



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0169050
(43) 공개일자 2024년12월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07D 209/54 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01) C07D 221/20 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/14 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7035777
(22) 출원일자(국제) 2023년03월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/053132
(87) 국제공개번호 WO 2023/187677
국제공개일자 2023년10월05일
- (30) 우선권주장
63/325,452 2022년03월30일 미국(US)

- (71) 출원인
다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자
홉킨스, 마리아
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티드 내
키르야노프, 안드레
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박장원

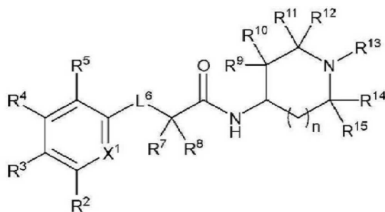
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 N-(피롤리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일)아세트아마이드 유도체

(57) 요약

하기 화학식 1의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 개시한다.

[화학식 1]



화학식 1에서, L⁶, n, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 및 X¹은 명세서에 정의되어 있다. 이 개시는 또한 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 재료 및 방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 SSTR4와 연관된 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4468 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 209/54 (2013.01)
C07D 211/58 (2013.01)
C07D 221/20 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

슬라이허, 크리스틴

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티
드 내

탕, 밍남

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티
드 내

조우, 핑

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티
드 내

체루발랏, 재커리아

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티
드 내

울센, 스콧

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 켄달 스트리트 500
다케다 디벨롭먼트 센터 아메리카스 인코포레이티
드 내

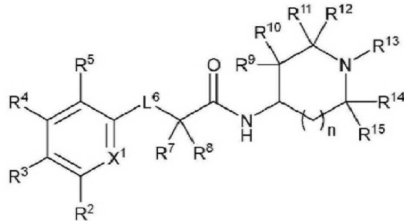
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X^1 은 N 및 CR¹에서 선택되고,

n은 0 및 1에서 선택되고,

R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로

(i) 수소, 할로, 하이드록시 및 사이아노; 및

(ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬

에서 선택되고,

L⁶은 -CH₂-, -N(R⁶)-, *-N(R⁶)CH₂- 및 -O-에서 선택되며, R⁶은 수소 및 C₁₋₃ 알킬에서 선택되고, *는 방향족 고리 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 할로 및 C₁₋₃ 알킬에서 선택되며, 단 R⁷ 및 R⁸은 둘 모두 메틸인 것은 아니고, 또는 R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,

R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로

(i) 수소 및 할로; 및

(ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬 및 페닐

에서 선택되거나,

R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,

R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁₋₃ 알킬에서 선택되며, 단 R¹¹ 및 R¹² 중 하나 이하가 메틸이고,

(a) R¹³은 수소 및 C₁₋₃ 알킬에서 선택되고,

R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로

치환된 C₁₋₃ 알킬에서 선택되며, 단 R¹⁴ 및 R¹⁵ 중 하나 이하가 메틸이고, 또는

(b) R¹³ 및 R¹⁴가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, R¹⁵는 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁₋₃ 알킬에서 선택되며,

단,

(i) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵ 중 적어도 하나는 수소가 아니고,

(ii) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 0이고, R¹, R², R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R⁹, R¹⁰ 및 R¹³이 각각 메틸인 경우, R³은 플루오로 또는 하이드록시가 아니고,

(iii) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 0이고, R¹이 플루오로이고, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R⁹, R¹⁰ 및 R¹³은 모두 수소인 것도 아니고 모두 메틸인 것도 아니고,

(iv) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 1이고, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R⁹는 메틸이 아니고,

(v) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 1이고, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R¹¹은 메틸이 아니고,

(vi) X¹이 CR¹이고, n이 0이고, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R⁹ 및 R¹⁰이 각각 메틸이고, R¹³이 에틸인 경우, L⁶은 -O- 또는 -NH-가 아니고,

(vii) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 0이고, R¹, R², R⁴, R⁵, R¹¹, R¹², R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R⁹ 및 R¹⁰이 둘 모두 메틸이고, R¹³이 에틸인 경우, R³은 하이드록시가 아니고,

(viii) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 1이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R¹³ 및 R¹⁴가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하는 경우, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹⁵ 중 적어도 하나는 수소가 아니고,

(ix) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 1이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R¹³ 및 R¹⁴가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹⁵가 각각 수소인 경우, R¹은 플루오로가 아니고,

(x) X¹이 CR¹이고, L⁶이 -CH₂-이고, n이 1이고, R⁷ 및 R⁸이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R¹³ 및 R¹⁴가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹⁵가 각각 수소인 경우, R³은 플루오로가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, X^1 은 CR¹인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹은,

(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및

(ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬

에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹은 수소, 할로, 사이아노, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, X^1 은 N인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R²는,

(i) 수소 및 할로; 및

(ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시

에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 수소, 할로, 메틸 및 메톡시에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R³은,

(i) 수소 및 할로; 및

(ii) 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬

에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 수소, 할로 및 메틸에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 수소, 할로, 메틸 및 메톡시에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 수소 및 플루오로에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 수소, 할로, 사이아노, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 수소인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L^6 은 $-CH_2-$ 및 $-O-$ 에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 플루오로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸인 것은 아닌, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 플루오로인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리덴을 형성하는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-3} 알킬 및 페닐에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리덴을 형성하는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 할로 및 메틸에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 수소 및 메틸에서 선택되는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, R^{14} 및 R^{15} 는 둘 모두 수소인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 및 R^{14} 는 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하는, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제24항에 있어서, R^{15} 는 수소인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 0인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1인, 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항에 있어서, 다음의 화합물에서 선택되는 화합물:

- (*R*)-1-(3-메틸벤질)-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(1-메틸-4-페닐피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(트랜스-4-아이소프로필-1-메틸피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(1,3-다이메틸피롤리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피롤리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(1,4-다이메틸피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(2-클로로페녹시)-*N*-(트랜스-3-에틸-1-메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(2-클로로페녹시)-*N*-(1,2-다이메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(2-클로로페녹시)-*N*-(헥사하이드로-1*H*-피롤리진-1-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(트랜스-1,3-다이메틸피롤리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(트랜스-1,3-다이메틸피롤리딘-4-일)-1-(4-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(트랜스-1,3-다이메틸피롤리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(피롤리딘-4-일)아세트아마이드;
- 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(2-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(2-클로로벤질)-*N*-(트랜스-1,3-다이메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피롤리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;
- N*-(트랜스-1,3-다이메틸피롤리딘-4-일)-1-(3-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드;

N-(트랜스-3-에틸-1-메틸피페리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
N-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-3-페닐프로판아마이드;
 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 1-(4-플루오로-2-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(4-플루오로-3-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아마이드;
N-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
N-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
N-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아마이드;
 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 (*R*)-2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(5-아자스파이로[2.4]헵탄-7-일)아세트아마이드;
 1-(2-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(3-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-벤질-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
N-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(3-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
N-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(2-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((2*S*,4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(5-아자스파이로[2.5]옥탄-8-일)아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-(시스-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((2*R*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((2*R*,4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;

2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*o*-톨릴옥시)아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*m*-톨릴옥시)아세트아마이드;
 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 1-(3-클로로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 1-(2-사이클로프로필페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 2-(3-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 2-(4-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 1-(3-플루오로-5-메톡시벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드;
 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아마이드;
 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)아세트아마이드;
 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아마이드; 및
 앞서 언급된 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

다음의 화합물에서 선택되는 화합물:

3-(4-클로로페닐)-2,2-다이메틸-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드;
 2-(2,3-다이클로로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)프로판아마이드;
 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)프로판아마이드;
 2-(2-사이클로프로필페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)프로판아마이드;
 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-다이메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드; 및
 앞서 언급된 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염.

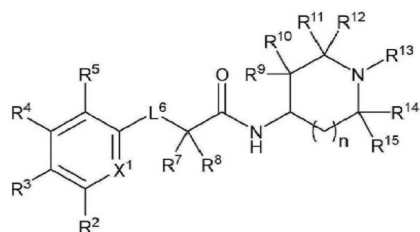
청구항 30

의약으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

의약으로서 사용하기 위한, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X^1 은 N 및 CR^1 에서 선택되고,

n 은 0 및 1에서 선택되고,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로

(i) 수소, 할로, 하이드록시 및 사이아노; 및

(ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬

에서 선택되고,

L^6 은 $-CH_2-$, $-N(R^6)-$, $^*-N(R^6)CH_2-$ 및 $-O-$ 에서 선택되며, R^6 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고, $*$ 는 방향족 고리 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, R^7 및 R^8 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬리텐을 형성하고,

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로

(i) 수소 및 할로; 및

(ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐

에서 선택되거나,

R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,

R^{11} 및 R^{12} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이하가 메틸이고,

(a) R^{13} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고,

R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{14} 및 R^{15} 중 하나 이하가 메틸이고, 또는

(b) R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고,

R^{15} 는 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며,

단,

(i) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 $-O-$ 이고, R^7 이 메틸이고, R^8 이 수소인 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 또는 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,

(ii) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 $-O-$ 이고, R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^3 은 클로로가 아니고,

(iii) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 $-O-$ 이고, R^7 이 메틸 또는 에틸이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^9 는 비치환된 페닐이 아니다.

청구항 32

제31항에 있어서, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 할로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸인 것

은 아닌, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

약학 조성물로서,

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염; 및

약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 34

알츠하이머병, 우울증, 불안, 조현병, 양극성 장애, 자폐증, 간질, 통증 및 과잉행동 장애에서 선택된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

대상에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병, 우울증, 불안, 조현병, 양극성 장애, 자폐증, 간질, 통증 및 과잉행동 장애에서 선택되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 추가적인 약리학적 활성제를 포함하는 조합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 추가적인 약리학적 활성제는 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제, 비스테로이드성 항염증제, 비타민 E, 항아밀로이드 항체, 항우울제, 항정신병약, 항불안제 및 항경련제에서 선택되는, 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 소마토스타틴 수용체 4[somatostatin receptor 4, SSTR4]의 조절인자인 *N*-(피롤리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일)아세트아마이드 유도체, 이들을 함유하는 약학 조성물, 및 알츠하이머병을 포함하는 SSTR4와 연관된 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

소마토스타틴 수용체 4[somatostatin receptor 4, SSTR4]는 펩타이드 소마토스타틴에 대한 G-단백질 연결 수용체이다. SSTR4는 사이클릭 AMP의 생산을 억제하는 억제 G 단백질인 Gi와 연결된다. SSTR4는 중추 신경계[central nervous system, CNS]에서 풍부하게 발현되고, 등쪽 뿌리 신경절 및 장에서도 더 적은 정도로 발현된다. 문헌[M.A. Meyer, 'Highly Expressed Genes within Hippocampal Sector CA1: Implications for the Physiology of Memory,' *Neurology International* 6(2):5388 (2014)]을 참조한다. SSTR4는 상이한 종에서 고도로 보존되어 있다. 예를 들어, 인간, 마우스 및 래트 SSTR4 단백질 서열은 아미노산 수준에서 87% 초과 동일성을 공유한다. 이러한 인자 — 뇌에서 우세하게 발현되고 상이한 종에 걸쳐 서열 상동성의 정도가 높음 — 는 SSTR4가 생리학에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

[0003]

bacTRAP 기술을 사용한 실험은 SSTR4가 해마의 피질 및 CA1 영역에서의 피라미드 뉴런에서 가장 강하게 발현된다는 것을 나타낸다. 이 CNS 발현은 인간, 비인간 영장류 및 마우스에서 보존되어 있다. 해마는 학습 및 기억에 중요하다. 문헌[L.R. Squire and A.J. Dede, 'Conscious and Unconscious Memory Systems,' *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7:a021667 (2015)]을 참조한다. 실제로, 해마의 CA1 영역은 학습을 지배하는 삼중 시냅스 회로의 마지막 장소이다. 이 회로는 SSTR4를 또한 함유하는 측두엽 피질에서 시작하여, 치아상회로 확장된 다음, CA3으로 확장되고, 마지막으로 해마의 CA1 영역에 도달한다. CA1은 해마이행부를 통해 해마 밖으로 돌출된다. 이 회로는 기억을 생성하고 새로운 지식을 학습하기 위해 외부 세계의 모든 유형의 정보를 암호화

한다.

[0004] 알츠하이머병은 이 회로 내, 주로 해마의 내후각 피질 및 CA1 영역에 있는 뉴런의 퇴화를 특징으로 한다. 문헌[A. Serrano-Pozo et al., 'Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease,' Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 1:a006189 (2011)]을 참조한다. 또한, 해마 sst4는 해마 기반 다중 연관에서 단순 선조체 기반 행동 반응으로 전환함으로써 인지 전략의 사용을 선택적으로 제어하는 것으로 보인다. 문헌[F. Gastambide et al., 'Hippocampal SSTR4 Somatostatin Receptors Control the Selection of Memory Strategies,' Psychopharmacology (Berl) 202(1-3):153-63 (2009)]을 참조한다. 이러한 결과는 선조체 기반 학습을 개선하기 위해 SSTR4 작용제를 약리학적 접근법으로서 사용하는 데 강력한 근거를 제공한다. 위의 문헌.

[0005] 게다가, 최근 연구에서는 알츠하이머 환자의 질환 진행뿐만 아니라 인지 능력의 손상에 대한 주요 동인으로서 해마의 과잉 활성을 또한 지적하고 있다. 문헌[M.A. Busche et al., 'Decreased Amyloid- β and Increased Neuronal Hyperactivity by Immunotherapy in Alzheimer's Models,' Nature Neuroscience 18(12):1725-27 (2015)]을 참조하며, 또한 문헌[K. Yamamoto et al., 'Chronic Optogenetic Activation Augments A β Pathology in a Mouse Model of Alzheimer Disease,' Cell Reports 11(6):859-65 (2015)]을 참조한다. SSTR4 수용체의 활성화는 뉴런 활성을 제어하는 데 일조하는 것으로 나타났다. 문헌[C. Qiu et al., 'Somatostatin Receptor Subtype 4 Couples to the M-Current to Regulate Seizures,' Journal of Neuroscience 28(14):3567-76 (2008)]을 참조한다. 따라서, 해당 수용체에 대한 작용제는 피질 및 해마의 뉴런 활성을 억제하고 제어하는 우수한 약리학적 도구가 될 가능성이 있을 것이다.

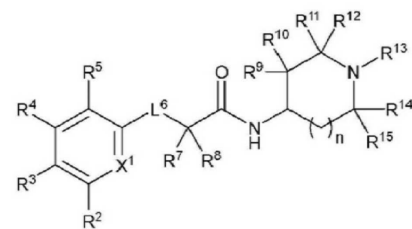
[0006] SSTR4 작용제는 알츠하이머병, 및 기타 CNS 장애, 예컨대, 간질 및 우울증을 치료하는 데 유용할 것으로 예상된다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 *N*-(피롤리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일)아세트아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 본 발명은 또한 *N*-(피롤리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일)아세트아마이드 유도체를 함유하는 약학 조성물을 제공하고, 알츠하이머병 및 기타 CNS 장애를 포함하는 SSTR4와 연관된 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위한 이들의 용도를 제공한다.

[0008] 본 발명의 일 양태는 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 상기 화학식 1에서,

[0012] X^1 은 N 및 CR¹에서 선택되고,

[0013] n은 0 및 1에서 선택되고,

[0014] R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로

[0015] (i) 수소, 할로, 하이드록시 및 사이아노; 및

[0016] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬

[0017] 에서 선택되고,

- [0018] L^6 은 $-CH_2-$, $-N(R^6)-$, $*-N(R^6)CH_2-$ 및 $-O-$ 에서 선택되며, R^6 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, *는 방향족 고리 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,
- [0019] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 할로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^7 및 R^8 은 둘 모두 메틸인 것은 아니고, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,
- [0020] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로
- [0021] (i) 수소 및 할로; 및
- [0022] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐
- [0023] 에서 선택되거나,
- [0024] R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,
- [0025] R^{11} 및 R^{12} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이하가 메틸이고,
- [0026] (a) R^{13} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고,
- [0027] R^{14} 및 R^{15} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{14} 및 R^{15} 중 하나 이하가 메틸이고, 또는
- [0028] (b) R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고,
- [0029] R^{15} 은 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며,
- [0030] 단,
- [0031] (i) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,
- [0032] (ii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 0이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^9 , R^{10} 및 R^{13} 이 각각 메틸인 경우, R^3 은 플루오로 또는 하이드록시가 아니고,
- [0033] (iii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 0이고, R^1 이 플루오로이고, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^9 , R^{10} 및 R^{13} 은 모두 수소인 것도 아니고 모두 메틸인 것도 아니고,
- [0034] (iv) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^9 은 메틸이 아니고,
- [0035] (v) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^{11} 은 메틸이 아니고,
- [0036] (vi) X^1 이 CR^1 이고, n 이 0이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^9 및 R^{10} 이 각각 메틸이고, R^{13} 이 에틸인 경우, L^6 은 $-O-$ 또는 $-NH-$ 가 아니고,

- [0037] (vii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 0이고, $R^1, R^2, R^4, R^5, R^{11}, R^{12}, R^{14}$ 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^9 및 R^{10} 이 둘 모두 메틸이고, R^{13} 이 에틸인 경우, R^3 은 하이드록시가 아니고,
- [0038] (viii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하는 경우, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ 및 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,
- [0039] (ix) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, $R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^1 은 플루오로가 아니고,
- [0040] (x) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, $R^1, R^2, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^3 은 플루오로가 아니다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 양태는 실시예에 기재된 화합물의 그룹에서 선택된 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0042] 본 발명의 추가의 양태는 의약으로서 사용하기 위한 선행하는 문단에 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0043] 본 발명의 추가적인 양태는 의약으로서 사용하기 위한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0044] 화학식 1에서,
- [0045] X^1 은 N 및 CR^1 에서 선택되고,
- [0046] n 은 0 및 1에서 선택되고,
- [0047] R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로
- [0048] (i) 수소, 할로, 하이드록시 및 사이아노; 및
- [0049] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬
- [0050] 에서 선택되고,
- [0051] L^6 은 $-CH_2-$, $-N(R^6)-$, $*-N(R^6)CH_2-$ 및 $-O-$ 에서 선택되되, R^6 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고, *는 방향족 고리 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,
- [0052] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되되, R^7 및 R^8 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬리텐을 형성하고,
- [0053] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로
- [0054] (i) 수소 및 할로; 및
- [0055] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐

- [0056] 에서 선택되거나,
- [0057] R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,
- [0058] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이하가 메틸이고,
- [0059] (a) R^{13} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고,
- [0060] R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{14} 및 R^{15} 중 하나 이하가 메틸이고, 또는
- [0061] (b) R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고,
- [0062] R^{15} 는 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며,
- [0063] 단,
- [0064] (i) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 -O-이고, R^7 이 메틸이고, R^8 이 수소인 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 또는 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,
- [0065] (ii) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 -O-이고, R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^3 은 클로로가 아니고,
- [0066] (iii) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 -O-이고, R^7 이 메틸 또는 에틸이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^9 는 비치환된 페닐이 아니다.
- [0067] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 선행하는 단락에 정의된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나; 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0068] 본 발명의 추가의 양태는 SSTR4와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 선행하는 단락에 정의된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 제공한다.
- [0069] 본 발명의 추가적인 양태는 SSTR4와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 선행하는 단락에 정의된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나의 용도를 제공한다.
- [0070] 본 발명의 또 다른 양태는 SSTR4와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 선행하는 단락에 정의된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0071] 본 발명의 추가의 양태는 대상에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 선행하는 단락에 정의된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나를 대상에게 투여하는 단계를 포함하되, 질환, 장애 또는 병태는 알츠하이머병, 우울증, 불안, 조현병, 양극성 장애, 자폐증, 간질, 통증 및 과잉행동 장애에서 선택된다.
- [0072] 본 발명의 추가적인 양태는 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 선행하는 단락에 정의된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나; 및 적어도 하나의 추가적인 약리학적 활성제를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0073] 달리 표시되지 않는 한, 본 개시는 아래에 제공된 정의를 사용한다.
- [0074] 화학적 치환기 또는 모이어티(예컨대, C_{1-6} 알킬기)와 관련하여 사용될 때 '치환된'은 치환기 또는 모이어티의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비수소 원자 또는 기로 대체되었음을 의미하며, 단, 원자가 요건이 충족되고 화학적으로 안정한 화합물이 치환으로 인해 생성된다.
- [0075] 측정 가능한 수치 변수와 관련하여 사용될 때 '약' 또는 '대략'은 변수의 표시된 값 및, 표시된 값의 실험적 오차 내에 있거나 표시된 값의 $\pm 10\%$ 이내에 있으며, 어느쪽이든 더 큰, 변수의 모든 값을 지칭한다.
- [0076] '알킬'은 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 포화 탄화수소기를 지칭한다(예컨대, C_{1-4} 알킬은 1 내지 4개(즉, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭하고, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭하며, 그 외에도 마찬가지로). 알킬기의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *i*-부틸, *t*-부틸, 펜트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 3-메틸부트-1-일, 3-메틸부트-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2,2,2-트라이메틸에트-1-일, *n*-헥실 등을 포함한다.
- [0077] '알케인다이일'은 2가 알킬기를 지칭하되, 알킬은 위에 정의되어 있으며, 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C_{1-4} 알케인다이일은 1 내지 4개(즉, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자를 갖는 알케인다이일기를 지칭하고, C_{1-6} 알케인다이일은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케인다이일기를 지칭하며, 그 외에도 마찬가지로). 알케인다이일기의 예는 메틸렌, 에테인-1,1-다이일, 에테인-1,2-다이일, 프로페인-1,3-다이일, 프로페인-1,2-다이일, 프로페인-1,1-다이일, 프로페인-2,2-다이일, 뷰테인-1,4-다이일, 뷰테인-1,3-다이일, 뷰테인-1,2-다이일, 뷰테인-1,1-다이일, 아이소뷰테인-1,3-다이일, 아이소뷰테인-1,1-다이일, 아이소뷰테인-1,2-다이일 등을 포함한다.
- [0078] '알켄일'은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 탄화수소기를 지칭한다. 알켄일기의 예는 에틸렌, 1-프로펜-1-일, 1-프로펜-2-일, 2-프로펜-1-일, 1-뷰텐-1-일, 1-뷰텐-2-일, 3-뷰텐-1-일, 3-뷰텐-2-일, 2-뷰텐-1-일, 2-뷰텐-2-일, 2-메틸-1-프로펜-1-일, 2-메틸-2-프로펜-1-일, 1,3-뷰타다이엔-1-일, 1,3-뷰타다이엔-2-일 등을 포함한다.
- [0079] '알카인일'은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖고 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기를 지칭한다. 알카인일기의 예는 에타인일, 1-프로파인-1-일, 2-프로파인-1-일, 1-뷰타인-1-일, 3-뷰타인-1-일, 3-뷰타인-2-일, 2-뷰타인-1-일 등을 포함한다.
- [0080] '알콕시'는 산소 원자를 통해 부착된 직쇄 및 분지형 포화 탄화수소기를 지칭하며, 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C_{1-4} 알콕시는 1 내지 4개(즉, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자를 갖는 알콕시기를 지칭하며, C_{1-6} 알콕시는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기를 지칭하며, 그 외에도 마찬가지로). 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, *n*-프로콕시, *i*-프로콕시, *n*-부톡시, *s*-부톡시, *i*-부톡시, *t*-부톡시, 펜트-1-일옥시, 펜트-2-일옥시, 펜트-3-일옥시, 3-메틸부트-1-일옥시, 3-메틸부트-2-일옥시, 2-메틸부트-2-일옥시, 2,2,2-트라이메틸에트-1-일옥시, *n*-헥스옥시 등을 포함한다.
- [0081] '할로', '할로젠' 및 '할로게노'는 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.
- [0082] '할로알킬', '할로알켄일' 및 '할로알카인일'은 각각 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬, 알켄일 및 알카인일기를 지칭하되, 알킬, 알켄일 및 알카인일은 위에 정의되어 있으며, 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬기의 예는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, 1-클로로에틸, 1,1-다이클로로에틸, 1-플루오로-1-메틸에틸, 1-클로로-1-메틸에틸 등을 포함한다.
- [0083] '사이클로알킬'은 일반적으로 고리 또는 고리들을 포함하는 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭 및 바이사이클릭 탄화수소기를 지칭한다(예컨대, C_{3-8} 사이클로알킬은 고리 구성원으로서 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬기를 지칭함). 바이사이클릭 탄화수소기는 단리된 고리(탄소 원자를 공유하지 않는 두 개의 고리), 스파이로 고리(탄소 원자 하나를 공유하는 두 개의 고리), 융합된 고리(탄소 원자 두 개, 및 두 개의 공통 탄소 원자 사이의 결합을 공유하는 두 개의 고리), 및 가교된 고리(탄소 원자 두 개를 공유하지만 공통 결합은 공유하지 않는 두 개의 고리)를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 이러한 부착이 원자가 요건을 위반하

지 않는 한, 임의의 고리 원자를 통해 부착될 수 있으며, 표시된 경우, 이러한 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한, 임의로 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다.

[0084] 모노사이클릭 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함한다. 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬기의 예는 바이사이클로[2.1.0]펜탄일(즉, 바이사이클로[2.1.0]펜탄-1-일, 바이사이클로[2.1.0]펜탄-2-일, 및 바이사이클로[2.1.0]펜탄-5-일), 바이사이클로[3.1.0]헥산일, 바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 바이사이클로[3.3.0]옥탄일, 바이사이클로[4.2.0]옥탄일, 바이사이클로[4.3.0]노난일, 바이사이클로[4.4.0]데칸일 등을 포함한다. 가교된 사이클로알킬기의 예는 바이사이클로[2.1.1]헥산일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 바이사이클로[4.1.1]옥탄일, 바이사이클로[3.3.1]노난일, 바이사이클로[4.2.1]노난일, 바이사이클로[3.3.2]데칸일, 바이사이클로[4.2.2]데칸일, 바이사이클로[4.3.1]데칸일, 바이사이클로[3.3.3]운데칸일, 바이사이클로[4.3.2]운데칸일, 바이사이클로[4.3.3]도데칸일 등을 포함한다. 스파이로 사이클로알킬기의 예는 스파이로[3.3]헵탄일, 스파이로[2.4]헵탄일, 스파이로[3.4]옥탄일, 스파이로[2.5]옥탄일, 스파이로[3.5]노난일 등을 포함한다. 단리된 바이사이클릭 사이클로알킬기의 예는 바이(사이클로뷰테인), 사이클로뷰테인사이클로펜테인, 바이(사이클로펜테인), 사이클로뷰테인사이클로헥세인, 사이클로펜테인사이클로헥세인, 바이(사이클로헥세인) 등에서 유래된 것들을 포함한다.

[0085] '사이클로알케인다이일'은 2가 사이클로알킬기를 지칭하되, 사이클로알킬은 위에 정의되어 있으며, 일반적으로 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C_{3-5} 사이클로알케인다이일은 3 내지 5개(즉, 3, 4 또는 5개)의 탄소 원자를 갖는 사이클로알케인다이일기를 지칭하고, C_{3-6} 사이클로알케인다이일은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알케인다이일기를 지칭하며, 그 외에도 마찬가지로). 사이클로알케인다이일기의 예는 사이클로프로페인-1,1-다이일, 사이클로프로페인-1,2-다이일, 사이클로뷰테인-1,1-다이일, 사이클로뷰테인-1,2-다이일 등을 포함한다.

[0086] '사이클로알킬리텐'은 2가 모노사이클릭 사이클로알킬기를 지칭하되, 사이클로알킬은 위에 정의되어 있고, 해당기의 단일 탄소 원자를 통해 부착되며, 일반적으로 고리를 포함하는 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C_{3-6} 사이클로알킬리텐은 고리 구성원으로서 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬리텐기를 지칭함). 예는 사이클로프로필리텐, 사이클로뷰틸리텐, 사이클로펜틸리텐 및 사이클로헥실리텐을 포함한다.

[0087] '사이클로알켄일'은 일반적으로 고리 또는 고리들을 포함하는 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 및 바이사이클릭 탄화수소기를 지칭한다. 사이클로알킬기의 경우와 마찬가지로, 바이사이클릭 사이클로알켄일기는 단리된, 스파이로, 융합된 또는 가교된 고리를 포함할 수 있다. 유사하게, 사이클로알켄일기는 임의의 고리 원자를 통해 부착될 수 있으며, 표시된 경우, 이러한 부착 또는 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한, 임의로 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다. 사이클로알켄일기의 예는 전술한 사이클로알킬기의 부분적으로 불포화된 유사체, 예컨대, 사이클로뷰텐일(즉, 사이클로뷰텐-1-일 및 사이클로뷰텐-3-일), 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔일 등을 포함한다.

[0088] '아릴'은 완전히 불포화된 모노사이클릭 방향족 탄화수소 및 적어도 하나의 방향족 고리를 갖는 폴리사이클릭 탄화수소를 지칭하며, 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 아릴기는 둘 다 일반적으로 이들의 고리 구성원을 포함하는 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C_{6-14} 아릴은 고리 구성원으로서 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴기를 지칭함). 해당기는 임의의 고리 원자를 통해 부착될 수 있으며, 표시된 경우, 이러한 부착 또는 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한, 하나 이상의 비수소 치환기를 임의로 포함할 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 바이페닐, 사이클로뷰타벤젠일, 인덴일, 나프탈렌일, 벤조사이클로헵탄일, 바이페닐엔일, 플루오렌일, 사이클로헵타트라이엔 양이온에서 유래된 기 등을 포함한다.

[0089] '아릴렌'은 2가 아릴기를 지칭하되, 아릴은 위에 정의되어 있다. 아릴렌기의 예는 *o*-페닐렌(즉, 벤젠-1,2-다이일)을 포함한다.

