(M+H)^+$.
1-58		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, J=1.5, 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 8H), 3.94 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 386 / 388 $(M+H)^+$.
1-59		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=3.1, 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.8, 8.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 4H), 4.05 (q, J=8.3 Hz, 4H), 3.88 (d, J=9.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 399 / 400 $(M+H)^+$.

[1906]

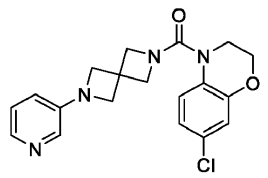
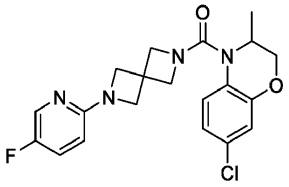
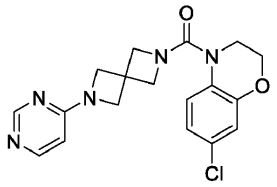
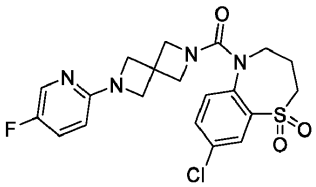
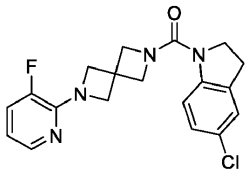
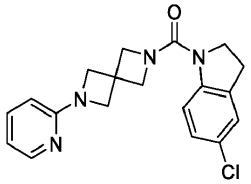
No.	구조	데이터
1-60		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 - 8.13 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.63 (dd, J=5.4, 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 385 $(M+H)^+$.
1-61		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.23 (m, 1H) 6.88 - 6.83 (m, 2H), 4.28 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 8H), 3.75 (t, J=4.6 Hz, 2H). m/z 394 / 396 $(M+H)^+$.
1-62		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.51 (dd, J=1.4, 9.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 8H), 3.94 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 370 $(M+H)^+$.
1-63		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.23 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.5 Hz, 8H), 3.82 - 3.78 (m, 2H). m/z 355 $(M+H)^+$.
1-64		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 6.23 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.07 (d, J=3.3 Hz, 8H), 3.78 (t, J=4.6 Hz, 2H). m/z 373 $(M+H)^+$.
1-65		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H) 6.70 - 6.61 (m, 2H), 4.55 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 8H), 3.96 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 370 $(M+H)^+$.

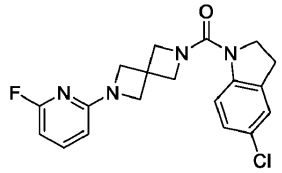
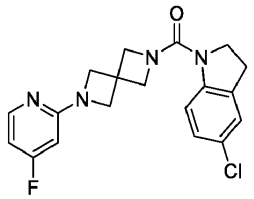
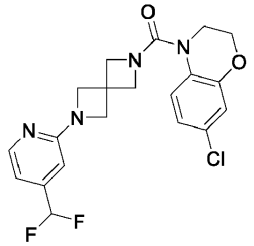
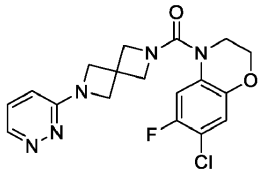
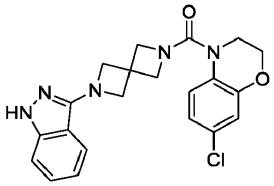
[1907]

[1908]

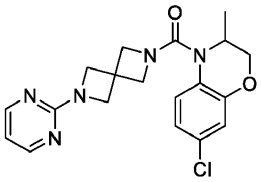
No.	구조	데이터
1-66		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H) 6.70 - 6.61 (m, 3H), 6.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 8H), 3.94 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 369 $(M+H)^+$.
1-67		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.14 (ddd, J=1.4, 7.9, 11.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 3H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.
1-68		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 3H), 6.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 401 $(M+H)^+$.
1-69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (q, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 6.25 (ddd, J=2.2, 7.8, 14.7 Hz, 2H), 4.25 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.09 (d, J=12.3 Hz, 8H), 3.65 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 389 $(M+H)^+$.
1-70		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (dd, J=5.8, 9.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 6.23 (dd, J=2.3, 11.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.09 (d, J=13.3 Hz, 8H), 3.65 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 389 $(M+H)^+$.
1-71		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (dd, J=1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.78 (dd, J=1.4, 9.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.15 (d, J=17.8 Hz, 8H), 3.66 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 372 $(M+H)^+$.

[1909]

No.	구조	데이터
1-72		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (dd, J=4.8, 8.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.01 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.6 Hz, 2H). m/z 371 $(M+H)^+$.
1-73		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.98 (m, 6H), 1.10 (d, J=7.0 Hz, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.
1-74		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 6.17 (dd, J=1.3, 6.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H). m/z 372 $(M+H)^+$.
1-75		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.41 (dd, J=3.5, 9.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.61 (dd, J=5.1, 5.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.06 (s, 2H).
1-76		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 4.29 (d, J=2.2 Hz, 4H), 4.25 (s, 4H) 3.94 (dd, J=8.6, 8.6 Hz, 2H), 3.12 (dd, J=8.5, 8.5 Hz, 2H).
1-77		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (dd, J=1.1, 4.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=5.1, 6.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.13 (s, 4H), 3.97 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J=8.6 Hz, 2H).

No.	구조	데이터
1-78		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.21 (dd, J=2.0, 7.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J=2.1, 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.93 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.5, Hz, 2H);
1-79		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (dd, J=5.8, 8.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 5.96 (dd, J=2.1, 10.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.94 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.5 Hz, 2H).
1-80		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H) 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.71 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.51 (t, J=56.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.30 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 8H), 3.78 (t, J=4.5 Hz, 2H).
1-81		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.90 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 6H), 4.18 (s, 4H), 3.75 (t, J=4.5 Hz, 2H).
1-82		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 6H), 4.13 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H).

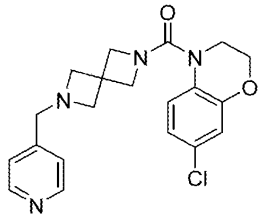
[1910]

No.	구조	데이터
1-83		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.56 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 8H), 3.92 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.22 (d, *J*=6.7 Hz, 3H).

[1911]

[1912] 실시예 2

[1913] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리딘-4-일메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 2-1)의 합성



[1914]

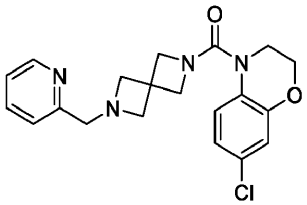
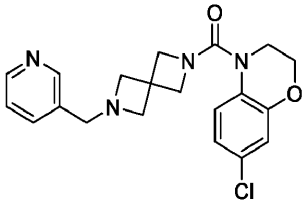
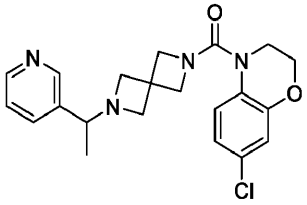
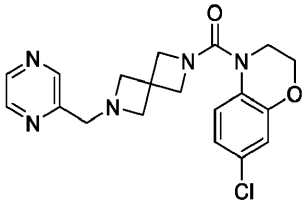
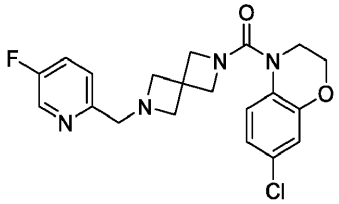
[1915] DCM (3 mL) 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (110 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량), 4-피리딘카르복스알데히드 (34 mg, 0.32 mmol, 1.2 당량), Et_3N (0.075 mL, 0.54 mmol, 2.0 당량)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (131 mg, 0.62 mmol, 2.3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (71 mg, 68% 수율).

[1916] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 - 8.51 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.1 Hz, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 4.27 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.74 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.32 (s, 4H).

[1917] m/z 385 $(M+H)^+$.

[1918] 하기 표 4에 열거된 화합물 번호 2-2 내지 2-6을 실시예 2에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다.

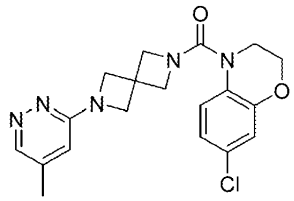
[1919] 표 4

No.	구조	데이터
2-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (1H, dd, J=0.8, 3.8 Hz), 7.66 - 7.61 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J=5.2, 7.1 Hz), 6.87 - 6.82 (2H, m), 4.28 - 4.24 (2H, m), 3.99 (4H, s), 3.74 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.68 (2H, s), 3.39 (4H, s); m/z 385 $(M+H)^+$.
2-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (1H, dd, J=1.7, 4.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.57 (1H, td, J=2.0, 8.0 Hz), 7.25 - 7.21 (2H, m), 6.87 - 6.82 (2H, m), 4.26 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.98 (4H, s), 3.74 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.53 (2H, s), 3.30 (4H, s); m/z 385 $(M+H)^+$.
2-4		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.46 (2H, m), 7.61 - 7.58 (1H, m), 7.25 - 7.20 (2H, m), 6.87 - 6.82 (2H, m), 4.26 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.96 (4H, d, J=2.3 Hz), 3.74 (2H, q, J=4.2 Hz), 3.27 - 3.13 (5H, m), 1.18 (3H, d, J=6.5 Hz); m/z 399 $(M+H)^+$.
2-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=2.0, 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.26 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.76 - 3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 4H); m/z 385 $(M+H)^+$.
2-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.26 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.74 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 4H). m/z 403 $(M+H)^+$.

[1920]

[1921] 실시예 3

[1922] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(5-메틸피리다진-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 3-1)의 합성



[1923]

[1924] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (80 mg, 0.196 mmol, 1.0 당량), Xantphos (24 mg, 0.04 mmol, 0.2 당량), 탄산세슘 (273 mg, 0.84 mmol, 4.3 당량) 및 3-클로로-5-메틸피리다진 (81 mg, 0.21 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 질소를 사용하여 30분 동안 탈기하였다. $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0.02 mmol, 0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을

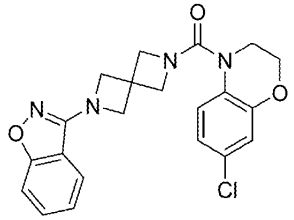
DCM과 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하고, 유기 상을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (5 mg, 6% 수율).

[1925] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.30 - 7.27 (1H, m), 6.88 - 6.86 (2H, m), 6.31 (1H, ddd, J=0.9, 0.9, 0.9 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.21 (4H, s), 4.11 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.25 (3H, s).

[1926] m/z 386 $(M+H)^+$.

[1927] 실시예 4

[1928] (6-(벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 번호 4-1)의 합성



[1929]

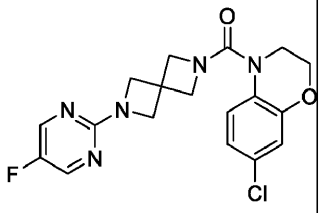
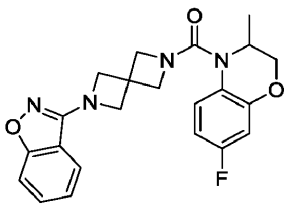
[1930] 피리딘 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (60 mg, 0.147 mmol, 1.0 당량) 및 3-클로로벤조[d]이속사졸 (59 mg, 0.2 mmol, 1.36 당량)의 혼합물을 90℃에서 3시간에 이어서 70℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고, DCM (x2)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 시트르산의 10% 수성 용액으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (38 mg, 45% 수율).

[1931] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 4.37 (s, 4H), 4.30 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H).

[1932] m/z 411 $(M+H)^+$.

[1933] 하기 표 5에 열거된 화합물 번호 4-2 및 4-3을 실시예 4에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다.

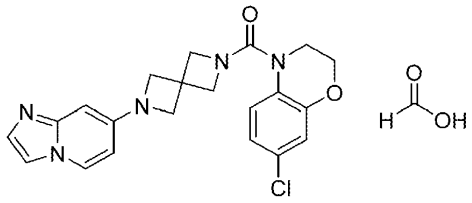
[1934] 표 5

No.	구조	데이터
4-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (2H, s), 7.30 - 7.27 (1H, m), 6.89 - 6.85 (2H, m), 4.31 - 4.28 (2H, m), 4.20 (4H, s), 4.10 (4H, s), 3.79 - 3.76 (2H, m); m/z 390 $(M+H)^+$.
4-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 6H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.95 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H).

[1935]

[1936] 실시예 5

[1937] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 포르메이트 (화합물 번호 5-1)의 합성



[1938]

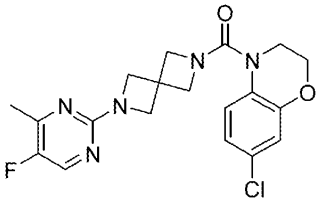
[1939] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (80 mg, 0.20 mmol, 1.0 당량), 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 (41 mg, 0.21 mmol, 1.05 당량), BINAP (17 mg, 0.03 mmol, 0.15 당량), 소듐 tert-부톡시드 (60 mg, 0.63 mmol, 3.15 당량)의 혼합물을 질소를 사용하여 30분 동안 탈기하였다. $Pd_2(dba)_3$ (6.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. DCM 중 잔류물의 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (57 mg, 66% 수율).

[1940] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.30 - 7.28 (2H, m), 6.90 - 6.86 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.21 (1H, dd, J=2.3, 7.3 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.11 (4H, s), 4.09 (4H, s), 3.78 (2H, t, J=4.6 Hz).

[1941] m/z 410 $(M+H)^+$.

[1942] 실시예 6

[1943] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(5-플루오로-4-메틸피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 6-1)의 합성



[1944]

[1945] 1,4-디옥산 (2.5 mL) 중 2-클로로-5-플루오로-4-메틸피리미딘 (36 mg, 0.19 mmol, 1.4 당량) 및 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (42 mg, 0.10 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 120℃로 20분 동안 가열하였다. DIPEA (0.028 mL, 0.16 mmol, 1.6 당량)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 150℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 10% 수성 시트르산 용액으로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (17 mg, 30% 수율).

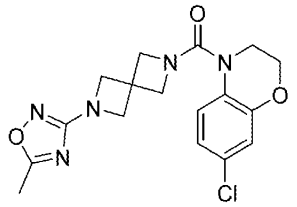
[1946] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.35 (d, J=2.5 Hz, 3H).

[1947] m/z 404 $(M+H)^+$.

[1948] 화합물 번호 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7 및 6-8을 실시예 6에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다.

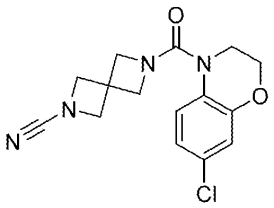
[1949] 실시예 7

[1950] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 7-1)의 합성



[1951]

[1952] 단계 1; 6-(7-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보니트릴



[1953]

[1954] DCM (2 mL) 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (280 mg, 0.69 mmol, 1.0 당량), DIPEA (0.163 mL, 0.94 mmol, 1.4 당량)의 빙냉된 혼합물에 브로민화시아노겐 (95 mg, 0.9 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 얼음 중에서 1시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM (x2)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1955] 단계 2; (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 7-1)

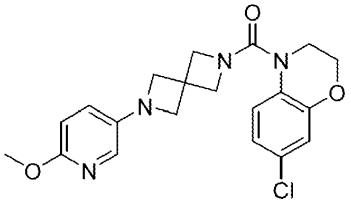
[1956] EtOH (1 mL) 중 조 물질 6-(7-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보니트릴 (85 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량), Et_3N (0.039 mL, 0.28 mmol, 1.05 당량) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (20 mg, 0.28 mmol, 1.05 당량)의 현탁액을 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 피리딘 (1 mL) 중 아세트산 무수물 (0.027 mL, 0.28 mmol, 1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃로 1시간 동안 가열하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (15 mg, 14% 수율).

[1957] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.24 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.29 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.14 (4H, s), 4.08 (4H, s), 3.76 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.45 (3H, s).

[1958] m/z 376 $(M+H)^+$.

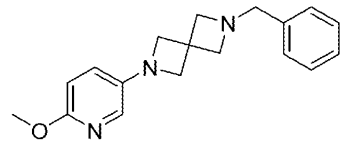
[1959] 실시예 8

[1960] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 8-1)의 합성



[1961]

[1962] 단계 1; 2-벤질-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄



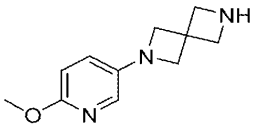
[1963]

[1964] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 2-벤질-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (400 mg, 1.44 mmol, 1.0 당량), 5-브로모-2-메톡시피리딘 (188 μL, 1.44 mmol, 1.0 당량), Ruphos (134 mg, 0.29 mmol, 0.2 당량) 및 탄산세슘 (1.40 g, 4.32 mmol, 3 당량)의 혼합물을 질소를 사용하여 30분 동안 탈기하고, $Pd(OAc)_2$ (32 mg, 0.14 mmol. 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 LiCl 용액으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 DCM 중 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 0-10% 메탄올에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (208 mg, 49% 수율)로서 수득하였다.

[1965] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 4H), 6.81 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.40 (s, 4H).

[1966] m/z 296 $(M+H)^+$.

[1967] 단계 2; 2-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄

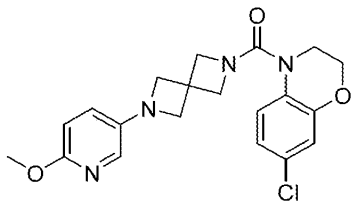


[1968]

[1969] EtOH (6 mL) 중 2-벤질-6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (208 mg, 0.75 mmol, 1.0 당량) 및 1-메틸-1,4-시클로헥사디엔 (0.5 mL, 4.49 mmol, 6 당량)의 혼합물에 탄소 상 10% 팔라듐 (120 mg, 50% 물)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 탄소 상 추가의 팔라듐 (100 mg, 50% 물) 및 1-메틸-1,4,-시클로헥사디엔 (0.5 mL, 4.49 mmol, 6 당량)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 유성 고체 (167 mg, 정량적)로서 수득하였다.

[1970] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 4H).

[1971] 단계 3; (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 8-1)



[1972]

[1973] DCM (1 mL) 중 7-클로로-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (33 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량) 및 DIPEA (122 μL, 0.22 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 DCM (1 mL) 중 트리포스겐 (87.4 mg, 0.3 mmol, 1.5 당량)의 냉각된 용액에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DMF (2 mL)를 첨가하고, 이어서 DIPEA (122 μL, 0.22 mmol, 1.1 당량) 및 2-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (50 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에

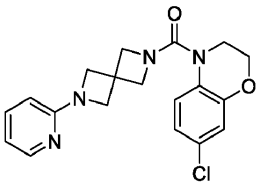
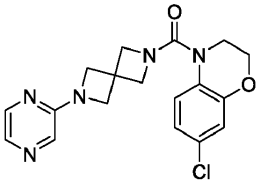
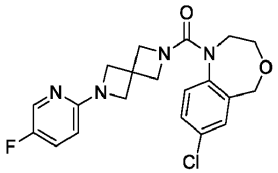
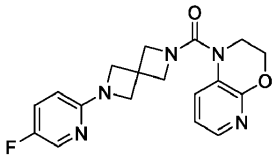
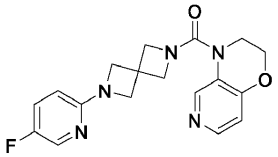
농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (26 mg, 35% 수율).

