



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월06일
(11) 등록번호 10-2496364
(24) 등록일자 2023년02월01일

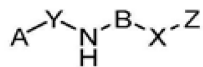
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/82 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) C07D 209/08 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01) C07D 277/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/82 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7009602
(22) 출원일자(국제) 2015년09월09일
심사청구일자 2020년08월14일
(85) 번역문제출일자 2017년04월07일
(65) 공개번호 10-2017-0045749
(43) 공개일자 2017년04월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/049221
(87) 국제공개번호 WO 2016/040505
국제공개일자 2016년03월17일
- (30) 우선권주장
62/048,773 2014년09월10일 미국(US)
62/146,799 2015년04월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
EP02532661 A1*
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 13 항
- (73) 특허권자
에피자임, 인코포레이티드
미국 02139 메사추세츠주 캄브리지 4th 플로어 테크놀로지 스퀘어 400
- (72) 발명자
폴리, 메간 알렌 클루난
미국, 메사추세츠 02144, 서머빌, 34 알파인 스트리트
쿤츠, 케빈 웨인
미국, 메사추세츠 01801, 워번, 8 뉴 빌리지 로드
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼
- 심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 SMYD 억제제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 카복사미드 및 설폰아미드, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다. 본 발명은 또한, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 또는 SMYD2의 차단에 반응을 보이는 장애를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 암을 치료하는데 특히 유용하다:

[화학식 I]



상기 식에서, A, Y, B, X, 및 Z는 명세서에 기술된 바와 같이 정의된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/517 (2013.01)

C07D 209/08 (2013.01)

C07D 263/34 (2013.01)

C07D 277/56 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

(72) 발명자

밀스, 제임스 에드워드 존

영국, 딜 켄트 씨티14 0디에프, 위스, 더 스트리트, 홀리 엔드

미첼, 로나 헬렌

미국, 매사추세츠 02138, 캠브리지, 1 니콜스 플레 이스

몽크호프, 마이클 존

미국, 코네티컷 06420, 살렘, 266 웨스트 로드

하비, 대런 마틴

미국, 매사추세츠 01720, 액톤, 3 바커 로드

(56) 선행기술조사문헌

US07138415 B2*

US07935824 B2*

US20050032838 A1*

US20080146569 A1*

US20100173888 A1*

WO2006092608 A1*

WO2008008286 A2*

WO2012171860 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

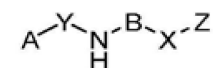
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

A는 2-인돌릴이고, 이는 비치환되거나 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (카복사미도)알킬, (시클로알킬)알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 5-원 내지 14-원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클로, 아르알킬, -N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)R⁷, 및 -S(=O)₂R⁸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되고;

Y는 -C(=O)-이고;

B는 C₁₋₁₀ 알킬레닐, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬레닐, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴레닐, 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클레닐, 및 -C(H)R¹R²로 이루어진 군으로부터 선택되고,

단, B는 선택적으로 치환된 피롤리딘에닐(pyrrolidinanyl)은 아니며;

X는 부재이고;

Z는 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시클로알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, (시클로알킬)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (아미노)(아릴)알킬, (히드록시)(아릴)알킬, (아르알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5-원 내지 14-원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 수소, C₁₋₆ 알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴 옥시알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 아르알킬, 및 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 5-원 내지 14-원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클로, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁷은 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁸은 C₁₋₄ 알킬, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고,

-X-Z는 B, R¹, 또는 R²의 어느 이용 가능한 탄소 또는 질소 원자에 결합하고,

선택적으로 치환된 알킬은 비치환되거나 니트로, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 알콕시카보닐, 및 카복시알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되고;

선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 시클로알킬레닐은 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되고;

선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 아릴레닐은 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아르알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, (아르알킬옥시)알킬, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, (C_{1-4} 할로알콕시)알킬, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, (카복사미도)알킬-0-, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, (헤테로시클로)알킬-0-, (시클로알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, (아미노)(헤테로아릴)알킬, (헤테로시클로아미노)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (헤테로아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬-0-, $-N(R^{43})(R^{44})$, $-CH_2N(R^{43})(R^{44})$, $-CH_2N(H)C(=O)-R^{45}$, 및 $-N(H)C(=O)-R^{45}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 치환체로 치환되고, 여기서 R^{43} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며; R^{44} 는 알콕시알킬, (헤테로시클로)알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, 아르알킬, 또는 (디알킬아미노)알킬이며; R^{45} 는 알킬, 알콕시알킬, (헤테로시클로)알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 (헤테로아릴)알킬이고;

선택적으로 치환된 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 헤테로시클레닐, 및 선택적으로 치환된 피롤리딘에닐은 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아르알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환되고;

선택적으로 치환된 헤테로아릴은 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아르알킬, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, (헤테로아릴)알킬, $-N(R^{43})(R^{44})$, 또는 $-N(H)C(=O)-R^{45}$ 로부터 독립적으로 선택된, 1개 내지 4개의 치환체로 치환되고, 여기서 R^{43} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며; R^{44} 는 알콕시알킬, (헤테로시클로)알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, 또는 (디알킬아미노)알킬이며; R^{45} 는 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

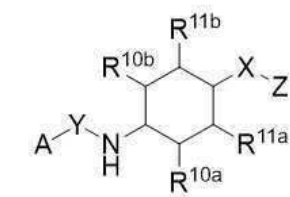
청구항 2

제1항에 있어서, B가 C_{1-10} 알킬레닐인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

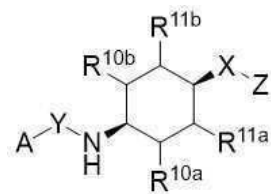
청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 III, 화학식 IV, 또는 화학식 V를 가지며:

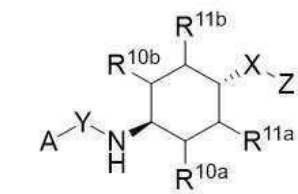
[화학식 III]



[화학식 IV]



[화학식 V]



상기 화학식 III, IV, V에서,

R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , 및 R^{11b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 4

제1항에 있어서, B가 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클레닐, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬레닐, 및 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 5

제1항에 있어서, Z가 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클로, 및 선택적으로 치환된 5-원 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 7

제5항에 있어서, Z가 선택적으로 치환된 4-원 내지 14-원 헤테로시클로, 및 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 8

제1항에 있어서,

N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사미드;

N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사미드;

N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사미드;

N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-2-카복사미드;

N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인돌-2-카복사미드; 및

N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인돌-2-카복사미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물.

청구항 9

제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 증식성 장애의 치료에 사용하기 위한 약제 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 증식성 장애가 암인, 약제 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 암이 부신암, 세엽세포 암종, 청신경집종, 말단 흑자 흑색종, 선단 한선종, 급성 호산성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거대핵모세포 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 선암종, 선낭암종, 선종, 샘종모양 지원성 종양, 선편평세포 암종, 지방 조직 신생물, 부신피질 암종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 포상형문근육종, 포상연부육종, 사기질모세포 섬유종, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모구 T-세포 림프종, 혈관근지방종, 혈관 육종, 성상세포종, 비전형 기형종 간상소체 종양, B-세포 만성 림프성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포 암종, 담도암, 방광암, 모세포종, 골암, 브레너 종양, 갈색종, 버키트 림프종, 유방암, 뇌종양, 암종, 전암상태, 암육종, 연골 종양, 시멘트질종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 융모암종, 맥락열기 유두종, 신장의 투명세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 대장암, 데고스 질병, 결합조직성 소원형세포 종양, 광범위 큰 B-세포 림프종, 배엽부전성 신경상피 종양, 난소고환종, 태생성 암종, 내분비샘 신생물, 내배엽굴종양, 장질환-관련 T-세포 림프종, 식도암, 태아내 태아, 섬유종, 섬유 육종, 여포성 림프종, 소낭 갑상선암, 신경절신경종, 위장암, 생식세포 종양, 임신용모암종, 거대 세포 섬유모세포종, 골의 거대 세포 종양, 신경교 종양, 다형 교모세포종, 신경교종, 대뇌신경아교종증, 글루카곤종, 생식샘모세포종, 과립막세포 종양, 음양모세포종, 담낭암, 위암, 모발상 세포 백혈병, 혈관모세포종, 두경부암, 혈관주위세포종, 혈액성 악성종양, 간모세포종, 간비장 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 침윤성 소엽 암종, 장암, 신장암, 후두암, 악성흑색점, 치사 중간선 암종, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림프종, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유조직구종, 악성 말초신경초 종양, 악성 트리톤 종양, 외투세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비만세포성 백혈병, 종격동의 생식세포 종양, 유방의 수질 암종, 수질 갑상선암, 속질모세포종, 흑색종, 수막종, 머켈 세포 암, 중피종, 전이성 요로상피세포 암종, 혼합 뿔러 종양, 점액 종양, 다발성 골수종, 근조직 신생물, 균상식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액육종, 비인두 암종, 신경초종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 안구암, 땀샘신경초종, 땀샘신경교종, 종양세포종, 광신경 엽초 수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스트 종양, 유두 갑상선암, 부신경절종, 솔방울샘모세포종, 솔방울세포종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구 T-림프모세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 췌장암, 인두암, 복강거짓점액종, 신장 세포 암종, 신장 수질 암종, 망막아종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터 전환, 직장암, 육종, 신경초종증, 정상피종, 세르토리 세포 종양, 성기식-생식선 기질 종양, 인환 세포 암종, 피부암, 작은 블루 원형 세포 종양, 소세포 암종, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 매연성 사마귀, 척추 종양, 비성의 주변영역 림프종, 편평상피 암종, 활막 육종, 세자리 질병, 소장암, 편평세포 암종, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 난포막종, 갑상선

암, 이행 세포 암종, 인후암, 요막암, 비뇨생식기암, 요로상피세포 암종, 포도막 흑색종, 자궁암, 사마귀모양 암종, 시로 신경교종, 외음부암, 질암, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 와르틴 종양, 및 윌름즈 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제 조성물.

청구항 12

제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물; 및 암을 가진 환자에게 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 투여하기 위한 설명서(instruction)를 포함하는, 키트.

청구항 13

제12항에 있어서, 암이 부신암, 세엽세포 암종, 청신경집종, 말단 흑자 흑색종, 선단 한선종, 급성 호산성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거대핵모세포 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 선암종, 선낭암종, 선종, 샘종모양 치원성 종양, 선편평세포 암종, 지방 조직 신생물, 부신피질 암종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 포상횡문근육종, 포상연부육종, 사기질모세포 섬유종, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모구 T-세포 림프종, 혈관근지방종, 혈관 육종, 성상세포종, 비전형 기형종 간상소체 종양, B-세포 만성 림프성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포 암종, 담도암, 방광암, 모세포종, 골암, 브레너 종양, 갈색종, 버키트 림프종, 유방암, 뇌종양, 암종, 전암상태, 암육종, 연골 종양, 시멘트질종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 용모암종, 맥락열기 유두종, 신장의 투명세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 대장암, 데고스 질병, 결합조직성 소원형세포 종양, 광범위 큰 B-세포 림프종, 배엽부전성 신경상피 종양, 난소고환종, 태생성 암종, 내분비샘 신생물, 내배엽골종양, 장질환-관련 T-세포 림프종, 식도암, 태아내 태아, 섬유종, 섬유 육종, 여포성 림프종, 소낭 갑상선암, 신경절신경종, 위장암, 생식세포 종양, 임신용모암종, 거대 세포 섬유모세포종, 골의 거대 세포 종양, 신경교 종양, 다형 교모세포종, 신경교종, 대뇌신경아교종증, 글루카곤종, 생식샘모세포종, 과립막세포 종양, 음양모세포종, 담낭암, 위암, 모발상 세포 백혈병, 혈관모세포종, 두경부암, 혈관주위세포종, 혈액성 악성종양, 간모세포종, 간비장 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 침윤성 소엽 암종, 장암, 신장암, 후두암, 악성흑색점, 치사 중간선 암종, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림프종, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유조직구종, 악성 말초신경초 종양, 악성 트리톤 종양, 외투세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비만세포성 백혈병, 종격동의 생식세포 종양, 유방의 수질 암종, 수질 갑상선암, 속질모세포종, 흑색종, 수막종, 머켈 세포 암, 중피종, 전이성 요로상피세포 암종, 혼합 뿔러 종양, 점액 종양, 다발성 골수종, 근조직 신생물, 균상식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액육종, 비인두 암종, 신경초종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 안구암, 뱀지성상세포종, 뱀지신경교종, 종양세포종, 광신경 엽초 수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스트 종양, 유두 갑상선암, 부신경절종, 솔방울샘모세포종, 솔방울세포종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구 T-림프모세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 췌장암, 인두암, 복강거짓점액종, 신장 세포 암종, 신장 수질 암종, 망막아종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터 전환, 직장암, 육종, 신경초종증, 정상피종, 세르토리 세포 종양, 성기삭-생식선 기질 종양, 인환 세포 암종, 피부암, 작은 블루 원형 세포 종양, 소세포 암종, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 매연성 사마귀, 척추 종양, 비성의 주변영역 림프종, 편평상피 암종, 활막 육종, 세자리 질병, 소장암, 편평세포 암종, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 난포막종, 갑상선암, 이행 세포 암종, 인후암, 요막암, 비뇨생식기암, 요로상피세포 암종, 포도막 흑색종, 자궁암, 사마귀모양 암종, 시로 신경교종, 외음부암, 질암, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 와르틴 종양, 및 윌름즈 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SMYD 단백질 억제제, 예를 들어, SMYD3 억제제 및 SMYD2 억제제로서의 카복사미드 및 설폰아미드, 및 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 억제가 이득을 제공하는 질환 및 질병을 치료하는 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 유전자 발현의 후성 조절(epigenetic regulation)은 단백질 생산 및 세포 분화의 중요한 생물학적 결정인자이고, 다수의 인간 질병에서 상당한 병원성 역할을 한다. 후성 조절은 이의 뉴클레오타이드 서열을 변경하지 않으면서 유전자 물질의 유전적 변화(heritable modification)를 수반한다. 통상적으로, 후성 조절은 염색질(chromatin)의 전사적 활성 상태와 전사적 불활성 상태 간의 배좌 전이(conformational transition)를 조절하는 DNA 및 단백질(예를 들어, 히스톤)의 선택적 및 가역적 변이(예를 들어, 메틸화)에 의해 매개된다. 이러한 공유 변이(covalent modification)는 메틸 트랜스퍼라아제와 같은 효소(예를 들어, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2)에 의해 조절될 수 있으며, 이들 중 다수는 증식성 장애(proliferative disorder)와 같은 인간 질병을 야기시킬 수 있는 유전적 변화(genetic alteration)와 관련되어 있다. 이에 따라, SMYD3 및 SMYD2와 같은 SMYD 단백질의 활성을 억제할 수 있는 소분자의 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0003] 일 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I 내지 화학식 XVIII에 의해 표현된 카복사미도 화합물 및 설폰아미드 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공하며, 이는 본원에서 총괄적으로, "본 발명의 화합물"로서 지칭된다.