[0090] '헤테로사이클' 및 '헤테로사이클릴'은 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 구성된 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭기를 지칭한다. 모노사이클릭 또는 바이사이클릭기는 둘 다 일반적으로 이들의 고리 또는 고리들에 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C_{2-6} 헤테로사이클릴은 고리 구성원으로서 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클릴기를 지칭함). 바이사이클릭 사이클로알킬기와 마찬가지로, 바이사이클릭 헤테로사이클릴기는 단리된 고리, 스파이로 고리, 융합된 고리 및 가교된 고

리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 임의의 고리 원자를 통해 부착될 수 있으며, 표시된 경우, 이러한 부착 또는 치환이 원자가 요건을 위반하거나 화학적으로 불안정한 화합물을 발생시키지 않는 한, 임의로 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기의 예는 옥시란일, 싸이이란일, 아지리딘일(예컨대, 아지리딘-1-일 및 아지리딘-2-일), 옥세탄일, 싸이에탄일, 아제티딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로싸이엔일, 피롤리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로싸이오피란일, 피페리딘일, 1,4-다이옥산일, 1,4-옥사싸이안일, 모르폴린일, 1,4-다이싸이안일, 피페라진일, 1,4-아자싸이안일, 옥세판일, 싸이에판일, 아제판일, 1,4-다이옥세판일, 1,4-옥사싸이에판일, 1,4-옥사아제판일, 1,4-다이싸이에판일, 1,4-싸이아제판일, 1,4-다이아제판일, 3,4-다이하이드로-2H-피란일, 3,6-다이하이드로-2H-피란일, 2H-피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘일, 1,2,5,6-테트라하이드로피리딘일, 1,6-다이하이드로피리미딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘일, 및 1,2-다이하이드로피라졸로[1,5-d][1,2,4]트리아진일을 포함한다.

[0091] '헤테로사이클-다이일'은 헤테로사이클릴기의 두 개의 고리 원자를 통해 부착된 헤테로사이클릴기를 지칭하되, 헤테로사이클릴은 위에 정의되어 있다. 이들은 일반적으로 이들의 고리 또는 고리들에 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C₂₋₆ 헤테로사이클-다이일은 고리 구성원으로서 2 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 헤테로사이클-다이일기를 지칭함). 헤테로사이클-다이일기의 예는 전술한 헤테로사이클기의 다가 유사체, 예컨대, 모르폴린-3,4-다이일, 피롤리딘-1,2-다이일, 1-피롤리딘일-2-일리덴, 1-피리딘일-2-일리덴, 1-(4H)-피라졸릴-5-일리덴, 1-(3H)-이미다졸릴-2-일리덴, 3-옥사졸릴-2-일리덴, 1-피페리딘일-2-일리덴, 1-피페라진일-6-일리덴 등을 포함한다.

[0092] '헤테로방향족' 및 '헤테로아릴'은 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 불포화 모노사이클릭 방향족기, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 갖는 폴리사이클릭기를 지칭하며, 해당 기 각각은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 구성된 고리 원자를 갖는다. 모노사이클릭기 및 폴리사이클릭기 둘 모두는 일반적으로 고리 구성원으로서 명시된 개수의 탄소 원자를 갖고(예컨대, C₁₋₉ 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴기를 지칭함), 위에 나열된 모노사이클릭 헤테로사이클 중 임의의 것이 벤젠 고리에 융합된 임의의 바이사이클릭기를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기는 임의의 고리 원자(또는 융합된 고리의 경우 고리 원자)를 통해 부착될 수 있으며, 표시된 경우, 이러한 부착 또는 치환이 원자가 요건을 위반하거나 화학적으로 불안정한 화합물을 발생시키지 않는 한, 임의로 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 모노사이클릭기, 예컨대, 피롤릴(예컨대, 피롤-1-일, 피롤-2-일, 및 피롤-3-일), 퓨란일, 싸이엔일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소싸이아졸릴, 싸이아졸릴, 1,2,3-트리아아졸릴, 1,3,4-트리아아졸릴, 1-옥사-2,3-다이아아졸릴, 1-옥사-2,4-다이아아졸릴, 1-옥사-2,5-다이아아졸릴, 1-옥사-3,4-다이아아졸릴, 1-싸이아-2,3-다이아아졸릴, 1-싸이아-2,4-다이아아졸릴, 1-싸이아-2,5-다이아아졸릴, 1-싸이아-3,4-다이아아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 및 피라진일을 포함한다.

[0093] 헤테로아릴기의 예는 또한 바이사이클릭기, 예컨대, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 벤조싸이엔일, 벤조[c]싸이엔일, 1H-인돌릴, 3H-인돌릴, 아이소인돌릴, 1H-아이소인돌릴, 인돌린일, 아이소인돌린일, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조트리아아졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘일, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘일, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘일, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘일, 7H-퓨린일, 인돌리진일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[1,5-a]피리딘일, 피라졸로[1,5-a]피리딘일, 피롤로[1,2-b]피리다진일, 이미다조[1,2-c]피리미딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 1,6-나프티리딘일, 1,7-나프티리딘일, 1,8-나프티리딘일, 1,5-나프티리딘일, 2,6-나프티리딘일, 2,7-나프티리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[4,3-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피리미딘일, 피리도[2,3-d]피리미딘일, 피리도[2,3-b]피라진일, 피리도[3,4-b]피라진일, 피리미도[5,4-d]피리미딘일, 피라지노[2,3-b]피라진일, 피리미도[4,5-d]피리미딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-b]피라진일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일, 3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 벤조[d]싸이아아졸릴, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, [1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘일, 2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘일, 테트라아아졸로[1,5-a]피리딘일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘일, 피라졸로[1,5-a]피리미딘일, 이미다조[1,2-a]피리미딘일, 4,5-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘일, 2,3,6,7-테트라하이드로-1H-퓨린일, 5H-피롤로[2,3-b]피라진일, 이미다조[1,2-a]피라진일, 이미다조[1,2-b]피리다진일, 및 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진일을 포함한다.

[0094] '헤테로아릴렌'은 헤테로아릴기의 두 개의 고리 원자를 통해 부착된 헤테로아릴기를 지칭하되, 헤테로아릴렌은 위

에 정의되어 있다. 이들은 일반적으로 이들의 고리 또는 고리들에 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는다(예컨대, C₃₋₅ 헤테로아틸렌은 고리 구성원으로서 3 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 헤테로아틸렌기를 지칭함). 헤테로아틸렌기의 예는 전술한 헤테로아틸기의 다가 유사체, 예컨대, 피리딘-2,3-다이일, 피리딘-3,4-다이일, 피라졸-4,5-다이일, 피라졸-3,4-다이일 등을 포함한다.

[0095] '옥소'는 이중 결합된 산소(=O)를 지칭한다.

[0096] '이탈기'는 치환 반응, 제거 반응 및 첨가-제거 반응을 포함하여 단편화 과정 동안 분자를 떠나는 임의의 기를 지칭한다. 이탈기는 이탈기와 분자 사이의 결합으로서 이전에 사용되었던 전자 한 쌍을 가지고 이탈하는 핵이탈성 기이거나, 전자 쌍 없이 이탈하는 전자이탈성 기일 수 있다. 핵이탈성 이탈기의 이탈 능력은 이의 염기 강도에 따라 달라지며, 가장 강한 염기가 가장 약한 이탈기이다. 일반적인 핵이탈성 이탈기는 질소(예컨대, 다이아조늄 염에서 유래됨); 알킬설포네이트(예컨대, 메실레이트), 플루오로알킬설포네이트(예컨대, 트라이플레이트, 헥사플레이트, 노나플레이트 및 트레실레이트)를 포함한 설포네이트 및 아릴설포네이트(예컨대, 토실레이트, 브로실레이트, 클로실레이트 및 노실레이트)를 포함한다. 기타에는 카보네이트, 할라이드 이온, 카복실레이트 음이온, 페놀레이트 이온 및 알콕사이드가 포함된다. NH₂⁻ 및 OH⁻와 같은 보다 강한 염기 일부는 산으로 처리하여 더 나은 이탈기를 만들 수 있다. 일반적인 전자이탈성 이탈기는 양성자, CO₂ 및 금속을 포함한다.

[0097] '반대 거울상 이성질체'는 참조 분자의 중첩 불가능한 거울상 이미지인 분자를 지칭하며, 이는 참조 분자의 모든 입체 중심을 반전시킴으로써 획득될 수 있다. 예를 들어, 참조 분자가 S 절대 입체 화학 배열을 갖는 경우, 반대 거울상 이성질체는 R 절대 입체 화학 배열을 갖는다. 마찬가지로, 참조 분자가 S,S 절대 입체 화학 배열을 갖는 경우, 반대 거울상 이성질체는 R,R 입체 화학 배열을 가지며, 그 외에도 마찬가지이다.

[0098] 주어진 입체 화학 배열을 갖는 화합물의 '입체 이성질체' 및 '입체 이성질체들'은 화합물의 반대 거울상 이성질체 및 화합물의 기하 이성질체(Z/E)를 포함한 임의의 부분입체 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 화합물이 S,R,Z 입체 화학적 배열을 갖는 경우, 이의 입체 이성질체는 R,S,Z 배열을 갖는 반대 거울상 이성질체, 및 S,S,Z 배열, R,R,Z 배열, S,R,E 배열, R,S,E 배열, S,S,E 배열 및 R,R,E 배열을 갖는 부분입체 이성질체를 포함할 것이다. 화합물의 입체 화학 배열이 명시되지 않은 경우, '입체 이성질체'는 화합물의 가능한 입체 화학 배열 중 어느 하나를 지칭한다.

[0099] '실질적으로 순수한 입체 이성질체' 및 이의 변이체는 특이적 입체 화학 배열을 갖는 화합물을 함유하고 샘플의 적어도 약 95%를 포함하는 샘플을 지칭한다.

[0100] '순수한 입체 이성질체' 및 이의 변이체는 특이적 입체 화학 배열을 갖는 화합물을 함유하고 샘플의 적어도 약 99.5%를 포함하는 샘플을 지칭한다.

[0101] '대상'은 인간을 포함한 포유류를 지칭한다.

[0102] '약학적으로 허용되는' 물질은 대상에게 투여하기에 적합한 물질을 지칭한다.

[0103] '치료하는'은 이러한 용어가 적용되는 질환, 장애 또는 병태를 역전시키거나, 완화시키거나, 이의 진행을 억제시키거나, 예방하거나, 이러한 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 이의 진행을 억제시키거나, 예방하는 것을 지칭한다.

[0104] '치료'는 바로 위에 정의된 바와 같은 '치료하는' 행위를 지칭한다.

[0105] '약물', '약물 물질', '약학적 유효 성분' 등은 치료를 필요로 하는 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있는 화합물(예컨대, 아속[sub generic] 화합물 및 본 명세서에 구체적으로 명명된 화합물을 포함한 화학식 1의 화합물)을 지칭한다.

[0106] 약물의 '유효량', 약물의 '치료 유효량' 등은 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있는 약물의 양을 지칭하며, 다른 것들 중에서도, 대상의 체중 및 연령, 및 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다.

[0107] '부형제'는 약물의 임의의 희석제 또는 비히클을 지칭한다.

[0108] '약학 조성물'은 하나 이상의 약물 물질 및 하나 이상의 부형제의 조합을 지칭한다.

[0109] '약물 제품', '약학 제형', '제형', '최종 제형' 등은 치료를 필요로 하는 대상을 치료하기 위해 적합한 약학 조성물을 지칭하며, 일반적으로 정제, 캡슐, 분말 또는 과립을 포함하는 봉지[sachet], 액체 용액 또는 현탁액,

패치, 필름 등의 형태일 수 있다.

[0110] 'SSTR4와 연관된 병태' 및 유사한 어구는 SSTR4의 활성화가 치료 또는 예방 유익성을 제공할 수 있는 대상의 질환, 장애 또는 병태와 관련이 있다.

[0111] 다음의 약어는 본 명세서에 사용될 수 있다: 아세틸[acetyl, Ac]; 아세토나이트릴[acetonitrile, ACN]; 아조-비스-아이소부티로나이트릴[azo-bis-isobutyronitrile, AIBN]; 약학 유효 성분[active pharmaceutical ingredient, API]; 수성[aqueous, aq]; 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸[2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, BINAP]; 삼차-부톡시카보닐[tert-butoxycarbonyl, Boc]; 카보벤질옥시[carbobenzyloxy, Cbz]; 다이벤질리덴아세톤[dibenzylideneacetone, dba]; 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔[1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DBU]; 1,3-다이사이클로헥실카보다이이미드[1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC]; 1,1-다이클로로에테인[1,1-dichloroethane, DCE]; 다이클로로메테인[dichloromethane, DCM]; 다이에틸아민[diethylamine, DEA]; 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트[diisopropyl azodicarboxylate, DIAD]; *N,N*-다이아이소프로필에틸아민[*N,N*-diisopropylethyl-amine, DIPEA, Hünig의 염기]; *N,N*-다이메틸아세트아마이드[*N,N*-dimethylacetamide, DMA]; 4-다이메틸아미노피리딘[4-dimethylaminopyridine, DMAP]; 1,2-다이메톡시에테인[1,2-dimethoxyethane, DME]; *N,N*-다이메틸폼아마이드[*N,N*-dimethylformamide, DMF]; 데스-마틴 퍼아이오디네인[Dess-Martin periodinane, DMP]; 다이메틸설폭사이드[dimethylsulfoxide, DMSO]; 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, dppf]; 다이싸이오트레이톨[dithiothreitol, DTT]; 절반의 최대 반응에서의 유효 농도[effective concentration at half maximal response, EC₅₀]; 에톡실화 도데실 알코올[ethoxylated dodecyl alcohol, EDA, Brj®35]; *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N*'-에틸카보다이이미드[*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide, EDC]; 에틸렌다이아민테트라아세트산[ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA]; 거울상이성체 과잉[enantiomeric excess, ee]; 당량[equivalents, eq]; 에틸[ethyl, Et]; 트라이에틸아민[triethylamine, Et₃N]; 에틸 아세테이트[ethyl acetate, EtOAc]; 에탄올[ethanol, EtOH]; 2-(3-*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)[2-(3-*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V), HATU]; 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-에테인설포산[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid, HEPES]; 아세트산[acetic acid, AcOH]; 1-*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올[1-*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol, HOBt]; 50% 억제에서의 농도[concentration at 50% inhibition, IC₅₀]; 아이소프로판올[isopropanol, IPA]; 아이소프로필 아세테이트[isopropyl acetate, IPAc]; 아이소프로필에터[isopropylether, IPE]; 리튬 다이아이소프로필아마이드[lithium diisopropylamide, LDA]; 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드[lithium bis(trimethylsilyl)amide, LiHMDS]; *m*-클로로퍼옥시벤조산[*m*-chloroperoxybenzoic acid, mCPBA]; 메틸[methyl, Me]; 메탄올[methanol, MeOH]; 메틸 삼차-부틸 에터[methyl *tert*-butyl ether, MTBE]; 녹는점[melting point, mp]; 소듐 삼차 부톡사이드[sodium tertiary butoxide, NaOt-Bu]; *N*-메틸모르폴린[*N*-methylmorpholine, NMM]; *N*-메틸-피롤리돈[*N*-methyl-pyrrolidone, NMP]; 트라이플레이트[triflate, OTf]; 석유 에터[petroleum ether, PE]; 페닐[phenyl, Ph]; pEC₅₀(-log₁₀(EC₅₀), 여기서 EC₅₀은 몰[molar, M] 단위로 주어짐); pIC₅₀(-log₁₀(IC₅₀), 여기서 IC₅₀은 몰[M] 단위로 주어짐); 프로필[propyl, Pr]; 사이클로프로필[cyclopropyl, *c*-Pr], 아이소프로필[isopropyl, *i*-Pr]; 폴리테트라플루오로에틸렌[polytetrafluoroethylene, PTFE]; (벤조트리아졸-1-일옥시)트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트[(benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, PyBOP]; 브로모트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트[bromotripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBroP®]; 트라이사이클로헥실포스핀[tricyclohexylphosphine, PCy₃]; 실온([room temperature, RT], 대략 20 °C 내지 25 °C); 초임계 유체 크로마토그래피[supercritical fluid chromatography, SFC]; 2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스포네인 2,4,6-트라이옥사이드[2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide, T3P]; 트리스(2-카복시에틸)포스핀[tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP]; 트라이플루오로아세트산[trifluoroacetic acid, TFA]; 2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물[2,2,2-trifluoroacetic anhydride, TFAA]; 테트라하이드로퓨란[tetrahydrofuran, THF]; 트라이메틸실릴[trimethylsilyl, TMS]; 및 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로페인-1,3-다이올 완충액[2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol buffer, 트리스 완충액].

[0112] 후술한 바와 같이, 본 개시는 화학식 1의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 개시는 또한 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 재료 및 방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 알츠하이머병

을 포함한 CNS의 질환, 장애 또는 병태를 치료하고, 통증을 포함하여 SSTR4와 연관된 다른 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 화학식 1의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염(임의로 다른 약리학적 활성제와 조합한 것)의 용도에 관한 것이다.

- [0113] 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0114] (1) X^1 은 N 및 CR^1 에서 선택되고,
- [0115] n은 0 및 1에서 선택되고,
- [0116] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로
- [0117] (i) 수소, 할로, 하이드록시 및 사이아노; 및
- [0118] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬
- [0119] 에서 선택되고,
- [0120] L^6 은 $-CH_2-$, $-N(R^6)-$, $*-N(R^6)CH_2-$ 및 $-O-$ 에서 선택되되, R^6 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고, *는 방향족 고리 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,
- [0121] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 할로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^7 및 R^8 은 둘 모두 메틸인 것은 아니고, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,
- [0122] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로
- [0123] (i) 수소 및 할로; 및
- [0124] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐
- [0125] 에서 선택되거나,
- [0126] R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,
- [0127] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이하가 메틸이고,
- [0128] (a) R^{13} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고,
- [0129] R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{14} 및 R^{15} 중 하나 이하가 메틸이고, 또는
- [0130] (b) R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고,
- [0131] R^{15} 는 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며,
- [0132] 단,
- [0133] (i) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,
- [0134] (ii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n이 0이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이

사이클로프로필리텐을 형성하고, R^9 , R^{10} 및 R^{13} 이 각각 메틸인 경우, R^3 은 플루오로 또는 하이드록시가 아니고,

[0135] (iii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 0이고, R^1 이 플루오로이고, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^9 , R^{10} 및 R^{13} 은 모두 수소인 것도 아니고 모두 메틸인 것도 아니고,

[0136] (iv) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^9 는 메틸이 아니고,

[0137] (v) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하는 경우, R^{11} 은 메틸이 아니고,

[0138] (vi) X^1 이 CR^1 이고, n 이 0이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^9 및 R^{10} 이 각각 메틸이고, R^{13} 이 에틸인 경우, L^6 은 $-O-$ 또는 $-NH-$ 가 아니고,

[0139] (vii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 0이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^9 및 R^{10} 이 둘 모두 메틸이고, R^{13} 이 에틸인 경우, R^3 은 하이드록시가 아니고,

[0140] (viii) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하는 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,

[0141] (ix) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^1 은 플루오로가 아니고,

[0142] (x) X^1 이 CR^1 이고, L^6 이 $-CH_2-$ 이고, n 이 1이고, R^7 및 R^8 이 사이클로프로필리텐을 형성하고, R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^3 은 플루오로가 아니다.

[0143] 선행하는 문단의 구현예(1) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.

[0144] (2) X^1 은 CR^1 이다.

[0145] 선행하는 문단의 구현예(2) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^1 이 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.

[0146] (3)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및

[0147] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;

[0148] (4)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및

[0149] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;

[0150] (5)(i) 수소, 클로로, 플루오로 및 사이아노; 및

[0151] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕

시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;

- [0152] (6)(i) 수소, 클로로, 플루오로 및 사이아노; 및
- [0153] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0154] (7)(i) 수소, 클로로, 플루오로 및 사이아노; 및
- [0155] (ii) 각각이 비치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0156] (8)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및
- [0157] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0158] (9)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및
- [0159] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0160] (10) 수소, 할로, 사이아노, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0161] (11) 수소, 클로로, 플루오로, 사이아노, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0162] (12) 수소, 클로로, 플루오로, 사이아노, 메틸 및 메톡시;
- [0163] (13) 수소, 클로로 및 메틸; 또는
- [0164] (14) 수소.
- [0165] 위의 구현예(1)에 더하여, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0166] (15) X¹은 N이다.
- [0167] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (15) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R²가 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0168] (16)(i) 수소 및 할로; 및
- [0169] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0170] (17)(i) 수소 및 할로; 및
- [0171] (ii) 각각이 비치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0172] (18)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0173] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0174] (19)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0175] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0176] (20)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0177] (ii) 각각이 비치환된, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬;
- [0178] (21)(i) 수소 및 할로; 및
- [0179] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시;
- [0180] (22)(i) 수소 및 할로; 및

- [0181] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 메틸 및 메톡시;
- [0182] (23)(i) 수소 및 할로; 및
- [0183] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, 메틸 및 메톡시;
- [0184] (24) 수소, 할로, 메틸 및 메톡시;
- [0185] (25) 수소, 클로로, 플루오로 및 메틸; 또는
- [0186] (26) 수소, 클로로 및 메틸.
- [0187] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (26) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^3 이 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0188] (27)(i) 수소 및 할로; 및
- [0189] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0190] (28)(i) 수소 및 할로; 및
- [0191] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0192] (29)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0193] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0194] (30)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0195] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0196] (31)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0197] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0198] (32)(i) 수소 및 할로; 및
- [0199] (ii) 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0200] (33)(i) 수소 및 할로; 및
- [0201] (ii) 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 메틸;
- [0202] (34)(i) 수소 및 할로; 및
- [0203] (ii) 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된 메틸;
- [0204] (35) 수소, 할로 및 메틸;
- [0205] (36) 수소, 클로로, 플루오로 및 메틸; 또는
- [0206] (37) 수소 및 클로로.
- [0207] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (37) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^4 가 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0208] (38)(i) 수소 및 할로; 및
- [0209] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0210] (39)(i) 수소 및 할로; 및
- [0211] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;

- [0212] (40)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0213] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0214] (41)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0215] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0216] (42)(i) 수소, 클로로 및 플루오로; 및
- [0217] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0218] (43)(i) 수소 및 할로; 및
- [0219] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시;
- [0220] (44)(i) 수소 및 할로; 및
- [0221] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 메틸 및 메톡시;
- [0222] (45)(i) 수소 및 할로; 및
- [0223] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, 메틸 및 메톡시;
- [0224] (46) 수소, 할로, 메틸 및 메톡시;
- [0225] (47) 수소, 클로로, 플루오로 및 메틸;
- [0226] (48) 수소, 클로로 및 플루오로;
- [0227] (49) 수소 및 플루오로; 또는
- [0228] (50) 수소.
- [0229] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (50) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^5 가 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0230] (51)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및
- [0231] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0232] (52)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및
- [0233] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0234] (53)(i) 수소, 클로로, 플루오로 및 사이아노; 및
- [0235] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0236] (54)(i) 수소, 클로로, 플루오로 및 사이아노; 및
- [0237] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0238] (55)(i) 수소, 클로로, 플루오로 및 사이아노; 및
- [0239] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬;
- [0240] (56)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및
- [0241] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;

- [0242] (57)(i) 수소, 할로 및 사이아노; 및
- [0243] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0244] (58) 수소, 할로, 사이아노, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0245] (59) 수소, 클로로, 플루오로, 사이아노, 메틸, 메톡시 및 사이클로프로필;
- [0246] (60) 수소, 클로로, 플루오로, 사이아노, 메틸 및 메톡시;
- [0247] (61) 수소, 클로로 및 메틸; 또는
- [0248] (62) 수소.
- [0249] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (62) 외에도, 화학식 1의 화합물은 L^6 이 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0250] (63) $-CH_2-$ 및 $-O-$;
- [0251] (64) $-CH_2-$;
- [0252] (65) $-O-$;
- [0253] (66) $-N(R^6)-$ 및 $*-N(R^6)CH_2-$; 또는
- [0254] (67) $*-N(R^6)CH_2-$.
- [0255] 선행하는 문단의 구현예(66) 내지 (67) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^6 이 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0256] (68) 수소 및 메틸;
- [0257] (69) 메틸; 또는
- [0258] (70) 수소.
- [0259] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (70) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^7 및 R^8 이 다음에서 각각 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.
- [0260] (71) 할로 및 C_{1-3} 알킬, 단 R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸인 것은 아님;
- [0261] (72) 플루오로 및 C_{1-3} 알킬, 단 R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸인 것은 아님;
- [0262] (73) 할로 및 메틸, 단 R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸인 것은 아님;
- [0263] (74) 플루오로 및 메틸, 단 R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸인 것은 아님;
- [0264] (75) 할로; 또는
- [0265] (76) 플루오로.
- [0266] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (70) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0267] (77) R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리덴을 형성한다.
- [0268] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (77) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^9 및 R^{10} 이 다음에서 각각 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.
- [0269] (78)(i) 수소 및 할로; 및
- [0270] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐;
- [0271] (79)(i) 수소 및 할로; 및

- [0272] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐;
- [0273] (80)(i) 수소 및 플루오로; 및
- [0274] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐;
- [0275] (81)(i) 수소 및 플루오로; 및
- [0276] (ii) 각각이 비치환되거나 플루오로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐;
- [0277] (82)(i) 수소 및 플루오로; 및
- [0278] (ii) 각각이 비치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐;
- [0279] (83)(i) 수소 및 할로; 및
- [0280] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 페닐;
- [0281] (84)(i) 수소 및 할로; 및
- [0282] (ii) 각각이 비치환되거나 클로로 및 플루오로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 페닐;
- [0283] (85)(i) 수소 및 할로; 및
- [0284] (ii) 각각이 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된, 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 페닐;
- [0285] (86) 수소, 할로, 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 페닐;
- [0286] (87) 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 페닐; 또는
- [0287] (88) 수소, 플루오로, 및 메틸.
- [0288] 선행하는 문단의 구현예(78) 내지 (88) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0289] (89) R^9 및 R^{10} 중 적어도 하나는 수소이다.
- [0290] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (77) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0291] (90) R^9 및 R^{10} 은 둘 모두 수소이거나;
- [0292] (91) R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리덴을 형성한다.
- [0293] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (91) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^{11} 및 R^{12} 가 다음에서 각각 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.
- [0294] (92) 수소, 할로, 및 비치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0295] (93) 수소, 플루오로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0296] (94) 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 메틸;
- [0297] (95) 수소, 할로, 및 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된 메틸;
- [0298] (96) 수소, 할로 및 메틸; 또는
- [0299] (97) 수소, 플루오로 및 메틸.
- [0300] 선행하는 문단의 구현예(92) 내지 (97) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0301] (98) R^{11} 및 R^{12} 중 적어도 하나는 수소이다.