[1974] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.88 - 6.51 (m, 2H), 6.80 (dd, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=0.7, 8.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.91 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.5 Hz, 2H).

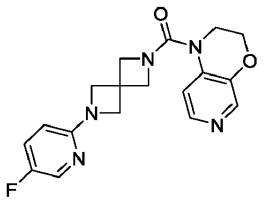
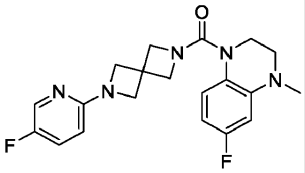
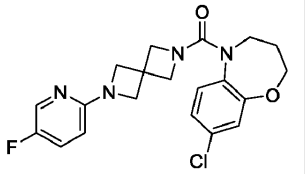
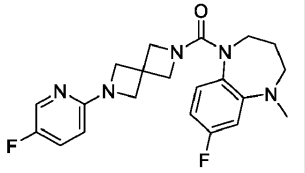
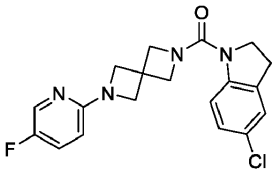
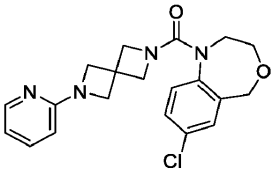
[1975] m/z 371 $(M+H)^+$.

[1976] 하기 표 6에 열거된 화합물 번호 8-2 내지 8-17을 실시예 8에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다. 화합물 번호 8-18 내지 8-20을 실시예 8에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 유사하게 제조하였다.

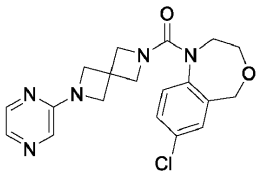
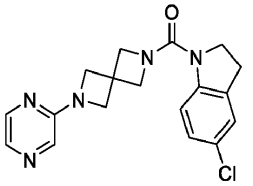
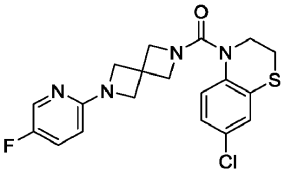
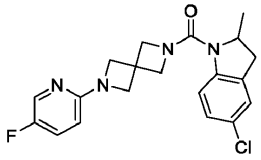
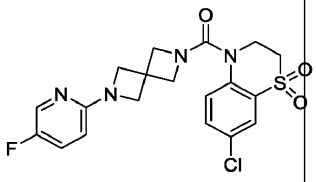
[1977] 표 6

No.	구조	데이터
8-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 - 8.13 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.63 (dd, J=5.1, 6.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 2H), 4.10 (d, J=3.1 Hz, 8H), 3.77 (t, J=4.6 Hz, 2H). m/z 371 $(M+H)^+$.
8-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 4.30 (t, J=4.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.78 (t, J=4.6 Hz, 2H). m/z 372 $(M+H)^+$.
8-4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.70 - 3.64 (m, 2H)
8-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.7, 4.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.94 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.23 (m, 1H), 4.45 (dd, J=4.2, 5.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.80 - 3.77 (m, 2H)
8-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H) 8.10 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.79 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.82 (d, J=9.2 Hz, 2H)

[1978]

8-7		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (1H, s), 8.08 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.26 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.79 - 3.76 (m, 2H)
8-8		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.26 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.79 - 3.76 (m, 2H);
8-9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.26 (q, J=5.3 Hz, 1H), 7.16 (q, J=5.4 Hz, 2H), 6.34 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.66-3.60 (m, 6H), 1.93 - 1.84 (m, 2H);
8-10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, J=6.5, 8.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 6.34 (dd, J=3.4, 9.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.50 - 3.00 (m, 8H), 2.83 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 2H).
8-11		^{1} ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.24 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.07 (s, 4H), 3.93 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H), 3.11 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H).
8-12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 383 K) δ 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.71 - 3.64 (m, 2H).

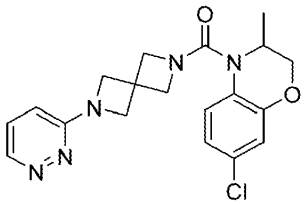
[1979]

8-13		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 383 K) δ 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.69 - 3.64 (m, 2H).
8-14		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.11 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.25 (s, 4H), 3.94 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.5 Hz, 2H).
8-15		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 3.78 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J=5.5 Hz, 2H).
8-16		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 383 K) δ 8.02 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, J=3.1, 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, J=1.9, 8.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=3.6, 9.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.33 (dd, J=9.0, 16.1 Hz, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.3 Hz, 3H).
8-17		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 6.43 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 8H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.47 (s, 1H).

[1980]

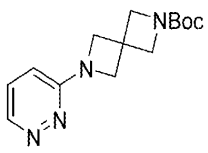
[1981] 실시예 9

[1982] (7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리다진-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 9-1)의 합성



[1983]

[1984] 단계 1; tert-부틸 6-(피리다진-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트



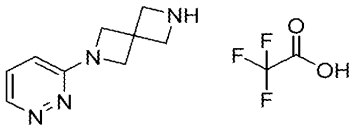
[1985]

[1986] tert-부탄올 (35 mL) 중 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트 (1.0 g, 3.47 mmol, 1.0 당량), 3-브로모피리다진 (730 mg, 4.6 mmol, 1.3 당량), 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (150 mg, 0.35 mmol, 0.1 당량) 및 소듐 tert-부톡시드 (1.68 g, 17.5 mmol, 5 당량)의 혼합물

을 질소를 사용하여 30분 동안 탈기하고, [2-(디-tert-부틸포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐][2-(2-아미노에틸)페닐)]염화팔라듐 (II) (240 mg, 0.35 mmol. 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 상을 분리하고, 수성NaCl 용액으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 DCM 중 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 0-10% 메탄올에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (530 mg, 55% 수율)로서 수득하였다.

[1987] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.60 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.55 -6.52 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.13 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

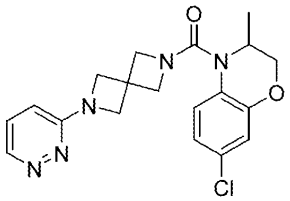
[1988] 단계 2; 2-(피리다진-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[1989] 

[1990] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 6-(피리다진-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (621 mg, 2.25 mmol, 1.0 당량)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. (280 mg, 43% 수율).

[1991] m/z 177 $(M+H)^+$.

[1992] 단계 3; (7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리다진-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 9-1)

[1993] 

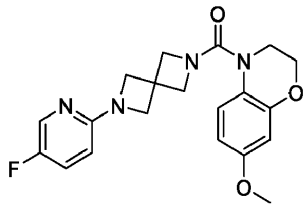
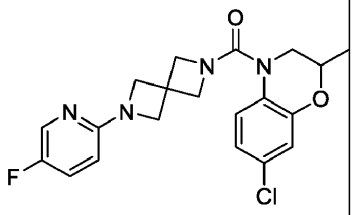
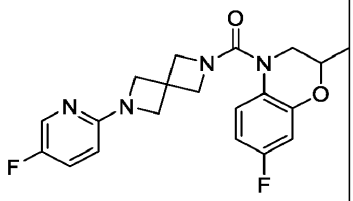
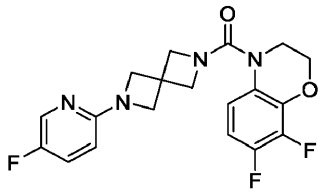
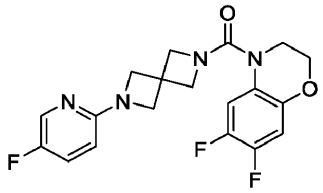
[1994] 표제 화합물을 실시예 1 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. (91 mg, 24% 수율).

[1995] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.59 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 6.55 -6.52 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 8H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H).

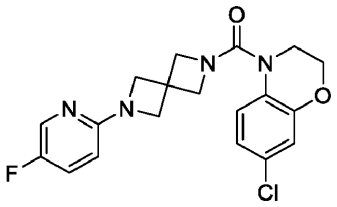
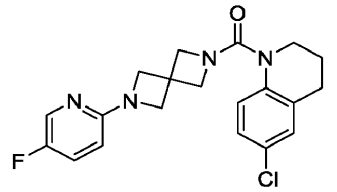
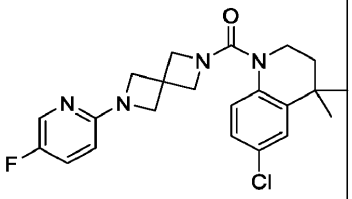
[1996] m/z 386 $(M+H)^+$.

[1997] 하기 표 7에 열거된 화합물 번호 9-2 내지 9-9를 실시예 9에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다. 화합물 번호 9-10 내지 9-32을 실시예 9에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 유사하게 제조하였다.

[1998] 표 7

No.	구조	데이터
9-2		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.9, 9.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.39 (m, 2H), 4.22 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.03 (d, J=11.3 Hz, 8H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 385 $(M+H)^+$.
9-3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.05 (d, J=9.3 Hz, 6H), 3.91 (dd, J=2.5, 13.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=8.0, 13.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.
9-4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.14 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 6H), 3.92 (dd, J=2.5, 13.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.1, 13.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.
9-5		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.23 (ddd, J=2.4, 5.3, 9.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=9.8, 18.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.34 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.69 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 391 $(M+H)^+$.
9-6		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 6.99 (dd, J=7.9, 11.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=3.4, 9.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.05 (s, 4H), 3.64 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 391 $(M+H)^+$.

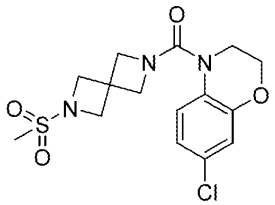
[1999]

No.	구조	데이터
9-7		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 3.65 (t, J=4.5 Hz, 2H). m/z 389 $(M+H)^+$.
9-8		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 6.40 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J=13.1 Hz, 8H), 3.52 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.71 (dd, J=6.6, 6.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H). m/z 387 $(M+H)^+$.
9-9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=3.5, 9.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.2 Hz, 8H), 3.54 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 1.70 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H). m/z 415 $(M+H)^+$.

[2000]

[2001] 실시예 10

[2002] (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(메틸술포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 10-1)의 합성



[2003]

[2004] 0℃에서 DCM (3 mL) 중 (7-클로로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 당량) (단계 2로부터임, 실시예 1)의 냉각된 용액에 Et_3N (75.2 μL, 0.54 mmol, 2.20 당량) 및 메탄술포닐 클로라이드 (20.9 μL, 0.27 mmol, 1.10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 여과하고, 고체 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (62 mg, 68%).

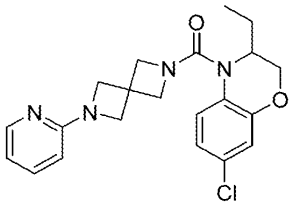
[2005] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 4.02 (d, J=6.5 Hz, 8H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).

[2006] m/z 372 $(M+H)^+$.

[2007] 화합물 번호 10-2 내지 10-8을 실시예 10에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 유사하게 제조하였다.

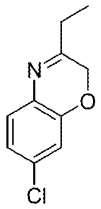
[2008] 실시예 11

[2009] (7-클로로-3-에틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 11-1)의 합성



[2010]

[2011] 단계 1; 7-클로로-3-에틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진

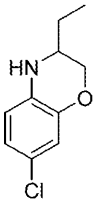


[2012]

[2013] 아세톤 중 2-아미노-5-클로로페놀 (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 당량) 및 탄산칼륨 (232 mg, 1.6 mmol, 1.2 당량)의 빙냉된 혼합물에 1-브로모부탄-2-온 (232 mg, 1.54 mmol, 1.10 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일 (373 mg, 98% 수율)로서 수득하였다.

[2014] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.40 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 3H).

[2015] 단계 2; 7-클로로-3-에틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진

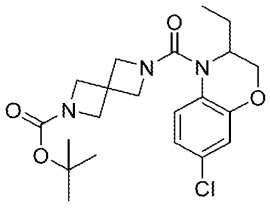


[2016]

[2017] 에탄올 (5 mL) 중 7-클로로-3-에틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (272 mg, 1.39 mmol, 1.0 당량)의 용액에 $NaBH_4$ (63 mg, 1.67 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하고, 유기 상을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 이소헥산 중 20-100% EtOAc에 의해 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일 (152 mg, 55% 수율)로서 수득하였다.

[2018] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=2.8, 10.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.27 (ddd, J=2.7, 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.01 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 3H).

[2019] 단계 3; tert-부틸 6-(7-클로로-3-에틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

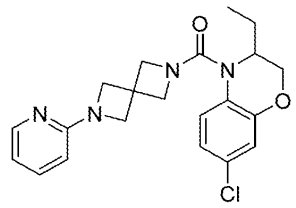


[2020]

[2021] 표제 화합물을 실시예 1 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. (389 mg, 91% 수율).

[2022] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.80 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.95 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 3H).

[2023] 단계 4; (7-클로로-3-에틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 11-1)

[2024] 

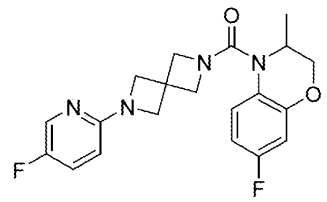
[2025] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 6-(7-클로로-3-에틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (389 mg, 0.92mmol, 0.9 당량)의 용액에 TFA (3.0 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 추가로 정제 없이 사용하였다. 표제 화합물을 실시예 1 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다. (59 mg, 47% 수율).

[2026] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 - 8.12 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.62 (dd, J=5.3, 7.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 4.22 - 4.19 (d, J=9.5, 2H) 4.14-4.05 (m, 5H), 3.89 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 3H).

[2027] m/z 399 $(M+H)^+$.

[2028] 실시예 12

[2029] (7-플루오로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 12-1)의 합성

[2030] 

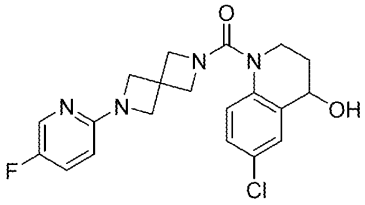
[2031] DCM (1.5 mL) 중 7-플루오로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (50 mg, 0.30 mmol, 1.0 당량) 및 DIPEA (0.11 mL, 0.66 mmol, 2.2 당량)의 혼합물을 DCM (1 mL) 중 트리포스겐 (98 mg, 0.33 mmol, 1.1 당량)의 0℃의 냉각된 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. DMF (3 mL) 중 잔류물로서의 용액을 DMF (3 mL) 중 2-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (110 mg, 0.58 mmol, 1.9 당량) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.632 mmol, 2.10 당량)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (62 mg, 28% 수율).

[2032] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 10H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[2033] m/z 387 $(M+H)^+$.

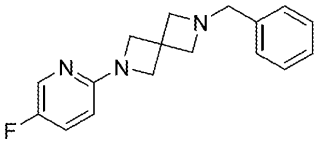
[2034] 실시예 13

[2035] (6-클로로-4-히드록시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 13-1)의 합성



[2036]

[2037] 단계 1; 2-벤질-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄

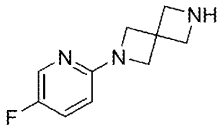


[2038]

[2039] 1,4-디옥산 중 2-벤질-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 옥살레이트 (1.0 g, 4.29 mmol, 1.0 당량), 2-브로모-5-플루오로피리딘 (.75 g, 4.29 mmol, 1.0 당량), RuPhos (0.4 g, 0.857 mmol, 0.2 당량) 및 탄산세슘 (4.2 g, 12.9 mmol, 3 당량)의 현탁액에 질소를 사용하여 5분 동안 탈기하였다. $Pd(OAc)_2$ (0.096 g, 0.429 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (731 mg, 60% 수율)로서 수득하였다.

[2040] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.23 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.41 (s, 4H).

[2041] 단계 2; 2-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄

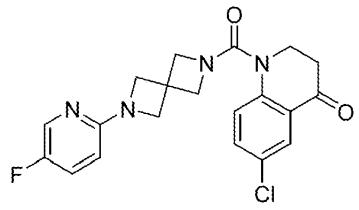


[2042]

[2043] 에탄올 (12 mL) 중 2-벤질-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (0.731 g, 2.58 mmol, 1.0 당량) 및 1-메틸-1,4-시클로헥사디엔 (1.45 mL, 12.9 mmol, 5.0 당량)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐 (0.365 g, 50% 물)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 추가의 1-메틸-1,4-시클로헥사디엔 (1.45 mL, 12.9 mmol, 5.0 당량) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (0.365 g, 50% 물)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 잔류물로서 수득하였다. (0.434 g, 87% 수율).

[2044] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.25 (dd, J=3.3, 8.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.88 (s, 4H).

[2045] 단계 3; 6-클로로-1-(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,3-디히드로퀴놀린-4(1H)-온



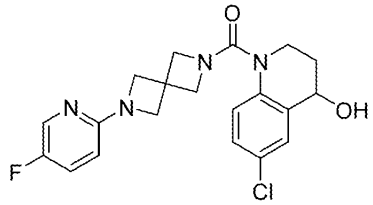
[2046]

[2047] 0℃에서 DCM 중 6-클로로-2,3-디히드로퀴놀린-4(1H)-온 (0.10 g, 0.551 mmol, 1.0 당량) 및 DIPEA (0.21 mL, 1.21 mmol, 2.2 당량)의 냉각된 혼합물에 트리포스겐 (0.18 g, 0.606 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DMF (2.5 mL)의 용액으로서, DMF (5 mL) 중 2-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (0.21 g, 1.09 mmol, 2.0 당량) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol, 2.4 당량)의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-5% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (266 mg, 61% 수율)로서 수득하였다.

[2048] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.99 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.27-6.22 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 8H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H).

[2049] m/z 401 $(M+H)^+$.

[2050] 단계 4; 6-클로로-4-히드록시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 13-1)



[2051]

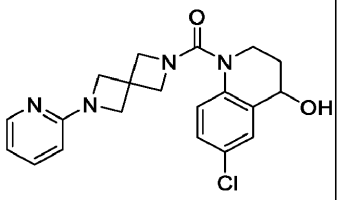
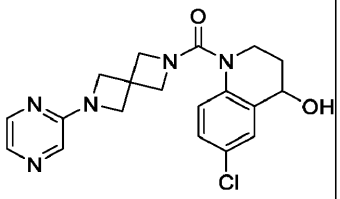
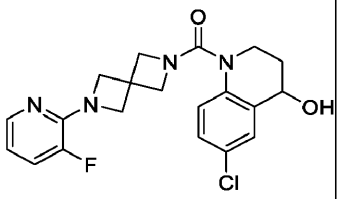
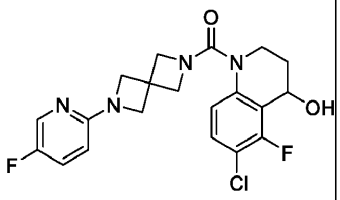
[2052] MeOH 중 6-클로로-1-(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,3-디히드로퀴놀린-4(1H)-온 (0.262 g, 0.664 mmol, 1.0 당량)의 냉각된 용액에 수소화붕소나트륨 (0.025 g, 0.664 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 유기 상을 합한 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (114 mg, 42% 수율)로서 수득하였다.

[2053] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.56 (q, J=5.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 8H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H).

[2054] m/z 403 $(M+H)^+$.

[2055] 하기 표 8에 열거된 화합물 번호 13-2 내지 13-5를 실시예 13에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다. 화합물 번호 13-6 및 13-7을 실시예 13에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 유사하게 제조하였다.