[0004] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 제공한다.

[0005] 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 또는 SMYD2, 또는 둘 모두를 억제하는 방법을 제공한다.

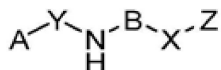
[0006] 다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 또는 SMYD2, 또는 둘 모두의 억제에 반응을 보이는, 질병, 장애, 또는 질환, 예를 들어, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0007] 다른 양태에서, 본 발명은 SMYD3의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

- [0008] 다른 양태에서, 본 발명은 SMYD2의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0009] 다른 양태에서, 본 발명은 SMYD 단백질의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0010] 다른 양태에서, 본 발명은 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 또는 SMYD2, 또는 둘 모두의 억제에 반응을 보이는 질병, 장애 또는 질환을 치료하기 위한 약제 조성물을 제공하며, 여기서, 약제 조성물은 하나 이상의 약제학적 으로 허용되는 담체를 갖는 혼합물 중의 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0011] 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 암, 예를 들어, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 신장암, 간암, 두경부암, 피부암, 췌장암, 난소암, 식도암, 폐암, 및 전립선암을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0012] 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0013] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0014] 본 발명의 추가적인 구현예들 및 장점들은 하기 설명에서 일부 기술될 것이고, 설명으로부터 유추되거나, 본 발명의 실행에 의해 학습될 수 있다. 본 발명의 구현예들 및 장점들은 특히 첨부된 청구항들에서 언급된 구성요소(element)들 및 조합들에 의해 실현되고 달성될 것이다.
- [0015] 상기 개요 및 하기 상세한 설명 둘 모두가 단지 예시적이고 설명하기 위한 것으로서, 청구된 바와 같이 본 발명을 한정하지는 않는 것으로 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명의 일 양태는 SMYD 단백질의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 기반으로 한 것이다. 이러한 성질을 고려하여, 본 발명의 화합물은 SMYD 단백질의 억제에 반응을 보이는, 질병, 장애 또는 질환, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 유용하다.
- [0017] 본 발명의 일 양태는 SMYD3의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 기반으로 한 것이다. 이러한 성질을 고려하여, 본 발명의 화합물은 SMYD3의 억제에 반응을 보이는, 질병, 장애, 또는 질환, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 유용하다.
- [0018] 본 발명의 일 양태는 SMYD2의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 기반으로 한 것이다. 이러한 성질을 고려하여, 본 발명의 화합물은 SMYD2의 억제에 반응을 보이는, 질병, 장애, 또는 질환, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 유용하다.
- [0019] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:
- [0020] [화학식 I]



- [0021]
- [0022] 상기 식에서,
- [0023] A는 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1-이미다졸릴, 1-이소퀴놀리닐, 1-피라졸릴, 2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐), 2-벤조[d]이미다졸릴, 2-벤조[d]티아졸릴, 2-크로메닐-4-온, 2-푸라닐, 2-이미다조[1,2-b]피리다지닐, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, 2-나프탈레닐, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐, 2-피롤리디닐, 2-피롤릴, 2-퀴놀리닐, 2-퀴녹살리닐, 2-티아졸로[5,4-c]피리디닐, 2-티아졸릴, 2-티오펜, 3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린), 3-(1,2,4-옥사디아졸릴), 3-이미다조[1,2-a]피리미디닐, 3-인다졸릴, 3-인돌릴, 3-이소티아졸릴, 3-피라졸릴, 3-피리다지닐, 3-피리디닐-2-온, 3-피리딜, 3-피롤로[3,2-b]피리디닐, 3-퀴놀리닐, 4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴), 4-시클로헥사닐-1-아민, 4-이미다졸릴, 4-인돌리닐-2-온, 4-인돌릴, 4-이소티아졸릴, 4-옥사졸릴, 4-피페리디닐, 4-피라졸릴, 4-피리딜, 4-퀴놀리닐, 5-(1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸릴-2-온), 5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-b]피리디닐-2-온), 5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리디닐-2-온), 5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴), 5-(2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸릴-3-온), 5-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 5-벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 5-벤조[d][1,3]디옥솔릴, 5-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온, 5-비시클로[2.2.1]헵틸-

2-엔, 5-인돌리닐-2,3-디온, 5-인돌리닐-2-온, 5-인돌릴, 5-이소인돌리닐-1-온, 5-이속사졸릴, 5-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5-피라졸릴, 5-피리미디닐, 5-티아졸릴, 6-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐), 6-(3,4-디히드로퀴놀리닐-2(1H)-온), 6-(3,4-디히드로퀴녹살리닐-2(1H)-온), 6-(4,5-디히드로피리다지닐-3(2H)-온), 6-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 6-벤조[d]이미다졸릴, 6-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온, 6-벤조[d]티아졸릴, 6-크로메닐-2-온, 6-이미다조[2,1-b]티아졸, 6-인다졸릴, 6-인돌리닐-2-온, 6-인돌릴, 6-이소퀴놀리닐, 6-퀴놀리닐, 6-퀴녹살리닐, 6-퀴녹살리닐-2(1H)-온, 7-(3,4-디히드로퀴놀리닐-2(1H)-온), 7-(3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온), 7-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 7-인돌리닐-2-온, 7-퀴놀리닐, 8-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 시클로프로파닐, 페닐, 4-(프로프-1-엔-1-일)-이미다졸, 1-부타닐-이미다졸, sec-부틸시클로프로판, 2-(에틸설펜)프로파닐, 1-이소부틸피롤리딘, 4-피리딜 1-옥사이드, 및 5-벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴 1-옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0024] 이들 각각은 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (카복사미도)알킬, (시클로알킬)알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 아르알킬, $-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)R^7$, 및 $-S(=O)_2R^8$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0025] Y는 $-C(R^{5a})(R^{5b})C(=O)-$, $-C(=O)-$, 및 $-S(=O)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0026] B는 C_{1-10} 알킬레닐, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬레닐, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴레닐, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클레닐, 및 $-C(H)R^1R^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0027] 단, B는 선택적으로 치환된 피롤리딘에닐이 아니며;

[0028] X는 $-N(R^3)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^3)-$, $-N(R^3)S(=O)_2-$, $-S(=O)_2C(R^4)(H)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)C(R^4)(H)N(R^3)-$, $-N(R^3)C(=O)C(R^4)(H)-$, 및 $-C(=O)C(R^4)(H)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; X는 부재이며, 즉, Z는 B와의 결합을 형성하며;

[0029] Z는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시클로알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, (시클로알킬)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (아미노)(아릴)알킬, (히드록시)(아릴)알킬, (아르알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0030] Z는 $-CH(R^{9a})(R^{9b})$ 이며;

[0031] R^{9a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0032] R^{9b} 는 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0033] R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치

환된 C₆₋₁₄ 아릴, 아르알킬, 및 알콕시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0034] R²는 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0035] R³은 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0036] R⁴는 수소, C₁₋₄ 알킬, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, 및 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0037] R^{5a}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

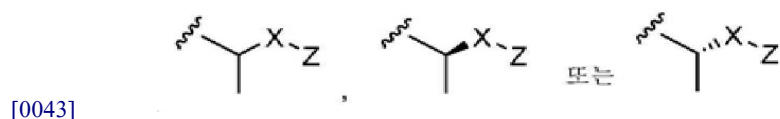
[0038] R^{5b}는 수소, C₁₋₄ 알킬, 및 4원 내지 14원 헤테로시클로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0039] R⁶은 C₁₋₄ 알킬이며;

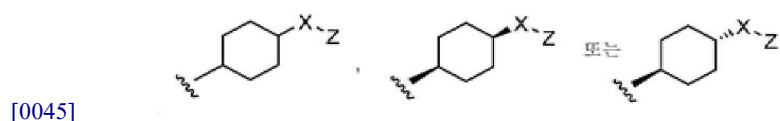
[0040] R⁷은 C₁₋₄ 알킬이며;

[0041] R⁸은 C₁₋₄ 알킬, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

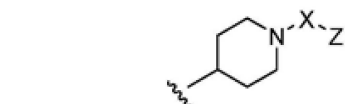
[0042] 여기서, -X-Z는 B, R¹, 또는 R²의 임의의 이용 가능한 탄소 또는 질소 원자에 결합되며, 예를 들어, R²가 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, 에틸일 때, 그러한 에틸 기의 수소 원자는 -X-Z로 대체되어 -CH₂CH₂-X-Z 또는 하기 기들을 제공하거나:



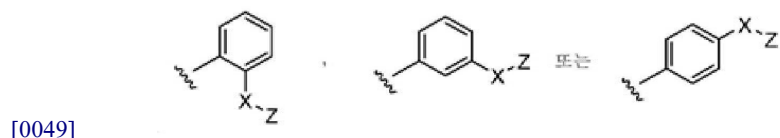
[0044] R²가 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 예를 들어, 시클로헥실일 때, 시클로헥실 기의 수소 원자는 -X-Z로 대체되어 하기 기들을 제공하거나:



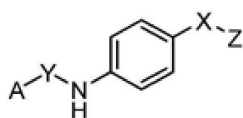
[0046] R²가 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 예를 들어, 피페리딘일 때, 피페리딘 질소 원자에 결합된 수소 원자는 -X-Z로 대체되어 하기 기들을 제공하거나:



[0048] R²가 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 예를 들어, 페닐일 때, 그러한 페닐 기 상의 수소 원자는 -X-Z로 대체되어 하기 기들을 제공한다:



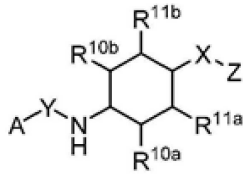
- [0050] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Z가 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시클로알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, (시클로알킬)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (아미노)(아릴)알킬, (히드록시)(아릴)알킬, (아르알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.
- [0051] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 X가 부재인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.
- [0052] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 X가 부재이며; B가 선택적으로 치환된 4원 또는 6원 내지 14원 헤테로시클레닐이며; Z가 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.
- [0053] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 선택적으로 치환된 4원 또는 6원 내지 14원 헤테로시클레닐이며; X가 부재이며; Z가 -CH(R^{9a})(R^{9b})인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.
- [0054] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 선택적으로 치환된 4원 또는 6원 내지 14원 헤테로시클레닐이며; X가 부재이며; Z가 -CH(R^{9a})(R^{9b})이며, 여기서:
- [0055] R^{9a}가 수소, C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0056] R^{9b}가 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.
- [0057] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 C₁₋₁₀ 알킬레닐인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다. 다른 구현예에서, X는 -N(R³)C(=O)C(R⁴)(H)- 및 -N(R³)C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Z는 C₁₋₆ 알킬 및 (아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0058] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴레닐인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다. 다른 구현예에서, B는 2가 형태의 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0059] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:
- [0060] [화학식 II]



- [0061]
- [0062] 상기 식에서, X는 부재이며, Z는 (아미노)알킬이며; A 및 Y는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0063] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬레닐인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

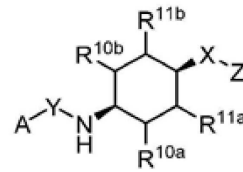
[0064] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III, 하기 화학식 IV, 또는 하기 화학식 V를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0065] [화학식 III]



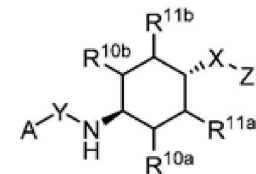
[0066]

[0067] [화학식 IV]



[0068]

[0069] [화학식 V]



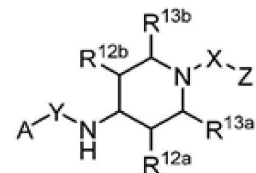
[0070]

[0071] 상기 식에서, R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , 및 R^{11b} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; A, Y, X, 및 Z는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, X는 $-N(R^3)C(=O)-$ 이며, Z는 (아미노)알킬이다. 다른 구현예에서, X는 $-N(R^3)-$ 이며, Z는 수소이다.

[0072] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클레닐인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

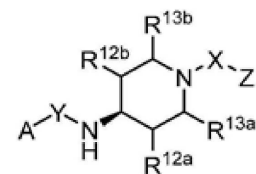
[0073] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VI, 하기 화학식 VII, 또는 하기 화학식 VIII을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0074] [화학식 VI]



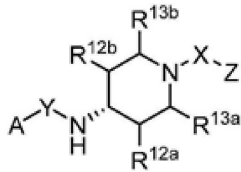
[0075]

[0076] [화학식 VII]



[0077]

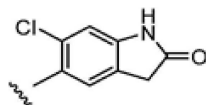
[0078] [화학식 VIII]



[0079]

[0080] 상기 식에서, R^{12a} , R^{12b} , R^{13a} , 및 R^{13b} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; A, Y, X, 및 Z는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, X는 $-C(=O)C(R^4)(H)-$, $-C(=O)-$, 및 $-S(=O)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^4 는 수소 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Z는 (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 R^{12a} , R^{12b} , R^{13a} , 및 R^{13b} 가 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; A가 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-인돌리닐-2-온이며; Y가 $-C(=O)-$ 이며; X가 $-S(=O)_2-$ 이며; Z가 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같은, 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VIII을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다. 다른 구현예에서, A는

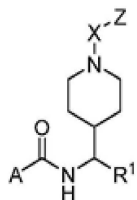


6-클로로-5-인돌리닐-2-온, 즉, 이다. 다른 구현예에서, Z는 (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0082] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 B가 $-C(H)R^1R^2$ 인 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다. 이러한 구현예에서, R^1 및 R^2 의 수소 원자는 $-X-Z$ 로 대체된다.