- [0302] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (91) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0303] (99) R^{11} 및 R^{12} 는 둘 모두 수소이다.
- [0304] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (99) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^{13} 이 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0305] (100) 수소 및 C_{1-3} 알킬; 또는
- [0306] (101) 수소 및 메틸.
- [0307] 선행하는 문단의 구현예(100) 내지 (101) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^{14} 및 R^{15} 중 하나 이하가 메틸이고, 각각의 R^{14} 및 R^{15} 가 다음에서 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.
- [0308] (102) 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0309] (103) 수소, 할로, 및 비치환된 C_{1-3} 알킬에서,
- [0310] (104) 수소, 플루오로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0311] (105) 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 메틸;
- [0312] (106) 수소, 할로, 및 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된 메틸;
- [0313] (107) 수소, 할로 및 메틸; 또는
- [0314] (108) 수소, 플루오로 및 메틸.
- [0315] 선행하는 문단의 구현예(102) 내지 (108) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0316] (109) R^{14} 및 R^{15} 중 적어도 하나는 수소이다.
- [0317] 위의 구현예(100) 내지 (101) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0318] (110) R^{14} 및 R^{15} 는 둘 모두 수소이다.
- [0319] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (99) 외에도, 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0320] (111) R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성한다.
- [0321] 선행하는 문단의 구현예(111) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^{15} 가 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0322] (112) 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0323] (113) 수소, 할로, 및 비치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0324] (114) 수소, 플루오로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬;
- [0325] (115) 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 메틸;
- [0326] (116) 수소, 할로, 및 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로로 치환된 메틸;
- [0327] (117) 수소, 할로 및 메틸; 또는
- [0328] (118) 수소, 플루오로 및 메틸.
- [0329] 선행하는 문단의 구현예(111) 내지 (118) 외에도, 화학식 1의 화합물은 R^{15} 가 다음에서 선택되는 것들을 포함한다.
- [0330] (119) 수소.
- [0331] 선행하는 문단의 구현예(1) 내지 (119) 외에도, 화학식 1의 화합물은 n 이 다음과 같은 것들을 포함한다.
- [0332] (120) 0; 또는

- [0333] (121) 1.
- [0334] 의약으로서 사용하기 위한 화학식 1의 화합물은 다음과 같은 것들을 포함할 수 있다.
- [0335] (122) X^1 은 N 및 CR^1 에서 선택되고,
- [0336] n은 0 및 1에서 선택되고,
- [0337] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로
- [0338] (i) 수소, 할로, 하이드록시 및 사이아노; 및
- [0339] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{3-6} 사이클로알킬
- [0340] 에서 선택되고,
- [0341] L^6 은 $-CH_2-$, $-N(R^6)-$, $*-N(R^6)CH_2-$ 및 $-O-$ 에서 선택되되, R^6 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고, *는 방향족 고리 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고,
- [0342] R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되되, R^7 및 R^8 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬리텐을 형성하고,
- [0343] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로
- [0344] (i) 수소 및 할로; 및
- [0345] (ii) 각각이 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, C_{1-3} 알킬 및 페닐
- [0346] 에서 선택되거나,
- [0347] R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필리텐을 형성하고,
- [0348] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이하가 메틸이고,
- [0349] (a) R^{13} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬에서 선택되고,
- [0350] R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며, 단 R^{14} 및 R^{15} 중 하나 이하가 메틸이고, 또는
- [0351] (b) R^{13} 및 R^{14} 가 함께, 이들이 각각 부착된 질소 및 탄소 원자를 가교하는 프로페인-1,3-다이일을 형성하고,
- [0352] R^{15} 는 수소, 할로, 및 비치환되거나 할로에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택되며,
- [0353] 단,
- [0354] (i) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 $-O-$ 이고, R^7 이 메틸이고, R^8 이 수소인 경우, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 또는 R^{15} 중 적어도 하나는 수소가 아니고,
- [0355] (ii) X가 CR^1 이고, n이 1이고, L^6 이 $-O-$ 이고, R^7 및 R^8 이 둘 모두 메틸이고, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소인 경우, R^3 은 클로로가 아니고,

- [0356] (iii) X가 CR¹이고, n이 1이고, L⁶이 -O-이고, R⁷이 메틸 또는 에틸이고, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 수소인 경우, R⁹는 비치환된 페닐이 아니다.
- [0357] 화학식 1의 화합물은 선행하는 단락에 기재된 구현예 (1) 내지 (122) 및 실시예에서 구체적으로 명명된 화합물을 포함하고, 염, 복합체, 용매화물, 수화물, 및 액체 결정으로서 존재할 수 있다. 마찬가지로, 염인 화학식 1의 화합물은 복합체, 용매화물, 수화물 및 액체 결정으로서 존재할 수 있다.
- [0358] 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용되는 복합체, 염, 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다. 이들 염은 산 부가 염(다이-산 포함) 및 염기 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 아이오딘화수소산, 플루오린화수소산 및 인산과 같은 무기산에서 유래된 염뿐만 아니라 지방족 모노카복실산 및 다이카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알케인다이온산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 유기산에서 유래된 비독성 염을 포함한다. 이러한 염은 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 바이설페이트, 설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 사이트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 퓨마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세싸이오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트, 하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 파이로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 탄네이트, 타트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트 및 지노포에이트 염을 포함한다.
- [0359] 약학적으로 허용되는 염기 염은 알칼리 또는 알칼리 토금속 양이온과 같은 금속 양이온뿐만 아니라 아민을 포함하는 염기에서 유래된 염을 포함한다. 적합한 금속 양이온의 예는 소듐, 포타슘, 마그네슘, 칼슘, 아연 및 알루미늄을 포함한다. 적합한 아민의 예는 아르기닌, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 다이사이클로헥실아민, 에틸렌다이아민, 글리신, 라이신, N-메틸글루카민, 올아민, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로페인-1,3-다이올, 및 프로카인을 포함한다. 유용한 산 부가 염 및 염기 염의 논의에 대해, 예컨대, 문헌[S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19]을 참조하고, 또한 문헌[Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002)]을 참조한다.
- [0360] 약학적으로 허용되는 염은 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물을 적절한 산 또는 염기와 반응시켜 원하는 염을 제공할 수 있다. 또는, 화학식 1의 화합물의 전구체는 산 또는 염기와 반응하여 산 불안정성 보호기 또는 염기 불안정성 보호기를 제거하거나 전구체의 락톤 또는 락탐기를 개방시킬 수 있다. 추가적으로, 화학식 1의 화합물의 염은 적절한 산 또는 염기로 처리하거나 이온 교환 수지와 접촉을 통해 또 다른 염(또는 유리 형태)으로 전환될 수 있다. 반응 후, 염이 용액에서 침전되는 경우 여과에 의해, 또는 염을 회수하기 위한 증발에 의해 분리될 수 있다. 염의 이온화 정도는 완전히 이온화된 것으로부터 거의 비이온화된 형태까지 다양할 수 있다.
- [0361] 화학식 1의 화합물은 완전 비정질 내지 완전 결정질의 범위의 고체 상태의 연속체로 존재할 수 있다. 용어 '비정질'은 분자 수준에서 재료에 장거리 정렬(long range order)이 결여되어 있고, 온도에 따라 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 전형적으로, 이러한 재료는 독특한 X-선 회절 패턴을 제공하지 않으며, 고체의 특성을 나타내면서, 보다 공식적으로 액체로서 기재된다. 가열 시, 고체에서 액체 특성으로의 변화가 발생하고, 이는 상태의 변화, 전형적으로 일차 정렬('유리 전이')을 특징으로 한다. 용어 '결정질'은 재료가 분자 수준에서 규칙적인 정렬된 내부 구조를 갖고 정의된 피크를 갖는 독특한 X-선 회절 패턴을 제공하는 고체상을 지칭한다. 이러한 재료는 또한 충분히 가열될 때 액체의 특성을 나타낼 것이지만, 고체에서 액체로의 변화는 상 변화, 전형적으로 일차 정렬('녹는 점')을 특징으로 한다.
- [0362] 화학식 1의 화합물은 또한 비용매화 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자(예컨대, 에탄올)를 포함하는 분자 복합체를 기재한다. 용어 '수화물'은 용매가 물인 용매화물이다. 약학적으로 허용되는 용매화물은 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것들(예컨대, D₂O, 아세톤-d₆, DMSO-d₆)을 포함한다.
- [0363] 유기 화합물의 용매화물 및 수화물에 대한 현재 허용되는 분류 시스템은 분리된 부위, 채널 및 금속 이온 배위된 용매화물 및 수화물을 구별하는 것이다. 예컨대, 문헌[K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995)]을 참조한다. 분리된 부위 용매화물 및 수화물은 용매(예컨대,

물) 분자가 유기 화합물의 개재 분자에 의해 서로 직접 접촉에서 단리되는 것이다. 채널 용매화물에서, 용매 분자는 다른 용매 분자 옆에 있는 격자 채널에 놓인다. 금속 이온 배위된 용매화물에서, 용매 분자는 금속 이온에 결합된다.

[0364] 용매 또는 물이 단단히 결합될 때, 복합체는 습도에 관계없이 잘 정의된 화학양론을 가질 것이다. 그러나, 용매 또는 물이 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 약하게 결합될 때, 물 또는 용매 함량은 습도 및 건조 조건에 의존할 것이다. 이러한 경우에, 비화학양론이 전형적으로 관찰될 것이다.

[0365] 화학식 1의 화합물은 또한 화합물(약물) 및 적어도 하나의 다른 구성 요소가 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재하는 다구성 요소 복합체 (염 및 용매화물 제외)로서 존재할 수 있다. 이러한 유형의 복합체는 포접화합물 (약물-숙주 내포 복합체) 및 공결정을 포함한다. 후자는 전형적으로 비공유 상호 작용을 통해 함께 결합되는 중성 분자 성분의 결정질 복합체로서 정의되지만, 또한 중성 분자와 염의 복합체일 수 있다. 공결정은 용융 결정화에 의해, 용매에서부터 재결정화에 의해, 또는 구성 요소를 함께 물리적으로 분쇄함으로써 제조될 수 있다. 예컨대, 문헌[O. Almarsson and M. J. Zaworotko, Chem. Commun. (2004) 17:1889-1896]을 참조한다. 다구성 요소 복합체에 대한 일반적인 검토에 대해 문헌[J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. (1975) 64(8):1269-88]을 참조한다.

[0366] 적합한 조건에 놓이게 될 때, 화학식 1의 화합물은 준결정 상태(중간상 또는 액체 결정)로 존재할 수 있다. 준결정 상태는 진정한 결정질 상태와 진정한 액체 상태(용융물 또는 용액) 사이에 있다. 온도의 변화에 의해 발생하는 준결정체는 '열방성'으로 설명되고, 물 또는 다른 용매와 같은 제2 구성 요소의 첨가에 의해 발생하는 준결정체는 '이용해성'으로 설명된다. 이용해성 중간상을 형성하는 잠재력을 가진 화합물은 '양친매성'으로 기재되고, 극성 이온성 모이어티(예컨대, $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) 또는 극성 비이온성 모이어티(예컨대, $\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$)를 보유하는 분자를 포함한다. 예컨대, 문헌[N. H. Hartshorne and A. Stuart, Crystals and the Polarizing Microscope (4th ed, 1970)]을 참조한다.

[0367] 화학식 1의 각각의 화합물은 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 일부 조합으로서 존재할 수 있으며, 동위원소적으로 표지될 수 있거나, 전구약물의 투여에 의해 생성될 수 있거나, 투여 후 대사산물을 형성할 수 있다.

[0368] '전구약물'은 생체내에서 대사되는 경우 원하는 약리학적 활성을 갖는 화합물로의 전환을 겪을 수 있는, 약리학적 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는 화합물을 지칭한다. 전구약물은 약리학적으로 활성인 화합물에 존재하는 적절한 기능기를 예를 들어, 문헌[H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985)]에 기재된 바와 같은 '프로모이어티(promoiety)'로 치환함으로써 제조될 수 있다. 전구약물의 예는 각각 카복실산, 하이드록시 또는 아미노 작용기를 갖는 화학식 1의 화합물의 에스터, 에터 또는 아마이드 유도체를 포함한다. 전구약물의 추가 논의에 대해, 예컨대, 문헌[T. Higuchi and V. Stella 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems,' ACS Symposium Series 14 (1975) 및 E. B. Roche ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (1987)]을 참조한다.

[0369] '대사산물'은 약리학적으로 활성인 화합물의 투여 시 생체내에서 형성되는 화합물을 지칭한다. 예는 각각 메틸, 알콕시, 삼차 아미노, 이차 아미노, 페닐, 및 아마이드기를 갖는 화학식 1의 화합물의 하이드록시메틸, 하이드록시, 이차 아미노, 일차 아미노, 페놀 및 카복실산 유도체를 포함한다.

[0370] 화학식 1의 화합물은 하나 이상의 입체 중심, 하나 이상의 이중 결합, 또는 둘 모두의 존재에서 기인하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 순수하거나, 실질적으로 순수하거나, 혼합물일 수 있다. 이러한 입체이성질체는 또한 예를 들어, 반대이온이 D-락테이트 또는 L-라이신인 경우, 반대이온이 광학적으로 활성인 산 부가 염 또는 염기 염에서 기인할 수 있다.

[0371] 화학식 1의 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있으며, 이는 호변이성질체화에서 발생하는 이성질체이다. 호변이성질체 이성질 현상은 예를 들어, 이민-엔아민, 케토-엔올, 옥심-나이트로소, 및 아마이드-이미드산 호변이성질화를 포함한다.

[0372] 화학식 1의 화합물은 하나 이상의 유형의 이성질체를 나타낼 수 있다.

[0373] 기하학적(시스/트랜스) 이성질체는 크로마토그래피 및 분별 결정화와 같은 기존 기술을 통해 분리될 수 있다.

[0374] 구체적인 입체화학적 배열을 갖는 화합물의 제조 또는 단리를 위한 통상의 수법은, 적합한 광학적으로 순수한 전구체에서부터의 카이랄 합성, 또는 예를 들어, 카이랄 고압 액체 크로마토그래피[high-pressure liquid

chromatography, HPLC]를 이용하는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 또는, 라세미체(또는 라세미 전구체)는 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어, 알코올, 또는 화학식 1의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우에 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 산 또는 염기와 반응할 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피, 분별 결정화 등에 의해 분리될 수 있고, 적절한 부분입체이성질체는 필요한 입체화학적 배열을 갖는 화합물로 전환된다. 입체이성질체를 분리하기 위한 기법에 대한 추가 논의에 대해 문헌[E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds (1994)]을 참조한다.

[0375] 화학식 1의 화합물은 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 원자가 대체하는 동위원소 변이를 보유할 수 있다. 화학식 1의 화합물에 포함하기에 적합한 동위원소는 예를 들어, ^2H 및 ^3H 와 같은 수소의 동위원소; ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 와 같은 탄소의 동위원소; ^{13}N 및 ^{15}N 과 같은 질소의 동위원소; ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O 와 같은 산소의 동위원소; ^{35}S 와 같은 황의 동위원소; ^{18}F 와 같은 플루오린의 동위원소; ^{36}Cl 과 같은 염소의 동위원소; ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 아이오딘의 동위원소를 포함한다. 동위원소 변이(예컨대, 중수소, ^2H)를 사용하면 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구 사항으로 인해 생기는 특정 치료 이점을 제공할 수 있다. 추가적으로, 개시된 화합물의 특정 동위원소 변이는 방사성 동위원소(예컨대, 삼중수소, ^3H , 또는 ^{14}C)를 포함할 수 있으며, 이는 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 을 사용한 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography, PET) 연구에서 유용할 수 있다. 동위원소적으로 표지된 화합물은 비표지된 시약 대신 적절한 동위원소적으로 표지된 시약을 사용하여 본 개시의 다른 곳에서 기재된 것들과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0376] 화학식 1의 화합물은 하기 기재된 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 방법 및 실시예 중 일부는 산화, 환원 등을 포함하는 일반적인 반응, 분리 기법(추출, 증발, 침전, 크로마토그래피, 여과, 연화, 결정화 등) 및 분석 절차의 세부 사항을 생략할 수 있으며, 이는 유기 화학 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 반응 및 기법의 세부 사항은 문헌[Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations (1999)], 및 Michael B. Smith 및 다른 사람들에 의해 편집된 다권 시리즈인, 문헌[Compendium of Organic Synthetic Methods (1974 et seq.)]을 포함하는 여러 논문에서 찾아볼 수 있다. 출발 재료 및 시약은 상업적 공급원에서 취득될 수 있거나, 문헌 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 반응식 중 일부는 화학적 변형에서 기인하는 소량의 생성물(예컨대, 에스터의 가수분해에서의 알코올, 다이산의 탈카복실화에서의 CO_2 등)을 생략할 수 있다. 또한, 일부 경우에, 반응 중간체는 단리 또는 정제 없이 후속 단계에서 사용될 수 있다(즉, 원위치[in situ]).

[0377] 하기 방법 및 실시예에서, 특정 화합물은 다른 반응성 부위에서 바람직하지 않은 화학 반응을 방지하는 보호기를 사용하여 제조될 수 있다. 보호기는 또한 화합물의 용해도를 향상시키거나 달리 물리적 특성을 변형시키기 위해 사용될 수 있다. 보호기 전략에 대한 논의, 보호기를 설치 및 제거하기 위한 재료 및 방법의 설명, 및 아민, 카복실산, 알코올, 케톤, 알데하이드 등을 포함하는 일반 작용기에 대한 유용한 보호기의 편집에 대해 문헌[T. W. Greene and P. G. Wuts, Protecting Groups in Organic Chemistry (1999)] 및 문헌[P. Kocienski, Protective Groups (2000)]을 참조한다.

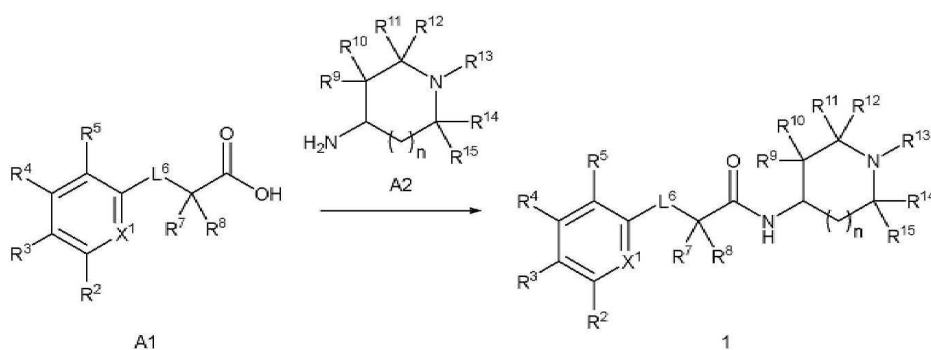
[0378] 일반적으로, 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 화학적 변형은 실질적으로 화학량론적 양의 반응물을 사용하여 수행될 수 있지만, 특정 반응은 하나 이상의 반응물의 과량을 사용하는 것에서 이익을 얻을 수 있다. 추가적으로, 명세서 전반에 걸쳐 개시된 다수의 반응은 거의 실온[RT] 및 주위 압력에서 수행될 수 있지만, 반응 동역학, 수율 등에 따라, 일부 반응은 상승된 압력에서 실행되거나 더 높은 온도(예컨대, 환류 조건) 또는 더 낮은 온도(예컨대, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $0\text{ }^\circ\text{C}$)를 이용할 수 있다. 본 개시 및 청구항에서 화학량론적 범위, 온도 범위, pH 범위 등에 대한 임의의 참조는, 단어 '범위'를 명시적으로 사용하든 관계없이 표시된 끝점도 포함한다.

[0379] 다수의 화학적 변형은 또한 반응 속도 및 수율에 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 상용성 용매를 사용할 수 있다. 반응물의 성질에 따라, 하나 이상의 용매는 극성 양성자성 용매(물 포함), 극성 비양성자성 용매, 비극성 용매, 또는 일부 조합일 수 있다. 대표적인 용매는 포화 지방족 탄화수소(예컨대, *n*-펜테인, *n*-헥세인, *n*-헵테인, *n*-옥테인, 사이클로헥세인, 메틸사이클로헥세인); 방향족 탄화수소(예컨대, 벤젠, 톨루엔, 자일렌); 할로젠화 탄화수소(예컨대, 메틸렌 클로라이드, 클로로폼, 사염화탄소); 지방족 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판-1-올, 프로판-2-올, 뷰탄-1-올, 2-메틸-프로판-1-올, 뷰탄-2-올, 2-메틸-프로판-2-올, 펜탄-1-올, 3-메틸-뷰

탄-1-올, 헥산-1-올, 2-메톡시-에탄올, 2-에톡시-에탄올, 2-부톡시-에탄올, 2-(2-메톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-에톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-부톡시-에톡시)-에탄올); 에터(예컨대, 다이에틸 에터, 다이-아이소프로필 에터, 다이부틸 에터, 1,2-다이메톡시-에테인, 1,2-다이에톡시-에테인, 1-메톡시-2-(2-메톡시-에톡시)-에테인, 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)-에테인, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다iox세인); 케톤(예컨대, 아세톤, 메틸 에틸 케톤); 에스터(메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트); 질소-함유 용매(예컨대, 폼아마이드, *N,N*-다이메틸폼아마이드, 아세토나이트릴, *N*-메틸-피롤리돈, 피리딘, 퀴놀린, 나이트로벤젠); 황-함유 용매(예컨대, 이황화탄소, 다이메틸 설펝사이드, 테트라하이드로-싸이오펜-1,1,-다iox사이드); 및 인-함유 용매(예컨대, 헥사메틸포스포릭 트라이아마이드)를 포함한다.

[0380] 하기의 반응식에서, 치환 식별자(예컨대, L^6 , n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15})는 화학식 1에 대해서 위에 정의된 바와 같다. 앞서 언급된 바와 같이, 출발 재료 및 중간체의 일부는 보호기를 포함할 수 있고, 이는 최종 생성물 이전에 제거된다. 이러한 경우에, 치환 식별자는 화학식 1에 정의된 모이어티 및 적절한 보호기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, 합성 방법의 출발 재료 또는 중간체는 잠재적으로 반응성인(이차) 아민을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 아민은 아민에 부착된 Boc 또는 Cbz기가 있거나 없는 모이어티를 포함할 것이다.

[0381] 반응식 A는 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법을 도시한다. 방법에 따르면, 아릴 또는 헤테로아릴(알킬, 옥시알킬 또는 아미노알킬)카복실산(A1)은 일차 아민(A2) 또는 적합한 염기 부가 염(예컨대, 리튬 염)과 반응한다. 반응은 비친핵성 염기(예컨대, Et_3N , DIPEA) 및 하나 이상의 상용성 용매(예컨대, ACN, DCM, DMA, DMF, NMP, 피리딘, THF)의 존재 하에 표준 아마이드 결합제, 예컨대, HATU, DCC, EDC 하이드로클로라이드, T3P 또는 2-클로로-1-메틸피리딘-1-움 아이오다이드를 사용하여 수행된다. 아마이드 결합은 실온 내지 약 80 °C 범위인 온도에서 수행될 수 있다. HOBt는 반응을 촉진하기 위해 사용될 수 있다.



반응식 A

[0382]

[0383] 반응식 A에 나타내지 않았지만, 출발 재료는 보호된(예컨대, Boc-치환된) 이차 아민을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 아민은 아마이드 결합 후에 후속적으로 탈보호화되어(예컨대, 산 처리에 의해) 이차 아민을 나타내며, 이는 예컨대, 비친핵성 염기(예컨대, K_2CO_3) 및 상용성 용매(예컨대, DMSO)의 존재 하에 알킬 할라이드(예컨대, $R^{13}Y^1$, 여기서 $R^{13} = C_{1-3}$ 알킬이고 $Y^1 = Br, I$ 임)와의 반응을 통해 알킬화될 수 있다. 또는, 이차 아민을 약한 환원제, 예컨대, 사이아노보로하이드라이드 소듐 또는 아세톡시보로하이드라이드 소듐 및 상용성 용매(예컨대, MeOH, DCM)의 존재하에 산성 조건하에서 적절한 알킬 알데하이드와 반응시켜 필요한 R^{13} 을 제공할 수 있다. *N*-알킬화 및 환원성 아민화 단계는 실온 이상에서 수행될 수 있다.

[0384] 반응식에 도시된 방법은 원하는 바에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 보호기는 첨가 또는 제거될 수 있고, 생성물은 예를 들어, 알킬화, 아실화, 가수분해, 산화, 환원, 아마이드화, 설폰화, 알카인화 등을 통해 더 정교화되어 원하는 최종 생성물을 제공할 수 있다. 게다가, 입체 이성질체의 혼합물을 포함하는 임의의 중간체 또는 최종 생성물은 카이랄 칼럼 크로마토그래피(예컨대, 초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 또는 전술한 바와 같이 광학적으로 순수한 시약을 이용한 유도체화에 의해 임의로 정제되어 원하는 입체 이성질체를 제공할 수 있다.

[0385] 위에 명명된 화합물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 복합체, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 화학식 1의 화합물은 적절한 제형 및 투여 경로를 선택하기 위해 pH, 투과성 등에 따른 용해도 및 용액 안정성과 같은 이들

의 생물약학적 특성에 대해 평가되어야 한다. 약학적 용도로 의도되는 화합물은 결정질 또는 비정질 생성물로서 투여될 수 있으며, 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조, 증발 건조, 마이크로파 건조, 또는 무선 주파수 건조와 같은 방법에 의해 예를 들어, 고체 플러그(solid plug), 분말, 또는 필름으로 수득할 수 있다.

[0386] 화학식 1의 화합물은 단독으로 또는 서로 조합하여 또는 화학식 1의 화합물과 상이한 하나 이상의 약리학적으로 활성인 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 이러한 화합물 중 하나 이상은 하나 이상의 약리적으로 허용되는 부형제와 함께 약학 조성물(제형)로서 투여된다. 부형제의 선택은 다른 것들 중에서도, 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 제형의 성질에 의존한다. 유용한 약학 조성물 및 이들의 제조 방법은 예를 들어, 문헌[A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000)]에서 찾아볼 수 있다.

[0387] 화학식 1의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼키는 것을 포함할 수 있으며, 이 경우 화합물은 위장관을 통해 혈류로 유입된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 경구 투여는 화합물이 구강 점막을 통해 혈류로 유입되도록 점막 투여(예컨대, 흡착, 설하, 혀위 투여)를 포함할 수 있다.

[0388] 경구 투여에 적합한 제형은 정제와 같은 고체, 반고체 및 액체 시스템; 다중-입자 또는 나노-입자, 액체 또는 분말을 함유하는 연질 또는 경질 캡슐; 액체로 채워질 수 있는 구중정; 주입제; 젤; 신속 분산형 제형; 필름; 질정; 스프레이; 및 흡착 또는 점막 접착 패치를 포함한다. 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐(예컨대, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 만든 것)의 충전제로서 사용될 수 있으며, 전형적으로 담체(예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적합한 오일) 및 하나 이상의 유효제, 현탁제 또는 둘 모두를 포함한다. 액체 제형은 또한 (예컨대, 봉지에서) 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.

[0389] 화학식 1의 화합물은 또한 문헌[Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986]에 기재된 것들과 같은 신속-용해, 신속-붕해 제형으로 사용될 수 있다.

[0390] 정제 제형을 위해, 용량에 따라, 약학 유효 성분(API)은 제형의 약 1 wt% 내지 약 80 wt% 또는 보다 전형적으로 제형의 약 5 wt% 내지 약 60 wt%를 포함할 수 있다. 이 API 이외에, 정제는 하나 이상의 붕해제, 결합제, 희석제, 계면활성제, 유동화제, 활택제, 산화방지제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-차폐제[taste-masking agent]를 포함할 수 있다. 붕해제의 예는 소듐 전분 글리콜레이트, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, C₁₋₆ 알킬-치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 전분, 전젤라틴화된 전분 및 소듐 알기네이트를 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 제형의 약 1 wt% 내지 약 25 wt%, 또는 약 5 wt% 내지 약 20 wt%를 포함할 것이다.

[0391] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집성 품질을 부여하기 위해 사용된다. 적합한 결합제는 미세결정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 포함한다. 정제는 또한 희석제, 예컨대, 락토스(1수화물, 분무 건조된 1수화물, 무수물), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 이수화물을 함유할 수 있다.

[0392] 정제는 또한 라우릴황산소듐 및 폴리솔베이트 80과 같은 표면 활성제 및 이산화규소 및 활석과 같은 유동화제를 포함할 수 있다. 표면 활성제가 존재하는 경우, 이는 정제의 약 0.2 wt% 내지 약 5 wt%를 포함할 수 있고, 유동화제는 정제의 약 0.2 wt% 내지 약 1 wt%를 포함할 수 있다.

[0393] 정제는 또한 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 아연, 스테아릴 푸마르산 소듐, 및 스테아르산 마그네슘과 라우릴 황산 소듐의 혼합물과 같은 활택제를 함유할 수 있다. 활택제는 정제의 약 0.25 wt% 내지 약 10 wt% 또는 약 0.5 wt% 내지 약 3 wt%를 포함할 수 있다.

[0394] 정제 혼합물은 직접적으로 또는 롤러 압착에 의해 압축되어 정제를 형성할 수 있다. 정제 혼합물 또는 혼합물의 일부는 정제화 전에 대안적으로 습윤-, 건조- 또는 용융-파쇄되거나, 용융 응고되거나 압출될 수 있다. 원하는 경우, 구성 요소 중 하나 이상을 블렌딩하기 전에, 스크리닝 또는 밀링 또는 둘 모두에 의해 크기가 정해질 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 코팅되지 않거나 캡슐화될 수 있다. 예시적인 정제는 최대 약 80 wt%의 API, 약 10 wt% 내지 약 90 wt%의 결합제, 약 0 wt% 내지 약 85 wt%의 희석제, 약 2 wt% 내지 약 10 wt%의 붕해제, 및 약 0.25 wt% 내지 약 10 wt%의 유동화제를 함유할 수 있다. 블렌딩, 파쇄, 밀링, 스크리닝, 정제화, 코팅에 대한 논의뿐만 아니라 약물 제품을 제조하기 위한 대체 기법에 대한 설명에 대해, 문헌[A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000)];

H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); 및 D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997)]을 참조한다.