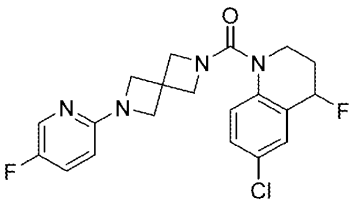
[2056] 표 8

No.	구조	데이터
13-2		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, J=1.4, 5.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=5.3, 6.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.74-5.32 (m, 1H), 4.56 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 8H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 385 $(M+H)^+$.
13-3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, J=1.4, 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.56 (q, J=5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 386 $(M+H)^+$.
13-4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J=5.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J=1.8 Hz, 4H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.97 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 403 $(M+H)^+$.
13-5		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 6.47 (dd, J=3.5, 9.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.86 (m, 1H), 4.22 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.07 (d, J=11.4 Hz, 6H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H). m/z 421 $(M+H)^+$.

[2057]

[2058] 실시예 14

[2059] (6-클로로-4-플루오로-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 14-1)의 합성



[2060]

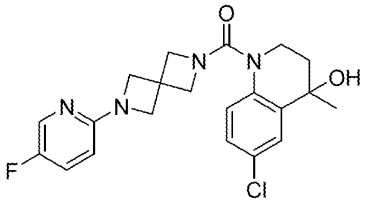
[2061] 0℃에서 DCM (20 mL) 중 6-클로로-4-히드록시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (120 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)의 냉각된 용액에 데옥소-플루오르® (THF 중 50% 용액; 190 μL, 0.4 mmol, 1.33 당량)을 2분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하고, $CHCl_3$ (x3)로 추출하고, 합한 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 20 - 80% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. (29 mg, 24% 수율).

[2062] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.22 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 5.44 (td, J=3.7, 51.3 Hz. 1H), 4.17 - 3.95 (m, 9H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 1H).

[2063] m/z 405 $(M+H)^+$.

[2064] 실시예 15

[2065] (6-클로로-4-히드록시-4-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 15-1)의 합성

[2066] 

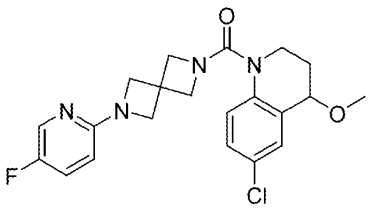
[2067] -78℃에서 THF (3 mL) 중 6-클로로-1-(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,3-디히드로퀴놀린-4(1H)-온 (120 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)의 냉각된 용액에 메틸 리튬 (0.44 mL, 0.7 mmol, 2.3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 가온되도록 하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 처리하고, DCM으로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. (17.3 mg, 11% 수율).

[2068] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.22 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 6H), 3.93 (d, J=9.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

[2069] m/z 417 $(M+H)^+$.

[2070] 실시예 16

[2071] (6-클로로-4-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 16-1)의 합성

[2072] 

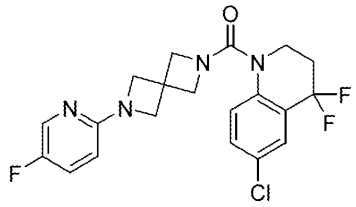
[2073] -0℃에서 DMF 중 6-클로로-4-히드록시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (120 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)의 냉각된 용액 (3 mL)에 수소화나트륨 (13 mg, 0.33 mmol, 1.1 당량, 미네랄 오일 중 60% 분산액)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 아이오도메탄 (51 mg, 0.36 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 처리하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. (9 mg, 7% 수율).

[2074] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.22 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 8H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.16 - 1.99 (m, 2H).

[2075] m/z 417 $(M+H)^+$.

[2076] 실시예 17

[2077] (6-클로로-4,4-디플루오로-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 17-1)의 합성

[2078] 

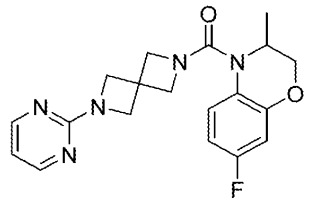
[2079] 0℃에서 DCM (20 mL) 중 6-클로로-1-(6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,3-디히드로퀴놀린-4(1H)-온 (120 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)의 냉각된 용액에 데옥소-플루오르® (THF 중 50% 용액; 380 μL, 0.8 mmol, 2.66 당량)을 2분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하고, $CHCl_3$ (x3)로 추출하고, 합한 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 20 - 80% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. (7 mg, 5% 수율).

[2080] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.23 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 8H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H).

[2081] m/z 423 $(M+H)^+$.

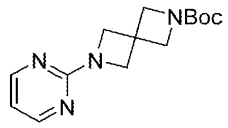
[2082] 실시예 18

[2083] (7-플루오로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 18-1)의 합성

[2084] 

[2085] 단계 1

[2086] tert-부틸 6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 합성

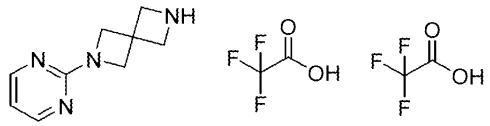
[2087] 

[2088] 1,4-디옥산 (100 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 중 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 헤미옥살레이트 염 (10.0 g, 3.47 mmol, 1.0 당량), 2-클로로피리미딘 (5.9 g, 52 mmol, 1.5 당량)의 혼합물 (50 mL)을 N,N-디이소프로필에틸아민 (24.2 mL, 138.7 mmol, 4.0 당량)으로 처리하고, 혼합물을 100℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기부를 상 분리기 카트리지에 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 20-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물 회백색 고체 (7.91 g, 55% 수율)를 수득하였다.

[2089] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.57 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

[2090] 단계 2

[2091] 2-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)의 합성

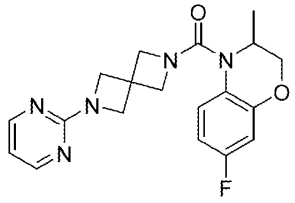
[2092] 

[2093] DCM (150 mL) 중 tert-부틸 6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (7.65 g, 27.7 mmol, 1.0 당량)의 용액에 TFA (63.6 mL, 830.5 mmol, 30 당량)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[2094] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (9.31 g, 83% 수율). 8.64 - 8.64 (m, 2H), 8.37 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.72 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 8H).

[2095] 단계 3

[2096] (7-플루오로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 18-1)의 합성

[2097] 

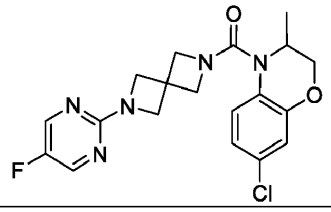
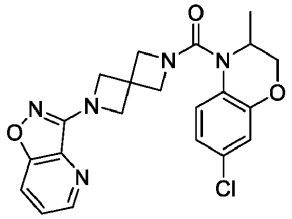
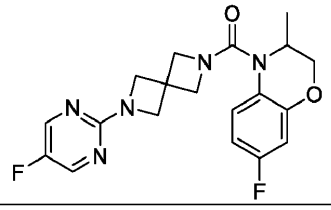
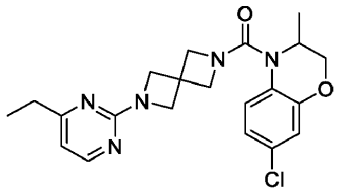
[2098] DCM (2 mL) 중 0℃의 트리포스겐 (34 mg, 0.114 mmol, 0.33 당량)의 냉각된 용액에 DCM (2 mL) 중 7-플루오로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.057 mL, 0.33 mmol, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 잔류물의 용액에 DMF (2 mL) 중 2-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트) (0.12 g, 0.29 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.05 mmol, 3.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (65 mg, 26% 수율)로서 수득하였다.

[2099] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 3H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H);

[2100] m/z 370 $(M+H)^+$.

[2101] 하기 표 9에 열거된 화합물 번호 18-2 내지 18-5를 실시예 18에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다.

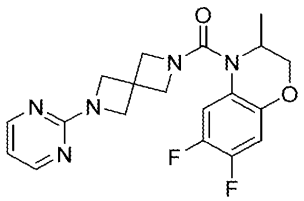
[2102] 표 9

화합물 번호	구조	데이터
18-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.49 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.
18-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, J=1.1, 4.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 4H), 4.28 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.96 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 426 $(M+H)^+$.
18-4		라세미체로서 단리되지 않음 (화합물 번호 18-4A 및 18-4B에 상응하는 데이터에 대해 표 13을 참조)
18-5		라세미체로서 단리되지 않음 (화합물 번호 18-5A 및 18-5B에 상응하는 데이터에 대해 표 13을 참조)

[2103]

[2104] 실시예 19

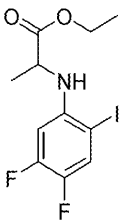
[2105] (6,7-디플루오로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 19-1)의 합성



[2106]

[2107] 단계 1

[2108] 에틸 (4,5-디플루오로-2-아이오도페닐)알라니네이트의 합성



[2109]

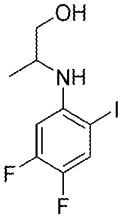
[2110] DCM (6 mL) 중 에틸 락테이트 (0.45 mL, 3.92 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.72 mL, 4.12

mmol, 1.05 당량)의 용액을 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.68 mL, 4.04 mmol, 1.03 당량)을 0℃에서 적가 처리하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (8 mL) 중 4,5-디플루오로-2-아이오도아닐린 (1.0 g, 3.92 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.68 mL, 3.92 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 120℃에서 30분 동안 가열하고, 물과 DCM 사이에 분배하였다. 유기 층을 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 5-10% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (0.92 g, 66% 수율)로서 수득하였다.

[2111] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.49 (dd, J=9.1, 9.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=6.9, 12.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H);

[2112] 단계 2

[2113] 2-((4,5-디플루오로-2-아이오도페닐)아미노)프로판-1-올의 합성

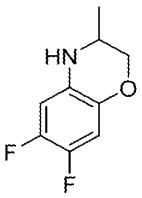
[2114] 

[2115] 0℃에서 에탄올 (12 mL) 중 에틸 (4,5-디플루오로-2-아이오도페닐)알라니네이트 (0.92 g, 2.60 mmol, 1.0 당량)의 용액을 수소화붕소나트륨 (0.29 g, 7.79 mmol, 3.0 당량)으로 조금씩 처리하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 고체 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 혼합물을 낮은 부피로 농축시켰다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (0.72 g, 88% 수율)로서 수득하였다.

[2116] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.48 (dd, J=8.6, 9.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=7.0, 13.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 1.76 (dd, J=5.4, 5.5 Hz, 2H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H);

[2117] 단계 3

[2118] 6,7-디플루오로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성

[2119] 

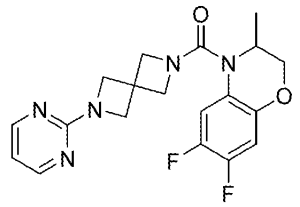
[2120] 디옥산 (10 mL) 중 2-((4,5-디플루오로-2-아이오도페닐)아미노)프로판-1-올 (0.72 g, 2.30 mmol, 1.0 당량) 및 1,10-페난트롤린 (83 mg, 0.46 mmol, 0.20 당량)의 혼합물을 용액을 통해 질소를 버블링하여 탈기하였다. 이 용액에 소듐 tert-부톡시드 (0.44 g, 4.60 mmol, 2.0 당량) 및 아이오딘화구리 (44 mg, 0.23 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 50분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (0.31 g, 73% 수율)로서 수득하였다. (0.53 g, 64% 수율).

[2121] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (dd, J=7.6, 11.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J=7.7, 11.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=2.8, 10.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=8.0, 10.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2122] 단계 4

[2123] (6,7-디플루오로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.

3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 19-1)의 합성



[2124]

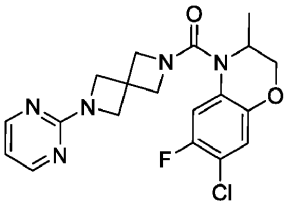
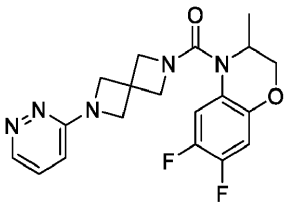
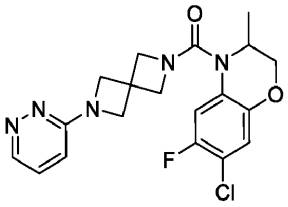
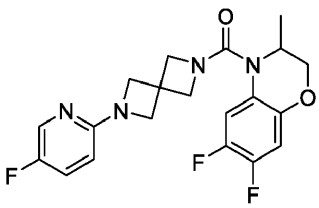
[2125] DCM (2 mL) 중 0℃의 트리포스겐 (22 mg, 0.074 mmol, 0.33 당량)의 냉각된 용액에 DCM (2 mL) 중 6,7-디플루오로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (42 mg, 0.226 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.043 mL, 0.25 mmol, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 잔류물에, DMF (2 mL) 중 2-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트) (0.10 g, 0.23 mmol, 1.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.137 mL, 0.248 mmol, 1.10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (25 mg, 26% 수율)로서 수득하였다.

[2126] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.9 Hz, 2H), 7.19 (dd, J=8.2, 12.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.5, 11.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 6H), 4.18 (dd, J=1.5, 10.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=2.7, 11.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H);

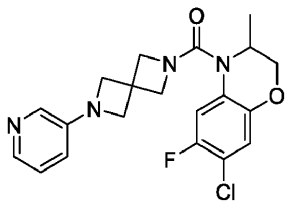
[2127] m/z 388 $(M+H)^+$.

[2128] 하기 표 10에 열거된 화합물 번호 19-2 내지 19-6을 실시예 19에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다. 화합물 번호 19-7 내지 19-18을 실시예 19에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 유사하게 제조하였다.

[2129] 표 10

No.	구조	데이터
19-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J=10.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 8H), 3.98 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.
19-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (dd, J=1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.70 (dd, J=7.5, 11.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=1.4, 9.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 6H), 4.18 (dd, J=1.4, 10.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=2.7, 11.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 388 $(M+H)^+$.
19-4		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (dd, J=1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=10.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=1.4, 9.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.26 (dd, J=8.9, 15.0 Hz, 4H), 4.19 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=2.4, 10.9 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.
19-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.69 (dd, J=7.5, 11.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=3.3, 8.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 5H), 3.95 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 405 $(M+H)^+$.

[2130]

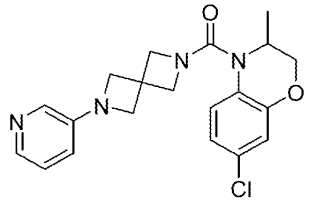
No.	구조	데이터
19-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J=0.6, 4.7, 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J=1.3, 2.8, 8.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.30 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=1.4, 10.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=2.6, 10.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=7.7, 14.8 Hz, 4H), 3.97 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 403 $(M+H)^+$.

[2131]

[2132] 실시예 20

[2133] (7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-

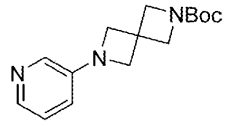
2-일)메타논 (화합물 번호 20-1)의 합성



[2134]

[2135] 단계 1

[2136] tert-부틸 6-(피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 합성



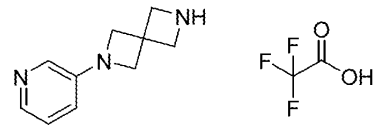
[2137]

[2138] 1,4-디옥산 (18 mL) 중 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트 (1.0 g, 3.47 mmol, 1.0 당량), 3-브로모피리딘 (0.66 g, 4.16 mmol, 1.2 당량), Ruphos (0.32 g, 0.69 mmol, 0.2 당량) 및 탄산세슘 (3.39 g, 10.41 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 질소를 사용하여 30분 동안 탈기하였다. 아세트산팔라듐 (78 mg, 0.34 mmol, 0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 물과 DCM 사이에 분배하고, 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (0.43 g, 46% 수율)로서 수득하였다.

[2139] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=4.7, 8.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

[2140] 단계 2

[2141] 2-(피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 합성



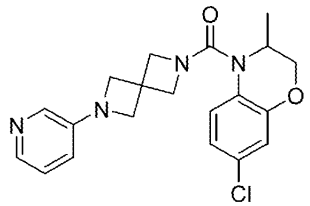
[2142]

[2143] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 6-(피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (0.20 g, 0.73 mmol, 1.0 당량)의 용액에 TFA (2.0 mL, 26.15 mmol, 36 당량)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. (0.283 g, 97% 수율).

[2144] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 - 8.73 (m, 2H), 8.14 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 8H).

[2145] 단계 3

[2146] (7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 20-1)의 합성



[2147]

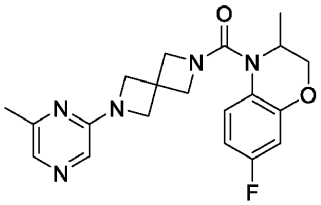
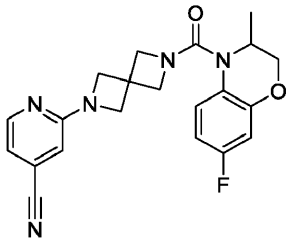
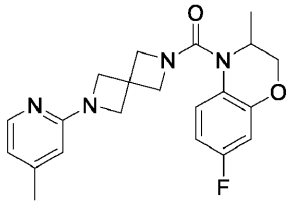
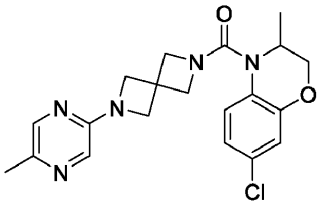
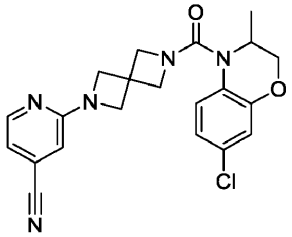
[2148] DCM (2 mL) 중 0℃의 트리포스겐 (31 mg, 0.103 mmol, 0.38 당량)의 냉각된 용액에 DCM (2 mL) 중 7-클로로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (50 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.3 mmol, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 잔류물에 DMF (2 mL) 중 2-(피리딘-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (110 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.17 mL, 0.95 mmol, 3.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (65 mg, 62% 수율)로서 수득하였다.

[2149] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.78 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=2.7, 10.9 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 4H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H);

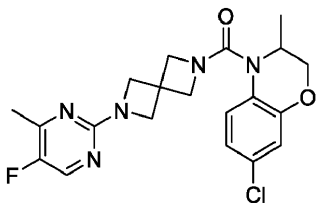
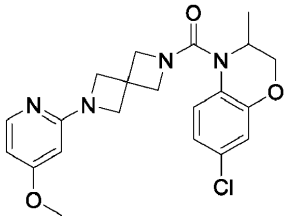
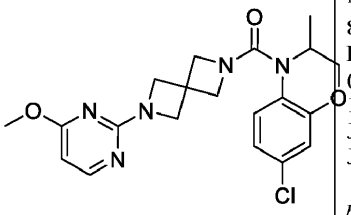
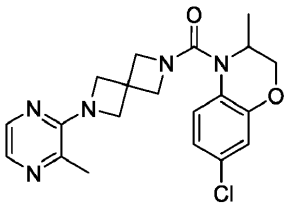
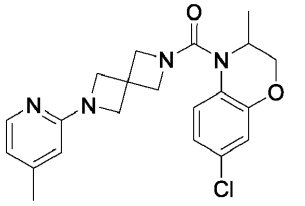
[2150] m/z 385 $(M+H)^+$.