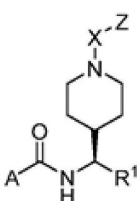
[0083] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IX, 하기 화학식 X, 또는 하기 화학식 XI을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0084] [화학식 IX]



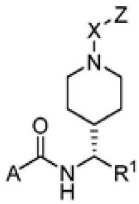
[0085]

[0086] [화학식 X]



[0087]

[0088] [화학식 XI]



[0089]

[0090] 다른 구현예에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, 알콕시카보닐, 및 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, R^1 은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, X는 $-C(=O)C(R^4)(H)-$ 이며, R^4 는 아미노이다. 다른 구현예에서, X는 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0091]

[0092] 다른 구현예에서, Z는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 구현예에서, Z는 메틸이다.

[0093] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Y가 $-C(R^{5a})(R^{5b})C(=O)-$ 인, 화학식 I 내지 화학식 XI 중 임의 하나를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다. 다른 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0094] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Y가 $-S(=O)_2-$ 인, 화학식 I 내지 화학식 XI 중 임의 하나를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

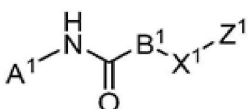
[0095] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Y가 $-C(=O)-$ 인, 화학식 I 내지 화학식 XI 중 임의 하나를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

[0096] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 A가 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐), 2-인돌릴, 2-티아졸릴, 3-(1,2,4-옥사디아졸릴), 3-이소티아졸릴, 5-(1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸릴-2-온), 5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-b]피리디닐-2-온), 5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리디닐-2-온), 5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴), 5-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온, 5-인돌리닐-2-온, 6-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 및 6-이소퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I 내지 화학식 XI 중 임의 하나를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

[0097] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 A가 5-인돌리닐-2-온인, 화학식 I 내지 화학식 XI 중 임의 하나를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

[0098] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XII을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0099] [화학식 XII]



[0100]

[0101] 상기 식에서, A^1 은 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1-이미다졸릴, 1-이소퀴놀리닐, 1-피라졸릴, 2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐), 2-벤조[d]이미다졸릴, 2-벤조[d]티아졸릴, 2-크로메닐-4-온, 2-푸라닐, 2-이미다조[1,2-b]피리다지닐, 2-이미다졸릴, 2-인돌릴, 2-나프탈레닐, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐, 2-피롤리디닐, 2-피롤릴, 2-퀴놀리닐, 2-퀴녹살리닐, 2-티아졸로[5,4-c]피리디닐, 2-티아졸릴, 2-티오펜닐, 3-

(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린), 3-(1,2,4-옥사디아졸릴), 3-이미다조[1,2-a]피리미디닐, 3-인돌릴, 3-인돌릴, 3-이소티아졸릴, 3-피라졸릴, 3-피리다지닐, 3-피리디닐-2-온, 3-피리딜, 3-피롤로[3,2-b]피리디닐, 3-퀴놀리닐, 4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴), 4-시클로헥사닐-1-아민, 4-이미다졸릴, 4-인돌리닐-2-온, 4-인돌릴, 4-이소티아졸릴, 4-옥사졸릴, 4-피페리디닐, 4-피라졸릴, 4-피리딜, 4-퀴놀리닐, 5-(1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸릴-2-온), 5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-b]피리디닐-2-온), 5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리디닐-2-온), 5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴), 5-(2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸릴-3-온), 5-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 5-벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 5-벤조[d][1,3]디옥솔릴, 5-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온, 5-비시클로[2.2.1]헵탈-2-엔, 5-인돌리닐-2,3-디온, 5-인돌리닐-2-온, 5-인돌릴, 5-이소인돌리닐-1-온, 5-이속사졸릴, 5-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5-피라졸릴, 5-피리미디닐, 5-티아졸릴, 6-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐), 6-(3,4-디히드로퀴놀리닐-2(1H)-온), 6-(3,4-디히드로퀴녹살리닐-2(1H)-온), 6-(4,5-디히드로피리다지닐-3(2H)-온), 6-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 6-벤조[d]이미다졸릴, 6-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온, 6-벤조[d]티아졸릴, 6-크로메닐-2-온, 6-이미다조[2,1-b]티아졸, 6-인다졸릴, 6-인돌리닐-2-온, 6-인돌릴, 6-이소퀴놀리닐, 6-퀴놀리닐, 6-퀴녹살리닐, 6-퀴녹살리닐-2(1H)-온, 7-(3,4-디히드로퀴놀리닐-2(1H)-온), 7-(3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온), 7-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 7-인돌리닐-2-온, 7-퀴놀리닐, 8-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온, 시클로프로파닐, 페닐, 4-(프로프-1-엔-1-일)-이미다졸, 1-부타닐-이미다졸, sec-부틸시클로프로판, 2-(에틸셀로닐)프로파닐, 1-이소부틸피롤리딘, 4-피리딜 1-옥사이드, 및 5-벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴 1-옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0102] 이들 각각은 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (카복사미도)알킬, (시클로알킬)알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0103] B¹은 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬레닐 및 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클레닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0104] X¹은 -N(R^{3a})-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂N(R^{3a})-, -N(R^{3a})S(=O)₂-, -S(=O)₂C(R^{4a})(H)-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{3a})-, -N(R^{3a})C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)C(R^{4a})(H)N(R^{3a})-, -N(R^{3a})C(=O)C(R^{4a})(H)-, 및 -C(=O)C(R^{4a})(H)-로 이루어진 군으로부터 선택되거나; X¹은 부재이며, 즉, Z¹은 B¹과의 결합을 형성하며;

[0105] Z¹은 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시클로알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, (시클로알킬)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (아미노)(아릴)알킬, (히드록시)(아릴)알킬, (아르알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

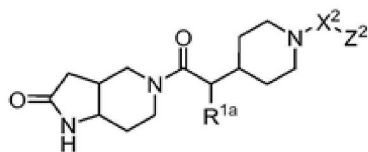
[0106] R^{3a}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0107] R^{4a}는 수소, C₁₋₄ 알킬, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0108] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 A¹이 5-인돌리닐-2-온인, 화학식 XII을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염 또는 수화물이다. 다른 구현예에서, B¹은 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬레닐이다. 다른 구현예에서, X¹은 -S(=O)₂- 및 -C(=O)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Z¹은 (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, 및 (디알킬아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0109] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XIII을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물이다:

[0110] [화학식 XIII]



[0111]

[0112] 상기 식에서,

[0113] X^2 는 $-N(R^{3b})-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{3b})-$, $-N(R^{3b})S(=O)_2-$, $-S(=O)_2C(R^{4b})(H)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{3b})-$, $-N(R^{3b})C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)C(R^{4b})(H)N(R^{3b})-$, $-N(R^{3b})C(=O)C(R^{4b})(H)-$, 및 $-C(=O)C(R^{4b})(H)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; X 는 부재이며, 즉, Z^2 는 질소 원자와의 결합을 형성하며;

[0114] Z^2 는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 플루오로알킬, 히드록시알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시클로알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, (시클로알킬)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (아미노)(아릴)알킬, (히드록시)(아릴)알킬, (아르알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-12} 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0115] R^{1a} 는 수소, C_{1-6} 알킬, 및 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0116] R^{3b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

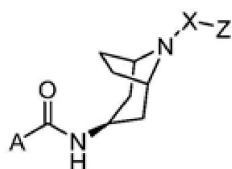
[0117] R^{4b} 는 수소, C_{1-4} 알킬, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0118] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 X^2 가 $-S(=O)_2-$ 및 $-C(=O)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 XIII을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물이다. 다른 구현예에서, Z^2 는 (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, 및 (디알킬아미노)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, X 는 부재이며; Z^2 는 수소이다. 다른 구현예에서, R^{1a} 는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0119] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Y 가 $-C(=O)-$ 이며, A 가 5-인돌리닐-2-온 및 1,2,3-트리아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

[0120] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XIV을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

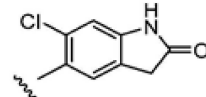
[0121] [화학식 XIV]



[0122]

[0123] 상기 식에서, A , X , 및 Z 는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, X 는 $-S(=O)_2-$ 및 $-S(=O)_2C(R^4)(H)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, X 는 $-S(=O)_2-$ 이다. 다른 구현예에서, X 는 $-S(=O)_2CH_2-$ 이다. 다른 구현예에서, Z 는 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로

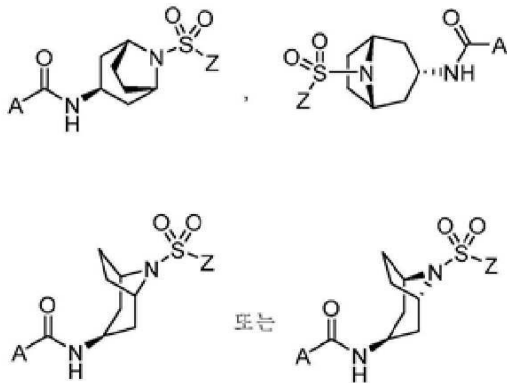
시클로, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Z는 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로이다. 다른 구현예에서, Z는 선택적으로 치환된 피페리딘이며, 여기서, 질소 원자는 X에 결합되거나 4번 탄소 원자는 X에 결합된다. 다른 구현예에서, A는 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 및 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 5-인돌



리닐-2-온이다. 다른 구현예에서, A는 6-클로로-5-인돌리닐-2-온, 즉, 이다.

[0124] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 N-((1R,3r,5S)-8-((4-(벤질아미노)피페리딘-1-일)설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드 또는 6-클로로-2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-(((1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)메틸)설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

[0125] 화학식 XIV를 갖는 화합물이 다양한 방식으로, 예를 들어, 하기 화학식으로 그려질 수 있다는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다:

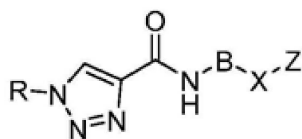


[0126]

[0127] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 A가 1개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 1,2,3-트리아졸일이며, Y가 -C(=O)-인, 화학식 I을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.

[0128] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XV를 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0129] [화학식 XV]

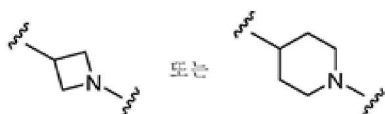


[0130]

[0131] 상기 식에서,

[0132] R은 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₁₂ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

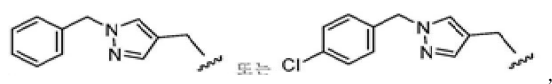
[0133] B는 선택적으로 치환된 4원 또는 6원 내지 14원 헤테로시클레닐이며, 예를 들어, B는



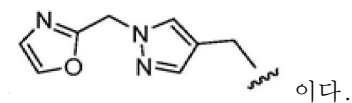
이며(여기서, 질소 원자는 -X-Z에 결합됨);

[0134] X 및 Z는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, X는 부재이다. 다른 구현예에서, Z는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, Z는

$-\text{CH}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{9b})$ 이다. 다른 구현예에서, Z는 아르알킬 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Z는 아르알킬로 치환된 (헤테로아릴)알킬, 예를 들어,



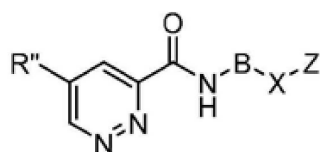
또는 (헤테로아릴)알킬, 예를 들어,



이다.

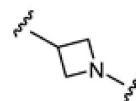
[0135] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XVI을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0136] [화학식 XVI]

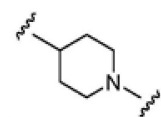


[0137] [0138] 상기 식에서,
[0139] R''는 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₁₂ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0140] B는 선택적으로 치환된 4원 또는 6원 내지 14원 헤테로시클레닐이며, 예를 들어, B는



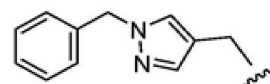
또는



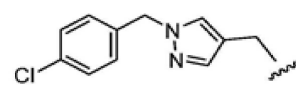
이며(여기서, 질소 원자는 -X-Z에 결합됨);

[0141] X 및 Z는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, X는 부재이다. 다른 구현예에서, Z는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, Z는 $-\text{CH}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{9b})$ 이다. 다른 구현예에서, Z는 아르알킬 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른

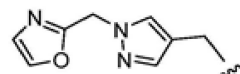
구현예에서, Z는 아르알킬로 치환된 (헤테로아릴)알킬, 예를 들어,



또는



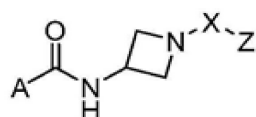
, 또는 (헤테로아릴)알킬, 예를 들어,



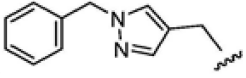
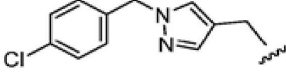
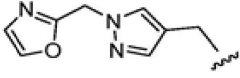
이다.

[0142] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XVII을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0143] [화학식 XVII]

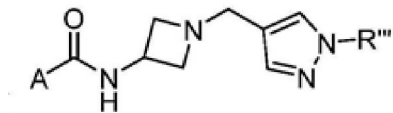


[0144] [0145] 상기 식에서, A, X, 및 Z는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, X는 부재이다. 다른 구현예에서, Z는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬, 아르알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, Z는 $-\text{CH}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{9b})$ 이다. 다른 구현예에서, Z는 아르알킬 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Z는 아르알킬이다. 다른 구현예에서, Z는 (헤테로아릴)알킬이다. 다른 구현예에

서, Z는 아르알킬로 치환된 (헤테로아릴)알킬, 예를 들어,  또는 , 또는 (헤테로아릴)알킬, 예를 들어,  이다.