- [0395] 인간 또는 수의학적 용도를 위한 소모성 구강 필름은 빠르게 용해되거나 점막접착성일 수 있는 유연한 수용성 또는 수팽윤성 박막 제형이다. API 외에도, 전형적인 필름은 하나 이상의 필름-형성 중합체, 결합제, 용매, 습윤제, 가소제, 안정화제 또는 유화제, 점도-개질제, 및 용매를 포함한다. 다른 필름 성분은 산화방지제, 착색제, 향미제 및 풍미 향상제, 보존제, 타액 자극제, 냉각제, 공용매(오일 포함), 연화제, 증량제, 향기포제, 계면활성제 및 맛-차폐제를 포함할 수 있다. 제형의 일부 구성 요소는 하나 초과와 기능을 수행할 수 있다.
- [0396] 투약 요건 외에도, 필름 내의 API의 양은 이의 용해도에 의존할 수 있다. 수용성이면, API는 전형적으로 필름 내의 약 1 wt% 내지 약 80 wt%의 비용매 구성 요소(용질) 또는 필름 내의 약 20 wt% 내지 약 50 wt%의 용질을 포함할 것이다. 덜 가용성인 API는 조성물의 더 큰 비율, 전형적으로 필름 내의 최대 약 88 wt%의 비용매 구성 요소를 포함할 수 있다.
- [0397] 필름-형성 중합체는 천연 다당류, 단백질, 또는 합성 하이드로콜로이드에서 선택될 수 있고, 전형적으로 필름의 약 0.01 wt% 내지 약 99 wt% 또는 약 30 wt% 내지 약 80 wt%를 포함한다.
- [0398] 필름 제형은 전형적으로 박리가 가능한 보호 지지체 또는 종이상에 코팅된 수성 박막의 증발 건조에 의해 제조되며, 이는 건조 오븐 또는 터널(예컨대, 조합된 코팅-건조 장치)에서, 동결건조 장비에서, 또는 진공 오븐에서 수행될 수 있다.
- [0399] 경구 투여에 유용한 고형 제형은 즉시 방출 제형 및 조절 방출 제형을 포함할 수 있다. 조절 방출 제형은 지연, 지속, 펄스, 제어, 표적, 및 프로그래밍된 방출을 포함한다. 적합한 조절 방출 제형의 일반적인 설명에 대해, 미국 특허 제6,106,864호를 참조한다. 높은 에너지 분산 및 삼투 및 코팅 입자와 같은 다른 유용한 방출 기법의 세부 사항에 대해, 문헌[Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2):1-14]을 참조한다.
- [0400] 화학식 1의 화합물은 또한 대상의 혈류, 근육, 또는 내장 기관 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 기법은 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활막내, 및 피하 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 미세바늘 주사기를 포함하는 바늘 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 장치를 포함한다.
- [0401] 비경구 제형은 전형적으로 부형제, 예컨대, 염, 탄수화물 및 완충제(예컨대, 약 3 내지 약 9의 pH)를 함유할 수 있는 수용액이다. 그러나, 일부 응용 분야를 위해, 화학식 1의 화합물은 멸균 비수용액으로서 또는 멸균, 발열 원-무함유 물과 같은 적합한 비히클과 함께 사용될 건조된 형태로서 더욱 적합하게 제형화될 수 있다. 멸균 조건하에(예컨대, 동결건조에 의해) 비경구 제형의 제조는 표준 약학 기법을 사용하여 용이하게 달성될 수 있다.
- [0402] 비경구 용액의 제조에 사용되는 화합물의 용해도는 용해도 향상제의 혼입과 같은 적절한 제형 기법을 통해 증가될 수 있다. 비경구 투여용 제형은 즉시 또는 조절 방출되도록 제형화될 수 있다. 조절 방출 제형은 지연, 지속, 펄스, 제어, 표적, 및 프로그래밍된 방출을 포함한다. 따라서, 화학식 1의 화합물은 활성 화합물의 조절 방출을 제공하는 이식된 데포(depot)로서 투여하기 위한 현탁액, 고체, 반고체 또는 요변성 액체로서 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 약물 코팅된 스텐트 및 약물-봉입된 폴리(DL-락틱-코글리콜)산[poly(DL-lactic-coglycolic)acid, PGLA] 미소구체를 포함하는 반고체 및 현탁액을 포함한다.
- [0403] 화학식 1의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 피부내로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 이 목적을 위한 전형적인 제형은 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 가루 분말, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스펀지, 섬유, 붕대 및 미세 유체를 포함한다. 리포솜이 또한 사용될 수 있다. 전형적인 담체는 알코올, 물, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 국소 제형은 또한 침투 촉진제를 포함할 수 있다. 예컨대, 문헌[Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999)]을 참조한다.
- [0404] 다른 국소 투여 수단은 전기천공, 이온영동, 음파영동, 초음파영동, 및 미세바늘 또는 바늘이 없는(예컨대, Powderject™ 및 Bioject™) 주사에 의한 전달을 포함한다. 국소 투여를 위한 제형은 전술한 바와 같이 즉시 또는 조절 방출되도록 제형화될 수 있다.
- [0405] 화학식 1의 화합물은 또한 비강내로 또는 흡입에 의해, 전형적으로 건조 분말, 에어로졸 분무, 또는 비강 점적의 형태로 투여될 수 있다. 흡입기는 API 단독, API 및 희석제, 예컨대, 락토스의 분말 혼합물, 또는 API 및 인

지질, 예컨대, 포스파타이딜콜린을 포함하는 혼합된 구성 요소 입자를 포함하는 건조 분말을 투여하는 데 사용될 수 있다. 비강내 사용을 위하여, 분말은 생체접착제, 예컨대, 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. 가압 용기, 펌프, 분무기, 분사기 또는 네블라이저를 사용하여 API를 포함하는 용액 또는 현탁액, API의 분산, 용해 또는 방출 연장을 위한 하나 이상의 제제(예컨대, 물이 포함된 EtOH 또는 물이 포함되지 않은 EtOH), 추진제 역할을 하는 하나 이상의 용매(예컨대, 1,1,1,2-테트라플루오로에테인 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로페인) 및 임의적 계면활성제, 예컨대, 솔비탄 트라이올레이트, 올레산 또는 올리고락트산에서 에어로졸 분무를 생성할 수 있다. 전기유체역학을 이용하는 분사기는 미세 미스트를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0406] 건조 분말 또는 현탁액 제형에 사용하기 전에, 약물 제품은 통상적으로 흡입에 의한 전달에 적합한 입자 크기(전형적으로 부피를 기준으로 5 미크론 미만의 최대 치수를 갖는 입자의 90%)로 분쇄된다. 이는 임의의 적절한 크기 감소 방법, 예컨대, 나선형 제트 밀링, 유동상 제트 밀링, 초임계 유체 프로세싱, 고압 균질화, 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.

[0407] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로 제조됨)는 활성 화합물, 적합한 분말 기재, 예컨대, 락토스 또는 전분, 및 성능 조절제, 예컨대, L-류신, 만니톨, 또는 스테아르산 마그네슘의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수 또는 일수화물일 수 있다. 기타 적합한 부형제는 덱스트란, 글루코스, 말토스, 솔비톨, 자일리톨, 과당, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

[0408] 미세 미스트를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 분사기에서 사용하기 위한 적합한 용액 제형은 조작당 약 1 µg 내지 약 20 mg의 API를 함유할 수 있고, 조작 부피는 약 1 µL 내지 약 100 µL로 달라질 수 있다. 전형적인 제형은 화학식 1의 하나 이상의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, EtOH, 및 NaCl을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신 사용될 수 있는 대체 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0409] 흡입 투여, 비강내 투여 또는 둘 모두를 위한 제형은 예를 들어, PGLA를 이용하여 즉시 또는 조절 방출되도록 제형화될 수 있다. 적합한 착향료, 예컨대, 멘톨 및 레보멘톨 또는 감미제, 예컨대, 사카린 또는 소듐 사카린이 흡입/비강내 투여를 위해 의도된 제형에 첨가될 수 있다.

[0410] 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우에, 단위 투여량은 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 단위는 전형적으로 약 10 µg 내지 약 1000 µg의 API를 함유하는 계량된 용량 또는 '한 모금[puff]'를 투여하도록 배열된다. 전체적인 일일 용량은 전형적으로 약 100 µg 내지 약 10 mg의 범위일 것이며, 이는 단일 용량으로 투여되거나 더욱 통상적으로 하루 종일 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0411] 활성 화합물은 예컨대, 좌제, 페서리, 또는 관장제의 형태로 직장으로 또는 질내로 투여될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 기재이지만, 다양한 대체물이 적절한 바와 같이 사용될 수 있다. 직장 또는 질 투여를 위한 제형은 전술한 바와 같이 즉시 또는 조절 방출되도록 제형화될 수 있다.

[0412] 화학식 1의 화합물은 또한 등장성, pH 조절된 멸균 식염수 내의 미분화된 현탁액 또는 용액의 점적제의 전형적인 형태로 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 젤, 생분해성 이식물(예컨대, 흡수성 겔 스펀지, 콜라겐), 비생분해성 이식물(예컨대, 실리콘), 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템, 예컨대, 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 제형은 하나 이상의 중합체, 보존제, 예컨대, 벤잘코늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 전형적인 중합체는 가교 결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 히알루론산, 셀룰로스 중합체(예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스), 및 헤테로폴리사카라이드 중합체(예컨대, 젤란 검)을 포함한다. 이러한 제형은 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있다. 안구 또는 귀 투여를 위한 제형은 전술한 바와 같이 즉시 또는 조절 방출되도록 제형화될 수 있다.

[0413] 용해도, 해리 속도, 맛-차폐, 생체이용률, 또는 안정성을 개선하기 위해, 화학식 1의 화합물은 사이클로덱스트린 및 이의 유도체 및 폴리에틸렌 글리콜 함유 중합체를 포함하는 가용성 거대분자 실체물과 조합될 수 있다. 예를 들어, API-사이클로덱스트린 복합체는 일반적으로 대부분의 제형 및 투여 경로에 유용하다. 포접 및 비포접 복합체 둘 모두가 사용될 수 있다. API와의 직접적인 복합체화에 대한 대안으로서, 사이클로덱스트린이 보조 첨가제로서, 즉, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린은 일반적으로 이러한 목적으로 사용된다. 예컨대, WO 91/11172호, WO 94/02518호 및 WO 98/55148호를 참조한다.

[0414] 위에 언급된 바와 같이, 위에 구체적으로 명명된 화합물을 포함하는, 화학식 1의 하나 이상의 화합물, 및 이들의 약학적으로 활성인 복합체, 염, 용매화물 및 수화물은 다양한 질환, 병태 및 장애를 치료하기 위해 서로 또는 하나 이상의 다른 활성인 약학적으로 활성 화합물과 조합될 수 있다. 이러한 경우에, 활성 화합물은 전술한

바와 같이 단일 제형으로 조합될 수 있거나, 조성물의 공동투여에 적합한 키트의 형태로 제공될 수 있다. 키트는 (1) 둘 이상의 상이한 약학 조성물(이들 중 적어도 하나는 화학식 1의 화합물을 함유함) 및 (2) 두 개의 약학 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 장치, 예컨대, 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제 또는 캡슐의 포장에 사용되는 친숙한 블리스터 팩이다. 키트는 상이한 유형의 제형(예컨대, 경구 및 비경구)을 투여하거나, 별도의 투약 간격으로 상이한 약학 조성물을 투여하거나, 상이한 약학 조성물을 서로에 대해 적정하기에 적합하다. 환자 순응성을 보조하기 위하여, 키트는 전형적으로 투여를 위한 지시를 포함하고, 메모리 보조 장치로 제공될 수 있다.

[0415] 인간 환자에게 투여하기 위해, 청구되고 개시된 화합물의 총 일일 용량은 투여 경로에 따라 전형적으로 약 0.1 mg 내지 약 3000 mg의 범위이다. 예를 들어, 경구 투여는 약 1 mg 내지 약 3000 mg의 총 일일 용량을 필요로 할 수 있는 반면, 정맥내 용량은 단지 약 0.1 mg 내지 약 300 mg의 총 일일 용량만을 필요로 할 수 있다. 총 일일 용량은 단일 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있고, 의사의 재량에 따라 위에서 주어진 전형적인 범위를 벗어날 수 있다. 이들 투여량은 약 60 kg 내지 약 70 kg의 질량을 갖는 평균 인간 대상을 기준으로 하더라도, 의사는 질량이 이 체중 범위를 벗어난 환자(예컨대, 유아)에 대해 적절한 용량을 결정하는 것이 가능할 것이다.

[0416] 위에 언급된 바와 같이, 화학식 1의 화합물은 SSTR4의 활성화가 표시되는 질환, 장애, 및 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 질환, 장애, 및 병태는 SSTR4의 활성화가 치료 이익을 제공하는 대상에서 임의의 건강하지 않거나 비정상인 상태와 일반적으로 관련이 있다. 보다 특히, 화학식 1의 화합물은 알츠하이머병, 및 전측두엽 변성, 루이소체병, 혈관 질환, 외상성 뇌손상, 물질 또는 의약 사용, HIV 감염, 프리온 질환, 파킨슨병 및 헌팅틴병을 포함하는 하나 이상의 의학적 병태와 연관된 기타 형태의 치매(즉, 주요 또는 경미한 신경인지 장애)를 포함하는 CNS 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 화학식 1의 화합물은 또한 우울증, 조현병, 양극성 장애 및 자폐증과 연관된 주요 또는 경미한 신경인지 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물은 불안을 치료하고 간질을 치료하는 데 사용될 수 있다. 화학식 1의 화합물은 또한 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0417] 청구되고 개시된 화합물은 SSTR4가 표시되는 하나 이상의 장애, 질환 또는 병태를 치료하기 위한 하나 이상의 기타 약리학적으로 활성인 화합물 또는 요법과 조합될 수 있다. 이러한 조합은 소수의 부작용, 의료 서비스가 부족한 환자 집단을 치료할 수 있는 개선된 능력, 또는 상승작용적 활성을 포함한 유의한 치료 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 위에 구체적으로 명명된 화합물을 포함하는 화학식 1의 화합물, 및 이들의 약학적으로 허용되는 복합체, 염, 용매화물 및 수화물은 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제, 비스테로이드성 항염증 약물([nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID], 예컨대, 아파존, 아스피린, 셀레코싯, 다이클로페낙(미소프로스톨과 함께 및 미소프로스톨 없이), 다이플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 메클로페나메이트 소듐, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 페닐뷰타존, 피록시캄, 콜린 및 마그네슘 살리실레이트, 살사레이트, 및 설린닥), 비타민 E, 및 항아밀로이드 항체를 포함한, 알츠하이머병을 치료하기 위한 하나 이상의 화합물 또는 요법과 조합하여 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 알츠하이머병을 치료하는 데 사용된 화합물의 구체적인 예는 도네페질, 리바스티그민, 메만틴, 및 갈란타민을 포함한다.

[0418] 인지를 개선시키는데 사용되는 약물 이외에, 화학식 1의 화합물은 진정제, 최면제, 항불안제, 항정신병제, 신경안정제, 및 알츠하이머병의 치료에서 사용되는 기타 의약과 조합될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물은 아미트립틸린, 아목사핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 부프로피온, 클로르디아제폭사이드, 시탈로프람, 클로르프로마진, 클로자핀, 데시프라민, 데스벤라팍신, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루옥세틴, 플루페나진, 할로페리돌, 일로페리돈, 이미프라민, 아이소카복사지드, 라모트리진, 레보밀나시프란, 루라시돈, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 올란자핀, 팔리페리돈, 파록세틴, 페르페나진, 페넨진, 프로트립틸린, 퀘티아핀, 리스페리돈, 셀레길린, 세르트랄린, 트라닐사이프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신, 빌라조돈 및 보르티옥세틴, 및 지프라스리돈을 포함한, 우울증(항우울제) 및/또는 조현병(비정형 또는 전형적 항정신병제)을 치료하기 위한 하나 이상의 제제와 조합될 수 있다.

[0419] 마찬가지로, 화학식 1의 화합물은 벤조디아제핀(알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로바제팜, 클로나제팜, 클로라제팜, 다이아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜 및 트리아졸람), 항히스타민제(하이드록시진), 비벤조디아제핀(에스조피클론, 잘레플론, 졸피렘 및 조피클론) 및 부스피론을 포함한, 불안을 치료하기 위한 하나 이상의 제제(항불안제)와 조합될 수 있다.

- [0420] 화학식 1의 화합물은 또한 아세타졸라마이드, 카르바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 에슬리카바제핀 아세테이트, 에토석시마이드, 가바펜틴, 라코사마이드, 라모트리진, 레벤티라세탐, 나이트라제팜, 옥스카바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바르비탈, 페니토인, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나마이드, 발프로에이트 소듐, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린 및 조니사마이드를 포함한, 간질을 치료하기 위한 하나 이상의 제제(항간질제 또는 항경련제)와 조합될 수 있다.
- [0421] 생물학적 활성
- [0422] SSTR4에 대한 화학식 1의 화합물의 생물학적 활성은 다음의 시험관내 및 생체내 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0423] SSTR4를 과발현하는 세포 내 포스콜린 자극된 cAMP의 억제
- [0424] 이 세포 기반 검정은 SSTR4를 과발현하는 CHO-K1 세포에서 포스콜린 자극된 cAMP를 억제하는 화합물의 능력을 측정한다. SSTR4를 과발현하는 CHO-K1 세포[CHO-K1 cells overexpressing SSTR4, CHO-SSTR4]는 DiscoverX(제품 코드 95-0059C2)에서 구입한다. CHO-SSTR4 세포는 10% 소 태아 혈청(Hyclone), 1% Pen/Strep(Life Technologies), 및 800 µg/mL G418(Life Technologies)이 있는 F12K 배지에서 유지시킨다. 검정을 수행하기 위해, 50 µL의 완전 배지 내 3000개의 세포를 백색 384-웰 플레이트(Corning 3570) 내 웰마다 플레이팅하고, 세포를 37 °C 5% CO₂ 인큐베이터에서 16시간 동안 부착시킨다. 그 다음날, 배양 배지를 세포에서 제거하고, 세포를 크랩스 링거 완충액(ZenBio, KRB-1000 mL)으로 세척(첨가한 다음 제거)하였다. 시험 화합물을 DMSO에 현탁시키고, 자극 완충액인 크랩스 링거 완충액 + 0.5% BSA(Roche), 300 µM IBMX(Sigma), 및 350 nM 포스콜린(Sigma)에 희석시킨다. 세포를 10 µL 화합물/자극 완충액에 30분 동안 실온에서 인큐베이션한다. 세포 cAMP 수준을 HTRF LANCE Ultra cAMP 키트(Perkin Elmer, 카탈로그 번호 TRF0264)로 검출한다.
- [0425] 이 검정은 제조사의 지침에 따라 수행된다. 5 µL의 희석된 Eu-W8044 표지된 스트렙타비딘(희석: cAMP 검출 완충액 중 1:50)을 각각의 웰에 첨가한다. 이어서, 5 µL의 희석된 비오틴 cAMP(희석: cAMP 검출 완충액 중 1:150)를 각각의 웰에 첨가한다. 플레이트를 덮고, 진탕기상에서 60분 동안 실온에서 인큐베이션한다. HTRF(665 nm/615 nm)는 Perkin Elmer ENVISION 플레이트 판독기상에서 판독된다. pEC₅₀ 값은 스크리닝 데이터 관리를 위한 활성 기제를 사용하여 생성된다.
- [0426] SSTR4 I-125 소마토스타틴 경쟁 결합 검정
- [0427] 이 막 기반 검정은 SSTR4를 과발현하는 CHO-K1에서 막 내 SSTR4에 대한 I-125 표지된 소마토스타틴의 결합을 경쟁적으로 억제하는 화합물의 능력을 측정한다. SSTR4를 과발현하는 CHO-K1 세포에서의 막은 Perkin Elmer(카탈로그 번호 ES-524-M400UA)에서 구입한다. 시험 화합물은 DMSO에 현탁시킨 다음, 검정 완충액(25 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.5% BSA) + 0.2 nM I-125 표지된 소마토스타틴(Perkin Elmer 카탈로그 번호 NEX389)에 희석시킨다. 50 µL의 검정 완충액 내 화합물/I-125 소마토스타틴을 96-웰 폴리-프로필렌 플레이트에 웰마다 첨가한다. 이어서, 50 µL 검정 완충액 내 1 µg의 SSTR4 막을 웰마다 첨가한다. 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션한다. FilterMat A 필터(Perkin Elmer 카탈로그 번호 1450-421)를 0.5% PEI(Sigma 카탈로그 번호 P3143)에서 사전 침지시킨다. 검정 플레이트의 내용물을 TomTech 수확기가 있는 필터에 옮겨, 20 mM HEPES, 100 mM NaCl로 5회 세척한다. 필터를 마이크로파 오븐에서 건조시킨 다음, 신틸레이터 시트(Perkin Elmer 카탈로그 번호 1450-441)를 함유하는 샘플 백으로 옮긴다. 신틸레이터 시트를 히트 블록을 사용하여 필터에 용융시킨다. 이어서, 필터를 MicroBeta 신틸레이션 카운터에서 판독한다. 결합 Ki 곡선은 스크리닝 데이터 관리를 위한 활성 기제를 사용하여 생성하고, 그 결과를 pIC₅₀으로서 보고한다.
- [0428] SSTR1에 대한 선택성에 대한 SSTR1 I-125 소마토스타틴 경쟁 결합 검정
- [0429] 이 막 기반 검정은 SSTR1을 과발현하는 CHO-K1에서 막 내 SSTR1에 대한 I-125 표지된 소마토스타틴의 결합을 경쟁적으로 억제하는 화합물의 능력을 측정한다. SSTR1을 과발현하는 CHO-K1 세포에서의 막은 Perkin Elmer(카탈로그 번호 ES-520-M400UA)에서 구입한다. 시험 화합물을 DMSO에 현탁시킨 다음, 검정 완충액(25 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.5% BSA) + 0.4 nM I-125 표지된 소마토스타틴(Perkin Elmer 카탈로그 번호 NEX389)에 희석시킨다. 50 µL의 검정 완충액 내 화합물/I-125 소마토스타틴을 96-웰 폴리-프로필렌 플레이트에 웰마다 첨가한다. 이어서, 50 µL 검정 완충액 내 10 µg의 SSTR1 막을 웰마다 첨가한다. 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션한다. FilterMat A 필터(Perkin Elmer 카탈로그 번호 1450-421)를 0.5% PEI(Sigma 카탈로그 번호 P3143)에서 사전 침지시킨다. 검정 플레이트의 내용물을 TomTech 수확기가 있는 필터에 옮겨, 20 mM

HEPES, 100 mM NaCl로 5회 세척한다. 필터를 마이크로파 오븐에서 건조시킨 다음, 신틸레이터 시트(Perkin Elmer 카탈로그 번호 1450-441)를 함유하는 샘플 백으로 옮긴다. 신틸레이터 시트를 히트 블록을 사용하여 필터에 용융시킨다. 이어서, 필터를 MicroBeta 신틸레이션 카운터에서 관독한다. 결합 Ki 곡선은 스크리닝 데이터 관리를 위한 활성 기제를 사용하여 생성하고, 그 결과를 pIC₅₀으로서 보고한다.

[0430] 다음의 시험관내 검정은 화학식 1의 화합물이 혈액 내 장벽을 통해 CNS로 들어가는 능력을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0431] LLC-PK1 검정(겉보기 투과율 및 유출 비로서 보고됨)

[0432] Lilly Laboratories & Company 돼지 신장 세포(LLC-PK1)는 다중약물 저항성 단백질 1[Multidrug resistance protein 1, MDR1]로 형질주입되고, Gibco 배지 199(Fisher Scientific 카탈로그 번호 11150067)에서 공급자의 지침에 따라 유지된다. 배지 199는 10% 열 비활성화된 소 태아 혈청(Gibco 카탈로그 번호 16000-044), 0.5 mg/mL 제네티신(Gibco 번호 10131035) 및 콜히친 200 nM(P-gp의 유도제, Sigma 카탈로그 번호 C9754)으로 보충된다. 세포를 HTS-트랜스웰-96 플레이트(0.4 μm 공극 크기, Corning 카탈로그 번호 3381)의 정단 면에, 정단 및 기저 측면 웰에 각각 75 μL 및 250 μL의 배지 199를 포함하는 웰당 6.25×10^3 개의 세포의 밀도로 분주하고, 37 °C/5% CO₂에서 인큐베이션한다. 신선한 배지 199 배지를 72시간 후에 정단 및 기저 측면 구획에서 교환하고, 세포를 실험 인큐베이션을 시작하기 전에 144시간 동안 단층으로 성장시킨다. 인큐베이션을 1% 소 혈청 알부민(시그마, 카탈로그 번호 A9418) 및 10 mM HEPES(Fisher Scientific, 카탈로그 번호 15630080)와 함께 pH 7.4에서 배지 199(Fisher Scientific 카탈로그 번호 11150067) 중 수행한다. 배지 199를 제거하고, 세포를 가온(37 °C) 배지 199로 행구었다. 1 μM 기질 농도(0.1% v/v DMSO)의 시험 화합물을 갖는 배지 199를 정단 또는 기저 측면 구획(각각 75 μL 또는 250 μL)에 첨가하고, 블랭크 배지 199를 싱글케이트 내 시험 화합물이 결여된 구획에 첨가한다. 세포를 37 °C/5% CO₂에서 120분 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 기간 막판에, 50 μL 샘플을 각각의 수용자 구획에서 제거하고, 100 μL의 아세토나이트릴(Fisher Scientific, 카탈로그 번호 A996SK4) + 100 ng/mL 다이클로페낙(내부 표준물질, Sigma 번호 15307-79-6)으로 희석한다. 샘플을 2000 RCF에서 4 °C에서 10분 동안 원심분리한 후, 75 μL의 상층액을 새로운 마이크로플레이트로 옮기고, 75 μL의 HPLC 등급 물(Fisher Scientific, 카탈로그 번호 W64)로 희석한다. 샘플을 Kinetix 2.1 × 50 mm C18 100 Å 칼럼(Phenomenex, 카탈로그 번호 00B-4605-AN)을 통해 시험 물질의 검출에 최적화된 고성능 액체 크로마토그래피 펌프 계측기와 결합된 ABSciex 삼중 사중극자 질량 분광계에서 다중 반응 모니터링을 사용하여 분석한다.

[0433] 겉보기 투과도(P_{app}) 값 및 유출 비는 다음의 방정식을 사용하여 계산한다.

[0434]
$$P_{app\ A-B}(\text{nm} \times \text{sec}^{-1}) = \frac{\text{Conc}_{BL} \times 0.25 \times 10000}{A \times t \times 10} ;$$

[0435]
$$P_{app\ B-A}(\text{nm} \times \text{sec}^{-1}) = \frac{\text{Conc}_{AP} \times 0.075 \times 10000}{A \times t \times 10} ;$$

[0436]
$$ER = \frac{P_{app\ B-A}}{P_{app\ A-B}} ;$$

[0437] 여기서 P_{app A-B}는 정단 웰에서 기저측면 웰까지의 겉보기 투과도이고, P_{app B-A}는 기저측면 웰에서 정단 웰까지의 겉보기 투과도이고, Conc_{BL}은 기저측면 웰 농도이고, Conc_{AP}는 정단 웰 농도이고, A는 웰 표면적(cm²)으로, 위의 검정의 경우 0.143 cm²이고, t는 인큐베이션 시간(초)으로, 위의 검정의 경우 7200초이고, ER은 P-gp 매개 유출 비이다.

[0438] 실시예

[0439] 다음의 실시예는 예시적이고 비제한적이며 본 발명의 구체적인 구현예를 나타내는 것으로 의도된다.

[0440] ¹H 핵자기 공명[nuclear magnetic resonance, NMR] 스펙트럼은 다음의 실시예에서 다수의 화합물에 대해 취득하였다. 특징적인 화학적 이동(δ)은 단일선[singlet, s], 이중선[douplet, d], 삼중선[triplet, t], 사중선[quartet, q]), 다중선[multiplet, m], 및 광범위[broad, br]를 포함하는 주요 피크의 지정을 위한 통상적인

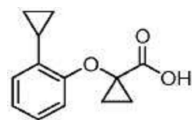
약어를 사용하여 테트라메틸실레인에서부터 백만분을 다운필드로 제공된다. 다음의 약어는 일반적인 용매에 사용된다: 듀테로클로로폼[deuteriochloroform, CDCl_3], 듀테로다이메틸설폭사이드[deuterodimethylsulfoxide, $\text{DMSO}-d_6$], 듀테로메탄올[deuteromethanol, CD_3OD], 듀테로아세토나이트릴[deuteroacetonitrile, CD_3CN], 및 듀테로테트라하이드로퓨란[deuterotetrahydrofuran, $\text{THF}-d_8$]. 질량 스펙트럼($[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z)을 전자분무 이온화[electrospray ionization, ESI-MS] 또는 대기압 화학 이온화[atmospheric pressure chemical ionization, APCI-MS] 질량 분석법을 사용하여 기록하였다.

[0441]

표시된 경우, 특정 제제 및 실시예의 생성물은 질량-트리거형 HPLC, 플래시 크로마토그래피, 분취용 TLC 또는 SFC에 의해 정제된다. 역상 크로마토그래피를 전형적으로 산성 조건('산성 모드')하에서 ACN 및 각각 0.035% 및 0.05% 트라이플루오로아세트산[TFA]을 함유한 물 이동상으로 용출하는 칼럼(예컨대, Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 100 mm) 또는 염기성 조건('염기성 모드')하에서 물 및 20/80(v/v) 물/아세토나이트릴 이동상[두 가지 모두 10 mM NH_4HCO_3 (pH 9.5-10) 함유]으로 용출하는 칼럼에서 수행한다. 분취용 TLC를 전형적으로 실리카 겔 60 F₂₅₄ 플레이트에서 수행한다. 제제 및 실시예는 거울상 이성질체를 분리하기 위해 SFC를 사용할 수 있다. 크로마토그래피로 단리한 후, 용매를 제거하고, 원심 증발기(예컨대, GeneVac™), 회전 증발기, 진공 플라스크 등에서 건조시켜 생성물을 수득한다. 불활성(예컨대, 질소) 또는 반응성(예컨대, H_2) 대기에서의 반응을 전형적으로 약 1 기압의 압력(14.7 psi)에서 수행한다.

[0442]

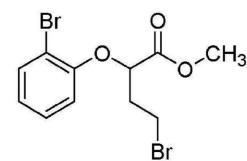
제조 1: 1-(2-사이클로프로필페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산



[0443]

[0444]

단계 A: 메틸 4-브로모-2-(2-(2-브로모페녹시)뷰타노에이트



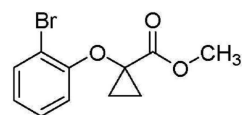
[0445]

[0446]

DMF(100 mL) 내 2-브로모페놀(5.00 g, 28.9 mmol), 메틸 2,4-다이브로모뷰타노에이트(9.01 g, 34.7 mmol) 및 K_2CO_3 (7.99 g, 57.8 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소(3 x)로 퍼징한 다음, 질소 분위기하에서 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석시키고, EtOAc(2×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 석유 에터/EtOAc(1:0 내지 10:1)의 구배를 사용하여 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(8.3 g, 82%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.43 - 2.52(m, 1 H), 2.56 - 2.65(m, 1 H), 3.62 - 3.70(m, 1 H), 3.70 - 3.76(m, 1 H), 3.78(s, 3 H), 4.89(dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1 H), 6.79(dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 6.89(td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26(m, 1 H), 7.24(dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26(m, 1 H), 7.22 - 7.26(m, 1 H), 7.55(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H).