[2151] 하기 표 11에 열거된 화합물 번호 20-2 내지 20-16을 실시예 20에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다.

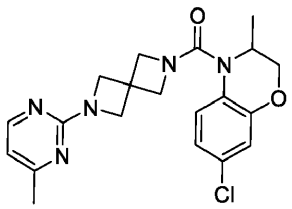
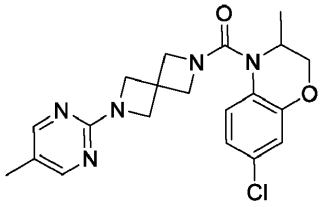
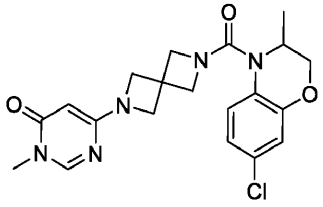
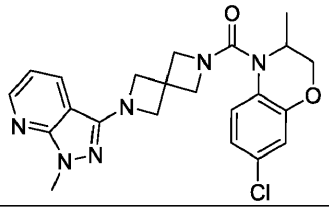
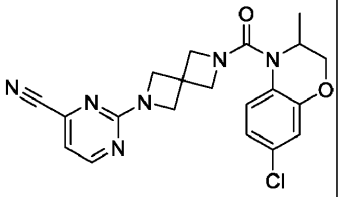
[2152] 표 11

No.	구조	데이터
20-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5.7, 9.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 384 $(M+H)^+$.
20-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.77 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 394 $(M+H)^+$.
20-4		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 4H), 4.12 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 383 $(M+H)^+$.
20-5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.49 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 5H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
20-6		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.78 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.4, 10.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 5H), 3.93 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 410 $(M+H)^+$.

[2153]

20-7		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 8H), 3.90 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.35 (d, J=2.5 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 418 $(M+H)^+$.
20-8		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.25 (dd, J=2.3, 5.9 Hz, 1H), 5.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.23 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.19 (dd, J=1.9, 10.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=2.8, 10.9 Hz, 1H), 4.08 (q, J=7.9 Hz, 4H), 3.91 (d, J=9.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H. *m/z* 415 $(M+H)^+$.
20-9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.12 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 8H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 416 $(M+H)^+$.
20-10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.33 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 8H), 4.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
20-11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 4.11 (dd, J=2.6, 11.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 399 $(M+H)^+$.

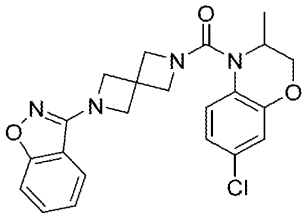
[2154]

20-12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.61 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 8H), 4.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
20-13		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 2H), 7.32 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.36 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 8H), 4.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
20-14		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.35 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.00 (m, 10H), 3.31 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 416 $(M+H)^+$.
20-15		라세미체로서 단리되지 않음 (화합물 번호 20-15-A 및 20-15B에 상응하는 데이터에 대해 표 13을 참조)
20-16		라세미체로서 단리되지 않음 (화합물 번호 20-16-A 및 20-16-B에 상응하는 데이터에 대해 표 13을 참조)

[2155]

[2156] 실시예 21

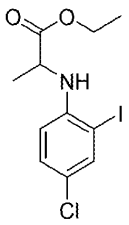
[2157] (6-(벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 번호 21-1)의 합성



[2158]

[2159] 단계 1

[2160] 에틸 (4-클로로-2-아이오도페닐)알라니네이트의 합성



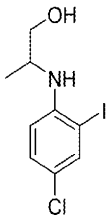
[2161]

[2162] DCM (6 mL) 중 에틸-2-히드록시프로파노에이트 (0.99 mL, 8.73 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.59 mL, 9.2 mmol, 1.05 당량)의 혼합물을 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.51 mL, 8.99 mmol, 1.03 당량)을 0℃로 적가 처리하고, 10분 동안 교반하였다. 이 용액을 DCM (20 mL) 중 4-클로로-2-아이오도아닐린 (2.21 g, 8.73 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.52 mL, 8.73 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 적가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하고, DCM 및 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.74 g, 56% 수율)로서 수득하였다.

[2163] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.69 (m, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.09 (q, J=6.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.27 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 3H).

[2164] 단계 2

[2165] 2-((4-클로로-2-아이오도페닐)아미노)프로판-1-올의 합성



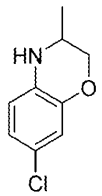
[2166]

[2167] 0℃에서 에탄올 (25 mL) 중 에틸 (4-클로로-2-아이오도페닐)알라니네이트 (1.74 g, 4.92 mmol, 1.0 당량)의 용액을 수소화붕소나트륨 (0.56 g, 14.76 mmol, 3.0 당량)으로 조금씩 처리하고, 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 고체 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 혼합물을 낮은 부피로 농축시켰다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기부를 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 0-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (1.4 g, 56% 수율)로서 수득하였다.

[2168] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 1.82 (dd, J=4.7, 6.8 Hz, 1H), 1.28 - 1.23 (m, 3H).

[2169] 단계 3

[2170] 7-클로로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성



[2171]

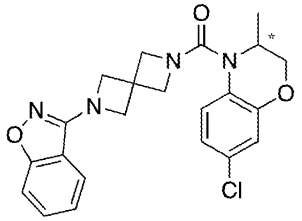
[2172] 디옥산 (15 mL) 중 2-((4-클로로-2-아이오도페닐)아미노)프로판-1-올 (1.4 g, 4.49 mmol, 1.0 당량) 및 1,10-페난트롤린 (0.16 g, 0.89 mmol, 0.20 당량)의 혼합물을 통해 용액에 질소를 버블링하여 탈기하였다. 이 용액

에 소듐 tert-부톡시드 (0.86 g, 8.99 mmol, 2.0 당량) 및 아이오딘화구리 (86 mg, 0.45 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 이소헥산 중 10-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 키랄 SFC에 의해 정제하여 표제 화합물의 제1 용리 이성질체를 백색 고체 (0.37 g, 39% 수율)로서 수득하였다. 키랄 SFC 순도 100% @ 2.6분, 100% ee (SFC에 의해 YMC 셀룰로스-C 칼럼을 사용하여 결정함 - 55% CO_2 / 45% iPrOH (디에틸아민 0.1%) 120 bar)을 사용하여 정제하였다.

[2173] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=2.3, 10.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=8.1, 10.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2174] 단계 4

[2175] (6-(벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 번호 21-1)의 합성



[2176]

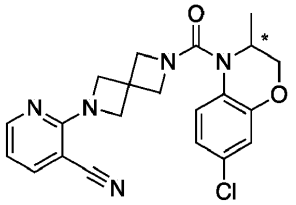
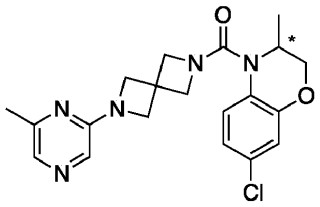
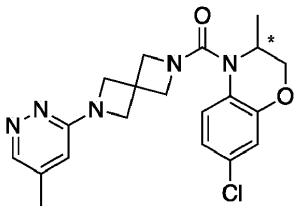
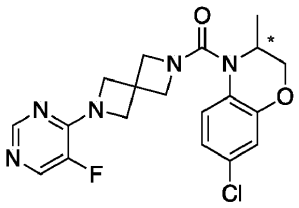
[2177] DCM (2 mL) 중 0℃의 트리포스겐 (89 mg, 0.30 mmol, 1.1 당량)의 냉각된 용액에 DCM (2 mL) 중 7-클로로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (50 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.098 mmol, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 잔류물에 DMF (2 mL) 중 3-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)벤조[d]이속사졸 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (90 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.95 mmol, 3.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (83 mg, 71% 수율)로서 수득하였다.

[2178] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.49 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.6 Hz, 4H), 4.29 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.96 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H);

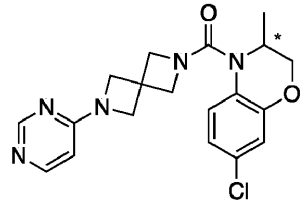
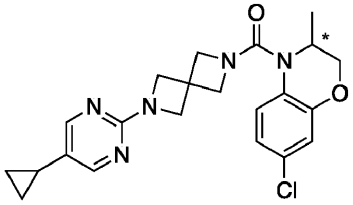
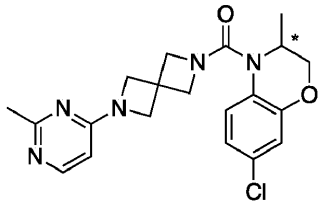
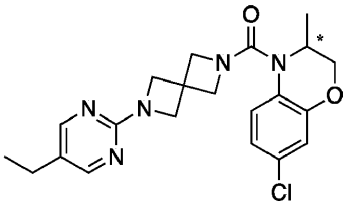
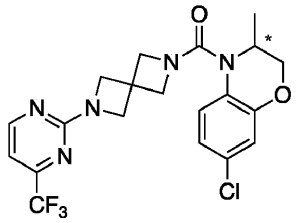
[2179] m/z 425 $(M+H)^+$.

[2180] 하기 표 12의 화합물 21-2 내지 21-11을 실시예 21에 기재된 방법에 따라 적절하게 치환된 또는 변형된 중간체를 사용하여 제조하였다.

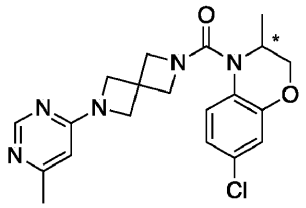
[2181] 표 12

No.	구조	데이터
21-2		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, J=1.8, 4.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.65 (dd, J=4.8, 7.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.41 (dd, J=9.8, 14.7 Hz, 4H), 4.25 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=2.8, 10.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 410 $(M+H)^+$.
21-3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 6H), 3.92 (d, J=9.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
21-4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 8H), 4.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
21-5		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 5H), 4.28 - 4.15 (m, 4H), 4.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.

[2182]

21-6		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.42 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 8H), 4.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H). *m/z* 386 $(M+H)^+$.
21-7		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.11 (s, 2H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.49 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H). *m/z* 426 $(M+H)^+$.
21-8		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 6.02 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.50 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 8H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.
21-9		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.47 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3H) *m/z* 414 $(M+H)^+$.
21-10		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.83 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 6H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=2.6, 10.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H) *m/z* 454 $(M+H)^+$.

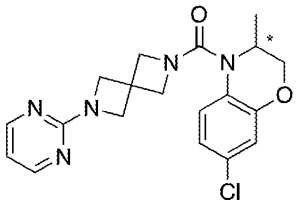
[2183]

21-11		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 5H), 3.92 (d, J=9.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H) *m/z* 400 $(M+H)^+$.

[2184]

[2185] 실시예 22

[2186] (7-클로로-3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논 (화합물 번호 1-83-B)의 합성

[2187] 

[2188] DCM (2 mL) 중 트리포스겐 (89 mg, 0.30 mmol, 1.1 당량)의 0℃의 냉각된 용액에 DCM (2 mL) 중 7-클로로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (50 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.098 mmol, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 잔류물에 DMF (2 mL) 중 2-(피리미딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3,3]헵탄 비스-(2,2,2-트리플루오로)아세테이트 (110 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.95 mmol, 3.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기부를 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (93 mg, 89% 수율)로서 수득하였다.

[2189] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.56 (t, J=4.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.6 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[2190] 실시예 23

[2191] 이성질체 분리

[2192] 라세미체를 키랄 HPLC에 의해 분해하여, A로서 확인된 제1 용리 피크 및 B로서 확인된 제2 용리 피크에 의해 이성질체 A 및 이성질체 B를 수득하였다. 워터스 타르 프렙100 정제용 SFC 시스템 (P200 CO_2 펌프, 2545 모디파이어 펌프, 2998 UV/VIS 검출기, 적층된 주입 모듈을 갖는 2767 액체 핸들러) 또는 워터스 타르 인베스티게이터 반정제용 시스템 (워터스 플뤼드 딜리버리 모듈, 2998 UV/VIS 검출기, 워터스 프랙션 콜렉션 모듈)을 사용하였다. 워터스 2767 액체 핸들러를 오토-샘플러 및 분획 수집기 둘 다로서 작용하는 것으로 사용하였다. 화합물을 하기로부터 선택된 적절한 정제용 칼럼을 사용하여 정제하였다: YMC 아밀로스-C, YMC 셀룰로스-C, YMC 셀룰로스-SC, 페노메넥스 룩스 셀룰로스-3 또는 페노메넥스 룩스 셀룰로스-4. 적절한 등용매 방법을 하기 용매를 사용하여 선택하였다: 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 헵탄 및 CO_2 (표 13A). 개질제 디에틸 아민 (0.1% V/V)을 또한 유량 100 ml/분 (또는 적절한 것으로서), 120 Bar 배압 및 40℃ 칼럼 온도를 포함하여 모든 방법을 사용하였다. 표 13에 요약된 바와 같이, 체류 시간을 적절한 분석 칼럼을 사용하여 각 화합물에 대해 수득하였다. 정제를 210-400nm에서 모니터링을 통해 워터스 프랙션링스 또는 워터스 크롬스코프 소프트웨어에 의해 제어하고, 적절한 파장에서 역치 수집 값을 촉발하였다. 수집된 분획을 SFC (워터스 SQD를 갖는 워터스/타르 SFC 시스템 또는 워터스 QDa를 갖는 워터스 UPCC)에 의해 분석하였다. 목적 생성물을 함유한 분획을 진공 원심분리에 의해 농축시켰다.

[2193] 표 13

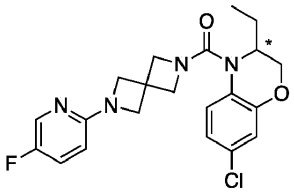
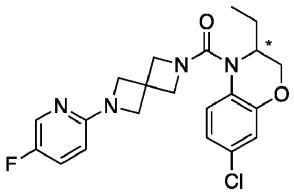
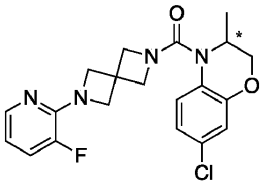
[2194] 키랄 분리 조건

고정상	이동상 (용매 1)	이동상 (용매 2)	방법
LUX 셀룰로스-4	20% 2-프로판올	80% CO_2	1
LUX 셀룰로스-4	20% 메탄올	80% CO_2	2
LUX 셀룰로스-4	30% 2-프로판올	70% CO_2	3
LUX 셀룰로스-4	40% 2-프로판올	60% CO_2	4
LUX 셀룰로스-4	40% 메탄올	60% CO_2	5
LUX 셀룰로스-4	50% 2-프로판올	50% 헵탄	6
YMC 아밀로스-C	30% 에탄올	70% CO_2	7
YMC 아밀로스-C	30% 메탄올	70% CO_2	8
YMC 아밀로스-C	50% 2-프로판올	50% CO_2	9
YMC 아밀로스-C	55% 메탄올	45% CO_2	10
YMC 셀룰로스-C	20% 2-프로판올	80% CO_2	11
YMC 셀룰로스-C	20% 메탄올	80% CO_2	12
YMC 셀룰로스-C	30% 2-프로판올	70% CO_2	13
YMC 셀룰로스-C	30% 메탄올	70% CO_2	14
YMC 셀룰로스-C	35% 메탄올	65% CO_2	15
YMC 셀룰로스-C	40% 메탄올	60% CO_2	16
YMC 셀룰로스-C	45% 2-프로판올	55% CO_2	17
YMC 셀룰로스-C	50% 2-프로판올	50% CO_2	18
YMC 셀룰로스-C	50% 메탄올	50% CO_2	19
YMC 셀룰로스-C	55% 2-프로판올	45% CO_2	20
YMC 셀룰로스-C	55% 메탄올	45% CO_2	21
YMC 셀룰로스-SC	40% 2-프로판올	60% CO_2	22
YMC 셀룰로스-SC	40% 메탄올	60% CO_2	23
YMC 셀룰로스-SC	55% 메탄올	45% CO_2	24

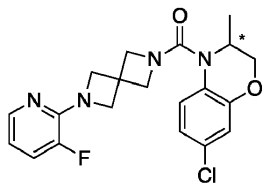
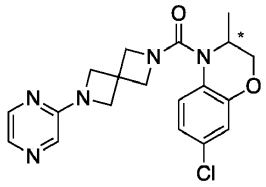
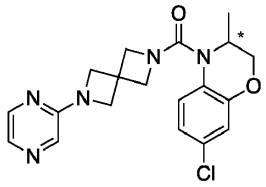
[2195]

[2196] 하기 표 14에 열거된 화합물을 실시예 23에 기재된 바와 같이 SFC 키랄 분리를 사용하여 정제하였다. 제1 칼럼은 화합물 번호 ("No.")에 의한 화합물을 열거하고, 이는 제3 칼럼에 나타낸 구조에 의해 확인된 화합물의 라세미 혼합물을 나타낸다 (별표는 키랄 원자를 나타냄). 이러한 화합물은 2종의 이성질체 형태 중 하나; 즉, "이성질체 A" 또는 "이성질체 B"를 갖는다. 정확한 입체형태 (예를 들어 R 또는 S)를 나타내지는 않지만, 제5 칼럼에 열거된 (그리고 표 13에 명시된) SFC 방법론을 사용하는 경우에 이성질체 A는 제6 칼럼에 지시된 바와 같이 이성질체 B보다 항상 보다 짧은 체류 시간을 가져 (즉, 이성질체 A는 항상 제1 용리함), 하기 표 15에 제시된 활성 데이터를 생성하는데 사용된 이성질체 형태를 구체적으로 확인하였다.