[0146] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XVIII을 갖는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다:

[0147] [화학식 XVIII]

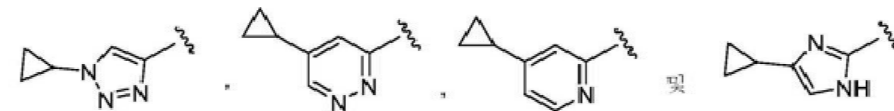


[0148]

[0149] 상기 식에서,

[0150] R'''는 아르알킬 및 (헤테로아릴)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0151] A는 화학식 I과 관련하여 상기에서 정의된 바와 같다. 다른 구현예에서, A는 1,2,3-트리아졸릴, 3-피리다지닐, 2-피리딜, 및 2-이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이러한 것들 각각은 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 선택적으로 치환된다. 다른 구현예에서, A는 하기 기들로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0152]

[0153] 다른 구현예에서, R'''는 아르알킬이다. 다른 구현예에서, R'''는 (헤테로아릴)알킬이다. 다른 구현예에서, R'''는 페닐 기가 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 벤질, 예를 들어, -CH₂(4-Cl-Ph), -CH₂(3-Cl-Ph), 및 -CH₂(4-CF₃-Ph)이다.

[0154] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 1의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용되는 염이다. 표 1의 화합물들의 화학명은 표 1A에 제공되어 있다.

[0155] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 3의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용되는 염이다. 표 3의 화합물들의 화학명은 표 3A에 제공되어 있다.

[0156] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 4의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용되는 염이다. 표 4의 화합물들의 화학명은 표 4A에 제공되어 있다.

[0157] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 5의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0158] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 6의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용되는 염이다. 표 6의 화합물들의 화학명은 표 6A에 제공되어 있다.

[0159] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 1, 표 1A, 표 3, 표 3A, 표 4, 표 4A, 표 5, 표 6 및 표 6A의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물, 또는 이의 상이한 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0160] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은

- [0161] rel-N-1-[(1S)-1-[2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸]아제티딘-3-일-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드;
- [0162] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드;
- [0163] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피롤린아미드;
- [0164] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드;
- [0165] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드; 및
- [0166] 1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 예를 들어, 수화물이다.
- [0167] 특정 구현예에서 본 발명의 화합물이 유리 염기, 다양한 염, 및 수화물 형태이고 표 1 및 표 3 내지 표 6에 나열된 특정 염으로 제한되지 않는 것으로 인식될 것이다.

표 1

화합물 번호	구조	염 형태	화합물 번호	구조	염 형태
3		없음	290		없음
4		없음	291		없음

[0168]

5		없음	292		없음
6		없음	293		없음
7			294		HCl
8		없음	295		TFA

[0169]

9		없음	296		HCl
10		없음	297		HCl
11		HCl	298		HCl
12		없음	299		TFA

[0170]

13		HCl	300		TFA
14		HCl	301		TFA
15		HCl	302		TFA
16		HCl	303		HCl
17		HCl	304		HCl

[0171]

18		TFA	305		TFA
19		TFA	306		TFA
20		TFA	307		TFA
21		TFA	308		HCl
22		TFA	309		TFA

[0172]

23		HCl	310		TFA
24		HCl	311		TFA
25		HCl	312		TFA
26		HCl	313		TFA
27		HCl	314		TFA

[0173]

28		HCl	315		TFA
29		HCl	316		TFA
30		HCl	317		HCl

[0174]

31		HCl	318		HCl
32		HCl	319		TFA
33		HCl	320		없음
34		HCl	321		HCl

[0175]

35		HCl	322		없음
36		HCl	323		TFA
37		HCl	324		TFA
38		없음	325		HCl
39		없음	326		HCl

[0176]

40		HCl	327		HCl
42		HCl	328		없음
43		HCl	329		HCl
44		TFA	330		HCl

[0177]

45		TFA	331		HCl
46		TFA	332		HCl
47		HCl	333		없음
48		HCl	334		없음
49		HCl	335		없음

[0178]

50		HCl	336		없음
51		TFA	337		없음
52		HCl	338		TFA
53		HCl	339		없음
54		HCl	340		HCl

[0179]

55		HCl	341		TFA
56		HCl	342		TFA
57		HCl	343		TFA
58		HCl	344		HCl
59		HCl	345		HCl

[0180]

60		HCl	346		HCl
61		HCl	347		HCl
62		HCl	348		TFA
63		HCl	349		TFA
64		HCl	350		TFA

[0181]

65		HCl	351		HCl
66		HCl	352		HCl
67		HCl	353		HCl
68		HCl	354		HCl
69		TFA	355		HCl
70		TFA	356		HCl

71		TFA	357		없음
72		TFA	358		TFA
73		HCl	359		TFA
74		HCl	360		없음
75		HCl	361		TFA

76		HCl	362		TFA
77		HCl	363		TFA
78		HCl	364		TFA
79		HCl	365		TFA
80		HCl	366		TFA
81		TFA	367		TFA

[0184]

82		TFA	368		HCl
83		TFA	369		HCl
84		TFA	370		TFA
85		HCl	371		TFA

[0185]

86		HCl	372		TFA
87		HCl	373		TFA
88		TFA	374		TFA
89		TFA	375		TFA
90		TFA	376		TFA

[0186]

91		TFA	378		HCl
92		TFA	379		TFA
93		HCl	380		없음
94		HCl	381		TFA
95		HCl	382		TFA

[0187]

96		HCl	383		TFA
97		HCl	384		TFA
98		HCl	385		TFA
99		TFA	386		TFA
100		HCl	387		TFA

[0188]

101		HCl	388		없음
102		HCl	389		TFA
103		TFA	390		HCl
104		TFA	391		TFA

[0189]

105		TFA	392		TFA
106		TFA	393		TFA
107		TFA	394		없음
108		HCl	395		HCl
109		HCl	396		TFA

[0190]

110		HCl	397		TFA
111		HCl	398		TFA
112		TFA	399		HCl
113		HCl	400		HCl

[0191]

114		TFA	401		TFA
115		TFA	402		TFA
116		TFA	403		TFA
117		TFA	404		없음

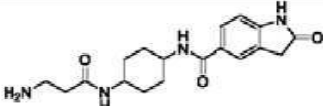
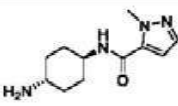
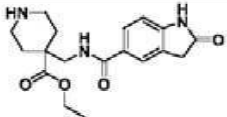
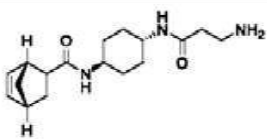
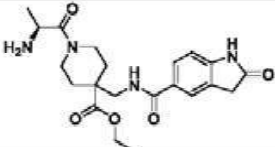
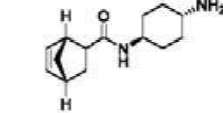
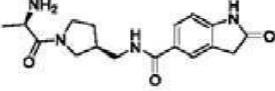
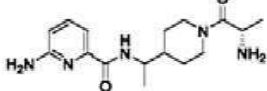
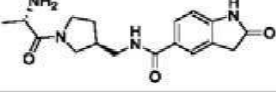
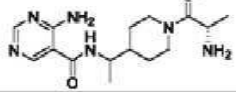
[0192]

118		TFA	405		없음
119		HCl	406		TFA
120		TFA	407		TFA
121		HCO OH	408		TFA
122		TFA	409		HCl

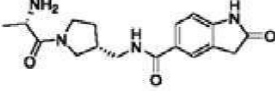
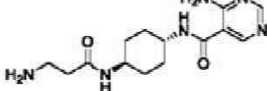
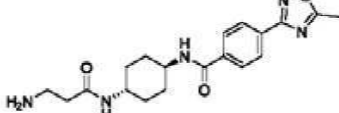
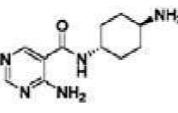
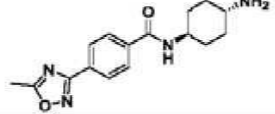
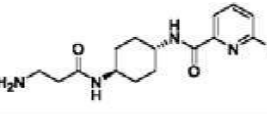
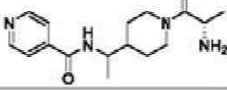
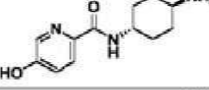
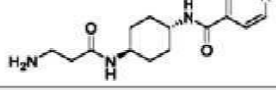
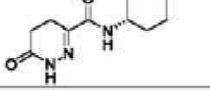
[0193]

123		TFA	410		HCl
125		TFA	411		HCl
126		TFA	412		TFA
127		TFA	413		TFA
129		TFA	414		TFA

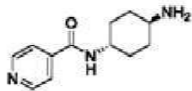
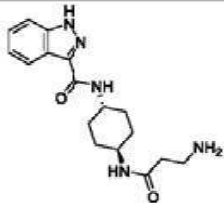
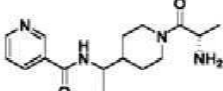
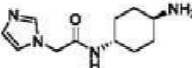
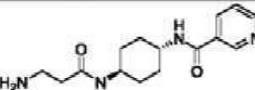
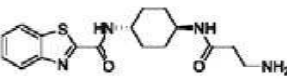
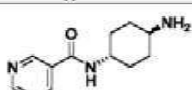
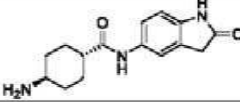
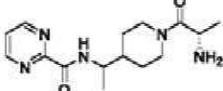
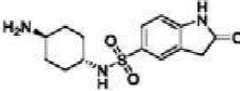
[0194]

130		TFA	415		TFA
131		HCO OH	416		TFA
132		TFA	417		TFA
133		TFA	418		TFA
134		TFA	419		TFA

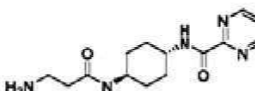
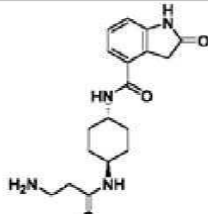
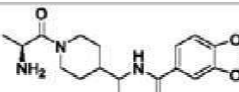
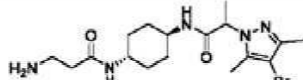
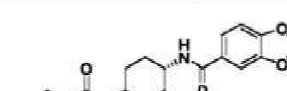
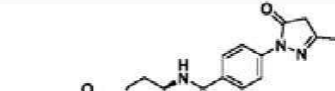
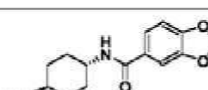
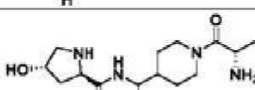
[0195]

135		TFA	420		TFA
136		HCl	421		TFA
137		HCl	422		TFA
138		HCl	423		TFA
139		HCl	424		TFA

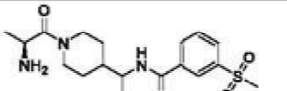
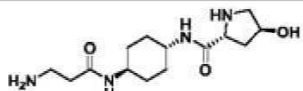
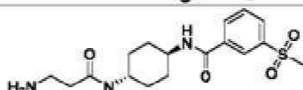
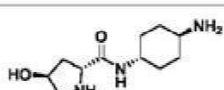
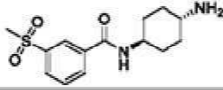
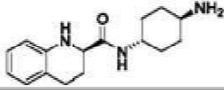
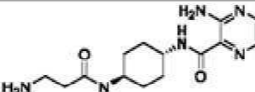
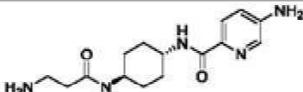
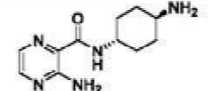
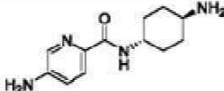
[0196]

140		HCl	425		TFA
141		HCl	426		TFA
142		HCl	427		TFA
143		HCl	428		TFA
144		HCl	429		TFA

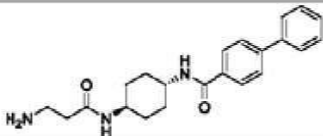
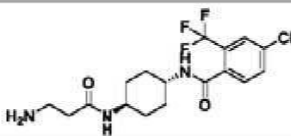
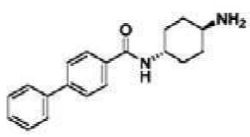
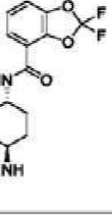
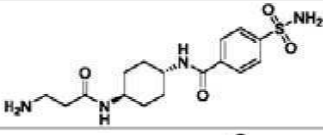
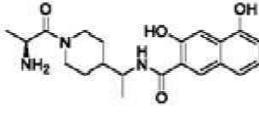
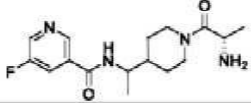
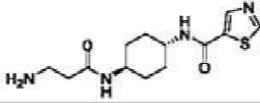
[0197]

145		HCl	430		HCl
146		HCl	431		TFA
147		HCl	432		TFA
148		HCl	433		HCl

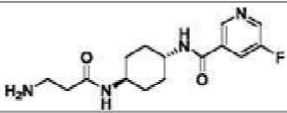
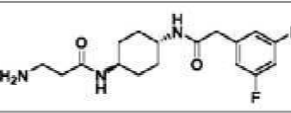
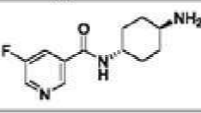
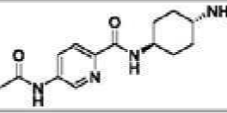
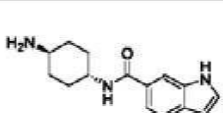
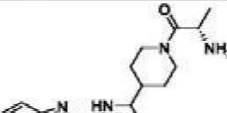
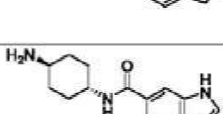
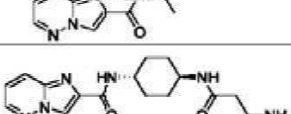
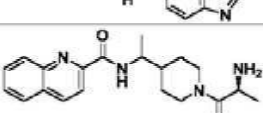
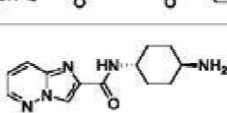
[0198]