[0447]

단계 B: 메틸 1-(2-브로모페녹시)사이클로프로페인-1-카복실레이트



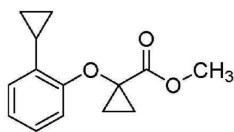
[0448]

[0449]

THF(120 mL) 내 메틸 4-브로모-2-(2-(2-브로모페녹시)뷰타노에이트(8.3 g, 23.6 mmol)의 용액에 -78 °C에서 LiHMDS(THF 내 1 M, 52 mL, 52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 질소하에서 교반한 다음, 수성 NH_4Cl (200 mL)에 붓고, EtOAc(3×200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 석유 에터/EtOAc(1:0 내지 10:1)의 구배를 사용한 실리카 칼럼 크로마토

그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일(5.05 g, 79%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36 - 1.41(m, 2 H), 1.63 - 1.69(m, 2 H), 3.73(s, 3 H), 6.84 - 6.90(m, 1 H), 6.95(dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25(m, 1 H), 7.53(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1 H).

[0450] 단계 C: 메틸 1-(2-사이클로프로필페녹시)사이클로프로페인-1-카복실레이트



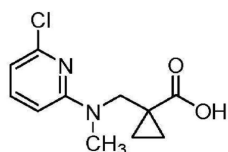
[0451]

[0452] 톨루엔(10 mL) 및 물(0.5 mL) 내 메틸 1-(2-브로모페녹시)사이클로프로페인-1-카복실레이트(0.500 g, 1.84 mmol), 사이클로프로필보론산(238 mg, 2.77 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (41.4 mg, 184 μmol), PCy_3 (51.7 mg, 184 μmol) 및 K_3PO_4 (1.37 g, 6.46 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 질소(3 x)로 퍼징한 다음, 100 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 질소 분위기하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl (20 mL)에 붓고, EtOAc(2×20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 미정제 잔류물을 석유 에터/EtOAc(1:0 내지 20:1)의 구배를 사용한 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 오일(400 mg, 84% 수율, 90% 순도)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.59 - 0.66(m, 2 H), 0.87 - 0.94(m, 2 H), 1.30 - 1.37(m, 2 H), 1.60 - 1.67(m, 2 H), 2.07 - 2.18(m, 1 H), 3.74(s, 3 H), 6.81 - 6.95(m, 3 H), 7.03 - 7.11(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.2.

[0453] 단계 D: 1-(2-사이클로프로필페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산

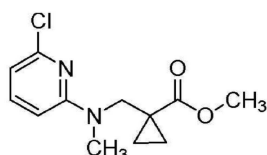
[0454] THF(5 mL) 내 메틸 1-(2-사이클로프로필페녹시)사이클로프로페인-1-카복실레이트(400 mg, 1.55 mmol)의 용액에 수성 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.5 M, 3.15 mL, 4.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(2×10 mL)로 추출하였다. 수성층을 2 M HCl을 이용하여 pH 4까지 산성화시킨 다음, EtOAc(3×10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 담황색 고체(230.2 mg, 65% 수율, 95% 순도)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.60 - 0.67(m, 2 H), 0.87 - 0.93(m, 2 H), 1.38 - 1.45(m, 2 H), 1.67 - 1.75(m, 2 H), 2.06 - 2.16(m, 1 H), 6.82 - 6.87(m, 1 H), 6.88 - 6.97(m, 2 H), 7.05 - 7.13(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.1.

[0455] 제조 2: 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복실산



[0456]

[0457] 단계 A: 메틸 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복실레이트



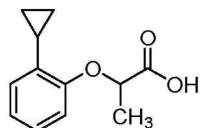
[0458]

[0459] 40 mL의 바이알에서, 6-클로로-N-메틸피리딘-2-아민(0.100 g, 0.701 mmol)을 DMF(3 mL)에 용해시켜, 무색 용액을 제공하였다. 소듐 수소화물(60 wt%, 0.042 g, 1.052 mmol)을 첨가한 후, 메틸 1-(브로모메틸)사이클로프로페인-1-카복실레이트(0.162 g, 0.841 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 갈색 시럽(0.179 g)으로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.1.

[0460] 단계 B: 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복실산

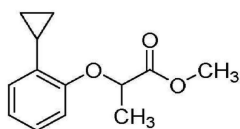
[0461] 40 mL의 바이알에서, 미정제 메틸 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복실레이트(0.179 g, 0.701 mmol)를 다이옥세인(4 mL) 내 수성 수산화리튬(2 M, 1.40 mL, 2.80 mmol)과 조합하여, 무색 용액을 제공하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 수성 HCl을 이용하여 pH 5까지 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 얻은 갈색 시럽(0.118 g, 70%)으로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 241.1.

[0462] 제조 3: 2-(2-사이클로프로필페녹시)프로판산



[0463]

[0464] 단계 A: 메틸 2-(2-사이클로프로필페녹시)프로파노에이트



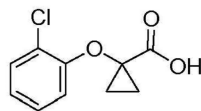
[0465]

[0466] 100 mL의 둥근 바닥 플라스크에서, 2-사이클로프로필페놀(0.200 g, 1.491 mmol) 및 탄산칼륨(0.618 g, 4.47 mmol)을 DMF(8 mL) 내에서 조합하여, 백색 현탁액으로서 제공하였다. 메틸 2-클로로프로파노에이트(0.219 g, 1.789 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 헵테인 내 0-20% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 40 g RediSep Rf Gold® 칼럼)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, 농축하여, 표제 화합물을 무색 오일(307 mg, 94%)로서 제공하였다.

[0467] 단계 B: 2-(2-사이클로프로필페녹시)프로판산

[0468] 125 mL의 배 모양의 플라스크에서, 메틸 2-(2-사이클로프로필페녹시)프로파노에이트(0.307 g, 1.394 mmol) 및 수성 수산화리튬(2 M, 2.79 mL, 5.58 mmol)을 다이옥세인(8 mL) 내에서 조합하여, 무색 용액을 제공하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 수성 HCl을 이용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체(218 mg, 76%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[M-CO_2H]^+$ 161.2.

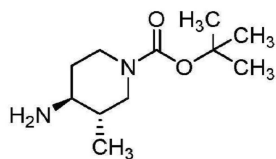
[0469] 제조 4: 1-(2-클로로페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산



[0470]

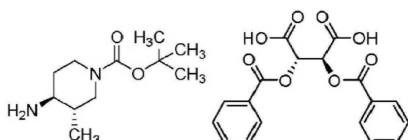
[0471] 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에서, 메틸 1-(2-클로로페녹시)사이클로프로페인-1-카복실레이트(1.00 g, 4.41 mmol)를 다이옥세인(16 mL)에 용해시켜, 무색 용액을 제공하였다. 수성 수산화리튬(2 M, 8.82 mL, 17.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 수성 HCl을 이용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체(0.66 g, 70%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[M-CO_2H]^+$ 166.9.

[0472] 제조 5: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[0473]

[0474] 단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-비스(벤조일옥시)석신산



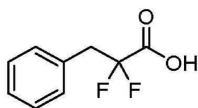
[0475]

[0476] 실온에서 MeOH(1200 mL) 내 삼차-부틸 트랜스-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(120 g, 560 mmol)의 용액에 MeOH(600 mL) 내 다이벤조일-D-타르타르산(201 g, 560 mmol)을 첨가하였다. 첨가는 발열성이었다(22 °C 내지 29 °C). 종결정(약 1 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, MeOH(360 mL, 대체 세척)로 세척한 다음, 실온에서 흡입 건조하여, 표제 복합체(111 g, 35%, 유도체화에 의한 88.2% ee)를 제공하였다. 재료를 EtOH에서 반복적으로 재결정하여, ee가 증가된 표제 복합체(73.6 g, 98.4% ee)를 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86(d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.20 - 1.57(m, 11 H), 1.86(br dd, J = 12.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.23 - 2.48(m, 1 H), 2.55 - 2.56(m, 1 H), 2.78(br d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.66 - 3.95(m, 2 H), 5.65(s, 2 H), 7.40 - 7.56(m, 4 H), 7.58 - 7.69(m, 2 H), 7.95(d, J = 7.5 Hz, 4 H).

[0477] 단계 B: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트

[0478] 2 L의 플라스크에 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (2S,3S)-2,3-비스(벤조일옥시)석신산(71.0 g, 124 mmol) 및 DCM(1000 mL)을 장입하여, 백색 현탁액을 제공하였다. 다음으로, 수성 Na_2CO_3 (2 M, 1000 mL)을 1분의 기간에 걸쳐 교반하면서 현탁액에 첨가하여, 2개의 무색의 상을 제공하였다. 2개의 상을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 4 L의 분별 깔대기에 옮기고, 격렬하게 진탕하고, 분리하였다. 추가적인 H_2O (500 mL)를 수성상에 첨가하여, 염을 가용화시켰다. 수성상을 DCM(2 $\times$ 500 mL)으로 세척하고, 유기 추출물을 조합하고, Na_2SO_4 (430 g)로 건조시키고, 여과하고, DCM으로 행구고, 30 °C의 회전 증발기로 건조시켰다. 오일을 아세트 나이트릴(150 mL)에 용해시키고, 회전 증발을 통해 농축하고, 진공에서 30 °C의 회전 증발기로 건조시켜, 표제 화합물을 무색 오일(26.6 g, 정량적)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97(d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.19 - 1.35(m, 2 H), 1.45(s, 9 H), 1.75 - 1.83(m, 1 H), 2.32 - 2.53(m, 2 H), 2.80(br t, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.89 - 3.98(m, 1 H), 4.04(ddt, J = 13.5, 4.6, 2.4 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 237.2.

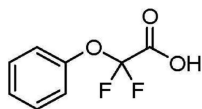
[0479] 제조 6: 2,2-다이플루오로-3-페닐프로판산



[0480]

[0481] DMSO(5.98 mL) 내 (브로모메틸)벤젠(324 μL , 2.73 mmol), 에틸 2,2-다이플루오로-2-아이오도아세테이트(568 mg, 2.27 mmol) 및 구리(375 mg, 5.91 mmol)의 용액을 60 °C의 핫 플레이트에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 진공하에서 여과하고, 다이에틸 에터(2 x)로 추출하였다. 조합된 추출물을 진공에서 농축하여, MeOH(4.5 mL)에 용해시키고, 수성 수산화리튬(3 M, 2.27 mL, 6.82 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl의 적가에 의해 pH 4까지 산성화시킨 다음, EtOAc(1 x) 및 DCM(2 x)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 미정제 표제 화합물(139 mg, 33%)을 제공하였다.

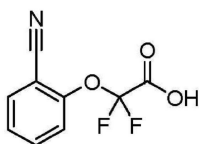
[0482] 제조 7: 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산



[0483]

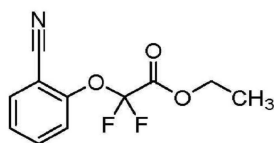
[0484] 다이옥세인(24.6 mL) 내 페놀(1.39 g, 14.8 mmol)의 용액에 소듐 수소화물(60 wt%, 0.59 g, 14.8 mmol)을 나누어 실온에서 첨가하였다. 용액을 격렬하게 30분 동안 교반하였다. 다음으로, 소듐 2-클로로-2,2-다이플루오로아세테이트(1.50 g, 9.84 mmol)를 한 번에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 °C의 핫 플레이트에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온까지 냉각시키고, 물로 키템하고, 1 N HCl의 적가에 의해 pH 1까지 산성화시켰다. 용액을 에터(1 × 50 mL) 및 EtOAc(2 × 75 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 감압하에서 농축하고, 헵테인 내 30% EtOAc를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 24 g RediSep Rf Gold® 칼럼)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 주황 갈색 액체(1.25 g, 68 %)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 - 7.29(m, 2 H), 7.31(dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.44(m, 2 H), 9.48(br s, 1 H); ^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ ppm -76.55(s, 2 F).

[0485] 제조 8: 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산



[0486]

[0487] 단계 A: 에틸 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세테이트



[0488]

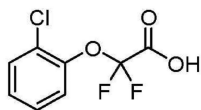
[0489] DMA(42.0 mL) 내 소듐 수소화물(60 wt%, 0.739 g, 18.5 mmol)의 현탁액에 2-하이드록시벤조나이트릴(2.00 g, 16.8 mmol)을 나누어 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(2.69 mL, 21.0 mmol)를 시린지를 통해 실온에서 적가하였다. 갈색 반응 혼합물을 100 °C의 핫 플레이트에서 48시간 동안 교반한 다음, 실온까지 냉각시켰다. 다이에틸 에터(150 mL)를 첨가하였다. 유기층을 물(75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에서 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 미정제 생성물(주황 갈색 오일)을 헵테인 내 15% EtOAc에 이어, 헵테인 내 30-100% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 40 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, 감압하에서 농축하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm × 100 mm)에 의해 추가로 정제하였다. 표제 화합물을 주황색 오일(307 mg, 7.6%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.44(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.38(td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47(m, 1 H), 7.59 - 7.67(m, 1 H), 7.71(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H); ^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ ppm -76.61(s, 2 F).

[0490] 단계 B: 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산

[0491] THF(4.26 mL) 내 에틸 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세테이트(307 mg, 1.28 mmol)의 용액을 수성 LiOH(3 M, 1.28 mL, 3.83 mmol)로 실온에서 처리하였다. 생성된 담황색 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1 N HCl(10 mL)의 적가에 의해 pH 1까지 산성화시켰다. 용액을 분별 깔대기에 옮기고, 다이에틸 에터(1 × 50 mL) 및 EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 생성물을 헵테인 내 0-100% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 12 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 주황 갈색 오일(203 mg, 75%)로서 제공

하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29(br s, 1 H), 7.37 - 7.42(m, 1 H), 7.43 - 7.51(m, 1 H), 7.62 - 7.69(m, 1 H), 7.72(ddd, J = 7.8, 3.0, 1.5 Hz, 1 H).

[0492] 제조 9: 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산



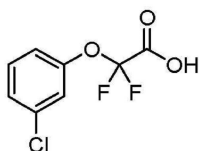
[0493]

[0494]

다이옥세인(30.5 mL) 내 2-클로로페놀(1.08 g, 8.38 mmol)의 용액에 소듐 수소화물(0.457 g, 11.4 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.50 g, 7.62 mmol)를 한 번에 주위 온도에서 첨가하였다. 일단 거품이 가라앉고 나면, 반응 혼합물을 105 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 물(30 mL)로 퀀칭하고, 6 N HCl의 적가에 의해 pH 1까지 산성화시키고, EtOAc(2×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 헵테인 내 10-100% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 120 g RediSep Rf Gold® 칼럼)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일(1.03 g, 61%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.33 - 7.39(m, 1 H) 7.39 - 7.46(m, 2 H), 7.62(dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1 H).

[0495]

제조 10: 2-(3-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산



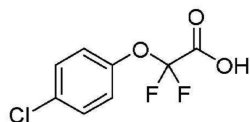
[0496]

[0497]

다이옥세인(30.5 mL) 내 3-클로로페놀(1.077 g, 8.38 mmol)의 용액에 소듐 수소화물(0.457 g, 11.4 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.50 g, 7.62 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 일단 거품이 가라앉고 나면, 반응 혼합물을 105 $^{\circ}\text{C}$ 에서 7시간 동안 가열한 다음, 주위 온도까지 냉각시키고, 물(30 mL)로 퀀칭하고, 6 N HCl의 적가에 의해 pH 1까지 산성화시키고, EtOAc(2×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 헵테인 내 10-80% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 120 g RediSep Rf Gold® 칼럼)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 오일(0.958 g, 56%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.21 - 7.26(m, 1 H), 7.33(t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.41(ddd, J = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.49(t, J = 8.4 Hz, 1 H).

[0498]

제조 11: 2-(4-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산

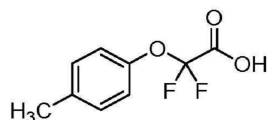


[0499]

[0500]

다이옥세인(30.5 mL) 내 4-클로로페놀(1.08 g, 8.38 mmol)의 용액에 소듐 수소화물(0.457 g, 11.4 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.50 g, 7.62 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 105 $^{\circ}\text{C}$ 에서 7시간 동안 교반한 다음, 주위 온도까지 냉각시키고, 물(30 mL)로 퀀칭하고, 6 N HCl의 적가에 의해 pH 1까지 산성화시키고, EtOAc(2×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 헵테인 내 10-80% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 120 g RediSep Rf Gold® 칼럼)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일(0.665 g, 39%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.27(d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.52(d, J = 9.0 Hz, 2 H).

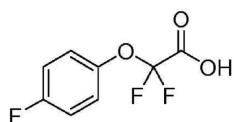
[0501] 제조 12: 2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트산



[0502]

[0503] 다이옥세인(6.16 mL) 내 소듐 수소화물(60 wt%, 0.493 g, 12.3 mmol)의 용액에 *p*-크레졸(0.500 g, 4.62 mmol)을 나누어 실온에서 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반하였다. 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.607 g, 3.08 mmol)를 나누어 실온에서 첨가하였다. 거품이 가라앉은 후, 반응 혼합물을 105 °C의 핫 플레이트에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 몇 방울의 물로 천천히 킨칭하고, 1 N HCl의 적가에 의해 pH 1까지 산성화시키고, EtOAc(1 x) 및 DCM(2 x)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 용매를 감압하에서 천천히 제거하여, 생성물의 손실을 피하였다. 표제 화합물을 헵테인 내 30% EtOAc를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 12 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하였다(0.925 g, 정량적, 67% 순도). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.24 - 2.39(m, 3 H), 5.68 - 5.81(m, 1 H), 7.03 - 7.18(m, 2 H), 7.18 - 7.32(m, 2 H).

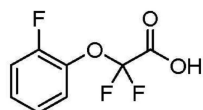
[0504] 제조 13: 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페녹시)아세트산



[0505]

[0506] 다이옥세인(5 mL) 내 소듐 수소화물(60 wt%, 203 mg, 5.08 mmol)의 용액에 4-플루오로페놀(427 mg, 3.81 mmol)을 나누어 실온에서 첨가하였다. 용액을 RT에서 15분 동안 교반하였다. 다음으로, 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(500 mg, 2.54 mmol)를 나누어 실온에서 첨가하였다. 거품이 멈춘 후, 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 그런 다음, 반응물을 물(20 mL)의 첨가로 킨칭하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 수성층을 1 M HCl의 첨가에 의해 pH 2까지 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 헵테인 내 0-100% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO®)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 주황색 오일(262 mg, 50.1%)로서 제공하였다.

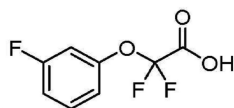
[0507] 제조 14: 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페녹시)아세트산



[0508]

[0509] 표제 화합물을 소듐 수소화물(254 mg, 5.08 mmol), 2-플루오로페놀(427 mg, 3.81 mmol) 및 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(500 mg, 2.54 mmol)를 사용하여 제조 13과 같이 제조하고, 이를 주황색 오일(143 mg, 27.3%)로서 수득하였다. ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -130.44 - -128.88(m, 1 F), -77.03(br s, 2 F).

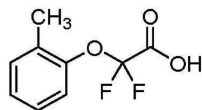
[0510] 제조 15: 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페녹시)아세트산



[0511]

[0512] 표제 화합물을 소듐 수소화물(60 wt%, 203 mg, 5.08 mmol), 3-플루오로페놀(427 mg, 3.81 mmol) 및 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(500 mg, 2.54 mmol)를 사용하여 제조 13과 같이 제조하고, 이를 주황색 오일(93 mg, 18%)로서 수득하였다.

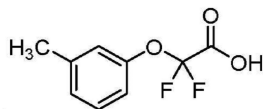
[0513] 제조 16: 2,2-다이플루오로-2-(*o*-톨릴옥시)아세트산



[0514]

[0515] 표제 화합물을 소듐 수소화물(60 wt%, 254 mg, 6.35 mmol), *o*-크레졸(412 mg, 3.81 mmol) 및 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(500 mg, 2.54 mmol)를 사용하여 제조 13과 같이 제조하고, 이를 주황색 오일(272 mg, 53%)로서 수득하였다.

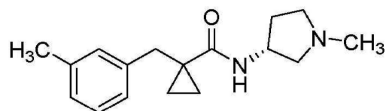
[0516] 제조 17: 2,2-다이플루오로-2-(*m*-톨릴옥시)아세트산



[0517]

[0518] 표제 화합물을 소듐 수소화물(60 wt%, 254 mg, 5.08 mmol), *m*-크레졸(412 mg, 3.81 mmol) 및 소듐 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(500 mg, 2.54 mmol)를 사용하여 제조 13과 같이 제조하고, 이를 주황색 오일(513 mg)로서 수득하였다.

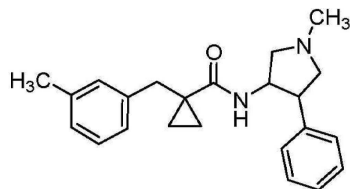
[0519] 실시예 1: (*R*)-1-(3-메틸벤질)-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0520]

[0521] DMF(2 mL) 내 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인카복실산(76 mg, 0.40 mmol)의 용액을 Et₃N(56 μ L, 0.40 mmol) 및 (*R*)-1-메틸피롤리딘-3-아민(40 mg, 0.40 mmol)으로 처리하였다. 5분 동안 교반한 후, HATU(152 mg, 0.400 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하여, MeOH로 행구었다. 생성물을 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일(51.6 mg, 47%)로서 제공하였다. ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.75(s, 2 H), 1.05 - 1.15(m, 2 H), 1.43 - 1.54(m, 1 H), 2.15(dtd, *J* = 13.6, 8.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.22 - 2.29(m, 1 H), 2.30(s, 6 H), 2.35 - 2.46(m, 1 H), 2.59 - 2.69(m, 2 H), 2.88 - 3.00(m, 2 H), 4.24 - 4.33(m, 1 H), 7.01(d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.04(d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.08(s, 1 H), 7.12 - 7.17(m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 273.3.

[0522] 실시예 2: *N*-(1-메틸-4-페닐피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드

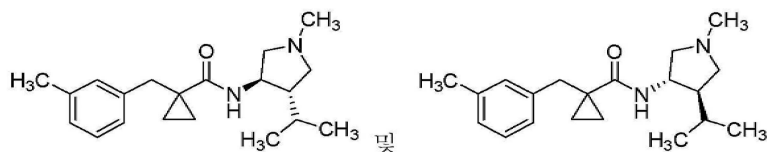


[0523]

[0524] DMF(3 mL) 내 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인카복실산(0.075 g, 0.394 mmol)을 함유하는 바이알에 1-메틸-4-페닐피롤리딘-3-아민(0.069 g, 0.394 mmol), DIPEA(171 μ L, 0.986 mmol) 및 HATU(0.180 g, 0.473 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하여, 메탄올로 행구었다. 생성물을 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm 칼럼)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 얻은 황색 오일(64 mg, 35%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.45 - 0.62(m, 2 H), 0.75 - 0.83(m, 1 H), 1.13(d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 1.30 - 1.44(m, 1 H), 2.22 - 2.33(m, 3 H), 2.55 - 2.94(m, 2 H), 2.95 - 3.08(m, 3 H), 3.08 - 3.23(m, 1 H), 3.48 - 3.82(m, 2 H), 3.84 - 4.38(m, 2 H), 6.80 - 6.91(m, 1 H), 6.93 - 7.06(m, 2 H),

7.06 - 7.21(m, 3 H), 7.24 - 7.36(m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 349.5.

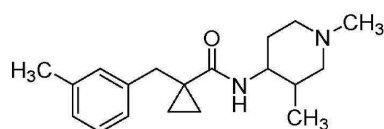
[0525] 실시예 3: *N*-(트랜스-4-아이소프로필-1-메틸피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0526]

[0527] DMF(2 mL)가 장입된 20 mL의 바이알에 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인카복실산(50.0 mg, 0.263 mmol) 및 2-클로로-1-메틸피롤리딘-1-옴 아이오다이드(201 mg, 0.788 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 다음으로, 트랜스-4-아이소프로필-1-메틸피롤리딘-3-아민(37.4 mg, 0.263 mmol) 및 Et_3N (0.183 mL, 1.31 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일(8 mg, 11%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.66 - 0.75(m, 3 H), 0.85(d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.55 - 1.69(m, 1 H), 1.72 - 1.79(m, 6 H), 2.14 - 2.22(m, 1 H), 2.77 - 2.91(m, 1 H), 2.95(br s, 3 H), 3.47 - 3.71(m, 1 H), 3.73 - 3.96(m, 2 H), 4.08(s, 3 H), 7.17(t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.44(t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.55(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.78(m, 1 H), 7.88(br s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 315.4.

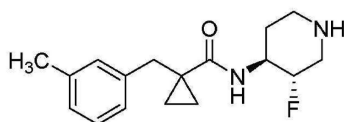
[0528] 실시예 4: *N*-(1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0529]

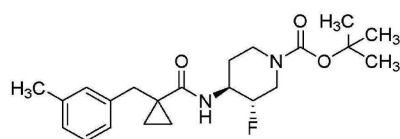
[0530] DMF(8 mL)가 장입된 20 mL의 바이알에 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인카복실산(300 mg, 1.58 mmol) 및 HATU(899 mg, 2.36 mmol)를 첨가한 후, 1,3-다이메틸피페리딘-4-아민(202 mg, 1.58 mmol) 및 Et_3N (0.440 mL, 3.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 황색 고체(267 mg, 41%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.70 - 0.96(m, 5 H), 1.09 - 1.33(m, 2 H), 1.67 - 2.19(m, 3 H), 2.31 - 2.38(m, 3 H), 2.41 - 2.50(m, 1 H), 2.61(td, J = 13.3, 3.4 Hz, 1 H), 2.77 - 2.99(m, 4 H), 3.03 - 3.23(m, 2 H), 3.40 - 3.65(m, 2 H), 4.03 - 4.16(m, 1 H), 7.03 - 7.29(m, 4 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 301.4.

[0531] 실시예 5: *N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0532]

[0533] 단계 A: 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)피페리딘-1-카복실레이트



[0534]

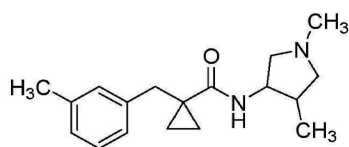
[0535] DMA(3.94 mL) 내 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(150 mg, 0.788 mmol)의 용액에 DIPEA(413 μ L, 2.36 mmol) 및 HATU(450 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 실온에서 교반한 후, 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-4-아

미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(189 mg, 0.867 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 로 희석하고, DCM(2 x)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척한 후, 포화 수성 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물(308 mg)을 제공하였다.

[0536] 단계 B: *N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드

[0537] 미정제 삼차-뷰틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)피페리딘-1-카복실레이트(308 mg, 0.789 mmol)에 TFA(1 mL, 13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH에 녹이고, 친수성 PTFE 0.45 μm Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-70% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 동결건조하여, 표제 화합물을 황갈색 반고체(16.8 mg, 2개의 단계에 걸쳐 7.3%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.20.

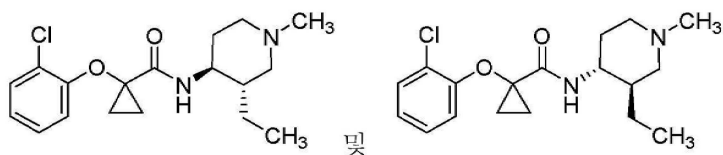
[0538] 실시예 6: *N*-(1,4-다이메틸피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0539]

[0540] DMA(3.94 mL) 내 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(150 mg, 0.788 mmol)의 용액에 DIPEA(413 μL , 2.36 mmol) 및 HATU(450 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 1,4-다이메틸피롤리딘-3-아민(90 mg, 0.788 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 으로 희석하고, DCM(3 x)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH에 녹이고, 친수성 PTFE 0.45 μm Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 30-80% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 황색 오일(46.1 mg, 20%)로서 수득하였다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.55(d, J = 7.1 Hz, 1.8 H), 0.68 - 0.84(m, 2 H), 0.95(d, J = 6.8 Hz, 1.2 H), 1.17 - 1.37(m, 2 H), 1.65 - 1.78(m, 0.8 H), 2.00(dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 0.6 H), 2.07(dd, J = 9.8, 3.7 Hz, 0.6 H), 2.21(s, 3 H), 2.31(d, J = 1.7 Hz, 3 H), 2.39 - 3.01(m, 5 H), 3.82 - 3.91(m, 0.4 H), 4.33 - 4.43(m, 0.6 H), 5.88(br d, J = 8.8 Hz, 0.6 H), 5.99(br d, J = 7.6 Hz, 0.4 H), 6.99 - 7.22(m, 4 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.20.

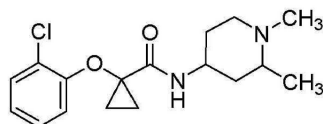
[0541] 실시예 7: 1-(2-클로로페녹시)-*N*-(트랜스-3-에틸-1-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0542]

[0543] 8 mL의 바이알에서 DMF(2 mL) 내 1-(2-클로로페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산(0.06 g, 0.282 mmol), 트랜스-3-에틸-1-메틸피페리딘-4-아민(0.040 g, 0.282 mmol), HATU(0.107 g, 0.282 mmol) 및 DIPEA(0.147 mL, 0.847 mmol)를 조합하여, 황색 용액을 제공하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 필름(58.8 mg, 62%)으로서 제공하였다. ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.74 - 0.80(m, 3 H), 0.93 - 1.04(m, 1 H), 1.12 - 1.26(m, 2 H), 1.34 - 1.42(m, 1 H), 1.45 - 1.57(m, 3 H), 1.58 - 1.65(m, 1 H), 1.74(s, 2 H), 1.99 - 2.10(m, 1 H), 2.27(s, 3 H), 2.79 - 2.96(m, 2 H), 3.48 - 3.59(m, 1 H), 6.96 - 7.09(m, 2 H), 7.21 - 7.29(m, 1 H), 7.36 - 7.43(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.3.