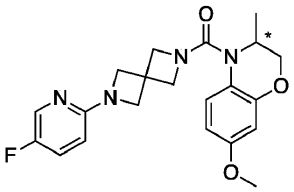
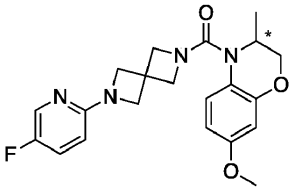
[2197] 표 14

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-55	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.22 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J=10.5 Hz, 2H), 4.20 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.13 (dd, J=3.0, 10.8 Hz, 1H), 4.05 (q, J=8.3 Hz, 4H), 3.88 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 3H). m/z 417 $(M+H)^+$.	16	1.2
1-55	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.22 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J=10.5 Hz, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 7H), 3.88 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 0.96 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 3H). m/z 417 $(M+H)^+$.	16	2.3
1-57	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=1.4, 7.9, 11.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 403 / 405 $(M+H)^+$.	8	2.0

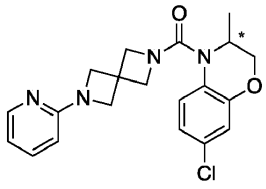
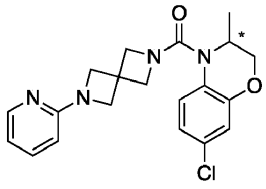
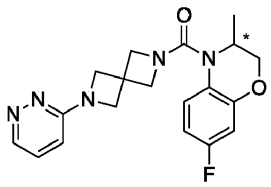
[2198]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-57	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ δ 7.91 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.14 (ddd, J=1.4, 7.9, 11.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 403 / 405 $(M+H)^+$.	8	2.8
1-58	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, J=1.5, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 6H), 3.94 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 386 $(M+H)^+$.	21	1.5
1-58	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, J=1.5, 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 6H), 3.94 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 386 $(M+H)^+$.	21	2.2

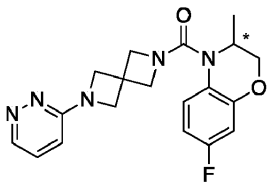
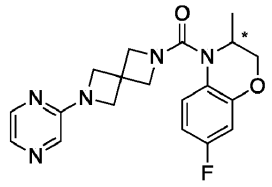
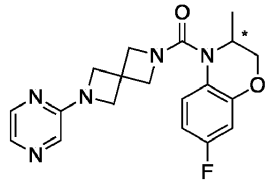
[2199]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-59	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.9, 8.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 4H), 4.05 (q, J=8.3 Hz, 4H), 3.88 (d, J=9.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 399 $(M+H)^+$.	15	1.5
1-59	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.8, 9.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J=3.1, 9.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 4H), 4.05 (q, J=8.3 Hz, 4H), 3.88 (d, J=9.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 399 $(M+H)^+$.	15	2.1

[2200]

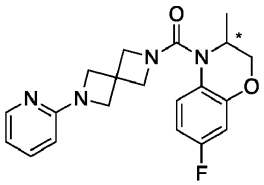
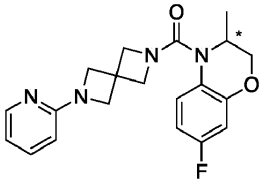
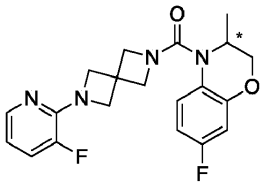
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-60	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (dd, J=1.5, 5.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.64 (dd, J=5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 3H), 4.11 (dd, J=3.0, 10.9 Hz, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 2H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 385 $(M+H)^+$.	22	3.1
1-60	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (dd, J=1.5, 5.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.64 (dd, J=5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 4.11 (dd, J=2.6, 10.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 4H), 4.01 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 385 $(M+H)^+$.	22	3.7
1-62	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, J=1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.51 (dd, J=1.4, 8.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 8H), 3.94 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 370 / 371 $(M+H)^+$.	14	2.6

[2201]

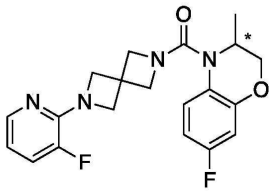
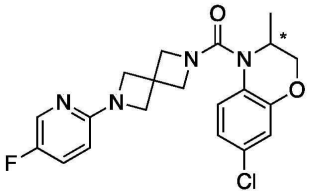
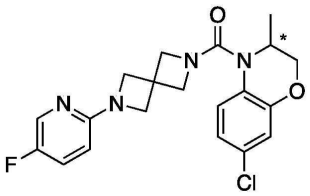
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-62	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, J=1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.51 (dd, J=1.3, 9.0 Hz, 1H), 4.52 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 8H), 3.94 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 370 / 371 $(M+H)^+$.	14	3.2
1-65	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (dd, J=1.5, 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 8H) 4.00 (d, J=9.2 Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 370 $(M+H)^+$.	14	2.1
1-65	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (dd, J=1.5, 2.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 4.33 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 8H), 4.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 370 $(M+H)^+$.	14	3.0

[2202]

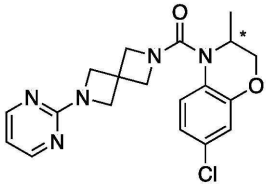
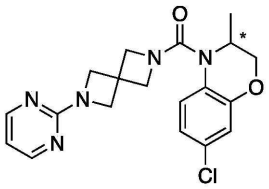
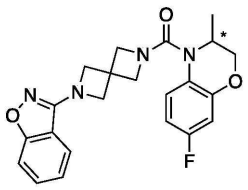
[2203]

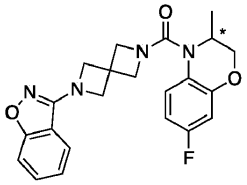
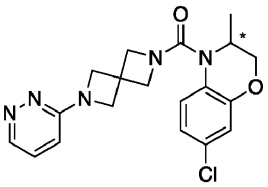
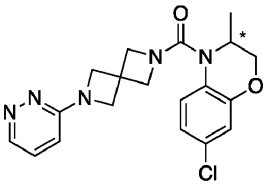
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-66	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 - 8.05 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.63 (dd, J=5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 4.05 - 3.98 (m, 6H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 369 $(M+H)^+$.	14	1.9
1-66	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 - 8.05 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.63 (dd, J=5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 4.05 - 3.98 (m, 6H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 369 $(M+H)^+$.	14	2.8
1-67	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=1.3, 7.9, 12.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 3H), 4.33 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 8H), 3.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.	13	1.5

[2204]

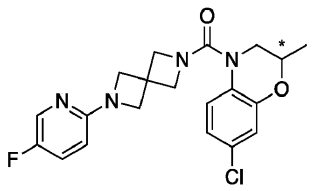
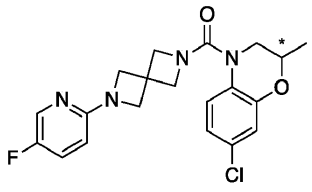
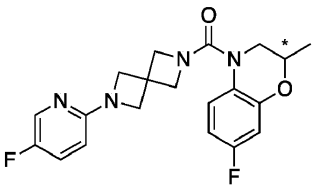
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-67	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=1.3, 7.9, 12.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 3H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 8H), 3.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.	13	2.2
1-73	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.98 (m, 6H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.	10	1.5
1-73	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.42 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.31 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.98 (m, 6H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.	10	2.3

[2205]

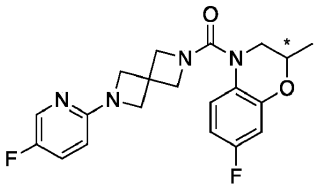
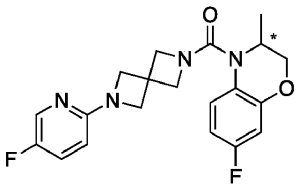
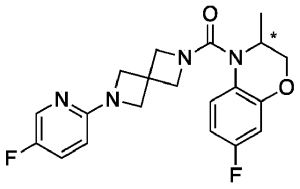
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
1-83	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.9 Hz, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 8H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 386 $(M+H)^+$.	17	1.6
1-83	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 8H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 386 $(M+H)^+$.	17	2.5
4-3	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.38 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.27 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=2.7, 10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 409 $(M+H)^+$.	19	1.9

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
4-3	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.38 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.35 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.27 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=2.7, 10.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 409 $(M+H)^+$.	19	2.5
9-1	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, J=1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.51 (dd, J=1.3, 9.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 8H), 3.95 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 386 / 388 $(M+H)^+$.	19	1.7
9-1	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (dd, J=1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.51 (dd, J=1.4, 9.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 8H), 3.95 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 386 / 388 $(M+H)^+$.	19	2.4

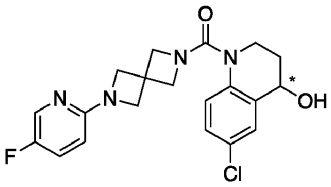
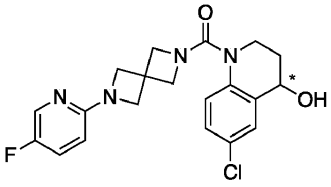
[2206]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
9-3	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 6H), 3.91 (dd, J=2.5, 13.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=8.1, 13.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.	1	5.7
9-3	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 6H), 3.91 (dd, J=2.4, 13.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=8.0, 13.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.3 Hz, 3H). m/z 403 $(M+H)^+$.	1	6.6
9-4	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.14 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 6H), 3.92 (dd, J=2.5, 13.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.1, 13.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.	7	2.5

[2207]

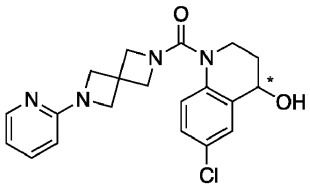
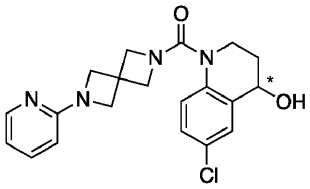
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
9-4	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.6, 9.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.14 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 6H), 3.92 (dd, J=2.6, 13.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.1, 13.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.	7	3.3
12-1	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 2H), 6.42 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 4.04 - 3.97 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.9 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.	8	1.6
12-1	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 2H), 6.34 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 4.25 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 10H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). m/z 387 $(M+H)^+$.	8	2.4

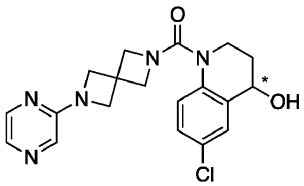
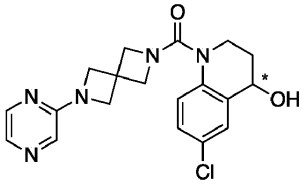
[2208]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
13-1	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.52 - 7.46 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 6.41 (1H, dd, J=3.5, 9.0 Hz), 5.52 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.56 (1H, q, J=5.5 Hz), 4.05 - 3.97 (8H, m), 3.70 - 3.62 (1H, m), 3.49 - 3.41 (1H, m), 2.06 - 1.97 (1H, m), 1.80 - 1.70 (1H, m); m/z 403 $(M+H)^+$.	10	2.0
13-1	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=3.5, 9.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J=5.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 8H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H). m/z 403 $(M+H)^+$.	9	2.7

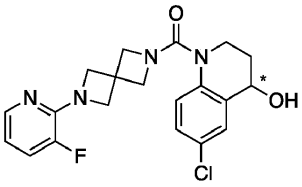
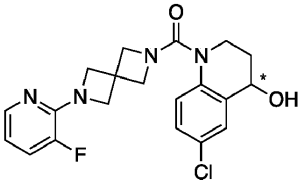
[2209]

[2210]

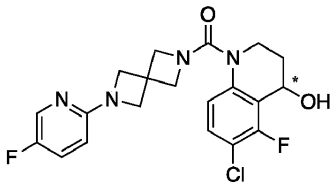
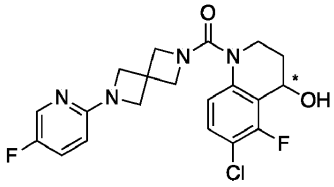
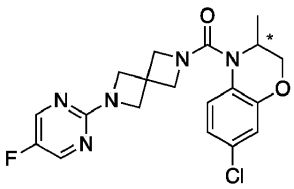
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
13-2	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, J=1.5, 5.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=5.4, 7.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.56 (q, J=5.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 8H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H). m/z 385 $(M+H)^+$.	4	3.8
13-2	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, J=1.4, 5.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=5.1, 6.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.55 (q, J=5.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 8H), 3.70 - 3.62 (m, 1H),3.49 - 3.37 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H). m/z 385 $(M+H)^+$.	4	4.9

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
13-3	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, J=1.5, 2.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.56 (q, J=5.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.06 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.98 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 386 $(M+H)^+$.	4	4.7
13-3	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, J=1.5, 2.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.56 (q, J=5.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 386 $(M+H)^+$.	4	5.9

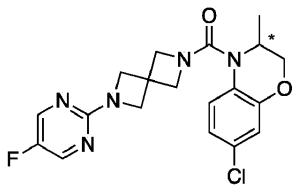
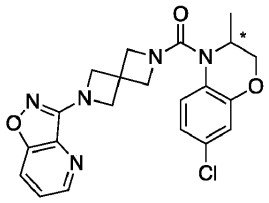
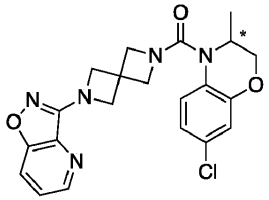
[2211]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
13-4	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.55 (q, J=5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J=1.8 Hz, 4H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.97 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 403 $(M+H)^+$.	3	5.1
13-4	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J=1.9 Hz, 4H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.97 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H). m/z 403 $(M+H)^+$.	3	6.3

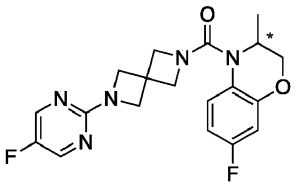
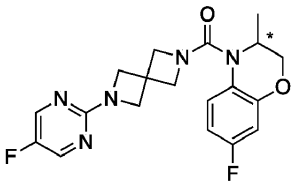
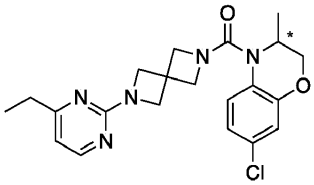
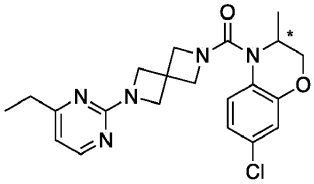
[2212]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
13-5	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 6.24 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 4H), 3.99 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (ddd, J=2.7, 6.6, 14.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H). m/z 421 $(M+H)^+$.	12	4.3
13-5	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 6.24 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 4H), 4.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (ddd, J=2.7, 6.6, 14.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H). m/z 421 $(M+H)^+$.	12	5.5
18-2	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.49 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.	13	1.6

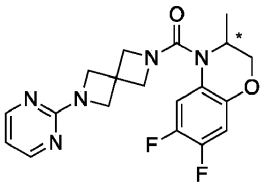
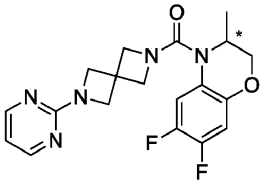
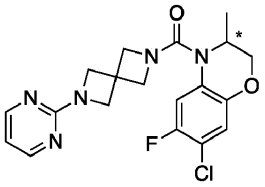
[2213]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
18-2	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.	13	2.6
18-3	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, J=1.1, 4.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.1, 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 5H), 4.28 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.4, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=2.9, 10.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 426 $(M+H)^+$.	24	2.3
18-3	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, J=1.1, 4.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 5H), 4.28 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=2.7, 10.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 426 $(M+H)^+$.	24	3.3

[2214]

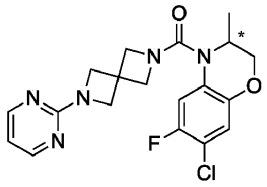
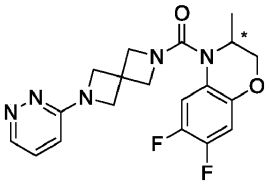
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
18-4	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 4.51 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 388 $(M+H)^+$.	11	1.4
18-4	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 4.51 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 388 $(M+H)^+$.	11	2.2
18-5	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.45 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.23 (m, 6H). *m/z* 414 $(M+H)^+$.	24	1.3
18-5	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.49 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.6 Hz, 6H). *m/z* 414 $(M+H)^+$.	24	2.5

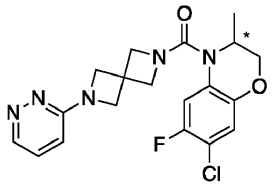
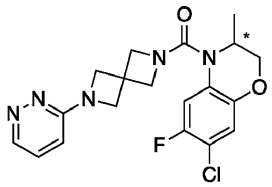
[2215]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
19-1	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, J=2.1, 4.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=8.2, 11.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=7.6, 11.0 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 4.43 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 8H), 3.97 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 388 $(M+H)^+$.	2	3.0
19-1	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, J=8.2, 12.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.6, 11.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.43 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 8H), 3.97 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 388 $(M+H)^+$.	2	3.6
19-2	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 6H), 4.18 (dd, J=1.5, 10.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=2.5, 10.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3H) *m/z* 404 $(M+H)^+$.	23	1.8

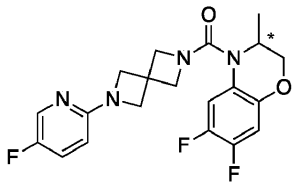
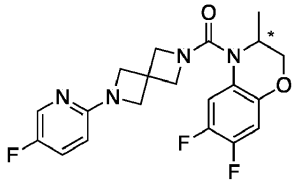
[2216]

[2217]

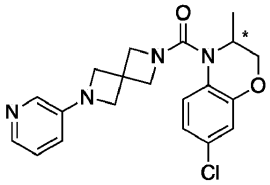
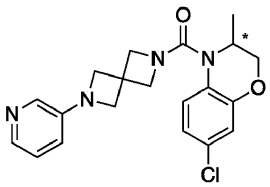
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
19-2	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J=10.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 6H), 4.18 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=2.6, 10.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.	23	2.0
19-3	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (dd, J=1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, J=7.5, 11.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=1.3, 9.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 4H), 4.18 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=2.6, 10.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 388 $(M+H)^+$.	14	2.0

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
19-4	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.61 (dd, J=1.3, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=4.6, 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=10.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=1.4, 9.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.26 (dd, J=9.1, 14.9 Hz, 4H), 4.19 (dd, J=1.6, 10.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=2.6, 10.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.	5	2.8
19-4	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.62 - 8.60 (m, 1H), 7.20 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=1.3, 8.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.26 (dd, J=9.0, 14.9 Hz, 4H), 4.19 (dd, J=1.4, 10.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=2.6, 11.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 404 $(M+H)^+$.	5	3.5

[2218]

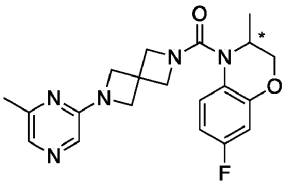
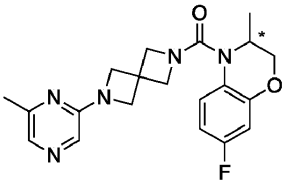
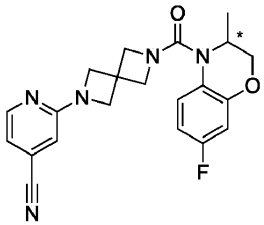
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
19-5	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 12.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.5, 11.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=3.4, 9.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=1.5, 10.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 5H), 3.95 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 405 $(M+H)^+$.	14	0.6
19-5	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 11.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.7, 11.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=3.3, 9.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=1.4, 10.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 5H), 3.95 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 405 $(M+H)^+$.	14	0.9

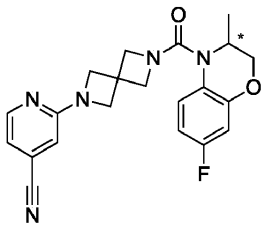
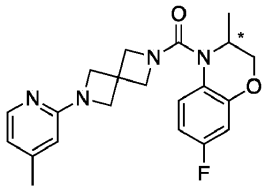
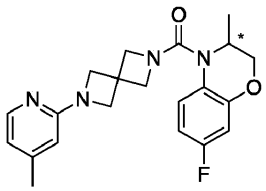
[2219]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-1	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J=4.7, 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.3, 4.3 Hz, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=2.7, 11.1 Hz, 1H), 4.00 (q, J=7.3 Hz, 4H), 3.92 (d, J=9.6 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 385 $(M+H)^+$.	18	1.6
20-1	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, J=1.4, 4.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J=4.8, 8.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.70 (ddd, J=1.3, 2.9, 8.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=2.9, 11.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 385 $(M+H)^+$.	18	2.5

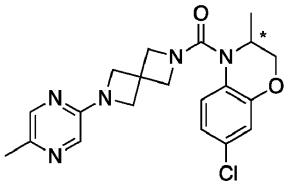
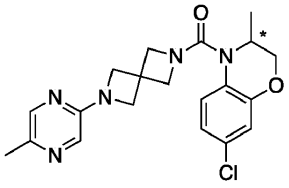
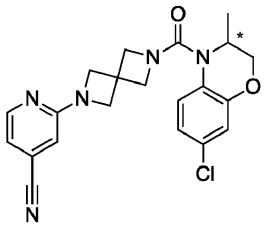
[2220]