149		HCl	434		HCl
150		HCl	435		HCl
151		HCl	436		TFA
152		HCl	437		없음
153		HCl	438		TFA

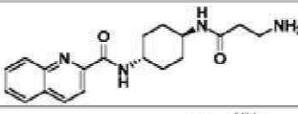
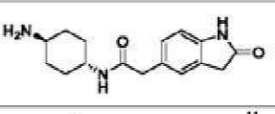
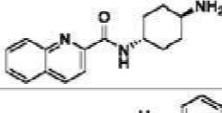
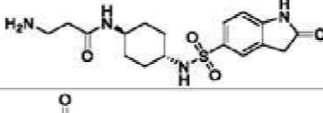
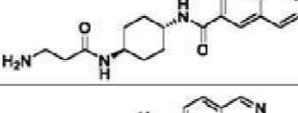
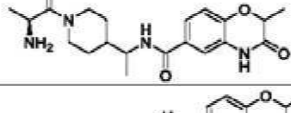
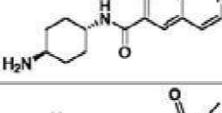
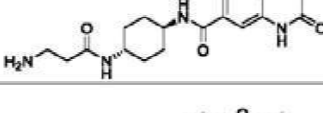
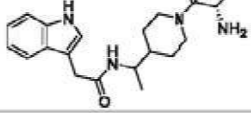
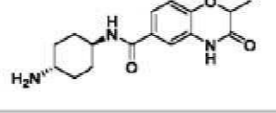
[0199]

154		HCl	439		HCl
155		HCl	440		HCl
156		HCl	441		TFA
157		HCl	442		HCl

[0200]

158		HCl	443		HCl
159		HCl	444		TFA
160		HCl	445		TFA
161		HCl	446		TFA
162		HCl	447		TFA

[0201]

163		HCl	448		TFA
164		HCl	449		TFA
165		HCl	450		없음
166		HCl	451		TFA
167		HCl	452		TFA

[0202]

168		HCl	453		TFA
169		TFA	454		TFA
170		TFA	455		없음
171		TFA	456		TFA

[0203]

172		TFA	457		TFA
173		TFA	458		없음
174		TFA	459		TFA
175		TFA	460		TFA

[0204]

176		HCO OH	461		TFA
177		TFA	462		TFA
178		TFA	463		TFA
179		HCl	464		HCl
180		HCl	465		TFA

[0205]

181		없음	466		TFA
182		없음	467		TFA
183		없음	468		TFA
184		HCl	469		TFA
185		TFA	470		TFA

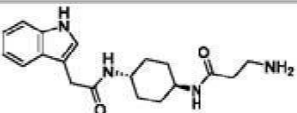
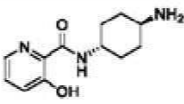
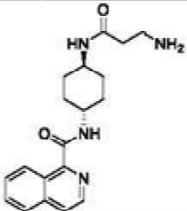
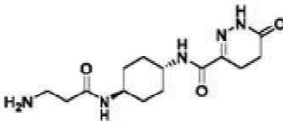
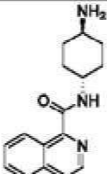
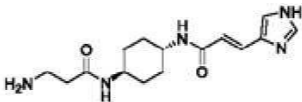
[0206]

186		TFA	471		HCl
187		HCl	472		없음
188		HCl	473		TFA
189		HCl	474		TFA
190		HCl	475		TFA

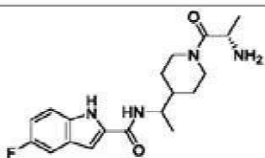
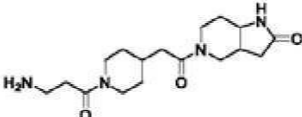
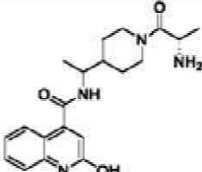
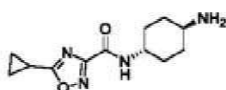
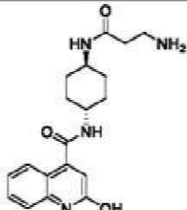
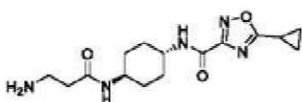
[0207]

191		HCl	476		TFA
192		HCl	477		TFA
193		HCl	478		TFA
194		HCl	479		TFA

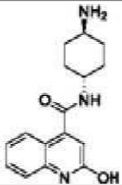
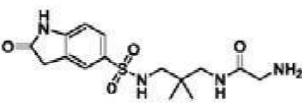
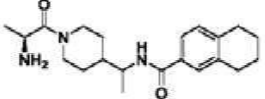
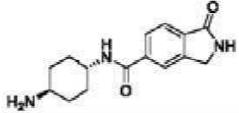
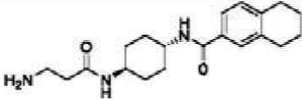
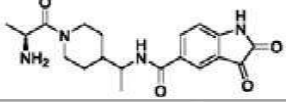
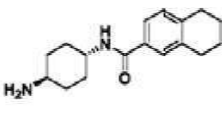
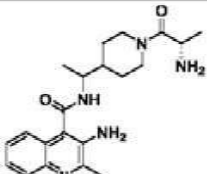
[0208]

195		HCl	480		TFA
196		TFA	481		TFA
197		TFA	482		TFA

[0209]

198		TFA	483		TFA
199		HCl	484		없음
200		TFA	485		없음

[0210]

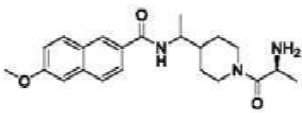
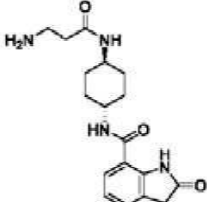
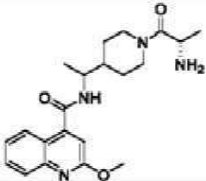
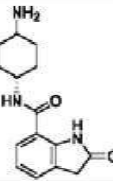
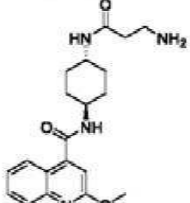
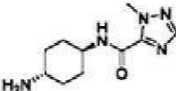
201		TFA	486		TFA
202		HCl	487		TFA
203		HCl	488		TFA
204		HCl	489		TFA

[0211]

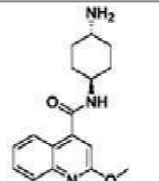
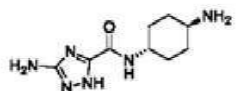
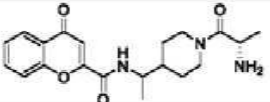
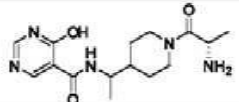
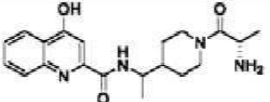
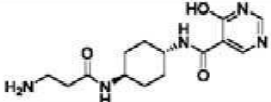
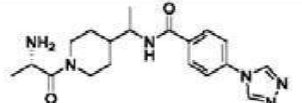
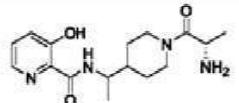
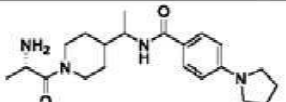
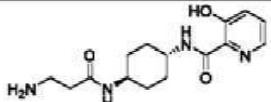
205		HCl	490		TFA
206		HCl	491		TFA
207		HCl	492		없음
208		TFA	493		TFA
209		HCl	494		없음
210		HCl	495		없음

211		TFA	496		TFA
212		TFA	497		TFA
213		TFA	498		TFA
214		TFA	499		TFA
215		HCl	500		TFA

216		TFA	501		TFA
217		TFA	502		TFA
218		TFA	503		TFA
219		TFA	504		TFA

220		TFA	505		TFA
221		TFA	506		TFA
222		TFA	507		TFA

[0215]

223		TFA	508		TFA
224		TFA	509		TFA
225		TFA	510		TFA
226		TFA	511		HCl
227		TFA	512		TFA

[0216]

228		TFA	513		없음
229		HCl	514		없음
230		HCl	515		TFA
231		HCl	516		없음
232		HCl	517		없음

[0217]

233		HCl	518		없음
234		HCl	519		TFA
235		HCl	520		TFA
236		TFA	521		없음
237		TFA	522		없음

[0218]

238		TFA	523		HCl
239		TFA	525		HCl
241		TFA	527		TFA
242		없음	528		TFA
243		TFA	529		TFA

[0219]

244		HCl	530		TFA
245		HCl	531		TFA
246		HCl	532		TFA
247		TFA	533		TFA
248		없음	534		없음

[0220]

249		TFA	535		없음
250		TFA	536		없음
251		HCl	537		없음
252		HCl	538		TFA
253		TFA	539		없음

[0221]

254		TFA	540		TFA
255		TFA	541		TFA
256		TFA	542		없음
257		TFA	543		TFA
258		TFA	544		TFA

[0222]

259		TFA	545		TFA
260		TFA	546		TFA
261		TFA	547		없음
262		HCl	548		TFA
263		TFA	549		TFA

[0223]

264		HCl	550		TFA
265		TFA	551		TFA
266		TFA	552		TFA
267		TFA	553		TFA

[0224]

268		TFA	554		TFA
269		HCl	555		TFA
270		HCl	556		TFA
271		HCl	557		HCl
272		HCl	558		HCl

[0225]

273		TFA	559		HCl
274		TFA	560		TFA
275		TFA	561		TFA
276		TFA	562		TFA
277		TFA	563		HCl

[0226]

278		TFA	564		HCl
279		TFA	565		TFA
280		TFA	566		TFA
281		HCl	567		HCl
283		HCl	568		HCl

[0227]

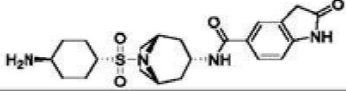
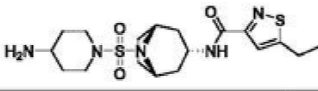
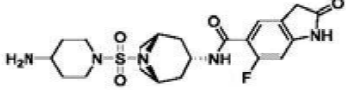
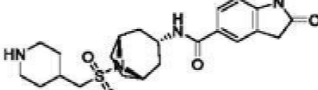
284		TFA	569		HCl
285		HCl	570		HCl
286		TFA	571		HCl
287		TFA	572		TFA
288		없음	573		HCl

[0228]

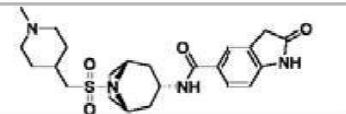
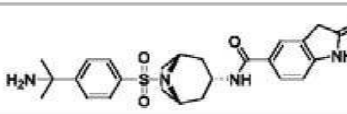
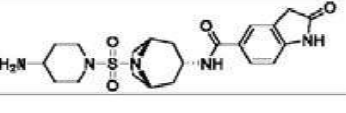
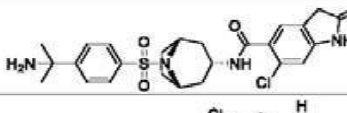
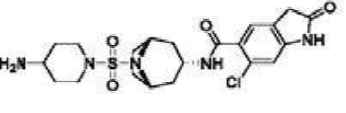
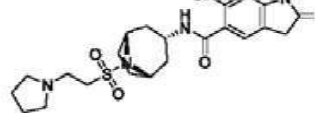
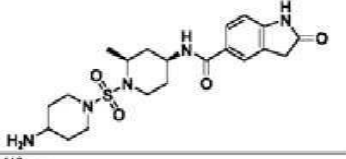
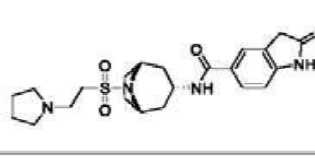
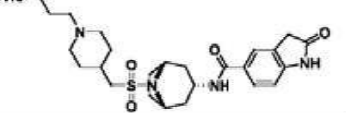
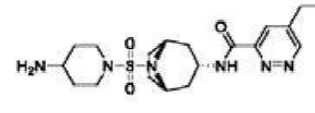
289		없음	574		TFA
-----	---	----	-----	--	-----

[0229]

표 3

화합물 번호	구조	입 형태	화합물 번호	구조	입 형태
575		TFA	610		HCl
576		없음	611		TFA

[0230]

577		TFA	612		TFA
578		TFA	613		TFA
579		HCl	614		없음
580		없음	615		없음
581		없음	616		TFA

[0231]

582		HCl	617		TFA
583		TFA	618		HCl
584		TFA	619		TFA
585		TFA	620		TFA

[0232]

586		HCl	621		TFA
587		TFA	622		TFA
588		TFA	623		없음
589		HCl	624		없음

[0233]

590		없음	625		HCl
591		TFA	626		HCl
592		TFA	627		HCl
593		없음	628		HCl

[0234]

594		없음	629		없음
595		없음	630		없음
596		TFA	631		HCl
597		HCl	632		없음

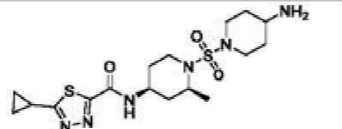
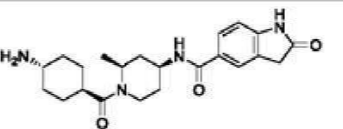
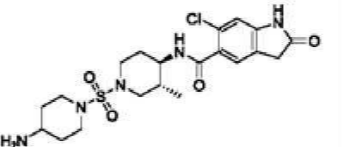
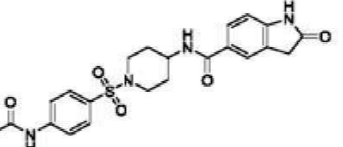
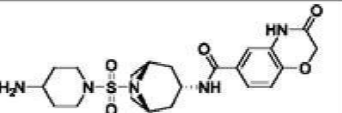
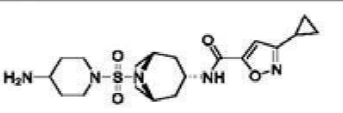
[0235]

598		TFA	633		없음
599		TFA	634		없음
600		TFA	635		HCl
601		HCl	636		HCl
602		없음	637		없음

[0236]