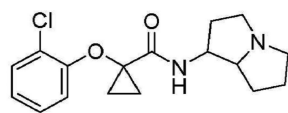
[0544] 실시예 8: 1-(2-클로로페녹시)-*N*-(1,2-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0545]

[0546] 1-(2-클로로페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산(0.020 g, 0.094 mmol), DIPEA(0.066 mL, 0.376 mmol), 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드(0.029 g, 0.113 mmol), 및 NMP(0.5 mL)의 용액을 45 °C에서 60분 동안 교반한 다음, 1,2-다이메틸피페리딘-4-아민(0.012 g, 0.094 mmol)을 첨가하였다. 용액을 45 °C에서 밤새 교반하였다. 샘플을 물 내 10-60% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 100 mm)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 수집하고, 물 내 10-90% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 150 mm)에 의해 재정제하여, 표제 화합물(6.1 mg, 20%)을 제공하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.1.

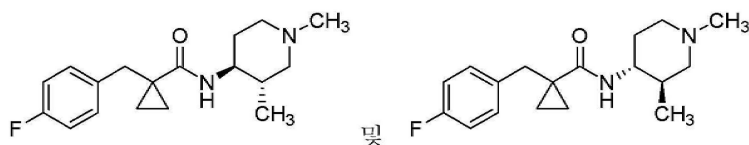
[0547] 실시예 9: 1-(2-클로로페녹시)-*N*-(헥사하이드로-1*H*-피롤리진-1-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0548]

[0549] 교반 막대가 장착되고 DMA(0.5 mL) 내 헥사하이드로-1*H*-피롤리진-1-아민(0.012 g, 0.094 mmol), DIPEA(0.049 mL, 0.282 mmol) 및 1-(2-클로로페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산(20 mg, 0.094 mmol)의 용액이 장입된 4 mL의 바이알에 T3P(0.140 mL, 0.235 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 45 °C에서 교반하였다. 메탄올(0.5 mL)을 첨가하고, 용액을 물 내 10-50% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수 분획물의 동결건조는 표제 화합물의 TFA 염(8.9 mg, 22%)을 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.14 - 1.30(m, 2 H), 1.49 - 1.66(m, 2 H), 1.66 - 1.75(m, 0.4 H), 1.80 - 1.92(m, 1 H), 1.95 - 2.01(m, 1 H), 2.01 - 2.13(m, 2 H), 2.15 - 2.27(m, 2 H), 2.32 - 2.41(m, 0.6 H), 2.98(ddd, J = 11.5, 9.6, 6.1 Hz, 0.4 H), 3.15 - 3.29(m, 1.6 H), 3.45 - 3.55(m, 1 H), 3.65 - 3.76(m, 1 H), 4.01 - 4.08(m, 0.6 H), 4.28 - 4.39(m, 1 H), 4.53 - 4.61(m, 0.4 H), 6.98 - 7.07(m, 2 H), 7.23 - 7.29(m, 1 H), 7.40(ddd, J = 7.9, 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.38(br dd, J = 19.3, 6.0 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 321.1.

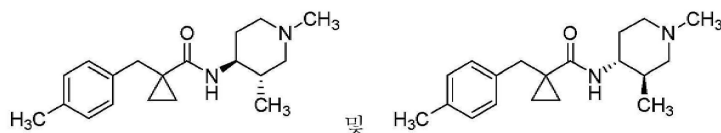
[0550] 실시예 10: *N*-(트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0551]

[0552] THF(1.78 mL) 내 1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(69 mg, 0.355 mmol), 트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-아민(71.9 mg, 0.533 mmol), HATU(207 mg, 0.533 mmol) 및 DIPEA(248 μL, 1.42 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μm Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 150 mm)에 의해 정제하였다. 표제 화합물의 TFA 염을 주황색 고체(118 mg, 79%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.64(d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.76 - 0.89(m, 2 H), 1.19 - 1.28(m, 1 H), 1.32 - 1.41(m, 1 H), 1.71 - 1.86(m, 1 H), 1.89 - 2.01(m, 2 H), 2.32 - 2.43(m, 1 H), 2.63 - 2.73(m, 1 H), 2.76(s, 3 H), 2.84(d, J = 16.3 Hz, 1 H), 3.05(d, J = 16.3 Hz, 1 H), 3.37 - 3.44(m, 1 H), 3.49 - 3.56(m, 1 H), 3.58 - 3.69(m, 1 H), 5.41(br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.96 - 7.05(m, 2 H), 7.26 - 7.30(m, 2 H), 13.00 - 13.24(m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 305.3.

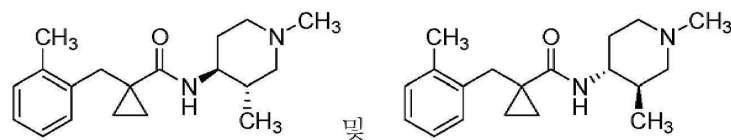
[0553] 실시예 11: *N*-(트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(4-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0554]

[0555] 표제 화합물의 TFA 염을 1-(4-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(57 mg, 0.300 mmol)을 사용하여 실시예 10과 같이 제조하고, 이를 주황색 고체(72 mg, 58%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.62(d, $J=6.53$ Hz, 3 H), 0.77 - 0.83(m, 1 H), 0.84 - 0.91(m, 1 H), 1.25(ddd, $J = 9.7, 6.1, 3.5$ Hz, 1 H), 1.33 - 1.40(m, 1 H), 1.62 - 1.74(m, 1 H), 1.78 - 1.89(m, 1 H), 1.94(dq, $J = 14.1, 3.2$ Hz, 1 H), 2.32(s, 3 H), 2.33 - 2.40(m, 1 H), 2.64 - 2.72(m, 1 H), 2.75(s, 3 H), 2.82(d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 3.02(d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 3.37 - 3.44(m, 1 H), 3.48 - 3.55(m, 1 H), 3.55 - 3.67(m, 1 H), 5.46(br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.16(m, 2 H), 7.18 - 7.24(m, 2 H) 12.73 - 12.87(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.4.

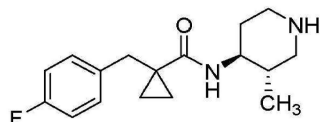
[0556] 실시예 12: *N*-(트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0557]

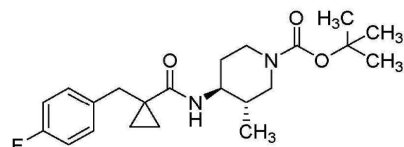
[0558] 표제 화합물의 TFA 염을 1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(55 mg, 0.289 mmol)을 사용하여 실시예 10과 같이 제조하고, 이를 주황색 고체(82 mg, 68%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.71(d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.73 - 0.81(m, 2 H), 1.27 - 1.31(m, 1 H), 1.37 - 1.43(m, 1 H), 1.66 - 1.79(m, 1 H), 1.83 - 1.94(m, 1 H), 1.98(dq, $J = 14.1, 3.2$ Hz, 1 H), 2.32(s, 3 H), 2.33 - 2.43(m, 1 H), 2.64 - 2.72(m, 1 H), 2.76(s, 3 H), 2.81(d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 3.07(d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.45(m, 1 H), 3.49 - 3.57(m, 1 H), 3.63 - 3.73(m, 1 H), 5.42(br d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.17(m, 2 H), 7.17 - 7.21(m, 1 H), 7.30 - 7.35(m, 1 H), 12.81 - 12.98(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.4.

[0559] 실시예 13: 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0560]

[0561] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



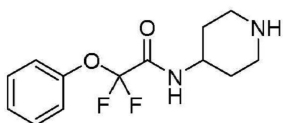
[0562]

[0563] THF(2.60 mL) 내 1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(101 mg, 0.520 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(145 mg, 0.676 mmol), HATU(262 mg, 0.676 mmol) 및 Et_3N (290 μL , 2.08 mmol)의 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, Millipore 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물을 백색 고체(170 mg, 84%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$ 335.1.

[0564] 단계 B: 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드

[0565] MeOH(871 μ L) 및 DCM(871 μ L) 내 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(170 mg, 0.435 mmol)의 용액을 HCl(653 μ L, 2.61 mmol, 다이옥세인 내 4M)로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 다음, MeOH로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물의 TFA 염을 백색 고체(140 mg, 80%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.66(d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.76 - 0.91(m, 2 H), 1.24 - 1.30(m, 1 H), 1.34 - 1.42(m, 1 H), 1.46 - 1.58(m, 1 H), 1.61 - 1.74(m, 1 H), 1.89 - 1.99(m, 1 H), 2.45 - 2.59(m, 1 H), 2.77 - 2.96(m, 3 H), 2.99 - 3.08(m, 1 H), 3.21 - 3.28(m, 1 H), 3.33(br d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.59 - 3.72(m, 1 H), 5.36(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.98 - 7.05(m, 2 H), 7.27 - 7.33(m, 2 H), 9.04 - 9.21(m, 1 H), 9.47 - 9.59(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.3.

[0566] 실시예 14: 2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0567]

[0568] 단계 A: 삼차-부틸 4-(2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트



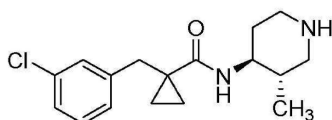
[0569]

[0570] 표제 화합물을 DMA(5.32 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(200 mg, 1.06 mmol), 삼차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(319 mg, 1.59 mmol), HATU(606 mg, 1.59 mmol) 및 Et_3N (596 μ L, 4.25 mmol)을 사용하여 실시예 13의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(176 mg, 45%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$ 315.3.

[0571] 단계 B: 2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(피페리딘-4-일)아세트아마이드

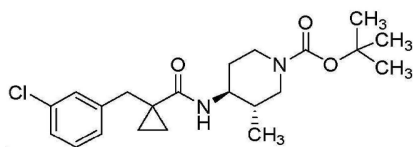
[0572] DCM(1.2 mL) 내 삼차-부틸 4-(2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트(176 mg, 0.475 mmol)의 용액을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 1.19 mL, 4.75 mmol) 적가를 이용하여 시린지를 통해 실온에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 다음, MeOH(1.5 mL)로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물의 TFA 염을 백색 고체(119 mg, 65%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.59 - 1.79(m, 2 H), 1.87(br dd, J = 13.4, 2.6 Hz, 2 H), 2.99(br t, J = 11.9 Hz, 2 H), 3.29(br d, J = 12.8 Hz, 3 H), 3.92(dtd, J = 11.2, 7.3, 4.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28(m, 2 H), 7.29 - 7.38(m, 1 H), 7.42 - 7.51(m, 2 H), 9.19(br d, J = 7.8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.3.

[0573] 실시예 15: 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사미드



[0574]

[0575] 단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(1-(3-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복사미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[0576]

[0577]

THF(1.33 mL, 0.20 M) 내 1-(3-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(56 mg, 0.266 mmol, 1 eq), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(68.4 mg, 0.319 mmol, 1.2-1.5 eq), HATU(121 mg, 0.319 mmol, 1.2-1.5 eq) 및 Et₃N(148 μ L, 1.06 mmol, 4-6 eq)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 MeOH(1 mL)로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물을 백색 고체(92 mg, 85%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407.4.

[0578]

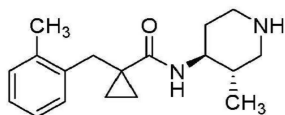
단계 B: 1-(3-클로로벤질)-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드

[0579]

MeOH(452 μ L) 및 DCM(452 μ L) 내 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(1-(3-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(92 mg, 0.226 mmol, 1 eq)의 용액을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 339 μ L, 1.36 mmol, 6-10 eq)로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반한 다음, MeOH(1 mL)로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물의 TFA 염을 백색 고체(84 mg, 88%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.68(d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.79 - 0.90(m, 2 H), 1.22 - 1.31(m, 1 H), 1.34 - 1.42(m, 1 H), 1.47 - 1.60(m, 1 H), 1.63 - 1.76(m, 1 H), 1.92 - 2.01(m, 1 H), 2.47 - 2.59(m, 1 H), 2.85(br d, *J* = 16.3 Hz, 2 H), 3.04(d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 3.21 - 3.30(m, 1 H), 3.34(br d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.62 - 3.74(m, 1 H), 5.35(d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 - 7.26(m, 3 H), 7.32 - 7.35(m, 1 H), 9.05 - 9.22(m, 1 H), 9.42 - 9.55(m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 307.3.

[0580]

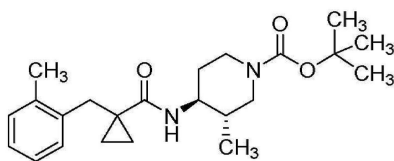
실시예 16: 1-(2-메틸벤질)-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0581]

[0582]

단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-3-메틸-4-(1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)피페리딘-1-카복실레이트



[0583]

[0584]

표제 화합물을 THF(2.31 mL) 내 1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(88 mg, 0.346 mmol), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(129 mg, 0.601 mmol), HATU(233 mg, 0.601 mmol) 및 Et₃N(258 μ L, 1.85 mmol)을 사용하여 실시예 15에서의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(143 mg, 80%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z [M-t-Bu]⁺ 331.2.

[0585]

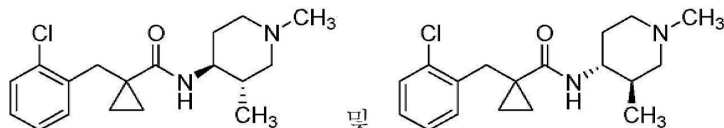
단계 B: 1-(2-메틸벤질)-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드

[0586]

표제 화합물의 TFA 염을 삼차-부틸 (3S,4S)-3-메틸-4-(1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)피페리딘-1-카복실레이트(143 mg, 0.370 mmol)를 사용하여 실시예 15에서의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(127 mg, 86%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.72(d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.74 - 0.83(m, 2 H), 1.29 - 1.36(m, 1 H), 1.39-1.46(m, 1 H), 1.46 - 1.55(m, 1 H), 1.59 - 1.72(m, 1 H), 1.99(br dd, *J* =

14.0, 2.0 Hz, 1 H), 2.31(s, 3 H), 2.47 - 2.59(m, 1 H), 2.77 - 2.93(m, 2 H), 3.05(d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 3.21 - 3.28(m, 1 H), 3.33(br d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 3.62 - 3.76(m, 1 H), 4.25 - 4.45(m, 1 H), 5.41(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.16(m, 2 H), 7.17 - 7.21(m, 1 H), 7.33 - 7.39(m, 1 H), 8.93 - 9.09(m, 1 H), 9.24 - 9.36(m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 287.4.

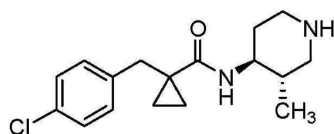
[0587] 실시예 17: 1-(2-클로로벤질)-*N*-(트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드



[0588]

[0589] 표제 화합물의 TFA 염을 THF(1.19 mL) 내 1-(2-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(50.0 mg, 0.237 mmol), 트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-아민(39.6 mg, 0.309 mmol), HATU(120 mg, 0.309 mmol) 및 Et₃N(132 μ L, 0.949 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(85 mg, 82%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.72(d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.79 - 0.87(m, 2 H), 1.24 - 1.30(m, 1 H), 1.37 - 1.42(m, 1 H), 1.70 - 1.84(m, 1 H), 1.92 - 2.00(m, 2 H), 2.32 - 2.42(m, 1 H), 2.64 - 2.73(m, 1 H), 2.76(s, 3 H), 2.97(d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 3.22(d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 3.40 - 3.47(m, 1 H), 3.54(dt, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1 H), 3.62 - 3.73(m, 1 H), 5.53(br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.24(m, 2 H), 7.38 - 7.46(m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 321.1.

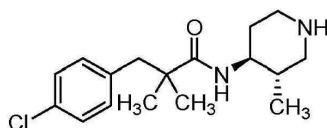
[0590] 실시예 18: 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드



[0591]

[0592] 표제 화합물의 TFA 염을 1-(4-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(77 mg, 0.366 mmol)을 사용하여 실시예 15와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(97 mg, 2개의 단계에 걸쳐 63%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.66(d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.77 - 0.89(m, 2 H), 1.22 - 1.30(m, 1 H), 1.37(ddd, $J = 9.8, 5.8, 3.5$ Hz, 1 H), 1.48 - 1.61(m, 1 H), 1.63 - 1.77(m, 1 H), 1.91 - 1.99(m, 1 H), 2.52(q, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 2.79 - 2.92(m, 2 H), 3.00 - 3.06(m, 1 H), 3.22 - 3.30(m, 1 H), 3.30 - 3.44(m, 2 H), 3.61 - 3.72(m, 1 H), 5.37(br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 4 H), 9.03 - 9.17(m, 1 H), 9.43 - 9.56(m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 307.3.

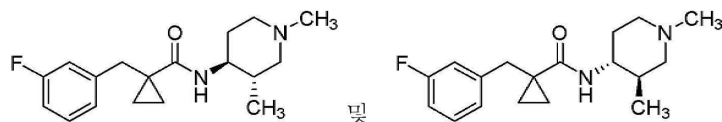
[0593] 실시예 19: 3-(4-클로로페닐)-2,2-다이메틸-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드



[0594]

[0595] 표제 화합물의 TFA 염을 3-(4-클로로페닐)-2,2-다이메틸프로판산(65 mg, 0.306 mmol)을 사용하여 실시예 15와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(92 mg, 2개의 단계에 걸쳐 71%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.84(d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.20(d, $J = 7.5$ Hz, 6 H), 1.56 - 1.69(m, 1 H), 1.80 - 1.95(m, 1 H), 2.00(br d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 2.54 - 2.68(m, 1 H), 2.82(s, 2 H), 2.87 - 3.01(m, 1 H), 3.32 - 3.38(m, 1 H), 3.42(br d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 3.69 - 3.83(m, 1 H), 4.15 - 4.29(m, 1 H), 5.43(br d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.09(m, 2 H), 7.20 - 7.24(m, 2 H), 9.07 - 9.24(m, 1 H), 9.27 - 9.41(m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 309.3.

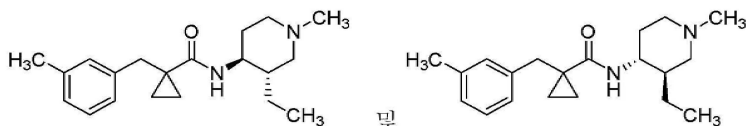
[0596] 실시예 20: *N*-(트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(3-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0597]

[0598] 표제 화합물의 TFA 염을 THF(1.60 mL) 내 1-(3-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(62 mg, 0.319 mmol), 트랜스-1,3-다이메틸피페리딘-4-아민(51.7 mg, 0.383 mmol), HATU(150 mg, 0.383 mmol) 및 Et₃N(178 μ L, 1.28 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(26 mg, 19%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.66(d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.79 - 0.90(m, 2 H), 1.21 - 1.28(m, 1 H), 1.35 - 1.41(m, 1 H), 1.69 - 1.82(m, 1 H), 1.87 - 1.99(m, 2 H), 2.33 - 2.44(m, 1 H), 2.64 - 2.74(m, 1 H), 2.77(s, 3 H), 2.86(d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 3.07(d, *J* = 16.3 Hz, 1 H), 3.38 - 3.46(m, 1 H), 3.49 - 3.56(m, 1 H), 3.59 - 3.71(m, 1 H), 5.43(br d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.94(ddd, *J* = 9.2, 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.03 - 7.10(m, 2 H), 7.24 - 7.33(m, 1 H), 12.59 - 12.75(m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 305.4.

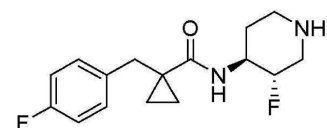
[0599] 실시예 21: *N*-(트랜스-3-에틸-1-메틸피페리딘-4-일)-1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0600]

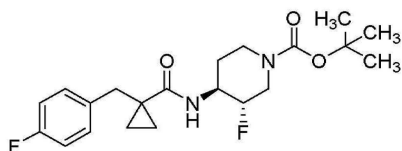
[0601] 표제 화합물의 TFA 염을 THF(526 μ L) 내 1-(3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(20 mg, 0.105 mmol), 트랜스-3-에틸-1-메틸피페리딘-4-아민(20.5 mg, 0.137 mmol), HATU(53.6 mg, 0.137 mmol) 및 Et₃N(58.6 μ L, 0.421 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(44 mg, 98%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.64 - 0.72(m, 3 H), 0.75 - 0.85(m, 2 H), 0.86 - 0.93(m, 1 H), 1.04 - 1.16(m, 1 H), 1.24(ddd, *J* = 9.9, 6.4, 3.8 Hz, 1 H), 1.38 - 1.46(m, 1 H), 1.59 - 1.75(m, 2 H), 1.92 - 2.00(m, 1 H), 2.29 - 2.40(m, 4 H), 2.61 - 2.73(m, 1 H), 2.74 - 2.82(m, 4 H), 3.06(d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 3.46 - 3.55(m, 2 H), 3.62 - 3.73(m, 1 H), 5.45(br d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.15(m, 2 H), 7.06(d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23(m, 1 H), 12.55 - 12.68(m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 315.4.

[0602] 실시예 22: 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0603]

[0604] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)피페리딘-1-카복실레이트



[0605]

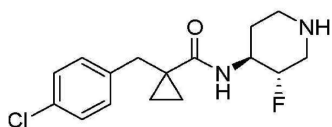
[0606] THF(2.575 mL) 내 1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.515 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(135 mg, 0.618 mmol), HATU(242 mg, 0.618 mmol) 및 Et₃N(287 μ L, 2.06 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 미정제 재료를 실리카와 혼합하고, 헵테인 내 50% EtOAc를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피((ISCO, 4 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 오일(0.203 g, 정량적)로서 제공하였다. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺

395.4.

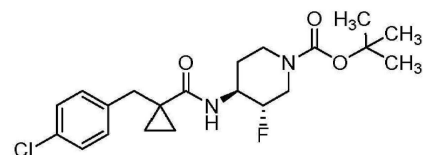
[0607] 단계 B: 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드

[0608] 표제 화합물의 TFA 염을 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)피페리딘-1-카복실레이트(0.203 g, 0.515 mmol)를 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(145 mg, 69%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.83 - 0.87(m, 2 H), 1.32 - 1.36(m, 2 H), 1.47 - 1.59(m, 1 H), 2.14 - 2.23(m, 1 H), 2.90 - 3.09(m, 6 H), 3.29(ddd, J = 16.1, 13.0, 3.5 Hz, 1 H), 4.11 - 4.23(m, 1 H), 4.46 - 4.65(m, 1 H), 5.61(br d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.00 - 7.07(m, 2 H), 7.28 - 7.34(m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.3.

[0609] 실시예 23: 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드



[0611] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(1-(4-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트

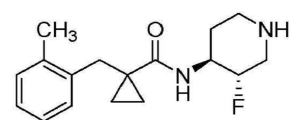


[0613] 표제 화합물을 THF(2.37 mL) 내 1-(4-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.475 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(124 mg, 0.570 mmol), HATU(223 mg, 0.570 mmol) 및 Et_3N (265 μL , 1.90 mmol)을 사용하여 실시예 22의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 담황색 반고체(170 mg, 87%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.4.

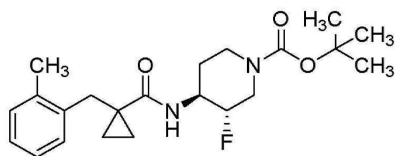
[0614] 단계 B: 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드

[0615] 표제 화합물의 TFA 염을 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(1-(4-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(170 mg, 0.414 mmol)를 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 옅은 백색 고체(98 mg, 56%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.82 - 0.87(m, 2 H), 1.31 - 1.35(m, 2 H), 1.50 - 1.61(m, 1 H), 2.14 - 2.23(m, 1 H), 2.92 - 3.05(m, 4 H), 3.05 - 3.13(m, 1 H), 3.24 - 3.41(m, 1 H), 4.11 - 4.24(m, 1 H), 4.46 - 4.68(m, 1 H), 5.65(br d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.24 - 7.32(m, 4 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.3.

[0616] 실시예 24: *N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아마이드



[0618] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)피페리딘-1-카복실레이트



[0619]

[0620]

표제 화합물을 THF(2.63 mL) 내 1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.526 mmol), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(138 mg, 0.631 mmol), HATU(245 mg, 0.631 mmol) 및 Et₃N(293 μ L, 2.10 mmol)을 사용하여 실시예 22의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 옅은 황색 고체(191 mg, 93 %)로서 수득하였다. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 391.4.

[0621]

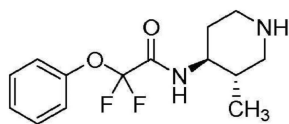
단계 B: *N*-((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드

[0622]

표제 화합물의 TFA 염을 삼차-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-(1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)피페리딘-1-카복실레이트(191 mg, 0.489 mmol)를 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(145 mg, 73%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.79 - 0.85(m, 2 H), 1.37 - 1.42(m, 2 H), 1.46 - 1.56(m, 1 H), 2.15 - 2.25(m, 2 H), 2.30 - 2.33(m, 3 H), 2.79 - 2.89(m, 1 H), 2.90 - 3.00(m, 3 H), 3.00 - 3.18(m, 2 H), 4.11 - 4.24(m, 1 H), 4.44 - 4.67(m, 1 H), 5.56(d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.16 - 7.24(m, 3 H), 7.35 - 7.40(m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 291.4.

[0623]

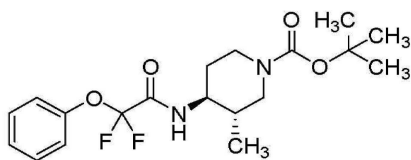
실시예 25: 2,2-다이플루오로-*N*-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드



[0624]

[0625]

단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[0626]

[0627]

표제 화합물을 DMA(1.25 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(47 mg, 0.250 mmol), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(64.2 mg, 0.300 mmol), HATU(116 mg, 0.300 mmol) 및 Et₃N(139 μ L, 0.999 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(41 mg, 43%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z [M-*t*-Bu]⁺ 329.3.

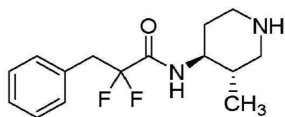
[0628]

단계 B: 2,2-다이플루오로-*N*-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드

[0629]

표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 160 μ L, 0.640 mmol), DCM(213 μ L) 및 MeOH(0.5 mL) 내 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(41 mg, 0.107 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(35 mg, 82%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 - 1.05(m, 3 H), 1.85 - 2.02(m, 1 H), 2.02 - 2.16(m, 3 H), 2.64 - 2.76(m, 1 H), 2.94 - 3.09(m, 1 H), 3.40 - 3.50(m, 1 H), 3.52 - 3.61(m, 1 H), 3.82 - 3.91(m, 1 H), 6.43 - 6.50(m, 1 H), 7.24(br d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.28 - 7.32(m, 1 H), 7.36 - 7.43(m, 2 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 285.3.

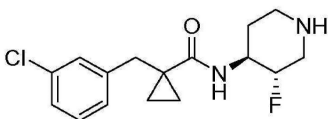
[0630] 실시예 26: 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-3-페닐프로판아마이드



[0631]

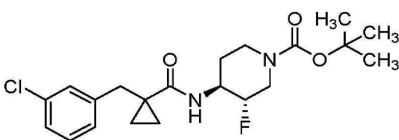
[0632] 표제 화합물의 TFA 염을 2,2-다이플루오로-3-페닐프로판산(50 mg, 0.269 mmol)을 사용하여 실시예 15와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(15 mg, 52%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.70(d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.52 – 1.69(m, 1 H), 1.85 – 1.92(m, 1 H), 2.48 – 2.62(m, 1 H), 2.82 – 3.10(m, 3 H), 3.25 – 3.49(m, 4 H), 3.58 – 3.70(m, 1 H), 6.00(br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.24 – 7.33(m, 5 H), 9.14 – 9.52(m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.4.

[0633] 실시예 27: 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0634]

[0635] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(1-(3-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트



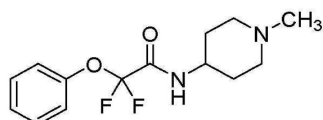
[0636]

[0637] 표제 화합물을 DMA(1.73 mL) 내 1-(3-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(73 mg, 0.347 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(91 mg, 0.416 mmol), HATU(158 mg, 0.416 mmol) 및 Et_3N (193 μL , 1.386 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(74 mg, 52%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.5.

[0638] 단계 B: 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사아마이드

[0639] 표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 270 μL , 1.08 mmol) 및 DCM(0.6 mL) 내 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(1-(3-클로로벤질)사이클로프로페인-1-카복사아미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(74 mg, 0.180 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(67 mg, 88%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85 – 0.92(m, 2 H), 1.31 – 1.38(m, 2 H), 1.57 – 1.69(m, 1 H), 2.12 – 2.23(m, 2 H), 3.00(d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.02 – 3.16(m, 3 H), 3.33(br t, J = 14.9 Hz, 1 H), 4.20(br d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.53 – 4.77(m, 1 H), 5.94(br d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.19 – 7.23(m, 1 H), 7.24 – 7.31(m, 2 H), 7.33(s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.3.