[2221]

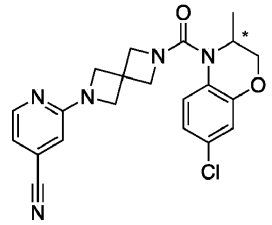
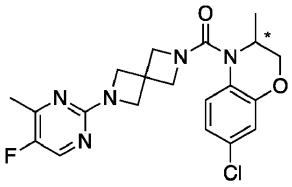
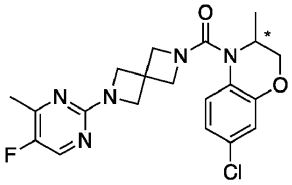
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-2	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.23 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 6H), 3.91 (d, J=9.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (d, J=7.1 Hz, 3H). *m/z* 384 $(M+H)^+$.	16	1.5
20-2	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 384 $(M+H)^+$.	16	2.2
20-3	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=5.8, 9.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 394 $(M+H)^+$.	10	1.0

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-3	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=5.8, 9.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 394 $(M+H)^+$.	10	2.3
20-4	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.22 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 383 $(M+H)^+$.	7	1.2
20-4	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.22 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 383 $(M+H)^+$.	8	1.8

[2222]

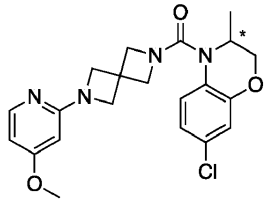
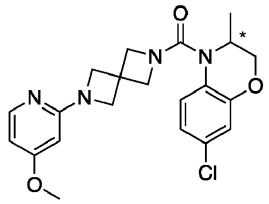
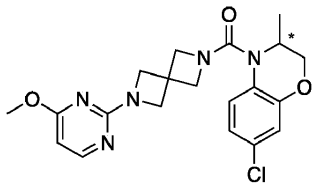
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-5	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.6, 10.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 5H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	5	4.3
20-5	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.25 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 5H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	5	5.2
20-6	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.78 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.7 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 5H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 410 $(M+H)^+$.	18	1.1

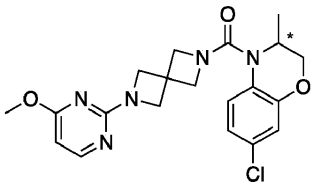
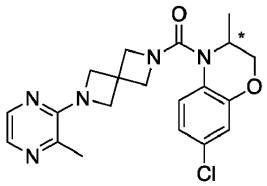
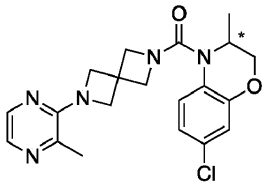
[2223]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-6	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.78 (dd, J=1.3, 5.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.50 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 5H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 410 $(M+H)^+$.	18	2.3
20-7	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 8H), 3.90 (d, J=9.4 Hz, 2H), 2.35 (d, J=2.5 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 418 $(M+H)^+$.	23	1.5
20-7	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.49 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 8H), 3.90 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.35 (d, J=2.5 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 418 $(M+H)^+$.	23	2.0

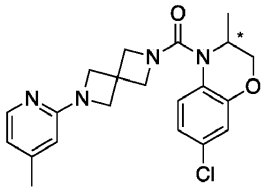
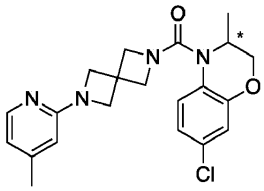
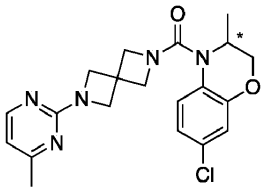
[2224]

[2225]

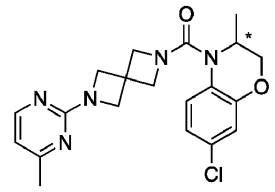
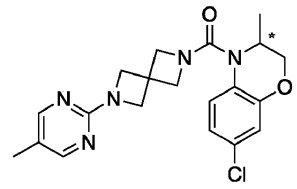
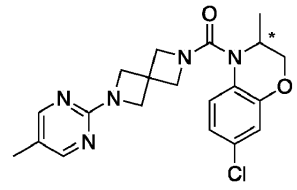
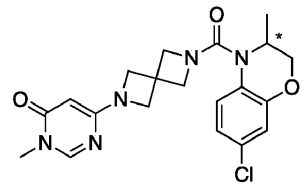
No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-8	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (dd, J=2.3, 4.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 4H), 4.08 (dd, J=8.5, 15.0 Hz, 4H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 415 $(M+H)^+$.	10	1.1
20-8	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (dd, J=2.3, 4.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.48 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 4H), 4.08 (dd, J=8.5, 15.1 Hz, 4H), 3.91 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 3H). *m/z* 415 $(M+H)^+$.	10	1.8
20-9	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 8H), 4.05 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 416 $(M+H)^+$.	24	1.4

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-9	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 8H), 4.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 416 $(M+H)^+$.	24	2.3
20-10	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 8H), 4.04 (d, J=9.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	8	1.3
20-10	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 8H), 4.04 (d, J=9.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	8	1.8

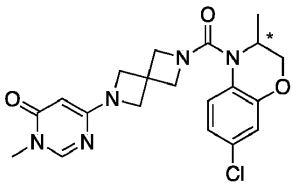
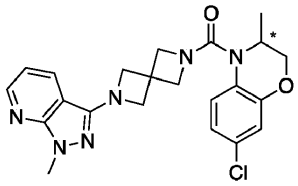
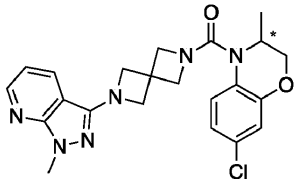
[2226]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-11	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 4H), 4.05 (d, J=12.6 Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H). *m/z* 399 $(M+H)^+$.	10	1.0
20-11	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 4H), 4.05 (d, J=12.6 Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H). *m/z* 399 $(M+H)^+$.	10	1.4
20-12	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	6	6.9

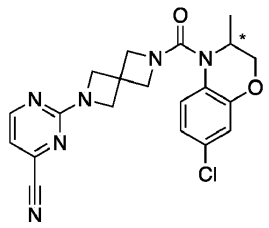
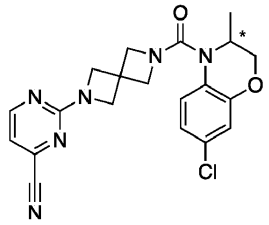
[2227]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-12	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 8H), 3.92 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	6	13.4
20-13	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 2H), 7.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 8H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	6	6.9
20-13	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 2H), 7.32 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 8H), 4.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 400 $(M+H)^+$.	6	13.5
20-14	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.22 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.13 - 3.93 (m, 8H), 3.91 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H). *m/z* 416 $(M+H)^+$.	20	1.2

[2228]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-14	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 10H), 3.18 (s, 3H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 416 $(M+H)^+$.	20	1.6
20-15	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (dd, J=1.3, 4.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=4.5, 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 7H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.07 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 439 $(M+H)^+$.	21	1.8
20-15	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=4.7, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 7H), 4.15 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 439 $(M+H)^+$.	21	4.2

[2229]

No.	이성질체	구조	데이터	SFC 방법	체류 시간 (분)
20-16	이성질체 A		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.50 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 7H), 4.16 (dd, J=2.4, 10.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H). *m/z* 411 $(M+H)^+$.	3	2.2
20-16	이성질체 B		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 7H), 4.16 (dd, J=2.7, 10.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H). *m/z* 411 $(M+H)^+$.	3	3.7

[2230]

[2231] 실시예 24

[2232] 바소프레신 V1a 수용체 길항제 검정

[2233] 본 검정의 목적은 합성된 화합물의 바소프레신 V1a 수용체에 대한 억제 효과를 결정하는 것이었다. 검정은 인간 아르기닌 바소프레신 수용체 1a (AVPR1a)를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 수행하였다. 아르기닌 바소프레신 (AVP)은 CHO-AVPR1a 세포에서 세포내 칼슘의 증가를 유발하였고, 이는 칼슘 감수성 염료를 사용하여 FLIPR^{TETRA}에서 형광 검정으로 측정된다. 시험 화합물이 AVP에 대한 반응의 크기에 영향을 주는 능력에 대해 시험 화합물을 평가하였고, 여기서 길항제는 AVP-매개 형광에서의 농도-의존성 감소를 나타내는 것이다. 화합물은 검정시 3 μM의 공칭 농도에서 시작하여, 10-포인트, 1:3 연속 희석물로 이중으로 시험하였다.

[2234] CHO-AVPR1a 세포를 37℃, 5% CO_2에서의 T175 플라스크에서 상용 배양 하에 유지하였다. 성장 배지는 10% v/v 태아 소 혈청, 1X 비-필수 아미노산, 및 0.4 mg/ml 제네티신 G418이 보충된 햄(Ham)의 F12 배지로 이루어졌다.

[2235] 제1일에, 세포가 80-90% 전면생장되면 먼저 PBS로 세포 단층을 세척한 다음, 트립신 0.05%/EDTA (T175 플라스크의 경우 3 mL)를 사용하여 해리시킴으로써, 세포를 T175 플라스크로부터 수확하였다. 플라스크를 세포가 분리될 때까지 실온에서 인큐베이션하였다. 세포 현탁액에 성장 배지 10 ml를 첨가하고, 세포 밀도를 Vi-셀 자동화 세포 계수기를 사용하여 결정하였다. 세포를 3분 동안 1000 rpm으로 회전시킨 다음, 상청액을 조심스럽게 제거하고 버렸다. 세포 펠릿을 성장 배지에 6.0e^{5}개 세포/ml로 재현탁시켰다. 성장 배지 중 세포 25 μL를 폴리-D-리신 코팅된 흑색 투명 바닥의 384-웰 플레이트의 각 웰 (웰당 15,000개 세포)에 분배하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다.

[2236] 각 검정일의 시작시에, AVP의 효력을 평가하고, EC_{80} 농도를 후속 화합물 프로파일링을 위해 결정하였다. 검정은 FLIPR^{TETRA}에서 2단계 첨가 프로토콜을 사용하여 수행하였고; 즉 검정 완충제 중 10X 최종 농도로 대조 또는 시험 화합물 5 μl을 먼저 첨가하여 37℃, 5% CO_2에서 15분 동안 인큐베이션한 다음, 검정 완충제 중 AVP 10 μl를 6X 최종 농도로 첨가하였다. 형광의 변화를 470-495 nm 여기 및 515-575 nm 방출 파장을 사용하여 FLIPR^{TETRA}에서 둘 다의 첨가 후에 3분 동안 모니터링하였다. 검정 완충제는 20 mM HEPES이 보충된, 및 AVP 효능제 단독의 제제인 경우는 0.1% w/v 소 혈청 알부민이 보충된 HBSS (+ Ca/+ Mg)로 이루어졌다. 세포로부터 성장 배지를 제거하고 검정 완충제의 1X로 제조된 칼슘-6 염료 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices)) 45 μl

로 대체하여 검정을 시작하였다. FLIPR^{TETRA} 프로토콜의 개시 전에 37℃, 5% CO_2에서 60-90분 동안 세포에 염료를 로딩하였다. AVP 효력 결정의 경우, 제1 첨가는 3% v/v DMSO를 함유하는 검정 완충제로 이루어지고, 제2 첨가는 0.1% BSA가 보충된 검정 완충제 중 AVP의 10-포인트 연속 희석물 (1 μM으로부터의 1:3 희석물)로 이루어졌다. 화합물 프로파일링의 경우, 시험 화합물을 DMSO (10-포인트 곡선, 1:3 희석물)에 먼저 연속적으로 희석한 다음, 검정 완충제의 33.3배 희석한 후 FLIPR^{TETRA}에서 염료 로딩한 세포에 첨가하였다. 인큐베이션 기간의 종료시, 0.1% BSA를 함유하는 검정 완충제 중 AVP 10 μl를 미리 결정된 EC_{80} 농도로 첨가하였다.

[2237] 검정에 대한 플레이트내 대조군은 참조 V1a 길항제로서의 발로밥탄 및 PF-184563 농도-반응 곡선, 및 AVP 농도-반응 곡선을 포함하여 화합물 챌린지에 사용된 EC_{80}의 재현성을 확인하였다.

[2238] MAX-MIN 미가공 데이터를 300 nM SR49059 (100% 억제) 및 AVP EC_{80} (0% 억제)의 DMSO 매칭된 용액을 포함하는 플레이트내 검정 대조군에 대해 정규화하였다.

[2239] 특정 실시예 화합물의 선택성 프로파일링을 바소프레신 V1b 및 V2 수용체에 대해 결정하였다.

[2240] 실시예 25

[2241] 바소프레신 V1b 수용체 길항제 검정

[2242] 검정의 목적은 합성된 화합물의 바소프레신 V1b 수용체에 대한 억제 효과를 결정하는 것이었다. 검정은 인간 아르기닌 바소프레신 수용체 1b (AVPR1b)를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 수행하였다. 아르기닌 바소프레신 (AVP)는 CHO-AVPR1b 세포에서 세포내 칼슘의 증가를 유발하였고, 이는 칼슘 감수성 염료를 사용하여 FLIPR^{TETRA}에서 형광 검정으로 측정된다. 시험 화합물이 AVP에 대한 반응의 크기에 영향을 주는 능력에 대해 시험 화합물을 평가하였고, 여기서 길항제는 AVP-매개 형광에서 농도-의존성 감소를 나타내는 것이다.

[2243] CHO-AVPR1b 세포를 37℃, 5% CO_2에서의 T175 플라스크에서 상용 배양 하에 유지하였다. 성장 배지는 10% v/v 태아 소 혈청, 1X 비-필수 아미노산 및 0.4 mg/ml 제네티신 G418이 보충된 햄의 F12 매질로 이루어졌다.

[2244] 세포가 80-90% 전면생장되면 먼저 PBS로 세포 단층을 세척한 다음, 트립신 0.05%/EDTA (T175 플라스크의 경우 3 mL)를 사용하여 해리시킴으로써, 세포를 T175 플라스크로부터 수확하였다. 플라스크를 세포가 분리될 때까지 실온에서 인큐베이션하였다. 세포 현탁액에, 성장 배지 10 ml를 첨가하고, 세포 밀도를 Vi-셀 자동화 세포 계수기를 사용하여 결정하였다. 세포를 3분 동안 1000 rpm에서 회전시킨 다음, 상청액을 조심스럽게 제거하고 버렸다. 세포 펠릿을 성장 배지에 6.0e^{5}개 세포/ml로 재현탁하였다. 성장 배지 중 세포 25μL를 폴리-D-리신 코팅된 흑색 투명한 바닥의 384-웰 플레이트의 각 웰 (웰당 15,000개 세포)에 분배하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다.

[2245] 각 검정일의 시작시에, AVP의 효력을 평가하고, EC_{80} 농도를 후속 화합물 프로파일링을 위해 결정하였다. 검정은 FLIPR^{TETRA}에서 2단계 첨가 프로토콜을 사용하여 수행하였고; 즉 검정 완충제 중 10X 최종 농도로 대조 또는 시험 화합물 5 μl을 먼저 첨가하여 37℃, 5% CO_2에서 15분 동안 인큐베이션한 다음, 검정 완충제 중 AVP 10 μl를 6X 최종 농도로 첨가하였다. 형광의 변화를 470-495 nm 여기 및 515-575 nm 방출 파장을 사용하여 FLIPR^{TETRA}에서 둘 다의 첨가 후에 3분 동안 모니터링하였다. 검정 완충제는 20 mM HEPES이 보충된, 및 AVP 효능제 단독의 제제인 경우는 0.1% w/v 소 혈청 알부민이 보충된 HBSS (+ Ca/+ Mg)로 이루어졌다. 세포로부터 성장 배지를 제거하고 검정 완충제의 1X로 제조된 칼슘-6 염료 (몰레큘라 디바이시스) 45 μl로 대체하여 검정을 시작하였다. FLIPR^{TETRA} 프로토콜의 개시 전에 37℃, 5% CO_2에서 60-90분 동안 세포에 염료로 로딩하였다. AVP 효력 결정의 경우, 제1 첨가는 3% v/v DMSO를 함유하는 검정 완충제로 이루어지고, 제2 첨가는 0.1% BSA가 보충된 검정 완충제 중 AVP의 10-포인트 연속 희석물 (1 μM으로부터의 1:3 희석물)로 이루어졌다. 화합물 프로파일링의 경우, 시험 화합물을 DMSO (10-포인트 곡선, 1:3 희석물)에 먼저 연속적으로 희석한 다음, 검정 완충제를 33.3배 희석한 후, FLIPR^{TETRA}에서 염료 로딩한 세포에 첨가하였다. 인큐베이션 기간의 종료시, 0.1% BSA를 함유하는 검정 완충제 중 AVP 10 μl를 미리 결정된 EC_{80} 농도로 첨가하였다.

[2246] 검정에 대한 플레이트내 대조군은 참조 V1b 길항제로서의 넬리밥탄 농도-반응 곡선 및 AVP 농도-반응 곡선을 포

함하여 화합물 챌린지에 사용된 EC_{80}의 재현성을 확인하였다.

[2247] MAX-MIN 미가공 데이터를 3 μM 넬리밥탄 (100% 억제) 및 AVP EC_{80} (0% 억제)의 DMSO 매칭된 용액을 포함하는 플레이트내 검정 대조군에 대해 정규화하였다.

[2248] 실시예 26

[2249] 바소프레신 V2 수용체 길항제 검정

[2250] 검정의 목적은 합성된 화합물의 바소프레신 수용체 2에 대한 억제 효과를 결정하는 것이었다. 검정은 인간 아르기닌 바소프레신 수용체 V2 (AVPR2)를 발현하는 상업적으로 입수가능한 1321N1 세포 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer) # ES-363-CF)에서 수행하였다. 아르기닌 바소프레신 (AVP)은 이들 세포에서 세포내 cAMP의 증가를 유발하였고, 이는 랜스 울트라 cAMP 키트 (퍼킨 엘머 # TRF0263)에 포함된 유로퓸 cAMP 트레이서 및 유라이트 표지된 항체 시약을 사용하는 TR-FRET 검정으로 측정된다. 검정에서 cAMP의 증가는 자극된 세포에 의해 생산된 cAMP가 유라이트 표지된 항체 상의 결합 부위에 대해 Eu-cAMP 트레이서와 경쟁하기 때문에 TR-FRET 감소를 초래한다. 시험 화합물이 AVP에 대한 반응의 크기에 영향을 주는 능력에 대해 시험 화합물을 평가하였고, 여기서 길항제는 TR-FRET 신호에서의 AVP-매개 감소에서 농도-의존성 감소를 나타내는 것이다.

[2251] cAMPZen V2 검정 준비 세포를 37℃에서 해동시키고, 10% v/v 태아 소 혈청, 1X 비-필수 아미노산 및 1 mM 피루브산나트륨이 보충된 DMEM으로 이루어진 9 ml 성장 배지에 동결된 것으로부터 직접 재현탁시켰다. 세포를 3분 동안 1000 rpm으로 회전시키고, 상청액을 조심스럽게 제거하고 버렸다. 펠릿을 5 ml 자극 완충제에 재현탁시키고, 세포 밀도를 Vi-셀 자동화 세포 계수기를 사용하여 결정하였다. 세포 현탁액을 플레이팅을 위해 준비가 된 $0.2x10^6$/ml 현탁액으로 희석하였다. 백색 384-웰 옵티플레이트 (퍼킨 엘머 # 6007299)의 모든 웰에 자극 완충제 중 세포 5μL를 분배하였다 (웰당 1,000개 세포). 자극 완충제는 5 mM HEPES, 0.1% BSA 안정화제 및 0.5 mM IBMX가 보충된 HBSS (+ Ca/+ Mg)로 이루어졌다.