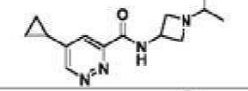
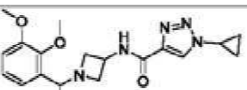
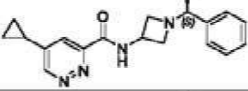
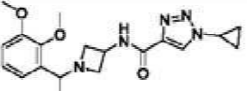
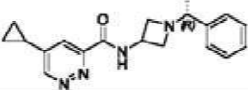
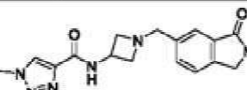
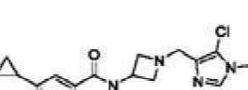
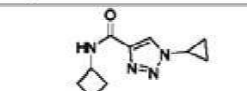
603		TFA	638		TFA
604		TFA	639		없음
605		HCl	640		TFA
606		없음	641		없음

[0237]

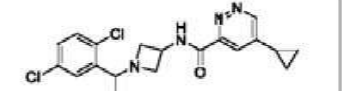
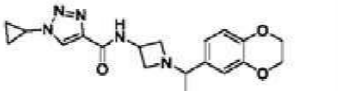
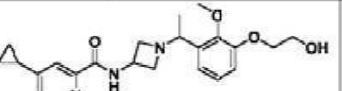
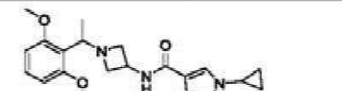
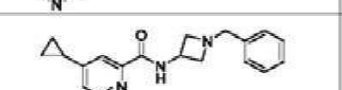
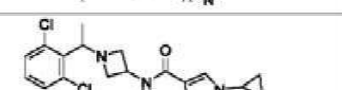
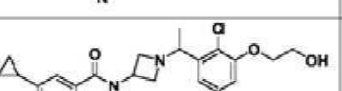
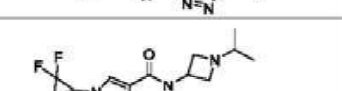
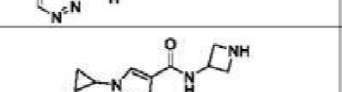
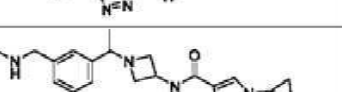
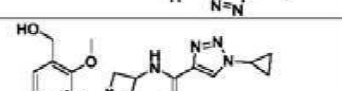
607		HCl	642		HCl
608		TFA	643		없음
609		HCl	644		HCl

[0238]

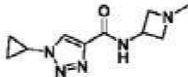
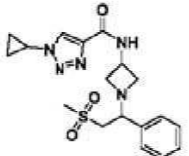
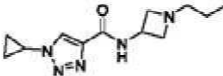
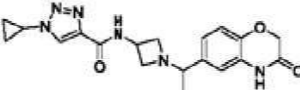
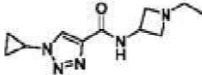
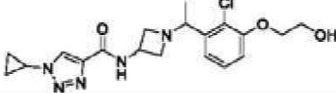
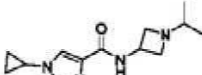
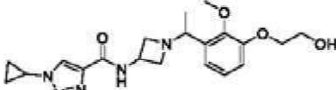
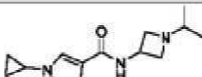
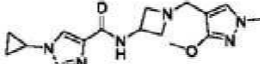
표 4

화합물 번호	구조	염 형태	화합물 번호	구조	염 형태
645		없음	763		없음
646		없음	764		없음
647		없음	765		없음
648		없음	766		없음

[0239]

649		없음	767		없음
650		없음	768		없음
651		없음	769		없음
652		없음	770		없음
657		없음	771		없음
			772		없음

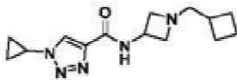
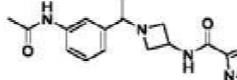
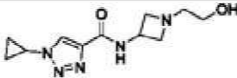
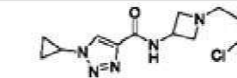
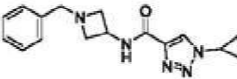
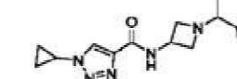
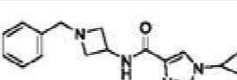
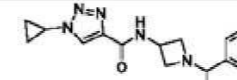

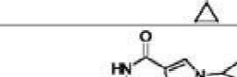
[0240]

659		없음	773		없음
660		없음	774		없음
661		없음	775		없음
662		없음	776		없음
663		없음	777		없음

[0241]

664		없음	778		없음
665		없음	779		없음
666		없음	780		없음
667		없음	781		없음
668		없음	782		없음

[0242]

669		없음	783		없음
670		없음	784		없음
671		없음	785		없음
672		없음	786		없음
673		없음	787		없음

[0243]

674		없음	788		없음
675		없음	789		없음
676		없음	790		없음
677		없음	791		없음

[0244]

678		없음	792		없음
679		없음	793		없음
680		없음	794		없음
681		없음	795		없음

[0245]

682		없음	796		없음
683		없음	797		없음
684		없음	798		없음
685		없음	799		없음

[0246]

686		없음	800		없음
687		없음	801		없음
688		없음	802		없음
689		없음	803		없음
690		없음	804		없음
691		없음	805		없음

[0247]

692		없음	806		없음
693		없음	807		없음
694		없음	808		없음
695		없음	809		없음

[0248]

696		없음	810		없음
697		없음	811		없음
698		없음	812		없음
699		없음	813		없음

[0249]

700		없음	814		없음
701		없음	815		없음
702		없음	816		없음
703		없음	817		없음

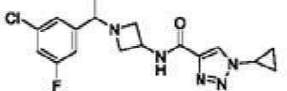
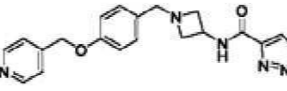
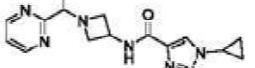
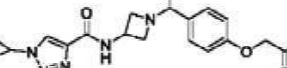
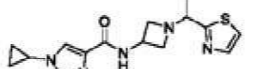
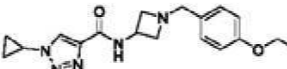
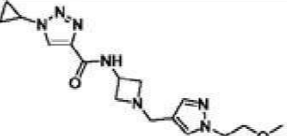
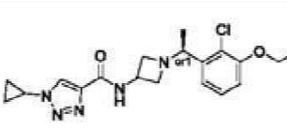
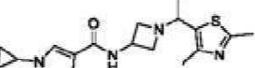
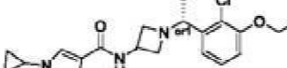
[0250]

704		없음	818		없음
705		없음	819		없음
706		없음	820		없음
707		없음	821		없음
708		없음	822		없음
709		없음	823		없음

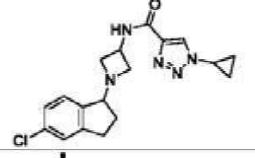
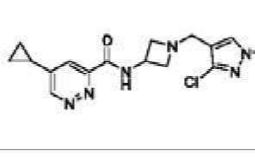
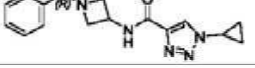
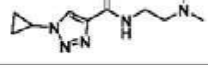
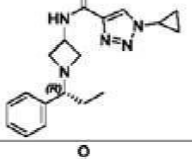
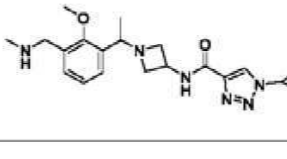
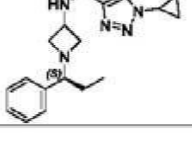
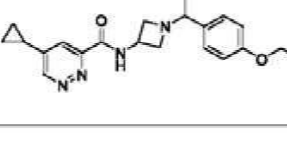
[0251]

710		없음	824		없음
711		없음	825		없음
712		없음	826		없음
713		없음	827		없음

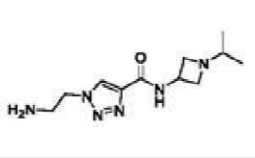
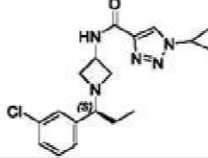
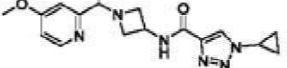
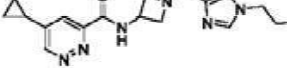
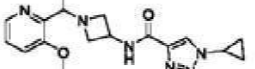
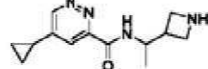
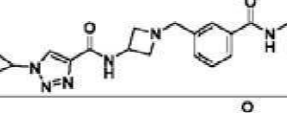
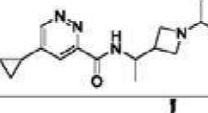

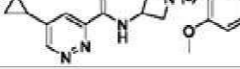
[0252]

714		없음	828		없음
715		없음	829		없음
716		없음	830		없음
717		없음	831		없음
718		없음	832		없음

[0253]

719		없음	833		없음
720		없음	834		없음
721		없음	835		없음
722		없음	836		없음

[0254]

723		없음	837		없음
724		없음	838		없음
725		없음	839		없음
726		없음	840		없음
727		없음	841		없음

[0255]

728		없음	842		없음
729		없음	843		없음
730		없음	844		없음
731		없음	845		없음
732		없음	846		없음

[0256]

733		없음	847		없음
734		없음	848		없음
735		없음	849		없음
736		없음	850		없음
737		없음	851		없음

[0257]

738		없음	852		없음
739		없음	853		없음
740		없음	854		없음
741		없음	855		없음

[0258]

742		없음	856		없음
743		없음	857		없음
744		없음	858		없음
745		없음	859		없음
746		없음	860		없음

[0259]

747		없음	861		없음
748		없음	862		없음
749		없음	863		없음
750		없음	864		없음

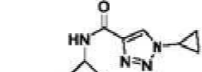
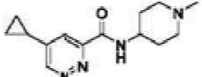
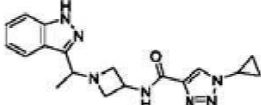
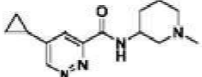
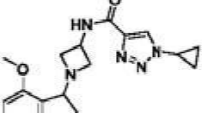
[0260]

751		없음	865		없음
752		없음	866		없음
753		없음	867		없음
754		없음	868		없음

[0261]

755		없음	869		없음
756		없음	913		없음
757		없음	914		없음
758		없음	915		없음
759		없음	916		없음

[0262]

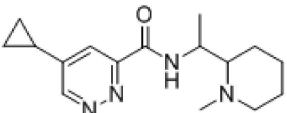
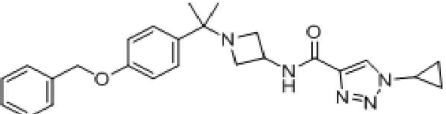
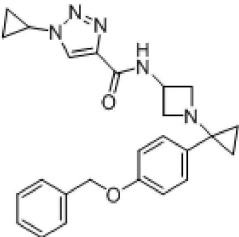
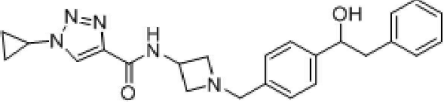
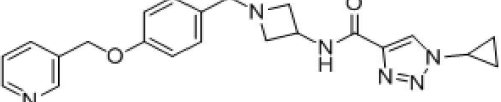
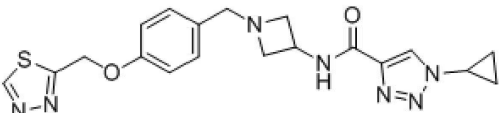
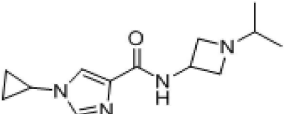
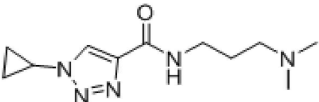
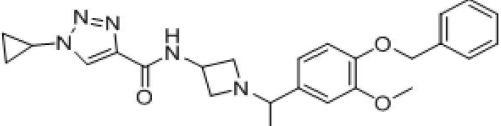
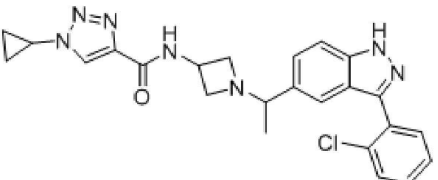
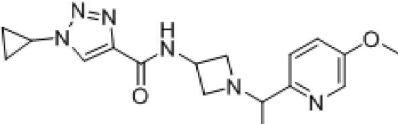
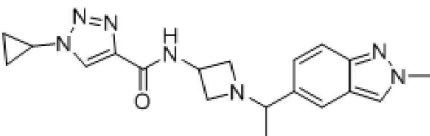
760		없음	917		없음
761		없음	918		없음
762		없음			

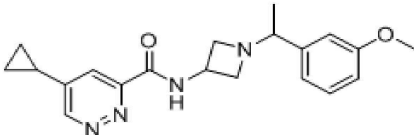
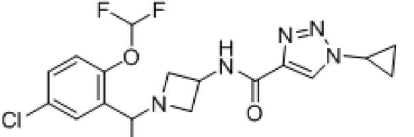
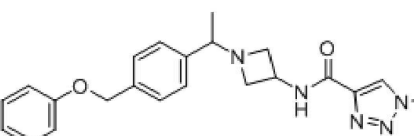
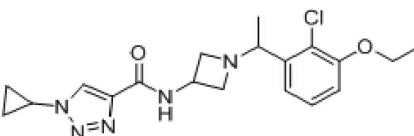
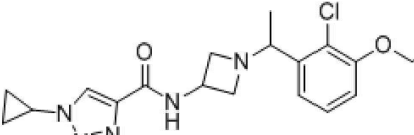
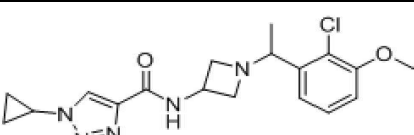
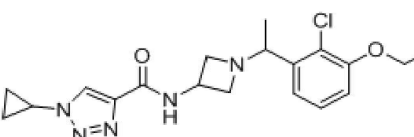
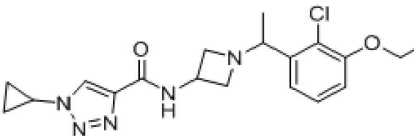
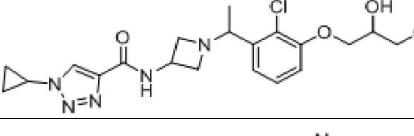
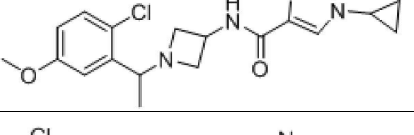
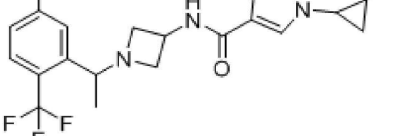
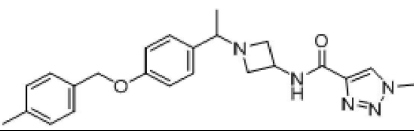
[0263]