[0640] 실시예 28: 2,2-다이플루오로-*N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드

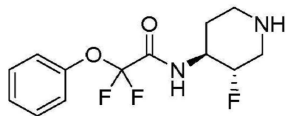


[0641]

[0642] 표제 화합물의 TFA 염을 DMA(1.62 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(61 mg, 0.324 mmol), 1-메틸피페리딘-4-아민(55.5 mg, 0.486 mmol), HATU(189 mg, 0.486 mmol) 및 DIPEA(231 μL , 1.297 mmol)를 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 무색 오일(8 mg, 6%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.17(m, 4 H), 2.80(m, 5 H), 3.63(br d, J = 12.0 Hz, 2 H), 4.10(br d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.03(br d, J =

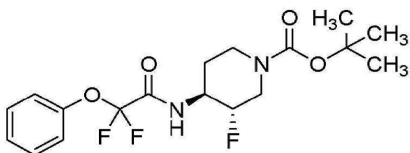
6.8 Hz, 1 H), 7.22(d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.25 - 7.30(m, 1 H), 7.35 - 7.42(m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 285.3.

[0643] 실시예 29: 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드



[0644]

[0645] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트



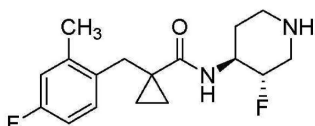
[0646]

[0647] 표제 화합물을 DMA(3.54 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(133 mg, 0.707 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(185 mg, 0.848 mmol), HATU(329 mg, 0.848 mmol) 및 DIPEA(494 μ L, 2.83 mmol)를 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 무색 오일(275 mg)로서 수득하였다.

[0648] 단계 B: 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드

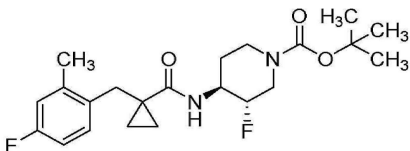
[0649] 표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 1.77 mL, 7.07 mmol) 및 DCM(2.83 mL) 내 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-(2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아미도)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(275 mg, 0.707 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(116 mg, 2개의 단계에 걸쳐 41%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.69 - 1.82(m, 1 H), 1.93 - 2.06(m, 1 H), 3.02 - 3.11(m, 1 H), 3.12 - 3.22(m, 2 H), 3.60(ddd, $J = 12.1, 7.6, 4.4$ Hz, 1 H), 4.13 - 4.32(m, 1 H), 4.66 - 4.91(m, 1 H), 7.27(d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.36(m, 1 H), 7.43 - 7.50(m, 2 H), 9.39(br d, $J = 8.5$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 289.3.

[0650] 실시예 30: 1-(4-플루오로-2-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0651]

[0652] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(4-플루오로-2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복스아미도)피페리딘-1-카복실레이트



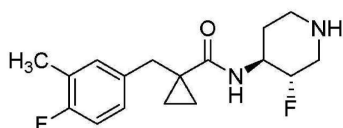
[0653]

[0654] DMA(2.47 mL) 내 1-(4-플루오로-2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(103 mg, 0.495 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(130 mg, 0.594 mmol), HATU(230 mg, 0.594 mmol) 및 Et₃N(276 μ L, 1.98 mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 헵테인 내 20-100% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 40 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 증발시켜, 표제 화합물(202 mg)을 제공하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 409.5.

[0655] 단계 B: 1-(4-플루오로-2-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드

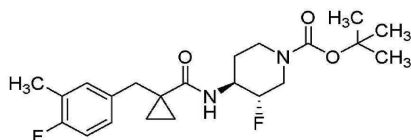
[0656] 표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 1.24 mL, 4.95 mmol), DCM(1.24 mL) 및 MeOH(1.24 mL) 내 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(4-플루오로-2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드)피페리딘-1-카복실레이트(202 mg, 0.495 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(106 mg, 2개의 단계에 걸쳐 51%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.75 - 0.80(m, 2 H), 1.33 - 1.39(m, 2 H), 1.55 - 1.68(m, 1 H), 2.14 - 2.25(m, 1 H), 2.30(s, 3 H), 2.93(s, 2 H), 2.96 - 3.14(m, 3 H), 3.27 - 3.40(m, 1 H), 4.16 - 4.28(m, 1 H), 4.51 - 4.71(m, 1 H), 5.73(br d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.85(td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.91(dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.4.

[0657] 실시예 31: 1-(4-플루오로-3-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0658]

[0659] 단계 A: 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(4-플루오로-3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드)피페리딘-1-카복실레이트



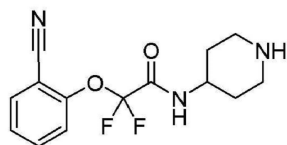
[0660]

[0661] 표제 화합물을 DMA(3.72 mL) 내 1-(4-플루오로-3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(155 mg, 0.744 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(205 mg, 0.893 mmol), HATU(375 mg, 0.968 mmol) 및 Et_3N (415 μL , 2.98 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(258 mg, 83%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.5.

[0662] 단계 B: 1-(4-플루오로-3-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드

[0663] 표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 1.58 mL, 6.32 mmol) 및 DCM(1.58 mL) 내 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-3-플루오로-4-(1-(4-플루오로-3-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드)피페리딘-1-카복실레이트(258 mg, 0.632 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(207 mg, 78%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.75 - 0.91(m, 2 H), 1.25 - 1.39(m, 2 H), 1.46 - 1.63(m, 1 H), 2.13 - 2.21(m, 1 H), 2.25(d, J = 1.8 Hz, 3 H), 2.92(s, 2 H), 2.94 - 3.10(m, 3 H), 3.24 - 3.40(m, 1 H), 4.17(td, J = 7.7, 4.6 Hz, 1 H), 4.44 - 4.70(m, 1 H), 5.74(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.90 - 7.01(m, 1 H), 7.06 - 7.18(m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.3.

[0664] 실시예 32: 2-(2-사이아노페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0665]

[0666] 단계 A: 삼차-부틸 4-(2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트



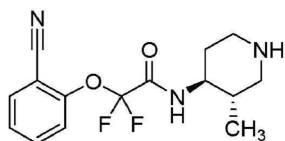
[0667]

[0668] 표제 화합물을 DMA(1.17 mL) 내 2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(50 mg, 0.235 mmol), 삼차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(48.4 mg, 0.235 mmol), HATU(91 mg, 0.235 mmol) 및 Et₃N(131 μ L, 0.938 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 418.4.

[0669] 단계 B: 2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로-N-(피페리딘-4-일)아세트아마이드

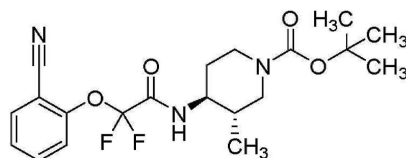
[0670] 표제 화합물의 TFA 염을 삼차-부틸 4-(2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 무색 오일(13 mg, 2개의 단계에 걸쳐 14%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.81(m, 2 H), 1.90(br dd, J = 13.0, 2.3 Hz, 2 H), 2.93 - 3.11(m, 2 H), 3.30(br d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.95(tdt, J = 11.1, 7.40, 4.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.57(m, 2 H), 7.76 - 7.86(m, 1 H), 7.98(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 9.35(br d, J = 7.5 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 296.3.

[0671] 실시예 33(NB011692-080-002): 2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0672]

[0673] 단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



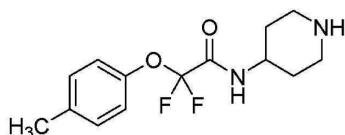
[0674]

[0675] 표제 화합물을 DMA(2.32 mL) 내 2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(99 mg, 0.464 mmol), 삼차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(119 mg, 0.557 mmol), HATU(216 mg, 0.557 mmol) 및 Et₃N(259 μ L, 1.89 mmol)을 사용하여 실시예 15의 단계 A와 같이 제조하고, 이를 무색 오일(23 mg, 12%)로서 수득하였다. ESI-MS [M+Na]⁺ 432.5.

[0676] 단계 B: 2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드

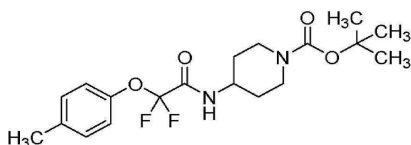
[0677] 표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 140 μ L, 0.562 mmol) 및 DCM(140 μ L) 내 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(2-(2-시아노페녹시)-2,2-다이플루오로아세트아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(23 mg, 0.056 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 무색 오일(18 mg, 76%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10(br d, J = 5.5 Hz, 3 H), 1.93 - 2.05(m, 1 H), 2.21 - 2.29(m, 1 H), 2.64 - 2.78(m, 3 H), 2.98 - 3.11(m, 1 H), 3.40 - 3.49(m, 1 H), 3.50 - 3.61(m, 1 H), 3.80 - 3.94(m, 1 H), 6.94(br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45(m, 1 H), 7.50(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.76(m, 2 H); ESI-MS [M+H]⁺ 310.3.

[0678] 실시예 34: 2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아마이드



[0679]

[0680] 단계 A: 삼차-부틸 4-(2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트



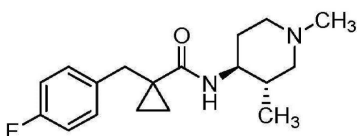
[0681]

[0682] THF(6.46 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트산(261 mg, 1.29 mmol), 삼차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(404 mg, 1.94 mmol), HATU(751 mg, 1.94 mmol) 및 Et₃N(720 μ L, 5.16 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 헵테인 내 0-100% EtOAc의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 4 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻은 황색 오일(74 mg, 15%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 407.5.

[0683] 단계 B: 2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아마이드

[0684] 표제 화합물의 TFA 염을 다이옥세인(4 M, 481 μ L, 1.92 mmol) 및 MeOH(642 μ L) 내 삼차-부틸 4-(2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트(74 mg, 0.192 mmol) 및 HCl을 사용하여 실시예 15의 단계 B와 같이 제조하고, 이를 백색 고체(46 mg, 60%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.63 - 1.77(m, 2 H), 1.87(br dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 2 H), 2.28 - 2.34(m, 3 H), 2.93 - 3.06(m, 2 H), 3.29(br d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.87 - 3.98(m, 1 H), 7.13(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.24(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.21 - 8.36(m, 1 H), 8.49 - 8.62(m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 285.3.

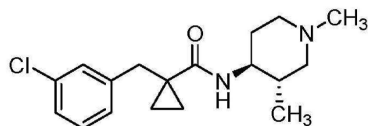
[0685] 실시예 35: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



[0686]

[0687] MeOH(2.01 mL) 내 1-(4-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드 TFA 염(122 mg, 0.302 mmol)의 용액을 Et₃N(105 μ L, 0.754 mmol) 및 수성 폼알데하이드(37 wt%, 67.4 μ L, 0.905 mmol)로 실온에서 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 다음으로, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(198 mg, 0.905 mmol)를 한 번에 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 MeOH(1 mL)로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물의 TFA 염을 백색 고체(112 mg, 89%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.64(d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.74 - 0.90(m, 2 H), 1.19 - 1.28(m, 1 H), 1.32 - 1.40(m, 1 H), 1.71 - 1.85(m, 1 H), 1.89 - 2.01(m, 2 H), 2.31 - 2.43(m, 1 H), 2.63 - 2.73(m, 1 H), 2.75(s, 3 H), 2.84(d, J = 16.3 Hz, 1 H), 3.05(d, J = 16.3 Hz, 1 H), 3.36 - 3.46(m, 1 H), 3.48 - 3.56(m, 1 H), 3.58 - 3.70(m, 1 H), 5.41(br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.97 - 7.04(m, 2 H), 7.25 - 7.31(m, 2 H), 13.14 - 13.26(m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 305.5.

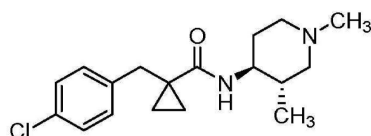
[0688] 실시예 36: 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0689]

[0690] MeOH(1141 μ L) 내 1-(3-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드 TFA 염(72 mg, 0.302 mmol)의 용액을 Et₃N(60 μ L, 0.428 mmol) 및 수성 폼알데하이드(37 wt%, 38.2 μ L, 0.513 mmol)로 실온에서 처리하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 다음으로, 소듐 트라이아세톡시시보로하이드라이드(112 mg, 0.513 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 MeOH(1 mL)로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물의 TFA 염을 무색 오일(60 mg, 81%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.68(d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.78 - 0.90(m, 2 H), 1.20 - 1.28(m, 1 H), 1.33 - 1.40(m, 1 H), 1.71 - 1.85(m, 1 H), 1.89 - 2.01(m, 2 H), 2.33 - 2.45(m, 1 H), 2.64 - 2.73(m, 1 H), 2.77(s, 3 H), 2.85(d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 3.06(d, *J* = 16.3 Hz, 1 H), 3.38 - 3.46(m, 1 H), 3.50 - 3.57(m, 1 H), 3.60 - 3.72(m, 1 H), 5.43 - 5.52(m, 1 H), 7.15 - 7.19(m, 1 H), 7.20 - 7.25(m, 2 H), 7.32(t, *J* = 1.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 321.4.

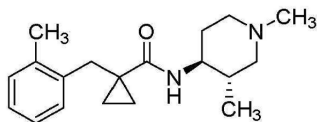
[0691] 실시예 37: 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0692]

[0693] 표제 화합물의 TFA 염을 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드 TFA 염(81 mg, 1.92 mmol)을 사용하여 실시예 36과 같이 제조하고, 이를 백색 고체(71 mg, 85%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65(d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.76 - 0.88(m, 2 H), 1.18 - 1.26(m, 1 H), 1.32 - 1.39(m, 1 H), 1.75 - 1.88(m, 1 H), 1.90 - 2.03(m, 2 H), 2.33 - 2.44(m, 1 H), 2.64 - 2.75(m, 1 H), 2.77(s, 3 H), 2.84(d, *J* = 16.3 Hz, 1 H), 3.05(d, *J* = 16.3 Hz, 1 H), 3.39 - 3.46(m, 1 H), 3.49 - 3.58(m, 1 H), 3.61 - 3.71(m, 1 H), 5.48(br d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 - 7.30(m, 4 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 321.4.

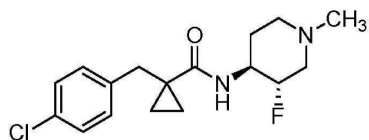
[0694] 실시예 38: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-1-(2-메틸벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0695]

[0696] 표제 화합물의 TFA 염을 1-(2-메틸벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드 TFA 염(107 mg, 0.267 mmol)을 사용하여 실시예 36과 같이 제조하고, 이를 백색 고체(81 mg, 73%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.71(d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.74 - 0.78(m, 2 H), 1.25 - 1.31(m, 1 H), 1.37 - 1.42(m, 1 H), 1.65 - 1.78(m, 1 H), 1.83 - 1.94(m, 1 H), 1.94 - 2.01(m, 1 H), 2.31(s, 3 H), 2.34 - 2.45(m, 1 H), 2.65 - 2.73(m, 1 H), 2.76(s, 3 H), 2.82(d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 3.07(d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 3.37 - 3.45(m, 1 H), 3.53(dt, *J* = 12.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.62 - 3.73(m, 1 H), 5.49(br d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.16(m, 2 H), 7.16 - 7.20(m, 1 H), 7.29 - 7.35(m, 1 H), 12.71(br d, *J* = 1.0 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 301.4.

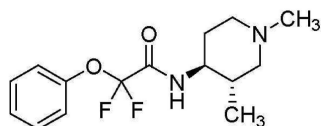
[0697] 실시예 39: 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0698]

[0699] 표제 화합물의 TFA 염을 DCM(251 μ L) 내 1-(4-클로로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드 TFA 염(16 mg, 0.038 mmol), Et₃N(16 μ L, 0.11 mmol), 수성 폼알데하이드(37 wt%, 8.4 μ L, 0.11 mmol) 및 소듐 트리아세톡시시보로하이드라이드(24.7 mg, 0.113 mmol)를 사용하여 실시예 36과 같이 제조하고, 이를 무색 오일(14 mg, 85%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.75 - 0.87(m, 2 H), 1.24 - 1.35(m, 2 H), 1.73 - 1.86(m, 1 H), 2.06 - 2.21(m, 1 H), 2.74 - 2.92(m, 5 H), 2.93 - 3.05(m, 2 H), 3.43 - 3.56(m, 1 H), 3.67 - 3.82(m, 1 H), 4.10 - 4.27(m, 1 H), 4.63 - 4.88(m, 1 H), 5.88 - 6.02(m, 1 H), 7.19 - 7.34(m, 4 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 325.3.

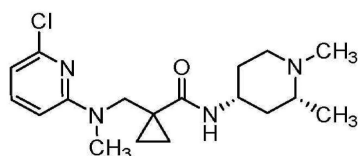
[0700] 실시예 40: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-다이메틸피페리딘-4-일)-2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트아마이드



[0701]

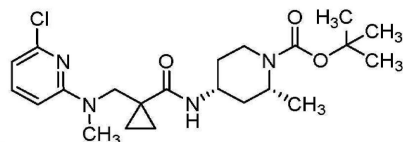
[0702] 표제 화합물의 TFA 염을 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드 TFA 염을 사용하여 실시예 36과 같이 제조하고, 이를 백색 고체(113 mg, 62%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99(d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.13 - 2.19(m, 3 H), 2.29 - 2.43(m, 1 H), 2.52(br t, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.82(s, 3 H), 3.53(br d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.62(br d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.77 - 3.91(m, 1 H), 6.97(br d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26(m, 2 H), 7.27 - 7.31(m, 1 H), 7.35 - 7.42(m, 2 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 299.3.

[0703] 실시예 41: 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0704]

[0705] 단계 A: 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-(1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복사아미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트

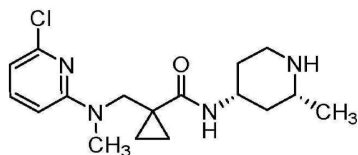


[0706]

[0707] 40 mL의 바이알에 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복실산(0.118 g, 0.490 mmol), 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.105 g, 0.490 mmol), HATU(0.186 g, 0.490 mmol), DIPEA(0.256 mL, 1.47 mmol) 및 DMF(3 mL)를 첨가하여, 황색 용액을 제공하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물(0.214 g)을 제공하였다. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 437.4.

[0708] 단계 B: 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)-*N*-((2*R*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카

복스아마이드



[0709]

[0710]

125 mL의 배 모양의 플라스크에 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-(1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)사이클로프로페인-1-카복스아마이드)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.214 g, 0.49 mmol), 다이옥세인 내 HCl(4 M, 0.490 mL, 1.96 mmol) 및 다이옥세인(3 mL)을 첨가하여, 갈색 용액을 제공하였다. 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하여, 표제 화합물의 HCl 염을 갈색 필름(0.183 g)으로서 제공하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 337.3.

[0711]

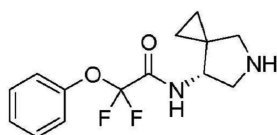
단계 C: 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-다이메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드

[0712]

125 mL의 배 모양의 플라스크에서, 1-(((6-클로로피리딘-2-일)(메틸)아미노)메틸)-*N*-((2*R*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드 HCl(183 mg, 0.49 mmol) 및 수성 폼알데하이드(37 wt%, 0.076 mL, 0.980 mmol)를 MeOH(3 mL)에서 용해시켜, 갈색 용액을 제공하였다. 다음으로, 소듐 사이아노보로하이드라이드(61.6 mg, 0.980 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염(106.4 mg, 3개의 단계에 걸쳐 47%)을 제공하였다. ^{1} H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.87(d, J = 2.8 Hz, 2 H), 1.17(d, J = 2.8 Hz, 2 H), 1.34(d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.38 - 1.50(m, 1 H), 1.54 - 1.67(m, 1 H), 1.95 - 2.04(m, 2 H), 2.84(s, 3 H), 3.01(s, 3 H), 3.03 - 3.11(m, 1 H), 3.14 - 3.23(m, 1 H), 3.46 - 3.53(m, 1 H), 3.85(s, 3 H), 6.57 - 6.69(m, 2 H), 7.48 - 7.57(m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 351.3.

[0713]

실시예 42: (2*R*)-2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(5-아자스파이로[2.4]헵탄-7-일)아세트아마이드



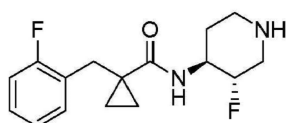
[0714]

[0715]

DMF(1.6 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(93 mg, 0.494 mmol), 삼차-부틸 (2*R*)-7-아미노-5-아자스파이로[2.4]헵테인-5-카복실레이트(115 mg, 0.544 mmol), HATU(233 mg, 0.593 mmol) 및 DIPEA(0.259 mL, 1.483 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, TFA(1 mL)와 혼합하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 동결건조하여, 표제 화합물을 투명한 오일(21.1 mg, 15%)로서 제공하였다. ^{1} H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.47 - 0.90(m, 4 H), 2.81 - 2.95(m, 1 H), 3.08 - 3.18(m, 1 H), 3.21 - 3.28(m, 1 H), 3.44 - 3.59(m, 1 H), 4.02 - 4.24(m, 1 H), 7.20 - 7.37(m, 3 H), 7.39 - 7.50(m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 283.3.

[0716]

실시예 43: 1-(2-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복스아마이드



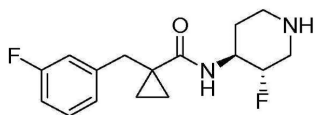
[0717]

[0718]

표제 화합물을 1-(2-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.515 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(135 mg, 0.618 mmol), HATU(242 mg, 0.618 mmol) 및 DIPEA(0.27 mL,

1.54 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(32.1 mg, 21%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85(d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 1.32(br d, $J = 2.3$ Hz, 3 H), 1.90 - 2.22(m, 1 H), 2.70 - 2.93(m, 3 H), 3.01(d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 3.12 - 3.30(m, 1 H), 3.36 - 4.57(m, 3 H), 5.73(br s, 1 H), 7.03 - 7.16(m, 2 H), 7.28(s, 1 H), 7.37 - 7.44(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.2.

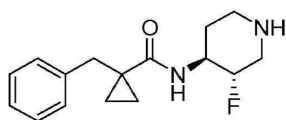
[0719] 실시예 44: 1-(3-플루오로벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0720]

[0721] 표제 화합물을 1-(3-플루오로벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.515 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(135 mg, 0.515 mmol), HATU(242 mg, 0.618 mmol) 및 DIPEA(0.27 mL, 1.54 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 옅은 황색 오일(51.9 mg, 34%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85(d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 1.32(br d, $J = 2.3$ Hz, 3 H), 1.90 - 2.22(m, 1 H), 2.70 - 2.93(m, 3 H), 3.01(d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 3.12 - 3.30(m, 1 H), 3.36 - 4.57(m, 3 H), 5.73(br s, 1 H), 7.03 - 7.16(m, 2 H), 7.28(s, 1 H), 7.37 - 7.44(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.4.

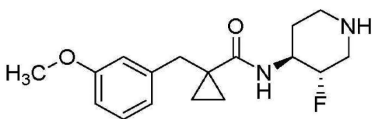
[0722] 실시예 45: 1-벤질-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0723]

[0724] 표제 화합물을 1-벤질사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.567 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(136 mg, 0.624 mmol), HATU(267 mg, 0.681 mmol) 및 DIPEA(0.297 mL, 1.70 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(22.1 mg, 14%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.79 - 0.87(m, 2 H), 1.04 - 1.18(m, 1 H), 1.34 - 1.42(m, 2 H), 1.88 - 2.01(m, 1 H), 2.60 - 2.77(m, 3 H), 2.90 - 3.04(m, 1 H), 3.00(s, 1 H), 3.92 - 4.05(m, 1 H), 4.10 - 4.21(m, 1 H), 5.41 - 5.65(m, 1 H), 7.25 - 7.30(m, 1 H), 7.37(s, 4 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.3.

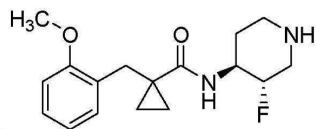
[0725] 실시예 46: *N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(3-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0726]

[0727] 표제 화합물을 1-(3-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.485 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(116 mg, 0.533 mmol), HATU(228 mg, 0.582 mmol) 및 DIPEA(0.26 mL, 1.45 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(21.7 mg, 14.6%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85(d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 1.12 - 1.28(m, 1 H), 1.38(s, 2 H), 1.92 - 2.08(m, 1 H), 2.68 - 2.85(m, 3 H), 2.97(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.96 - 4.31(m, 2 H), 3.97 - 4.20(m, 2 H), 4.21 - 4.31(m, 1 H), 5.54 - 5.68(m, 1 H), 6.78 - 6.86(m, 1 H), 6.90 - 6.99(m, 2 H), 7.28(s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.3.

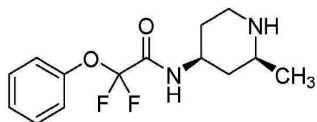
[0728] 실시예 47: *N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-1-(2-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0729]

[0730] 표제 화합물을 1-(2-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(100 mg, 0.485 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(106 mg, 0.485 mmol), HATU(228 mg, 0.582 mmol) 및 DIPEA(0.254 mL, 1.455 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(25.3 mg, 17%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.86(d, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 1.35(s, 3 H), 1.99 – 2.15(m, 1 H), 2.72 – 2.92(m, 3 H), 2.96(d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.09 – 3.24(m, 1 H), 3.92(s, 3 H), 3.99 – 4.13(m, 1 H), 4.20 – 4.49(m, 1 H), 6.26 – 6.36(m, 1 H), 6.90 – 7.00(m, 2 H), 7.21 – 7.28(m, 1 H), 7.34 – 7.41(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.3.

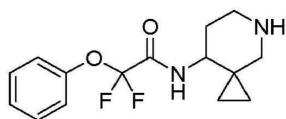
[0731] 실시예 48: 2,2-다이플루오로-*N*-((2*S*,4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드



[0732]

[0733] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(93 mg, 0.494 mmol), 삼차-부틸 (2*S*,4*S*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(117 mg, 0.544 mmol), HATU(233 mg, 0.593 mmol) 및 DIPEA(0.26 mL, 1.48 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 필름(8.8 mg, 6%)으로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.01 – 1.10(m, 1 H), 1.12 – 1.16(m, 3 H), 1.28 – 1.43(m, 1 H), 1.95 – 2.09(m, 2 H), 2.78(br d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 3.05 – 3.26(m, 1 H), 3.72 – 4.06(m, 1 H), 6.19 – 6.33(m, 1 H), 7.21 – 7.26(m, 2 H), 7.27 – 7.31(m, 1 H), 7.35 – 7.45(m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.4.

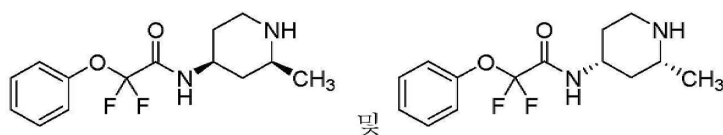
[0734] 실시예 49: 2,2-다이플루오로-2-페녹시-*N*-(5-아자스파이로[2.5]옥탄-8-일)아세트아마이드



[0735]

[0736] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(93 mg, 0.494 mmol), 삼차-부틸 8-아미노-5-아자스파이로[2.5]옥테인-5-카복실레이트(123 mg, 0.544 mmol), HATU(233 mg, 0.593 mmol) 및 DIPEA(0.26 mL, 1.48 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(8.8 mg, 6%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.30 – 1.00(m, 4 H), 2.06 – 2.26(m, 2 H), 2.81 – 2.96(m, 1 H), 3.01 – 3.12(m, 1 H), 3.13 – 3.44(m, 2 H), 3.79 – 4.11(m, 1 H), 6.25 – 6.46(m, 1 H), 7.18 – 7.25(m, 4 H), 7.28 – 7.43(m, 1 H), 7.28 – 7.44(m, 3 H), 9.26 – 10.31(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.4.

[0737] 실시예 50: 2,2-다이플루오로-*N*-(시스-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드

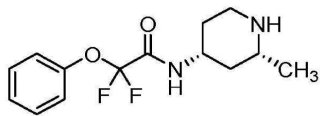


[0738]

[0739] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(87 mg, 0.462 mmol), 삼차-부틸 (2*S*,4*S*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(109 mg, 0.509 mmol), HATU(218 mg, 0.555 mmol) 및 DIPEA(0.24 mL, 1.39 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 필름(27.8 mg, 21%)으로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

285.3.

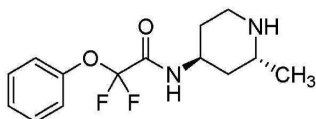
[0740] 실시예 51: 2,2-다이플루오로-*N*-((2*R*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드



[0741]

[0742] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(87 mg, 0.462 mmol), 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(109 mg, 0.509 mmol), HATU(218 mg, 0.555 mmol) 및 DIPEA(0.24 mL, 1.39 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(18.6 mg, 14%)로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 285.3.

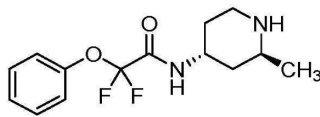
[0743] 실시예 52: 2,2-다이플루오로-*N*-((2*R*,4*S*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드



[0744]

[0745] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(93 mg, 0.494 mmol), 삼차-부틸 (2*R*,4*S*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(117 mg, 0.544 mmol), HATU(233 mg, 0.593 mmol) 및 DIPEA(0.26 mL, 1.48 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 필름(14.3 mg, 10%)으로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 285.3.