[2252] 각 검정일의 시작에, AVP의 효력을 평가하고, EC_{80} 농도를 후속 화합물 프로파일링을 위해 결정하였다. 검정을 자극 완충제 중 4X 최종 농도로 대조 또는 시험 화합물 2.5 μl를 먼저 첨가한 다음, 자극 완충제 중 4X 최종 농도에서 AVP 2.5 μl를 첨가하여 수행하였다. 1시간 반응 후, 5 μl EU-cAMP 트레이서를 먼저 첨가한 다음, 5 μl 유라이트-항-cAMP를 첨가함으로써 (둘 다는 제조업체의 지침서에 따라 희석됨) 검출 시약을 첨가하였다. 1시간 인큐베이션 후에, 플레이트는 판독할 준비가 되었다 (최대 24시간 동안 이후 안정한 것으로 유지된 신호). 시간 분해된 형광의 변화를 615nm 및 665 nm 방출 파장 둘 다에서 측정하면서 레이저 (337 nm)을 통해 여기 하에 모니터링하였다. AVP 효력 결정의 경우, 제1 첨가는 3% v/v DMSO를 함유하는 자극 완충제로 이루어지고 제2 첨가는 자극 완충제 중 AVP (0.1 nM로부터의 1:3 희석물)의 10-포인트 연속 희석물로 이루어졌다. 화합물 프로파일링의 경우, 시험 화합물을 표적 0.1 μl 부피로 랩사이트 에코 (10-포인트 곡선, 1:3 희석물)에 의해 분배한 다음, 3% DMSO를 함유하는 자극 완충제 중에 750배 희석한 후, 세포를 첨가하였다. 인큐베이션 기간의 종료 시, 자극 완충제 중 AVP 2.5 μl를 미리 결정된 EC_{80} 농도로 첨가하였다.

[2253] 검정에 대한 플레이트내 대조군은 참조 V2 길항제로서의 톨밥탄 농도-반응 곡선 및 AVP 농도-반응 곡선을 포함하여 화합물 챌린지에 사용된 EC_{80}의 재현성을 확인하였다.

[2254] 665 nm에서의 형광에 대한 데이터를 효능제 무함유 검정 완충제 (100% 억제) 및 AVP EC_{80} (0% 억제)의 DMSO 매칭된 용액을 포함하는 플레이트내 검정 대조군에 대해 정규화하였다.

[2255] 실시예 27

[2256] 옥시토신 수용체 (OTR) 길항제 검정

[2257] 본 검정을 인간 옥시토신 수용체 (hOTR)를 발현하는 CHEM-1 세포에서 수행하여 본 발명의 화합물의 인간 옥시토신 수용체에 대한 억제 효과를 결정하였다. 옥시토신은 CHEM-1-hOTR 세포에서 세포내 칼슘의 증가를 유발하였고, 이는 칼슘 감수성 염료를 사용하는 $FLIPR^{TETRA}$에서 형광 검정으로 측정된다. 시험 화합물이 옥시토신에 대한 반응의 크기에 영향을 주는 능력에 대해 시험 화합물을 평가하였고, 여기서 길항제는 옥시토신-매개 형광에서 농도-의존성 감소를 나타내는 것이다. 바소프레신 V1a 수용체에서 <100 nM의 효력을 나타낸 화합물은 hOTR에 대한 선택성 시험으로 진행하였고, 검정시 3 μM의 공칭 농도에서 시작하여 10-포인트, 1:3 연속 희석물로 삼중으로 시험하였다.

[2258] 준비가 된 CHEM-1-hOTR를 전용 미디어 컴포넌트(Media Component)에 의해 공급된 검정 동결 세포 (유로핀스 # HTS090RTA)에 사용하였다.

[2259] 검정의 제1일: 세포를 37℃ 수조에서 해동시키고, 공급된 미디어 컴포넌트에 의해 10 ml의 최종 부피로 희석하였다. 세포 현탁액을 실온에서 3분 동안 1000 rpm으로 원심 분리하고, 상청액을 버렸다. 세포 펠릿을 미디어 컴포넌트 (10.5 ml)에 재현탁시키고, 세포 (25 μL)를 폴리-D-리신 코팅된 흑색 투명 바닥의 384-웰 플레이트에 분배하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다.

[2260] 제2일: 각 검정일의 시작시에, 옥시토신의 효력을 평가하고, EC_{80} 농도를 후속 화합물 프로파일링을 위해 결정하였다. 검정은 FLIPR^{TETRA}에서 2단계 프로토콜을 사용하여 수행하였고; 즉 검정 완충제 중 10X 최종 농도로 대조 또는 시험 화합물 5 μl을 먼저 첨가하여 37℃, 5% CO_2에서 15분 동안 인큐베이션한 다음, 검정 완충제 중 6X 최종 농도로 옥시토신 10 μl를 첨가하였다. 형광의 변화를 470-495 nm 여기 및 515-575 nm 방출 파장을 사용하여 FLIPR^{TETRA}에서 둘 다의 첨가 후에 3분 동안 모니터링하였다. 검정 완충제는 20 mM HEPES이 보충된, 및 옥시토신 효능제 단독의 제제인 경우는 0.1% w/v 소 혈청 알부민이 보충된 HBSS (+ Ca/+ Mg)으로 이루어졌다. 세포로부터 성장 배지를 제거하고, 검정 완충제의 1X로 제조된 칼슘-6 염료 (몰레큘라 디바이시스) 45 μl로 대체하여 검정을 시작하였다. FLIPR^{TETRA} 프로토콜의 개시 전에 37℃, 5% CO_2에서 60-90분 동안 세포에 염료를 로딩하였다. 옥시토신 효력 결정의 경우, 제1 첨가는 3% v/v DMSO를 함유하는 검정 완충제로 이루어지고, 제2 첨가는 0.1% BSA가 보충된 검정 완충제 중 옥시토신의 10-포인트 연속 희석물 (1 μM으로부터의 1:3 희석물)을 포함하였다. 화합물 프로파일링의 경우, 시험 화합물을 DMSO (10-포인트 곡선, 1:3 희석물)에 먼저 연속적으로 희석한 다음, 검정 완충제를 33.3배 희석한 후, FLIPR^{TETRA}에서 염료 로딩한 세포에 첨가하였다. 인큐베이션 기간의 종료시, 0.1% BSA를 함유하는 검정 완충제 중의 옥시토신 10 μl를 미리 결정된 EC_{80} 농도로 첨가하였다.

[2261] 검정에 대한 플레이트내 대조군은 참조 OTR 길항제로서의 L-368,899 농도-반응 곡선 및 옥시토신 농도-반응 곡선을 포함하여 화합물 챌린지에 사용된 EC_{80}의 재현성을 확인하였다.

[2262] MAX-MIN 미가공 데이터를 효능제 무함유 검정 완충제 (100% 억제) 및 옥시토신 EC_{80} (0% 억제)의 DMSO 매칭된 용액을 포함하는 플레이트내 검정 대조군에 대해 정규화하였다.

[2263] V1a (실시예 24), V1b (실시예 25), V2 (실시예 26) 및 OTR (실시예 27) 수용체에 대한 IC_{50}으로서 표시된 대표적인 화합물의 활성이 하기 표 15에 제공된다. V1a, V1b, V2 및 OTR 활성과 관련하여: "++++"는 100 nM 미만의 IC_{50}을 나타내고; "+++"는 100 nM 내지 500 nM 미만의 IC_{50}을 나타내고; "++"는 500 nM 내지 1000 nM 미만의 IC_{50}을 나타내고; "+"는 1000 nM 이상의 IC_{50}을 나타낸다.

[2264] 표 15

[2265] 대표적인 화합물의 활성

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
1-1	++++	+	—	—
1-2	++++	—	—	—
1-3	++++	+	+++	++
1-4	++++	+	+	—
1-5	++++	+	+	—
1-6	++++	—	—	—
1-7	+++	—	—	—
1-8	+++	—	—	—
1-9	++	—	—	—
1-10	+++	—	—	—
1-11	+	—	—	—
1-12	+	—	—	—
1-13	++++	—	—	—
1-14	++++	+	+	—
1-15	++++	+	+	—
1-16	+++	—	—	—
1-17	+++	—	—	—
1-18	++++	+	+	—
1-19	++++	—	—	—
1-20	++++	+	+	—
1-21	++++	—	—	—
1-22	++++	+	+	+
1-23	++++	—	—	—
1-24	++	—	—	—
1-25	+	—	—	—
1-26	+++	—	—	—
1-27	+++	—	—	—
1-28	+	—	—	—
1-29	++++	—	—	—
1-30	++++	+	++	++
1-31	+++	—	—	—
1-32	+++	—	—	—
1-33	++++	—	—	—

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
1-34	+	—	—	—
1-35	+	—	—	—
1-36	+	—	—	—
1-37	+++	—	—	—
1-38	++++	—	—	—
1-39	++++	+	+	+++
1-40	+++	—	—	—
1-41	+++	—	—	—
1-42	+++	—	—	—
1-43	++++	+	+	—
1-44	++++	—	—	—
1-45	++++	+	+	—
1-46	++++	—	—	—
1-47	++++	—	—	—
1-48	+++	—	—	—
1-49	++++	+	+	—
1-50	++++	—	—	—
1-51	++++	+	+	+
1-52	++++	—	—	—
1-53	++++	+	+	—
1-54	+++	—	—	—
1-55	++++	—	—	—
1-55-A	++	—	—	—
1-55-B	++++	+	++++	++++
1-56	++++	—	—	—
1-57	++++	—	—	—
1-57-A	++++	+	++++	—
1-57-B	+	—	—	++++
1-58	++++	—	—	—
1-58-A	+	—	—	—
1-58-B	++++	+	++++	++++
1-59	++++	—	—	—
1-59-A	+	—	—	—

[2266]

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
1-59-B	++++	+	+++	+++
1-60	++++	+	+++	++++
1-60-A	++	—	—	—
1-60-B	++++	+	++++	++++
1-61	++	—	—	—
1-62	++++	—	—	—
1-62-A	+	—	—	—
1-62-B	++++	—	—	—
1-63	+++	—	—	—
1-64	++++	+	+	—
1-65	++++	—	—	—
1-65-A	+	—	—	—
1-65-B	++++	+	+	+++
1-66	++++	—	—	—
1-66-A	+	—	—	—
1-66-B	++++	+	++	+++
1-67	++++	+	+	+++
1-67-A	++++	+	+++	+++
1-67-B	+	—	—	—
1-68	++++	+	+	—
1-69	++++	+	+	+
1-70	++++	+	+	+
1-71	++++	+	+	—
1-72	++++	+		—
1-73	++++	—	—	—
1-73-A	++++	+	+	—
1-73-B	++++	+	++++	++++
1-74	+++	—	—	—
1-75	+	—	—	—
1-76	++++	+	+	—
1-77	++++	+	+	—
1-78	++++	+	+	+
1-79	++++	+	+	—
1-80	++++	—	—	—
1-81	++++	+	+	—
1-82	++++	—	—	—
1-83-A	+++	—	—	—
1-83-B	++++	+	+	+++

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
2-1	+	—	—	—
2-2	+	—	—	—
2-3	+	—	—	—
2-4	+	—	—	—
2-5	+	—	—	—
2-6	+	—	—	—
3-1	++++	—	—	—
4-1	++++	+	+	—
4-2	++++	+	+	—
4-3	++++	+	+	—
4-3-A	+++	—	—	—
4-3-B	++++	+	++	+
5-1	+++	—	—	—
6-1	++++	+	+	—
7-1	+++	—	—	—
8-1	+++	—	—	—
8-2	++++	+	+	—
8-3	++++	+	+	—
8-4	++++	+	—	+
8-5	+	—	—	—
8-6	+	—	—	—
8-7	+	—	—	—
8-8	++++	—	—	—
8-9	++++	—	—	—
8-10	++++	—	—	—
8-11	++++	+	+	—
8-12	++++	+	+	++
8-13	++++	+	+	+
8-14	++++	+	+	—
8-15	++++	—	—	—
8-16	++++	+	++++	++++
8-17	+++	—	—	—
9-1	++++	+	+	+++
9-1-A	+	+	+	—
9-1-B	++++	+	+	+++
9-2	++++	+	+	—
9-3	++++	+	+	++
9-3-A	++++	+	+	++

[2267]

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
9-3-B	++++	—	—	—
9-4	++++	—	—	—
9-4-A	+++	—	—	—
9-4-B	++++	+	+	+
9-5	++++	—	—	—
9-6	++++	+	+	—
9-7	++++	+	+	+
9-8	++++	—	—	—
9-9	++++	—	—	—
10-1	+	—	—	—
11-1	++++	+	++++	++++
12-1	++++	+	+++	++
12-1-A	+	—	—	—
12-1-B	++++	+	+++	+++
13-1	++++	+	—	+
13-1-A	++++	+	+	+
13-1-B	++++	+	+	+
13-2	++++	—	—	—
13-2-A	++++	+	+	++
13-2-B	++++	+	+	++
13-3	++++	+	+	+
13-3-A	++++	+	+	+
13-3-B	++++	+	+	+
13-4	++++	—	—	—
13-4-A	++++	—	—	—
13-4-B	++++	—	—	—
13-5	++++	—	—	—
13-5-A	++++	—	—	—
13-5-B	++++	—	—	—
14-1	++++	+	+	+
15-1	++++	—	—	—
16-1	++++	—	—	—
17-1	++++	+	+	—
18-1	++++	+	+	—
18-2	++++	—	—	—
18-2-A	++++			—
18-2-B	++++	+	+++	+++
18-3	++++	+	+++	+

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
18-3-A	+			—
18-3-B	++++	+	+++	+
18-4-A	+	—	—	—
18-4-B	++++	+	+	—
18-5-A	+	—	—	—
18-5-B	++++	—	—	—
19-1	++++	+	+	—
19-1-A	+	—	—	—
19-1-B	++++	+	+	+
19-2	++++	+	+	++
19-2-A	+++	—	—	—
19-2-B	++++	+	+++	++
19-3	++++	+	+	—
19-3-B	++++	+	+	—
19-4	++++	+	+	+++
19-4-A	++++	+	+	+++
19-4-B	++++	—	—	—
19-5	++++	+	++++	+++
19-5-A	+++	—	—	—
19-5-B	++++	+	++++	—
19-6	++++	+	+	+++
20-1	++++	+	+	+++
20-1-A	+	—	—	—
20-1-B	++++	+	+	—
20-2	++++	+	++++	+++
20-2-A	++	+	+	—
20-2-B	++++	+	++++	+++
20-3	++++	—	—	—
20-3-A	+	—	—	—
20-3-B	++++	+	+++	+++
20-4	++++	—	—	—
20-4-A	+	—	—	—
20-4-B	++++	+	++++	++
20-5	++++	—	—	—
20-5-A	++++	—	—	—
20-5-B	++++	+	++++	+++
20-6	++++	+	++++	++++
20-6-A	+	—	—	—

[2268]

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
20-6-B	++++	+	++++	++++
20-7	++++	+	+++	+++
20-7-A	+	—	—	—
20-7-B	++++	+	++++	+++
20-8	++++	+	+++	+++
20-8-A	+++	—	—	—
20-8-B	++++	+	++++	+++
20-9	++++	+	+++	+++
20-9-A	+	—	—	—
20-9-B	++++	+	+++	++
20-10	++++	+	++	+++
20-10-A	++++	+	+++	+++
20-10-B	+	—	—	—
20-11	++++	+	++++	+++
20-11-A	++	—	—	—
20-11-B	++++	—	—	—
20-12	++++	+	++++	+++
20-12-A	+	—	—	—
20-12-B	++++	+	++++	++++
20-13	++++	+	+++	—

No.	V1a IC_{50} (nM)	V1b IC_{50} (nM)	V2 IC_{50} (nM)	OTR IC_{50} (nM)
20-13 - B	++++	+	++++	—
20-13-A	+	—	—	+
20-14	+++	—	—	—
20-14-A	+	—	—	—
20-14-B	++++	+	++	—
20-15-A	+++	—	—	—
20-15-B	++++	+	++++	++
20-16-A	+	—	—	—
20-16-B	++++	—	—	—
21-1	++++	+	+	++
21-2	++++	+	+	+++
21-3	++++	+	++++	++++
21-4	++++	+	+++	++
21-5	++++	+	+++	+++
21-6	++++	+	+	+++
21-7	+++	—	—	—
21-8	++++	+	+++	+++
21-9	++++	+	+++	+
21-10	++++	+	+++	++
21-11	++++	+	++	—

[2269]

[2270] 실시예 28

[2271] MDCK-MDR1 유효 유출 비

[2272] MDR1-MDCK 유효 유출 검정을 바이오포커스 표준 작업 절차, ADME-SOP-56에 기재된 바와 같이 수행하였다. 야생형 (WT) 및 MDR1-MDCK 세포 (솔보 바이오테크놀로지(Solvo Biotechnology)) 둘 다를 웰당 2.35 x 10^5개 세포로 24-웰 트랜스웰 플레이트 상에 시딩하고, 5% CO_2 하에 37℃에서 3일 배양한 후에 전면생장 단층으로 사용하였다. 둘 다의 세포 유형에 대해, 시험 화합물 및 대조군 화합물 (프로프라놀롤, 빈블라스틴)을 트랜스웰 플레이트 어셈블리의 공여자 격실에 검정 완충제 (pH 7.4로 조정된 25 mM HEPES가 보충된 행크 평형 염 용액) 중에, 정점에서 기저측 (A>B) 측정 및 기저측에서 정점 (B>A) 측정 둘 다를 위해 첨가하였다 (10 μM, 0.1% DMSO 최종, n=2). 인큐베이션을 37℃에서 수행하고, 샘플을 T=0시간 및 1시간에 공여자 및 수용자 챔버 둘 다에서 제거하고, 화합물을 분석 내부 표준을 포함하는 질량 분광측정법 (LC-MS/MS)에 의해 분석하였다.

[2273] 겉보기 투과성 (Papp) 값은 하기 관계식으로부터 결정하였다:

[2274] Papp = [화합물수용자 T=종점] x V 수용자 / ([화합물공여자 T=0] x V 공여자) / 인큐베이션 시간 x V 공여자 / 면적 x 60 x 10^{-6} cm/s

[2275] 이 방정식에서, V는 각 트랜스웰 격실의 부피 (정점 125 μL, 기저측 600 μL)이고, 농도는 인큐베이션 전의 공여 챔버 및 인큐베이션의 종료시의 수용자 챔버에서의 화합물에 대한 상대적 MS 반응 (내부 표준에 대해 정규화됨)이고, 면적은 약물 전달을 위해 노출된 세포의 면적 (0.33 cm^2)이다.

[2276] 유출 비 (Papp B>A / Papp A>B)는 야생형 및 MDR1-MDCK 세포에 대한 각 방향에서의 평균 Papp 값으로부터 각 화합물에 대해 계산하였다. MDR1-MDCK 세포주는 유출 수송체인 MDR1 (P-당단백질)을 과다발현하도록 설계하였고, 우수한 투과성 B>A이되, 불량한 투과성 A>B이라는 발견은 화합물이 이러한 수송체에 대한 기질임을 나타낸다.