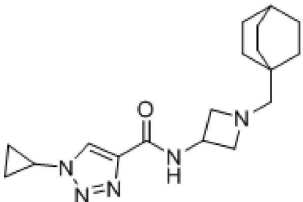
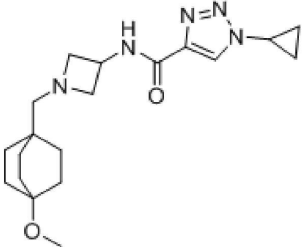
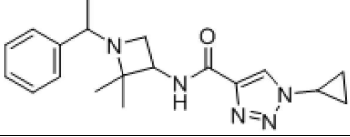
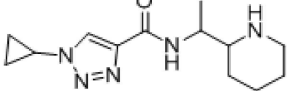
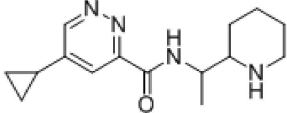
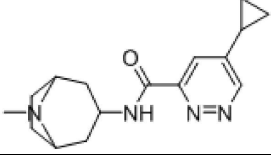
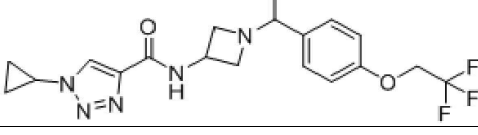
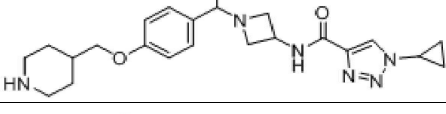
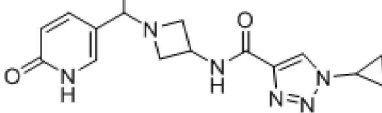
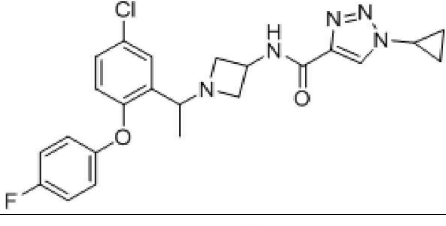
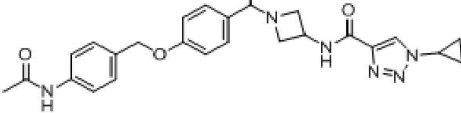
5 5

화합물 번호	구조	화학명
870		(R)-1-시클로프로필-N-(1-(1-(2-메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
871		1-시클로프로필-N-(1-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
872		1-시클로프로필-N-(1-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드

[0264]

873		5-시클로프로필-N-(1-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)피리다진-3-카복사미드
874		N-(1-(2-(4-(벤질옥시)페닐)프로판-2-일)아세트아미노-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
875		N-(1-(1-(4-(벤질옥시)페닐)시클로프로필)아세트아미노-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
876		1-시클로프로필-N-(1-(4-(1-히드록시-2-페닐에틸)벤질)아세트아미노-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
877		1-시클로프로필-N-(1-(4-(피리딘-3-일메톡시)벤질)아세트아미노-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
878		N-(1-(4-((1,3,4-티아디아졸-2-일)메톡시)벤질)아세트아미노-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
879		1-시클로프로필-N-(1-이소프로필아세트아미노-3-일)-1H-이미다졸-4-카복사미드
880		1-시클로프로필-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
881		N-(1-(1-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)에틸)아세트아미노-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
882		N-(1-(1-(3-(2-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일)에틸)아세트아미노-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
883		1-시클로프로필-N-(1-(1-(5-메톡시피리딘-2-일)에틸)아세트아미노-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
884		1-시클로프로필-N-(1-(1-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)에틸)아세트아미노-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드

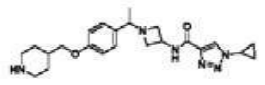
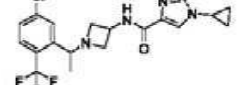

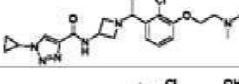
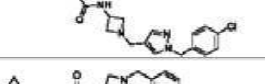
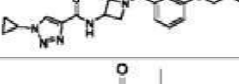
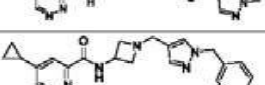
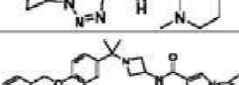
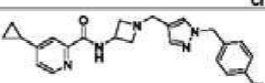
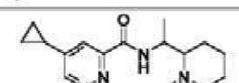
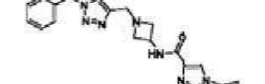
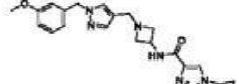


885		5-시클로프로필-N-(1-(1-(3-메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)피리다진-3-카복사미드
886		N-(1-(1-(5-클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
887		1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(벤조시메틸)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
888		N-(1-(1-(3-(2-아미노에톡시)-2-클로로페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
889		N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
890		N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
891		N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-(히드록시프로폭시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
892		N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-(히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
893		N-(1-(1-(2-클로로-3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
894		N-(1-(1-(2-클로로-5-메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
895		N-(1-(1-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
896		1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-((4-메틸벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드

897		N-(1-(비시클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)아세트아미드)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
898		1-시클로프로필-N-(1-((4-메톡시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)아세트아미드)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
899		1-시클로프로필-N-(2,2-디메틸-1-(1-페닐에틸)아세트아미드)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
900		1-시클로프로필-N-(1-(피페리딘-2-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
901		5-시클로프로필-N-(1-(피페리딘-2-일)에틸)피리다진-3-카복사미드
902		5-시클로프로필-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리다진-3-카복사미드
903		1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)에틸)아세트아미드)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
904		1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(피페리딘-4-일메톡시)페닐)에틸)아세트아미드)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
905		1-시클로프로필-N-(1-(1-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)에틸)아세트아미드)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
906		N-(1-(1-(5-클로로-2-(4-플루오로에톡시)페닐)에틸)아세트아미드)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
907		N-(1-(1-(4-((4-아세트아미도벤질)옥시)페닐)에틸)아세트아미드)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드

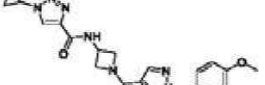
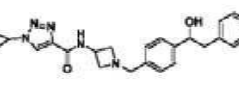
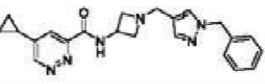
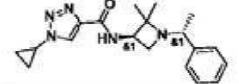
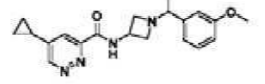
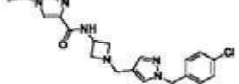
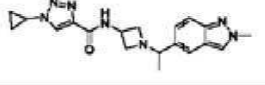

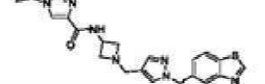
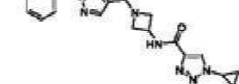
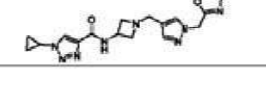
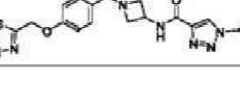
908		1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-((페닐아미노)메틸)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
909		1-시클로프로필-N-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
910		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
911		1-시클로프로필-N-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-(<i>m</i> -톨릴)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드
912		1-시클로프로필-N-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드

⦿ 6

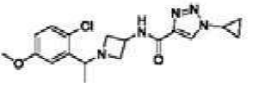
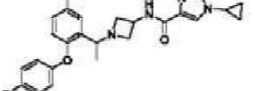
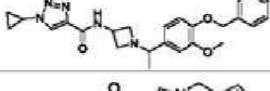
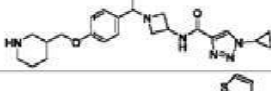
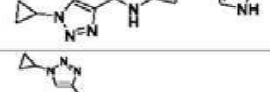
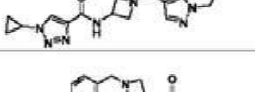
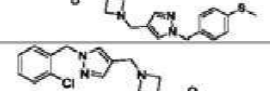


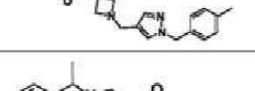

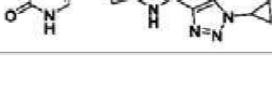
화학 물 번호	구조	염 형 태	화학 물 번호	구조	염 형 태
919		없음	970		없음
920		없음	971		없음
921		없음	972		없음
922		없음	973		없음
923		없음	974		없음
924		없음	975		없음

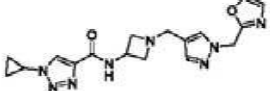
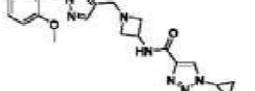
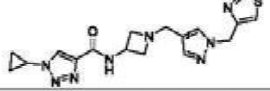
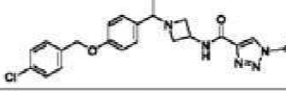
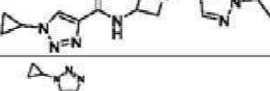
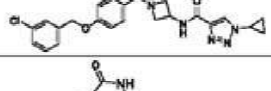
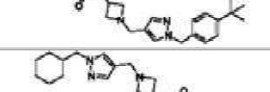
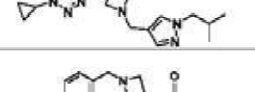
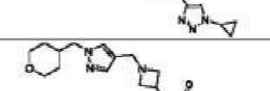
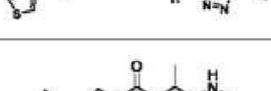

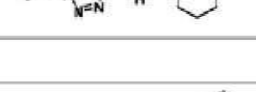
925		없음	976		없음
926		없음	977		없음
927		없음	978		없음
928		없음	979		없음
929		없음	980		없음
930		없음	981		없음
931		없음	982		없음

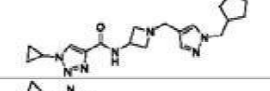
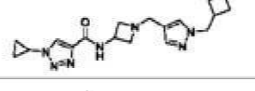
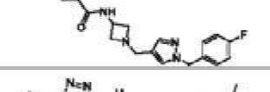
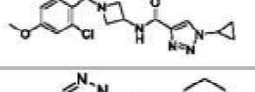
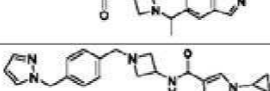
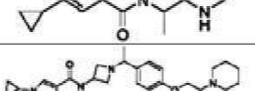
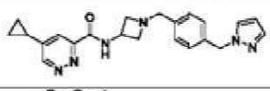
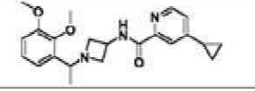

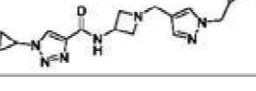


[0266]

932		없음	983		없음
933		없음	984		없음
934		없음	985		없음
935		없음	986		없음
936		없음	987		없음
937		없음	988		없음

[0267]

938		없음	989		없음
939		없음	990		없음
940		없음	991		없음
941		없음	992		없음
942		없음	993		없음
943		없음	994		없음

944		없음	995		없음
945		없음	996		없음
946		없음	997		없음
947		없음	998		없음
948		없음	999		없음
949		없음	1000		없음

950		없음	1001		없음
951		없음	1002		없음
952		없음	1003		없음
953		없음	1004		없음
954		없음	1005		없음
955		없음	1006		없음

956		없음	1007		없음
957		없음	1008		없음
958		없음	1009		없음
959		없음	1012		없음
960		없음	1017		없음
961		없음	1020		없음

[0271]

962		없음	1021		없음
963		없음	1022		없음
964		없음	1023		없음
965		없음	1024		없음
966		없음	1025		없음
967		없음	1026		없음

[0272]

968		없음	1028		없음
969		없음			

[0273]

[0274] [표 1A]

화합물 번호	화학명	LCMS M+H	SMYD3 Biochem IC ₅₀ (μ M) *	SMYD3 세포 IC ₅₀ (μ M) *
3	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)니코틴아미드	403.2	> 100	
4	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)이소니코틴아미드	403.2	> 100	
5	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)파라진-2-카복사미드	404.2	> 100	
6	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-카복사미드	392.3	> 100	
7	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	406.3	> 100	

[0275]

8	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-카복사미드	406.3	> 100	
9	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드	406.3	60.5	
10	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	433.2	16.98	
11	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	250	15.37	
12	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-카복사미드	463	45.94	
13	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-에틸-1H-피라졸-3-카복사미드	237.1	112.37	

[0276]

14	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-에틸이속사졸-5-카복사미드	238.1 5	104.43	
15	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-에틸-1H-이미다졸-4-카복사미드	237.1	56.59	
16	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-에틸옥사졸-4-카복사미드	NA	128.43	
17	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-에틸이소티아졸-3-카복사미드	254.1	13.52	
18	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-에틸벤즈아미드	247.1	125.3	
19	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드	289.9	102.25	
20	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	289.8	16.03	
21	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-에틸벤즈아미드	247.3	57.46	
22	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-에틸니코틴아미드	247.9	31.29	

[0277]

23	3-아세틸-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)벤즈아미드	261.2	91.55	
24	3-아세트아미도-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)벤즈아미드	276.2	80.28	
25	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-프로피온아미도벤즈아미드	290.2	84.27	
26	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-(히드록시메틸)벤즈아미드	248.9	86.01	
27	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	251.2	101.58	
28	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-카복사미드	299.2 5	110.89	
29	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	313.2	13.99	
30	1-에틸-3-메틸-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카복사미드	327.1 5	69.19	
31	3-메틸-1-페닐-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카복사미드	375.2	56.66	
32	1-벤질-3-메틸-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-1H-피라졸-5-카복사미드	389.2 5	91.27	

[0278]