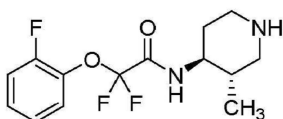
[0746] 실시예 53: 2,2-다이플루오로-*N*-((2*S*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-페녹시아세트아마이드



[0747]

[0748] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-페녹시아세트산(93 mg, 0.494 mmol), 삼차-부틸 (2*S*,4*R*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(136 mg, 0.544 mmol), HATU(233 mg, 0.593 mmol) 및 DIPEA(0.34 mL, 1.98 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 필름(47 mg, 33%)으로서 수득하였다. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 285.3.

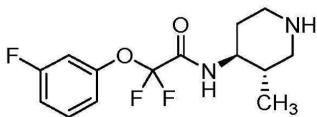
[0749] 실시예 54: 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0750]

[0751] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페녹시)아세트산(93 mg, 0.451 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(97 mg, 0.451 mmol), HATU(212 mg, 0.541 mmol) 및 DIPEA(0.394 mL, 2.25 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(10 mg, 7.3%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.96(m, 3 H), 1.61 - 1.95(m, 3 H), 2.48 - 2.58(m, 1 H), 2.80 - 2.91(m, 1 H), 3.15 - 3.30(m, 2 H), 3.60 - 3.71(m, 1 H), 7.18 - 7.44(m, 4 H).

[0752] 실시예 55: 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드

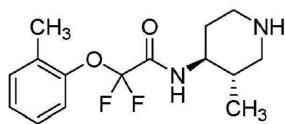


[0753]

[0754] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페녹시)아세트산(82 mg, 0.398 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아

미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(85 mg, 0.398 mmol), HATU(187 mg, 0.477 mmol) 및 DIPEA(0.35 mL, 1.99 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(21 mg, 17.4%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.92(d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.57 - 1.74(m, 1 H), 1.76 - 2.01(m, 2 H), 2.39 - 2.58(m, 1 H), 2.77 - 2.92(m, 1 H), 3.13 - 3.29(m, 2 H), 3.56 - 3.72(m, 1 H), 7.04 - 7.23(m, 3 H), 7.45 - 7.58(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.3.

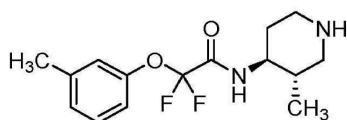
[0755] 실시예 56: 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*o*-톨릴옥시)아세트아마이드



[0756]

[0757] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-(*o*-톨릴옥시)아세트산(93 mg, 0.460 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(128 mg, 0.598 mmol), HATU(216 mg, 0.552 mmol) 및 DIPEA(0.24 mL, 1.38 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(19.9 mg, 14%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97(d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.75 - 1.93(m, 1 H), 2.00 - 2.15(m, 2 H), 2.83(s, 1 H), 3.03 - 3.20(m, 1 H), 3.39 - 3.53(m, 2 H), 3.68 - 3.87(m, 1 H), 7.07 - 7.37(m, 4 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.3.

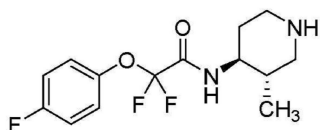
[0758] 실시예 57: 2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*m*-톨릴옥시)아세트아마이드



[0759]

[0760] 표제 화합물을 2,2-다이플루오로-2-(*m*-톨릴옥시)아세트산(93 mg, 0.460 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(128 mg, 0.598 mmol), HATU(216 mg, 0.552 mmol) 및 DIPEA(0.24 mL, 1.38 mmol)를 사용하여 실시예 42와 같이 제조하고, 이를 투명한 오일(25.5 mg, 19%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.94(d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.71 - 1.91(m, 1 H), 1.95 - 2.10(m, 2 H), 2.36(d, $J = 10.3$ Hz, 4 H), 2.70 - 2.93(m, 1 H), 3.01 - 3.20(m, 1 H), 3.36 - 3.53(m, 2 H), 3.63 - 3.83(m, 1 H), 6.98 - 7.33(m, 2 H), 7.13(br d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.21(d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.32(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.3.

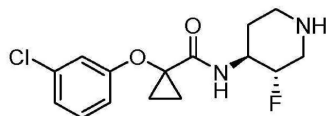
[0761] 실시예 58: 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0762]

[0763] DMF(1.41 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페녹시)아세트산(87 mg, 0.422 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(90 mg, 0.422 mmol), HATU(199 mg, 0.507 mmol) 및 DIPEA(369 μL , 2.110 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음, 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하였다. 생성물을 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm , ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 재-정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 투명한 오일로서 제공하였다. (5.3 mg, 3.0%). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.96(d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.77 - 1.96(m, 1 H), 1.99 - 2.13(m, 2 H), 2.75 - 2.89(m, 1 H), 3.04 - 3.21(m, 1 H), 3.36 - 3.53(m, 2 H), 3.70 - 3.82(m, 1 H), 7.08 - 7.22(m, 2 H), 7.24 - 7.34(m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.3.

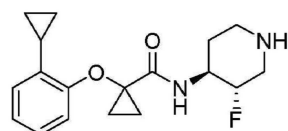
[0764] 실시예 59: 1-(3-클로로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0765]

[0766] 4 mL의 바이알에서 DMF(2 mL) 내 1-(3-클로로페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산(53.2 mg, 0.250 mmol), 삼차-*n*-뷰틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(54.6 mg, 0.250 mmol), HATU(95 mg, 0.250 mmol) 및 DIPEA(87 μ L, 0.500 mmol)를 용해시켰다. 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 트라이플루오로아세트산(1 mL, 12.98 mmol)을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 회백색 고체(59 mg, 55%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.17(m, 2 H), 1.39 - 1.47(m, 2 H), 1.58 - 1.68(m, 1 H), 1.81 - 1.89(m, 1 H), 2.95 - 3.03(m, 1 H), 3.06 - 3.21(m, 2 H), 3.42 - 3.51(m, 1 H), 4.16 - 4.21(m, 1 H), 4.58 - 4.77(m, 1 H), 6.84 - 6.95(m, 2 H), 7.01 - 7.11(m, 1 H), 7.33(t, *J* = 8.2 Hz, 1 H) 8.41(d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.79 - 9.06(m, 1 H), 9.20(br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 313.2.

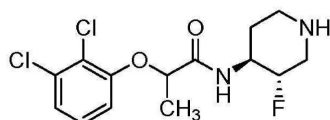
[0767] 실시예 60: 1-(2-사이클로프로필페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0768]

[0769] 4 mL의 바이알에 1-(2-사이클로프로필페녹시)사이클로프로페인-1-카복실산(54.6 mg, 0.250 mmol), 삼차-*n*-뷰틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(54.6 mg, 0.250 mmol), HATU(95 mg, 0.250 mmol), DIPEA(87 μ L, 0.500 mmol) 및 DMF(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 트라이플루오로아세트산(1 mL, 12.98 mmol)을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 회백색 고체(70 mg, 65%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.56 - 0.64(m, 2 H), 0.85 - 0.92(m, 2 H), 1.00 - 1.10(m, 2 H), 1.35 - 1.46(m, 2 H), 1.66 - 1.78(m, 1 H), 1.88 - 1.96(m, 1 H), 2.07 - 2.16(m, 1 H), 2.98 - 3.07(m, 1 H), 3.08 - 3.17(m, 1 H), 3.18 - 3.25(m, 1 H), 3.51 - 3.54(m, 1 H), 4.17 - 4.29(m, 1 H), 4.67 - 4.88(m, 1 H), 6.79 - 6.87(m, 2 H), 6.88 - 6.95(m, 1 H), 7.04 - 7.13(m, 1 H), 8.39(d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.70 - 8.97(m, 1 H), 9.12(br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 319.5.

[0770] 실시예 61: 2-(2,3-다이클로로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)프로판아마이드

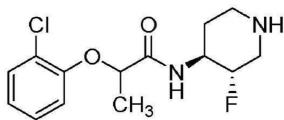


[0771]

[0772] 4 mL의 바이알에 2-(2,3-다이클로로페녹시)프로판산(58.8 mg, 0.250 mmol), 삼차-*n*-뷰틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(54.6 mg, 0.250 mmol), HATU(95 mg, 0.250 mmol), DIPEA(87 μ L, 0.500 mmol) 및 DMF(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 트라이플루오로아세트산(1 mL, 12.98 mmol)을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분

취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 회백색 고체(59 mg, 53%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.47 - 1.54(m, 3 H), 1.60 - 1.76(m, 1 H), 1.93 - 2.03(m, 1 H), 3.01 - 3.10(m, 1 H), 3.16 - 3.27(m, 2 H), 3.47 - 3.54(m, 1 H), 4.07 - 4.19(m, 1 H), 4.60 - 4.85(m, 2 H), 6.91 - 6.97(m, 1 H), 7.20 - 7.31(m, 2 H), 8.52(br d, J = 7.4 Hz, 1 H), 9.14(br s, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.2.

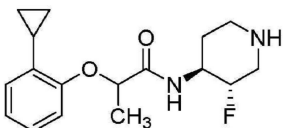
[0773] 실시예 62: 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)프로판아마이드



[0774]

[0775] 4 mL의 바이알에 2-(2-클로로페녹시)프로판산(50.2 mg, 0.250 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(54.6 mg, 0.250 mmol), HATU(95 mg, 0.250 mmol), DIPEA(87 μ L, 0.500 mmol) 및 DMF(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 트라이플루오로아세트산(1 mL, 12.98 mmol)을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 회백색 반고체(68 mg, 65%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.67(dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 3 H), 1.87 - 2.04(m, 1 H), 2.22 - 2.37(m, 1 H), 3.20 - 3.37(m, 2 H), 3.49 - 3.68(m, 1 H), 4.24 - 4.37(m, 1 H), 4.79 - 4.86(m, 2 H), 4.90 - 5.01(m, 1 H), 7.04 - 7.13(m, 2 H), 7.24 - 7.39(m, 1 H), 7.43 - 7.53(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.2.

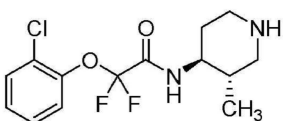
[0776] 실시예 63: 2-(2-사이클로프로필페녹시)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)프로판아마이드



[0777]

[0778] 4 mL의 바이알에 2-(2-사이클로프로필페녹시)프로판산(51.6 mg, 0.25 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(54.6 mg, 0.250 mmol), HATU(95 mg, 0.250 mmol), DIPEA(87 μ L, 0.500 mmol) 및 DMF(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 트라이플루오로아세트산(1 mL, 12.98 mmol)을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 회백색 고체(64 mg, 61%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.64 - 0.73(m, 1 H), 0.73 - 0.82(m, 1 H), 0.95 - 1.07(m, 2 H), 1.65(dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 3 H), 1.85 - 2.04(m, 1 H), 2.20 - 2.39(m, 2 H), 3.20 - 3.35(m, 2 H), 3.43 - 3.66(m, 1 H), 4.25 - 4.35(m, 1 H), 4.73 - 4.79(m, 1 H), 4.79 - 4.86(m, 1 H), 4.89 - 5.01(m, 1 H), 6.87 - 6.91(m, 1 H), 6.91 - 6.95(m, 1 H), 6.95 - 7.01(m, 1 H), 7.09 - 7.19(m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.3.

[0779] 실시예 64: 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3*S*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드

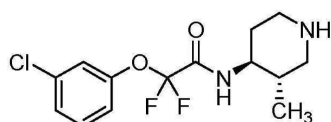


[0780]

[0781] DMA(0.899 mL) 내 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(100 mg, 0.449 mmol), 삼차-부틸 (3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(96.0 mg, 0.449 mmol) 및 HATU(205 mg, 0.539 mmol)의 용액에

DIPEA(0.172 mL, 0.988 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(3 mL)로 희석하였다. 수성층을 디캔팅하고, 유성 잔류물을 물(1 mL)로 세척하고, 질소의 스트림하에서 건조시켰다. 생성된 오일을 다이옥세인(1.12 mL, 4.49 mmol) 내 4 M HCl로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하고, 물 내 20-60% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(59.0 mg, 41%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.67(d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.38(qd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1 H), 1.49 - 1.61(m, 2 H), 2.08 - 2.18(m, 1 H), 2.45 - 2.49(m, 1 H), 2.83 - 2.94(m, 2 H), 3.30 - 3.38(m, 1 H), 7.23 - 7.31(m, 1 H), 7.32 - 7.39(m, 2 H), 7.52 - 7.57(m, 1 H), 8.88(br d, J = 8.8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.3.

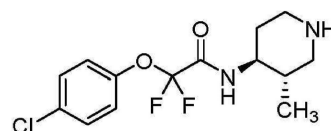
[0782] 실시예 65: 2-(3-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0783]

[0784] DMA(0.899 mL) 내 2-(3-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(100 mg, 0.449 mmol), 삼차-뷰틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(96 mg, 0.449 mmol) 및 HATU(205 mg, 0.539 mmol)의 용액에 DIPEA(0.313 mL, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(3 mL)로 희석하였다. 수성층을 디캔팅하고, 유성 잔류물을 물(1 mL)로 세척하고, 질소의 스트림하에서 건조시켰다. 생성된 오일을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 1.12 mL, 4.49 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하고, 물 내 20-80% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 반고체(55 mg, 38%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.69(d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.40(qd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1 H), 1.50 - 1.65(m, 2 H), 2.17(br t, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.34 - 2.49(m, 1 H), 2.85 - 3.02(m, 2 H), 3.37 - 3.48(m, 1 H), 7.23 - 7.31(m, 1 H), 7.36 - 7.44(m, 2 H), 7.46 - 7.52(m, 1 H), 8.93(br d, J = 8.7 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.3.

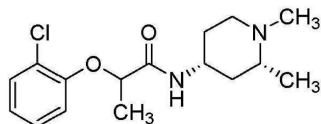
[0785] 실시예 66: 2-(4-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-N-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0786]

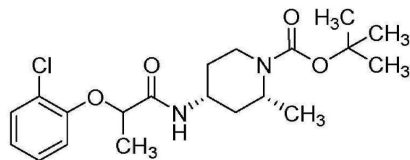
[0787] DMA(0.899 mL) 내 2-(4-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(100 mg, 0.449 mmol), 삼차-뷰틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(96 mg, 0.449 mmol) 및 HATU(205 mg, 0.539 mmol)의 용액에 DIPEA(0.313 mL, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(3 mL)로 희석하였다. 수성층을 디캔팅하고, 유성 잔류물을 물(1 mL)로 세척하고, 질소의 스트림하에서 건조시켰다. 생성된 오일을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 1.12 mL, 4.49 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하고, 물 내 20-60% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 반고체(65 mg, 45%)로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.61(d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.33(qd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1 H), 1.41 - 1.59(m, 2 H), 2.09(t, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.36 - 2.42(m, 1 H), 2.79 - 2.92(m, 2 H), 3.28 - 3.33(m, 1 H), 7.18 - 7.28(m, 2 H), 7.38 - 7.51(m, 2 H), 8.84(br d, J = 8.7 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.2.

[0788] 실시예 67: 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-다이메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드



[0789]

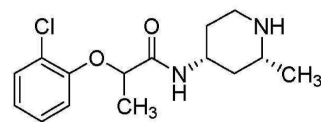
[0790] 단계 A: 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-(2-(2-클로로페녹시)프로판아미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[0791]

[0792] 4 mL의 바이알에 2-(2-클로로페녹시)프로판산(0.040 g, 0.200 mmol), 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.043 g, 0.200 mmol), HATU(0.076 g, 0.200 mmol), DIPEA(0.139 mL, 0.800 mmol) 및 DMF(1.600 mL)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 회백색 고체(79 mg, 0.200 mmol)로서 제공하였다. ESI-MS *m/z* [M+H-*t*-Bu]⁺ 341.2.

[0793] 단계 B: 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((2*R*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드



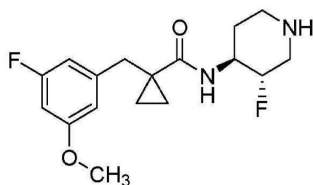
[0794]

[0795] 미정제 삼차-부틸 (2*R*,4*R*)-4-(2-(2-클로로페녹시)프로판아미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.079 g, 0.200 mmol) 및 다이옥세인 내 HCl(4 M, 0.200 mL, 0.800 mmol)을 다이옥세인(1.227 mL)에서 조합하여, 갈색 용액을 제공하였다. 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 추가적인 다이옥세인 내 HCl(4 M, 0.200 mL, 0.800 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 갈색 필름(59 mg, 0.200 mmol)으로서 제공하였다. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 297.3.

[0796] 단계 C: 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-다이메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드

[0797] 둥근 바닥 플라스크에서 미정제 2-(2-클로로페녹시)-*N*-((2*R*,4*R*)-2-메틸피페리딘-4-일)프로판아마이드(59 mg, 0.200 mmol), 폼알데하이드(31.2 μL, 0.400 mmol) 및 MeOH(1.227 mL)를 조합하였다. 생성된 갈색 용액에 소듐 사이아노보로하이드라이드(25.1 mg, 0.400 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 내 10-100% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 150 mm)에 의해 정제하였다. 정제 단계에서는 출발 재료를 회수하고, 이를 위의 조건하에서 다시 반응시킨 다음, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물의 TFA 염을 투명한 오일(26 mg, 31%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.36 - 1.74(m, 8 H), 1.77 - 1.90(m, 1 H), 2.15 - 2.24(m, 1 H), 2.24 - 2.34(m, 1 H), 2.95 - 3.00(m, 3 H), 3.24 - 3.32(m, 1 H), 3.60 - 3.66(m, 1 H), 4.09 - 4.17(m, 1 H), 4.76 - 4.81(m, 1 H), 7.07 - 7.12(m, 2 H), 7.31 - 7.36(m, 1 H), 7.47 - 7.52(m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 311.3.

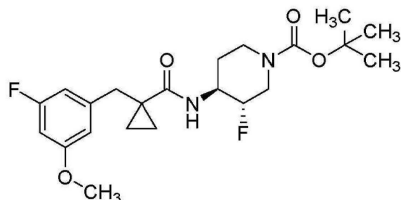
[0798] 실시예 68: 1-(3-플루오로-5-메톡시벤질)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드



[0799]

[0800]

단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-(1-(3-플루오로-5-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복사미도)피페리딘-1-카복실레이트



[0801]

[0802]

THF(4.46 mL) 내 1-(3-플루오로-5-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복실산(200 mg, 0.892 mmol), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(246 mg, 1.07 mmol), HATU(415 mg, 1.07 mmol) 및 Et₃N(496 μL, 3.57 mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 진수성 PTFE 0.45 μm Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μm, ID 30 mm × 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (300 mg, 79%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.80 - 0.85(m, 2 H), 1.09 - 1.24(m, 1 H), 1.32 - 1.37(m, 2 H), 1.46(s, 9 H), 1.92 - 2.04(m, 1 H), 2.82 - 3.09(m, 4 H), 3.66(br d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.86(s, 3 H), 3.93 - 4.05(m, 2 H), 4.06 - 4.24(m, 1 H), 6.20(br s, 1 H), 6.79 - 6.86(m, 1 H), 6.88 - 6.98(m, 1 H), 7.08(dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1 H); ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ ppm -75.85(s, 1 F), -122.48(br s, 1 F); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 425.5.

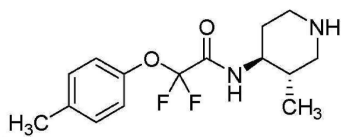
[0803]

[0804]

단계 B: 1-(3-플루오로-5-메톡시벤질)-*N*-((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)사이클로프로페인-1-카복사마이드 DCM(2 mL) 및 MeOH(1 mL) 내 삼차-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-(1-(3-플루오로-5-메톡시벤질)사이클로프로페인-1-카복사미도)피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.707 mmol)의 용액을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 1.77 μL, 7.07 mmol)로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 점성의 황색 고체를 제공하고, 이를 에터(3 × 25 mL)로 처리하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 점성의 고체를 다시 생성하였으므로, 헵테인(25 mL)을 첨가하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 유동하는 황색 고체를 생성하였다. 황색 고체를 2 개의 배치로 나누고, 헵테인 내 0-100% EtOAc의 구배에 이어, DCM 내 0-30% MeOH의 구배를 사용한 자동화된 플래시 실리카 칼럼 크로마토그래피(ISCO, 4 g RediSep Rf Gold® 칼럼, 건조 로딩)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물의 HCl 염을 얻은 황색 고체(194 mg, 76%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.60 - 0.67(m, 2 H), 1.00 - 1.09(m, 2 H), 1.56 - 1.70(m, 1 H), 1.84(br dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1 H), 2.89 - 3.02(m, 3 H), 3.02 - 3.12(m, 1 H), 3.14 - 3.21(m, 1 H), 3.45(td, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1 H), 3.76(s, 3 H), 3.98 - 4.17(m, 1 H), 4.59 - 4.84(m, 1 H), 6.89 - 7.03(m, 3 H), 7.74(dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 325.4.

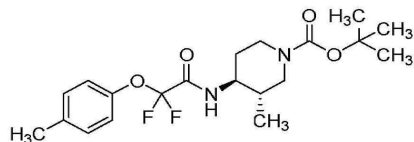
[0805]

실시예 69: 2,2-다이플루오로-*N*-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아마이드



[0806]

[0807] 단계 A: 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



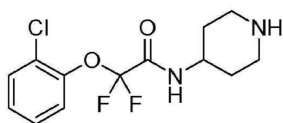
[0808]

[0809] DMA(2.99 mL) 내 2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트산(150 mg, 0.742 mmol), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(191 mg, 0.890 mmol), HATU(339 mg, 0.890 mmol) 및 Et₃N(414 μ L, 2.97 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 친수성 PTFE 0.45 μ m Millipore® 필터를 통해 여과하고, 물 내 10-100% ACN(산성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 100 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(153 mg, 52%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 421.5.

[0810] 단계 B: 2,2-다이플루오로-*N*-((3S,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아마이드

[0811] DCM(960 μ L) 내 삼차-부틸 (3S,4S)-4-(2,2-다이플루오로-2-(*p*-톨릴옥시)아세트아미도)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(153 mg, 0.384 mmol)의 용액을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 960 μ L, 3.84 mmol)로 적가로 시린지를 통해 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성물을 3 일 동안 동결건조하여, 표제 화합물의 HCl 염을 백색 고체(128 mg, 정량적)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.78(d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.66 - 1.86(m, 2 H), 1.92 - 2.02(m, 1 H), 2.27 - 2.35(m, 3 H), 2.64 - 2.76(m, 1 H), 2.91 - 3.03(m, 1 H), 3.19 - 3.28(m, 2 H), 3.60 - 3.72(m, 1 H), 7.11 - 7.17(m, 2 H), 7.21 - 7.27(m, 2 H), 8.88(br s, 1 H), 9.12(br d, J = 8.5 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 299.3.

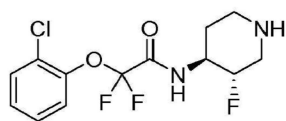
[0812] 실시예 70: 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-(피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0813]

[0814] DMA(1.35 mL) 내 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(150 mg, 0.674 mmol), 삼차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(135 mg, 0.674 mmol), 및 HATU(308 mg, 0.809 mmol)의 용액에 DIPEA(0.258 mL, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(3 mL)로 희석하였다. 수성층을 디캔팅하고, 유성 잔류물을 물(1 mL)로 세척하고, 질소의 스트림하에서 건조시켰다. 생성된 오일을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 1.69 mL, 6.74 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하고, 물 내 20-60% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 μ m, ID 30 mm $\times$ 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(59 mg, 29%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34(qd, J = 11.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.55(br d, J = 10.2 Hz, 2 H), 2.25 - 2.41(m, 2 H), 2.85(br d, J = 12.3 Hz, 2 H), 3.51 - 3.66(m, 1 H), 7.25 - 7.31(m, 1 H), 7.31 - 7.38(m, 2 H), 7.54(dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 8.88(br d, J = 7.6 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 305.2.

[0815] 실시예 71: 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로-*N*-((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아마이드



[0816]

[0817] DMA(1.35 mL) 내 2-(2-클로로페녹시)-2,2-다이플루오로아세트산(150 mg, 0.674 mmol), 삼차-부틸 (3S,4S)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(147 mg, 0.674 mmol) 및 HATU(308 mg, 0.809 mmol)의 용액에 DIPEA(0.258 mL, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(3 mL)로 희석하였다. 수성층을 디캔팅하고, 유성 잔류물을 물(1 mL)로 세척하고, 질소의 스트림하에서 건조시켰다. 생성된

오일을 다이옥세인 내 HCl(4 M, 1.69 mL, 6.74 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하고, 물 내 20-60% 물/ACN(염기성 모드)의 구배를 사용한 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini® NX-C18, 5 µm, ID 30 mm × 150 mm)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(75 mg, 34%)로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41(qd, *J* = 12.3, 4.4 Hz, 1 H), 1.59 - 1.70(m, 1 H), 2.14 - 2.29(m, 1 H), 2.30 - 2.41(m, 2 H), 2.75(br d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.08 - 3.18(m, 1 H), 3.71 - 3.84(m, 1 H), 4.23 - 4.50(m, 1 H), 7.26 - 7.32(m, 1 H), 7.36(d, *J* = 3.9 Hz, 2 H), 7.55(d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 9.18(br d, *J* = 7.9 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 323.2.

[0818] 표 1은 실시예에 도시된 화합물 중 일부에 대한 생물학적 검정 데이터(SSTR4 활성, SSTR4 결합 및 SSTR1 결합)를 나열하되, 더 큰 pEC₅₀ 및 pIC₅₀ 값은 더 높은 활성 또는 효능을 나타낸다. 표 1에 도시된 화합물을, SSTR4를 과발현하는 세포에서 포스콜린으로 자극된 cAMP의 억제(pEC₅₀으로서 보고됨)를 측정하는 세포 기반 검정에 따라 시험하였다. 표 1에 도시된 다수의 화합물을, 또한 화합물의 SSTR4 및 SSTR1에 대한 경쟁적 결합(pIC₅₀으로서 보고됨)을 측정하는 막 기반 검정에 따라 시험하였다. 이러한 검정은 위의 생물학적 활성이라는 제목의 섹션에 기재되어 있다.

표 1

생물학적 검정 데이터

[0819]

실시예 번호	SSTR4 활성 pEC ₅₀	SSTR4 결합 pIC ₅₀	SSTR1 결합 pIC ₅₀
1	7.34	6.66	4.69
2	7.46	—	—
3	7.90	7.04	5.27
4	7.90	6.46	4.45
5	8.05	7.41	< 4.3
6	7.50	6.55	5.08
7	6.75	—	—
8	6.74	—	—
9	6.74	—	—
10	7.15	6.29	4.81
11	6.85	—	—
12	7.24	6.05	4.8
13	8.56	7.45	5.06
14	7.17	6.39	< 4.3
15	9.08	7.83	5.2
16	8.86	7.44	4.88
17	7.05	—	—
18	8.70	7.58	5.33
19	7.12	6.51	< 4.3
20	7.11	—	—
21	7.37	—	—
22	7.83	7.39	< 4.3
23	7.63	7.13	4.37
24	7.71	7.23	< 4.3
25	8.58	7.33	4.47
26	7.83	7.15	< 4.3
27	7.99	7.25	< 4.3
28	6.71	—	—
29	7.03	6.73	< 4.3
30	7.75	7.39	< 4.3
31	8.18	7.75	4.67
32	7.30	5.49	< 4.3
33	7.78	6.79	< 4.3
34	7.32	6.17	< 4.3

35	7.58	6.66	5.23
36	7.63	6.56	5.33
37	7.08	6.49	5.44
38	7.85	—	—
39	6.99	—	—
40	6.93	—	—
41	7.25	6.53	< 4.3
42	6.99	6.09	< 4.3
43	7.20	6.87	< 4.3
44	7.69	7.06	< 4.3
45	7.43	7.68	< 4.3
46	7.93	7.29	< 4.3
47	7.91	7.59	< 4.3
48	7.04	5.43	< 4.3
49	7.67	6.46	< 4.3
50	7.24	5.88	< 4.3
51	7.45	5.53	< 4.3
52	6.77	—	—
53	7.26	5.43	< 4.3
54	7.67	6.55	< 4.3
55	8.28	7.13	< 4.3
56	8.77	7.14	4.35
57	8.95	7.41	4.53
58	8.30	6.77	4.33
59	7.23	—	—
60	6.76	—	—
61	6.91	—	—
62	6.78	6.25	< 4.3
63	6.73	—	—
64	8.88	7.25	4.72
65	8.60	7.82	4.66
66	9.97	6.95	4.89
67	6.88	—	—
68	7.47	6.94	< 4.3
69	8.21	6.99	4.34
70	7.74	6.48	< 4.3
71	7.80	6.78	< 4.3

[0820] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 표현, 예컨대 'a' 'an' 및 'the'는 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한 단일 대상 또는 복수의 대상을 지칭할 수 있다. 따라서, 예를 들어, '화합물'을 함유하는 조성물에 대한 언급은 단일 화합물 또는 2종 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 위의 설명은 예시적인 것이고 제한적인 것이 아니다. 많은 구현예는 위의 설명을 관독할 때 당업자들에게 분명할 것이다. 따라서, 본 발명의 범주는 첨부된 청구항을 참조하여 결정되어야 하며, 이러한 청구항이 권리를 가지는 균등물의 전체 범주를 포함한다. 특허, 특허 출원 및 간행물을 포함하여 본 개시에 인용된 모든 논문 및 참고문헌의 개시 내용은 본원에 전체적으로 참조로 포함되며 모든 목적을 위해 포함된다.