[2277] 임의의 제시된 유출에서의 MDR1의 관여를 확인하기 위해, "유효 유출 비" (EER)를 하기 방정식에 의해 2개의 세포 유형에서의 화합물 유출 비 (ER)를 비교함으로써 계산하였다:

[2278] EER = ER (MDR1-MDCK)/ ER (야생형 MDCK)

[2279] 이 비는 야생형 세포를 통해 화합물의 백그라운드 이동에 대해 정규화된 과다발현된 MDR1의 효과를 설명한다.

[2280] 루시퍼 옐로우 (LY)를 모든 웰에서 정점 완충제에 첨가하여 세포 층의 생존율을 평가하였다. LY는 친지성 장벽을 자유롭게 침투할 수 없기 때문에, 고도의 LY 수송은 세포 층의 불량한 완전성을 의미하고, LY Papp > 10 x 10^{-6} cm/s를 갖는 웰은 탈락시켰다. (1개의 웰에서의 완전성 결함이 플레이트 상의 다른 웰의 유효성에 영향을 미치지는 않음에 유의한다). 웰로부터의 화합물 회수율을, 인큐베이션 종료시의 공여자 및 수용자 챔버에서의 MS 반응 (내부 표준에 대해 정규화됨)을 공여 챔버 사전-인큐베이션에서의 반응과 비교하여 결정하였다. 회수율 <50%는 화합물 용해도, 안정성 또는 결합 문제를 의미하며, 이에 의해 결과의 신뢰성이 감소된다.

[2281] 혈액 뇌 장벽을 침투하고 뇌에서 발현된 수송체에 의한 유출을 회피하는 잠재적 약물 분자의 고유 능력은, 각각 Papp(A-B) 및 유출 비 (상기에 정의된 바와 같음)와 대략적 상관관계가 있을 수 있다. 겉보기 투과성 <7 (10^-6cm/sec)인 잠재적 약물 분자는 낮은 투과성 (+)을 갖고, >7 (10^-6cm/sec) 내지 <10 (10^-6cm/sec)은 중등도 투과성 (++)을 갖고, >10 (10^-6cm/sec) 내지 <20 (10^-6cm/sec)은 우수한 투과성 (+++)을 갖고, >20 (10^-6cm/sec)은 높은 투과성(++++)을 갖는다. WT 및 MDCK II 세포 투과성 검정에서의 높은 투과성은 혈액 뇌 장벽 침투 및 CNS에 대한 접근의 확률을 증가시킨다. 상기 검정 시스템에서 <1의 유출 비 또는 유효 유출 비를 갖는 잠재적 약물 분자는 유출 기질일 확률이 낮고 (++++), >1 내지 <2는 유출 기질일 확률이 중등도이고 (+++), >2 내지 <3은 유출 기질일 확률이 증가된 것이고 (++), >3은 유출 기질일 확률이 높다 (+). 잠재적 약물 분자가 유출 기질인 경우, 그 분자는 뇌 (작용 부위)에서 노출에 도달하여 효과적인 수준의 수용체 점유율을 가져올 확률이 낮을 것이다.

[2282] 표 16

[2283] Papp (10^{-6} cm/sec) A->B, 유출 비 (ER), 및 유효 유출 비 (EER)

No.	Papp AB WT	ER WT	Papp AB MDR1	ER MDR1	EER
1-18	++++	++++	++++	++++	++++
1-22	++++	++++	++++	+++	+++
1-58B	++++	+++	++++	+++	+++
1-59B	++++	++++	++++	+++	+++
1-60	++++	++++	++++	++++	++++
1-60B	++++	++++	++++	++++	+++
1-64	++++	++++	++++	+++	+++
1-65B	++++	+++	++++	+++	++++
1-70	++++	+++	++++	+++	++++
1-71	++++	++++	++++	+++	+
1-72	++++	++++	++++	++++	+++
1-83B	++++	++++	++++	+++	+++
4-3	++++	++++	++++	++++	++++
4-3B	++++	++++	++++	++++	++++
8-2	++++	++++	++++	++++	+++
8-3	++++	++++	++++	+++	+++
8-4	++++	+++	++++	+++	+++
8-11	++++	++++	++++	++++	++++
8-12	++++	++++	++++	++	++
8-14	++++	+++	++++	+++	++++
9-1B	++++	+++	++++	+	++
9-7	++++	++++	++++	++++	+++
12-1A	++++	++++	++++	++++	+++
12-1B	++++	++++	++++	++++	+++
13-1	++++	++++	++++	+	+
13-1A	++++	++++	++++	+	+
13-1B	++++	++++	++++	+	+
13-2B	++++	+++	++++	+	+
13-3B	++++	+++	++++	+	+
17-1	++++	++++	++++	++++	+++
18-2B	++++	++++	++++	++++	++++
18-3	++++	++++	++++	++++	++++

[2284]

No.	Papp AB WT	ER WT	Papp AB MDR1	ER MDR1	EER
18-3B	++++	++++	++++	++++	++++
19-1B	++++	+++	++++	+++	++++
19-2B	++++	+++	++++	+++	++++
19-4	++++	++++	++++	++++	++++
19-4A	++++	+++	++++	++	++
19-5	++++	++++	++++	+++	+++
20-2	++++	+++	++++	+++	+++
20-2A	++++	++++	++++	+++	+++
20-2B	++++	++++	++++	+++	+++
20-3	++++	+++	++++	+++	++++
20-3B	++++	++++	++++	+++	+++
20-4B	++++	++++	++++	++++	+++
20-6A	++++	++++	++++	++++	+++
20-6B	++++	++++	++++	++++	++++
20-7A	++++	++++	++++	++++	++++
20-7B	++++	++++	++++	++++	+++
20-8	++++	++++	++++	++++	++++
20-8B	++++	++++	++++	++++	++++
20-9	++++	++++	++++	++++	++++
20-9B	++++	++++	++++	+++	+++
20-10	++++	++++	++++	++++	++++
20-10A	++++	++++	++++	+++	+++
20-11	++++	++++	++++	++++	++++
20-12B	++++	++++	++++	+++	+++
20-13B	++++	++++	++++	+++	+++
20-15B	++++	++++	++++	++++	+++
2-16B	++++	++++	++++	+++	+++
21-1	+++	++++	++	+++	++
21-2	++++	++++	++++	+++	+++
21-3	++++	++++	++++	+++	+++
21-4	++++	+++	++++	+	+
21-5	++++	+++	++++	+++	++++
21-6	++++	++++	++++	++++	++
21-8	++++	++++	++++	+++	++
21-10	+++	+++	+++	+++	+++

[2285]

[2286] 실시예 29

[2287] 발프로에이트 모델에서의 행동적, 생화학적 및/또는 신경생리학적 특성의 평가:

[2288] 발프로에이트 (VPA)는 간질을 앓는 환자에게 흔히 처방되는 항경련 약물이다. 임신 동안, VPA의 투여는 자손에서 신경발달 장애의 위험을 증가시키고, 이러한 효과는 VPA-유발 신경발달 변화의 기저 메카니즘을 보다 더 이해하기 위해 설치류에서 유사하게 모델링된 바 있다. 임신한 암컷 성체에게 임신 제13일 (배아 제13일)에 발프로에이트 산 (600 mg/kg) 또는 비히클 (모의)의 단일 주사의 투여 후 설치류에서의 예방 및/또는 회복 효과에 대해 V1a 길항제를 평가한다. 임신한 성체를 체중 및 건강의 변화, 또는 그의 섭식 패턴에서의 변화에 대해 매일 기준으로 모니터링한다. 출생 후에, 임의의 신체적 비정상의 신호 (예를 들어, 체중, 먹이 및 물 섭취, 생후 눈을 뜬 날짜)에 대해 새끼를 모니터링한다.

[2289] 선택적 연구를 수행하여 동물 대조군과 비교하여 발프로에이트 처리된 동물의 행동적, 생화학적 및/또는 신경생리학적 특성을 평가한다. 보다 구체적으로, VPA 처리된 동물에게 투여된 V1 길항제의 효과를, 표준 방법론을

사용하여 행동 변화 예컨대 불안 (예를 들어, 초음파 이발성, 고가식 십자 미로), 학습 및 기억 (예를 들어, 모리스 수중 미로, 신규 물체 인식), 사회적 상호작용, 감각운동 게이팅 및 운동 활동에 대해 평가한다. 생화학적 변화는 시냅스 단백질 및 mRNA (예를 들어, 감마-아미노부티르산 [GABA] 합성, 글루탐산 데카르복실라제 [GAD], 뇌 유래 신경영양 인자 [BDNF])를 평가함으로써 결정한다. 신경생리학적 특성은 VPA- 및 모의-처리된 동물로부터의 뉴런의 전기생리학적 특성의 전세포 기록에 의해 평가하여 V1 길항제의 존재 및 부재 하에 뉴런 기능의 차이를 확인한다.

[2290] 수면/각성 주기 및 일주기 리듬을 평가하기 위한 설치류 및 비-인간 영장류의 활동성 및/또는 원격측정 연구:

[2291] 바소프레신 시스템은 생물학적 일주기 리듬 및 환경적 변경 후 재-동조를 조절하는데 중요하다. 이들 연구에서, 동물을 12시간 명/암 주기 하에 수용하고, 활동성을 적외선 빔 차단 시스템을 사용하여 또는 휠 러닝 (설치류)에 의해 또는 동물 (비-인간 영장류)의 칼라에 부착된 활동 모니터에 의해 모니터링한다. 활동 데이터를 최대 30일까지 수집하여 일주기 리듬을 확립하고, 예를 들어, 4, 8 또는 12시간 명/암 주기의 위상 이동에 의해 유도된 변화를 기록하고 분석한다. V1a 길항제를 투여하면 정규 활동 패턴의 재-확립에 의해 측정된 바와 같이 재-동조가 개선된다. 추가의 종점은 인지 평가 (예를 들어, 공간 작업 기억)를 포함할 수 있다.

[2292] 수면/각성 주기를 계획하기 위해 뇌파검사 / 전기근운동기록 / 안전도기록 (EEG / EMG / EOG)를 기록하는 전극을 갖는 원격측정 장치의 이식을 사용한다. 이 경우에, EEG/EMG 전극 및 발신기를 훈련된 외과의에 의해 완전히 마취된 동물에 이식한다. 발신기 모듈을 견갑부 아래 또는 복부 내에 피하로 이식한다. 생체전위 리드를 정중선 절개를 통해 등에서 머리로 피하로 안내한다. 정위 접근법을 사용하여, 스테인레스 스틸 스크류를 팁이 경막의 표면에 놓일 때까지 관심 영역 상의 두개골에 이식한다. 생체전위 리드를 스크류 주변에 둘러싸고 참조로 한다. EMG 또는 EOG 리드를 측두근 또는 안구내 근육에 각각 봉합한다. 동물은 수술후 무통각제 및 항생제를 제공하고, 시험 전 최소 21-일 동안 회복시킨다. 수신기 보드를 동물 가까이에 위치시켜 시험 동안 실시간 EEG/EMG/EOG 기록을 용이하게 한다.

[2293] 생리학적 측정

[2294] 바소프레신은 신체에서 물 보존 및 혈압의 중요한 조절제이고, 그의 말초 혈액 공급으로의 방출은 혈장 오스몰랄농도의 증가에 의해 유도할 수 있다. 건강한 성인에서, 기저 수준을 1-2% 초과한 혈장 오스몰랄농도의 상승은 갈증을 유발하여, 물 섭취 및 오스몰랄농도의 정상화를 촉진한다. 설치류 또는 인간에게 고삼투압 용액의 정맥내 투여는 혈장 바소프레신 농도 및 다른 척도 (예를 들어, 갈증, 소변 배출량 및 혈관수축)를 증가시킨다. 생리 염수 (0.9% 염화나트륨 용액) 또는 고삼투압 용액 (>0.9% 염화나트륨 용액)의 투여 후 V1a 길항제가 혈장 바소프레신 농도, 혈관수축, 소변 배출량 및/또는 qEEG 파라미터를 변경하는 그의 능력에 대해 평가한다.

[2295] 실시예 30

[2296] 천연 조직에서의 아르기닌-바소프레신 (AVP) 유도 포스포-ERK 측정

[2297] V1a 수용체가 포스포리파제 C (PLC)에 결합하면, 이는 세포내 Ca2+ 농도 및 단백질 키나제 C (PKC) 활성을 증가시키고, 활성화시 미토겐-활성 단백질 키나제/세포외 신호-조절된 키나제 (MAPK/Erk) 및 PI3 키나제/Akt 경로를 전이활성화시킨다 (Chen et al., J Neuroendocrinol. 2010). 래트 맥락총 (RCP) 세포주는 기능적 V1a 수용체를 발현하고, 이는 V1a 수용체 효능제에 반응하여 증가된 칼슘 농도에 의해 측정된다 (Battle et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 2000). 이들 연구에서, RCP를 AVP 및 V1a 수용체 길항제로 자극하고 참조 화합물 렐코밥탄 및 발로밥탄 및 화합물 번호 1-83B를 평가하였다.

[2298] RCP P9(18) 세포를 37℃, 5% CO_2에서 인큐베이션되고 폴리스티렌 96-웰 플레이트에 10% FBS를 함유하는 100 μl 성장 배지에서 30K/웰로 시딩하고, 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날, 성장 배지를 20mM HEPES를 함유하는 50 μl 사전-가온된 HBSS로 대체하고, 세포를 37℃, 5% CO_2에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 1mM AVP (시그마 (Sigma) V9879)를 유리 바이알 내 증류수 중에 새롭게 제조하고, 유리 바이알에 20mM HEPES 및 0.1% BSA를 함유하는 HBSS에서 3X 농도로 희석하고, 얼음 상에 유지하였다. 세포는 25 μl 3X 비히클, 3X 이바이오사이언스 세포 자극 칵테일 (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific) 00-4970-93) 또는 3X AVP로 처리하고, 37℃, 5% CO_2에서 5, 10 또는 20분 동안 인큐베이션하였다. AVP의 최종 농도: 10, 100 또는 1000nM. 세포 자극 칵테일 중 성분의 최종 농도: 81nM PMA, 1.34 μM 이오노마이신, 0.2% 에탄올. 세포를, 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 함유하는 25 μl 4X CST 용해 완충제, PMSF 및 SDS로 용해시킨 다음, -80℃에서 48시간 동안 저장하였다. 용해물을 해동시키고, 4℃에서 30분 동안 2000g에서 원심 분리하고, 40 μl 상청액을, MSD 키트 K15107D

를 사용하여 pERK1/2 (Thr202/Tyr204; Thr185/Tyr187) 및 총 ERK1/2에 대해 검정하였다. 용해물에 대한 MSD ECL 데이터를 무세포 블랭크에 대해 보정한 다음, 포스포-단백질 수준을 총 ERK1/2 수준에 대한 비로 나타냈다. 비를 비히클-처리된 대조군으로부터 각 시점에서의 배수-변화로 나타냈다.

[2299] 첫번째 연구 1에서, 렐코밥탄, 화합물 번호 1-83B 및 발로밥탄의 IC_{50} 값은 각각 0.03 nM, 16.0 nM 및 10.9 nM였다. 제2 연구에서, 렐코밥탄, 화합물 번호 1-83B 및 발로밥탄의 IC_{50} 값은 각각 0.08 nM, 20.0 nM 및 13.6 nM였다. 이들 연구에서, 렐코밥탄 및 발로밥탄은 상업적으로 구입하였다.

[2300] 실시예 31

[2301] 마우스에서의 아르기닌-바소프레신 (AVP) 유도 행동

[2302] 아르기닌-바소프레신 (AVP)의 뇌실내로의 투여 (i.c.v.)는, 마우스에서 측정이 용이하고 바소프레신 길항제에 의한 차단에 민감할 수 있는, 특징적 긁기, 파기(digging) 및 그루밍 행동을 도출한다 (Meisenberg, Ann N Y Acad Sci. 525:257-69, 1988; Bleickardt et al., Psychopharmacology (Berl). 202(4):711-8, 2009).

[2303] 생전 연구에서 22-25 g으로 칭량한 수컷 CD-1 마우스 (찰스 리버(Charles River), 독일)를 이 연구에 사용하였다. 동물을 표준 온도 (22 ± 1℃) 및 광-제어 환경 (7 am 내지 8 pm의 광)에서 먹이 및 물에 자유롭게 접근하게 하여 케이지당 4-5의 군에 수용하였다. 마우스에 대한 임의의 절차를 시작하기 전에, 이들을 최소 7일 동안 사육장에서 길들어지도록 허용하였다. 5% 이소플루란을 사용하여 2-3분 동안 플렉시글라스 챔버에서 마취를 유도하고, 그 후에 1-2 % 이소플루란으로 주둥이 마스크를 통해 유지하였다. 직장 프로브를 사용한 항온성 블랭킷 시스템을 수술 동안 동물의 체온을 모니터링하고 37.0℃ ± 1.5℃에서 유지하기 위해 사용하였다. 마취된 마우스를 정위 장치를 위치시키고, 귀와 피부 사이를 면도하고, 포비돈-아이오딘 용액 (베타딘)으로 소독시켰다. 28-게이지 바늘을 갖는 10-μl 해밀턴 시린지를 i.c.v. 주사에 사용하였다. 모든 동물은 하기 좌표에서 동일한 AVP 주사 (3.689 μM) 또는 멸균 염수 (0.9% 염화나트륨 용액)를 우측 뇌실에 제공받았다: AP = +0.5 mm; ML = +1.0 mm; DV = -2.5 mm (대략 브레그마로부터임). 실제 좌표를 눈 사이의 정중선의 지점으로부터의 거리에 의해 계산하고, 어떠한 피부 절개도 하지 않았다. 바늘을 심실에 위치시키고 AVP를 전달한 후, 바늘을 회수 전에 3분 동안 장소에 방치하였다. 최종적으로, 마우스를 마취 마스크로부터 분리하고, 깨끗한 케이지에 바로 위치시켜 관찰을 시작하였다.

[2304] 마우스를 AVP/염수 투여 후에 15분 동안 관찰하고 비디오-기록하고, 행동을 측정하고 (초 단위), 누적 시간을 계산하였다. 하기 행동을 AVP-관련된 것으로 간주하였다: 사지 또는 몸통 긁기, 파기, 핥기 및 얼굴 세척 (얼굴 스와이핑). 본 검정을 사용하여, 발로밥탄 (100 및 300 mg/kg, po), JNJ-17308616 (30, 100 mg/kg, po) 및 화합물 번호 1-83B (100, 300, 500 mg/kg, po)를 AVP-유도 긁기 행동에 대한 길항제 활성에 대해 평가하였다. 발로밥탄은 100 mg/kg에서 효과적이고, JNJ-17308616은 100 mg/kg에서 약한 효과를 나타내고, 1-83B는 300 및 500 mg/kg에서 효과적이었다.

[2305] 상기 기재된 다양한 실시양태는 조합되어 추가 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에 언급되고/거나 2017년 9월 5일에 출원된 미국 가출원 62/554,452를 비롯한 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 간행물은 그의 전문가 본원에 참조로 포함된다. 실시양태의 측면들은, 필요에 따라 추가 실시양태를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원 및 공보의 개념을 채택하기 위해 변경될 수 있다. 이들 및 다른 변화가 상기 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서, 사용된 용어는 청구범위를 본 명세서 및 청구범위에 개시된 구체적 실시양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되고, 이러한 청구범위가 부여하는 전체 범주의 등가물과 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.