33	N-(4-(아미노메틸)페닐)-6- 히드록시피리다진-3-카복사미드	228.0 5 (-NH ₂)	130.63	
34	N-(4-(아미노메틸)페닐)-1-메틸-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5- 카복사미드	282.1 (- NH ₂)	153.36	
35	N-(4-(아미노메틸)페닐)-1-에틸-3-메틸- 1H-피라졸-5-카복사미드	242.0 5 (- NH ₂)	124.89	
36	N-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1-페닐- 1H-피라졸-5-카복사미드	290.1 5 (-NH ₂)	123.93	
37	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-에틸-1- 메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	251.3 4	59.91	
38	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4- 에틸피롤린아미드	248	20.5	
39	2-옥소-N-(피페리딘-4-일)-1,2,3,4- 테트라히드로퀴놀살린-6-카복사미드	274.9	23.86	

[0279]

40	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	274.1	2.84	
42	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	274.2	3.31	
43	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시퀴녹살린-6-카복사미드	287	60.36	
44	2-옥소-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)인돌린-5-카복사미드	350.2 5	14.08	
45	5-아미노-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드	300.2 5	137.24	
46	3-옥소-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-6-카복사미드	272.9	63.74	
47	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복사미드	274.8	11.94	
48	3-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	237.9	117.12	
49	N-(1-(L-티로실)피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	423.3	0.86	

[0280]

50	2-옥소-N-(피페리딘-4-일)인돌린-5-카복사미드	260.2	12.15	
51	N-(1-(L-트립토판)피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	446.4	0.69	
52	N-(4-(아미노메틸)페닐)-4-프로피오닐-1H-피롤-2-카복사미드	272.2	107.67	
53	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-부틸시클로프로판-1-카복사미드	239.3	121.58	
54	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-에틸티오펜-2-카복사미드	253.4	49.88	
55	5-에틸-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)티오펜-2-카복사미드	329.2	116.27	
56	N-(4-(아미노메틸)페닐)-5-에틸티오펜-2-카복사미드	261.1	138.14	
57	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸-4H-푸로[3,2-b]피롤-5-카복사미드	261.7	134.08	
58	2-메틸-N-(피페리딘-4-일)-4H-푸로[3,2-b]피롤-5-카복사미드	248.1	76.14	
59	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-에틸티아졸-5-카복사미드	254.5	184.11	

[0281]

60	2-에틸-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)티아졸-5-카복사미드	330.3	149.92	
61	N-(4-(아미노메틸)페닐)-2-에틸티아졸-5-카복사미드	261.9	113.72	
62	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-시클로프로필부탄아미드	225.6	155.29	
63	3-시클로프로필-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)부탄아미드	301.3	131.22	
64	4-아세틸-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-피롤-2-카복사미드	250.2	134.14	
65	4-아세틸-N-(피페리딘-4-일)-1H-피롤-2-카복사미드	236	45.83	
66	4-아세틸-N-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피롤-2-카복사미드	258.2	60.87	
67	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	238.8	129.1	
68	2-옥소-N-(피페리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복사미드	261	86.06	
69	3-히드록시-1-메틸-N-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-카복사미드	225	19.72	

[0282]

70	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-옥소- 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6- 카복사미드	289	77.47	
71	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2- 옥소인돌린-6-카복사미드	274.2	89.26	
72	N-(1-(L-티로실)피페리딘-4-일)-2- 옥소인돌린-6-카복사미드	423.5	35.48	
73	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소- 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5- 카복사미드	275.1	13.7	
74	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소- 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카복사미드	NA	65.8	
75	6-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)- 2-나프타미드	284.1 5	62.5	
76	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2- 히드록시퀴놀린-6-카복사미드	286.2	115.32	
77	N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-4- 프로피오닐-1H-피롤-2-카복사미드	340.2	10.04	
78	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2- (에틸설폰닐)프로판아미드	263.4	35.19	

[0283]

79	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-((디메틸아미노)메틸)푸란-2-카복사미드	266	38.86	
80	2-아미노-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)옥사졸-4-카복사미드	301.4	97.11	
81	N-(4-(아미노메틸)페닐)-2-메틸-4H-푸로[3,2-b]피롤-5-카복사미드	270.4	25.9	
82	N-(1-(L-티로실)피페리딘-4-일)-1-메틸-2-옥소인돌린-5-카복사미드	437.3	8.7	
83	N-(1-(L-트립토판)피페리딘-4-일)-1-메틸-2-옥소인돌린-5-카복사미드	460.3	12.94	
84	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-2-옥소인돌린-5-카복사미드	288.2	16.66	
85	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-8-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	NA	184.09	
86	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	359.2 5	1.43	
87	N-(1-(1-(D-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	359.2	9.37	

[0284]

88	N-(1-(L-티로실)피페리딘-4-일)-1-메틸-2-옥소인돌린-6-카복사미드		193.28	
89	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-카복사미드	258.8 9 (-NH ₂)	140.17	
90	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드	276.1 5	9.76	
91	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카복사미드	288.1 5	89.47	
92	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-카복사미드	373.2	49.95	
93	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드	360.2 5	6.76	
94	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드	361.2 5	3.94	
95	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2H-크로멘-6-카복사미드	372.3	149.61	

[0285]

96	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카복사미드	373.3	192.59	
97	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-아미노-2-나프타미드	369.3	145.77	
98	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-8-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	405.2 5	150.97	
99	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-히드록시퀴놀린-6-카복사미드	372.3	35.73	
100	2-옥소-N-(피페리딘-4-일메틸)인돌린-5-카복사미드	274.1	20.04	
101	(S)-2-옥소-N-(피롤리딘-3-일메틸)인돌린-5-카복사미드	260.1	25.36	
102	N-((1-(L-티로실)피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	437.4 5	1.86	
103	N-((1-(L-트립토판)피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	460.2 5	2.74	
104	에틸 2-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)-2-(2-옥소인돌린-5-카복사미도)아세테이트	417.3	1.51	

[0286]

105	N-((4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	290.2	40.39	
106	N-(4-아미노부틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	248.2	13.42	
107	(S)-N-(4-(2-아미노프로판아미도)부틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	319.3	13.95	
108	에틸 5-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-5-옥소펜타노에이트	257.3	92.19	
109	2-메틸-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-3-(피롤리딘-1-일)프로판아미드	330.5	79.04	
110	2-메틸-N-(페닐(피페리딘-4-일)메틸)-4H-푸로[3,2-b]피롤-5-카복사미드	338.7	82.75	
111	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-에틸피롤리딘-2-카복사미드	240.1	149.59	
112	N-((1-(L-알라닐)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	361.1 5	3.04	
113	N-((1-(L-알라닐)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	363.2 5	3.86	

[0287]

114	(R)-N-(4-(2-아미노프로판아미도)부틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	319.1 5	22.28	
115	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-카복사미드	290	61.18	
116	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-브로모니코틴아미드	296.1 3/ 298.1 3	51	
117	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-클로로니코틴아미드	254.2	86.99	
118	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)벤조[d]티아졸-6-카복사미드	276.2	139.34	
119	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시퀴놀린-7-카복사미드		115.79	
120	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-히드록시퀴놀린-7-카복사미드	371.2	86.89	
121	N-((4-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	288.1 5	65.69	

[0288]

122	에틸 2-(2-옥소인돌린-5-카복사미도)-2-(피페리딘-4-일)아세테이트	346.3	42.26	
123	6-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)니코틴아미드	235	107.83	
125	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-7-플루오로-2-히드록시퀴놀린-4-카복사미드	304.7	91.68	
126	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-클로로-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤즈아미드	320.1	31.99	
127	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	210.1	16.44	
129	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(피리딘-3-일)아세트아미드	234.1	> 100	
130	N-(4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	345.1	0.29	
131	에틸 4-((2-옥소인돌린-5-카복사미도)메틸)피페리딘-4-카복실레이트	346.2	56.28	

[0289]

132	에틸 1-(L-알라닐)-4-((2-옥소인돌린-5-카복사미도)메틸)피페리딘-4-카복실레이트	417.2	0.94	
133	N-(((S)-1-(D-알라닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	331.1 5	10.67	
134	N-(((S)-1-(L-알라닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	331.1 5	10.2	
135	N-(((R)-1-(L-알라닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	331.1	13.62	
136	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈아미드	372.2	> 100	
137	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈아미드	301.1	46.61	
138	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)이소니코틴아미드	305.2	> 100	
139	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드	291.2	> 100	

[0290]

140	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이소니코틴아미드	220.2	> 100	
141	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)니코틴아미드	305.2	> 100	
142	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)니코틴아미드	291.2	> 100	
143	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)니코틴아미드	220.2	> 100	
144	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)피리미딘-2-카복사미드	306.2	> 100	
145	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피리미딘-2-카복사미드	292.2	> 100	
146	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	348.2	> 100	
147	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	334.2	98.15	

[0291]

148	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	263.1	> 100	
149	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-(메틸설포닐)벤즈아미드	382.2	> 100	
150	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-(메틸설포닐)벤즈아미드	368.2	> 100	
151	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-(메틸설포닐)벤즈아미드	297.1	> 100	
152	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피라진-2-카복사미드	307.2	> 100	
153	3-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피라진-2-카복사미드	236.2	> 100	
154	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-[1,1'-비페닐]-4-카복사미드	366.1	37.31	
155	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-[1,1'-비페닐]-4-카복사미드	295.1	79.21	

[0292]

156	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-설파모일벤즈아미드	369.2	> 100	
157	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-플루오로니코틴아미드	323.2	> 100	
158	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드	309.2	> 100	
159	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로니코틴아미드	238.2	> 100	
160	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인돌-6-카복사미드	258.2	> 100	
161	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	259.2	> 100	
162	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)퀴놀린-2-카복사미드	355.2	> 100	
163	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)퀴놀린-2-카복사미드	341.2	> 100	

[0293]

164	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)퀴놀린-2-카복사미드	270.2	> 100	
165	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)이소퀴놀린-6-카복사미드	341.2	15.52	
166	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이소퀴놀린-6-카복사미드	270.2	20.7	
167	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(1H-인돌-3-일)아세트아미드	357.3	> 100	
168	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(1H-인돌-3-일)아세트아미드	272.2	> 100	
169	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로판아미도)시클로헥실)프로판아미드	398.3	> 100	
170	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로판아미드	327.3	76.38	
171	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)이소퀴놀린-1-카복사미드	355.3	> 100	

[0294]

172	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인 다졸-3-카복사미드	259	> 100	
173	N-((1r,4r)-4-(3-아미노부탄아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	259.3	0.11	
174	N-((1r,4r)-4-(2-아미노아세트아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	331.2	0.63	
175	N-((1r,4r)-4-(2-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	345.3	0.42	
176	N-((1-(L-알라닐)-4-메틸피페리딘-4-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	359.1	3.52	
177	N-(((R)-1-(D-알라닐)피롤리딘-3-일)메틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	331.1 5	19.78	
178	N-(4-(3-아미노-N-메틸프로판아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	359.3	3.4	
179	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤즈아미드	386.2	> 100	

[0295]

180	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)- 3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카복사미드	322.3	> 100	
181	N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)-3,5- 디메틸-1H-피라졸-4-카복사미드	308.2	> 100	
182	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3,5- 디메틸-1H-피라졸-4-카복사미드	237.1	> 100	
183	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2- 메틸피리미딘-5-카복사미드	320.2	> 100	
184	N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)-2- 메틸피리미딘-5-카복사미드	306.3	35.78	
185	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5- 메틸피라진-2-카복사미드	320.3	> 100	
186	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5- 메틸피라진-2-카복사미드	235.2	> 100	
187	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2- 아미노이소니코틴아미드	320.3	> 100	
188	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3- 아미노피라진-2-카복사미드	321.2	> 100	

[0296]

189	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)- [1,1'-비페닐]-4-카복사미드	380.3	> 100	
190	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4- 설파모일벤즈아미드	298.2	> 100	
191	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6- 히드록시피리다진-3-카복사미드	322.2	> 100	
192	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인돌- 5-카복사미드	258.2	> 100	
193	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)- 1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	344.3	> 100	
194	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4- 일)에틸)이소퀴놀린-6-카복사미드	355.2	> 100	
195	N-((1r,4r)-4-(2-(1H-인돌-3- 일)아세트아미도)시클로헥실)-3- 아미노프로판아미드	343.2	> 100	
196	N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)이소퀴 놀린-1-카복사미드	341.2	> 100	

[0297]

197	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이소퀴놀린-1-카복사미드	270.2	> 100	
198	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-플루오로-1H-인돌-2-카복사미드	361.2	41.66	
199	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-히드록시퀴놀린-4-카복사미드	371.3	> 100	
200	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-히드록시퀴놀린-4-카복사미드	357.2	23.31	
201	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시퀴놀린-4-카복사미드	286.2	> 100	
202	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카복사미드	358.3	59	
203	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카복사미드	344.2	11.21	
204	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카복사미드	273.2	47.43	

[0298]

205	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)피라진-2-카복사미드	306.3	> 100	
206	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	336.2	> 100	
207	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(4-플루오로페닐)아세트아미도)시클로헥실)프로판아미드	322.2	> 100	
208	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	251.2	> 100	
209	4-((1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)카바모일)피리딘 1-옥사이드	321.2	> 100	
210	4-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)카바모일)피리딘 1-옥사이드	236.2	> 100	
211	4-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)퀴놀린-6-카복사미드	285.1 5	43.73	
212	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-아미노퀴놀린-6-카복사미드	370.3	15.16	
213	(R)-2-옥소-N-(피롤리딘-3-일메틸)인돌린-5-카복사미드	260.1 5	17.95	

[0299]

214	N-(4-(2-아미노-N-메틸아세트아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	345.3	1.25	
215	N-(((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-메틸피라진-2-카복사미드	306.1	> 100	
216	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)프로판아미드	428.2	> 100	
217	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-메틸-1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	385.3	> 100	
218	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)벤즈아미드	400.3	76.96	
219	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드	358.2	> 100	
220	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-메톡시-2-나프타미드	384.2	> 100	

[0300]

221	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-메톡시퀴놀린-4-카복사미드	385.1	> 100	
222	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-메톡시퀴놀린-4-카복사미드	371	> 100	
223	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메톡시퀴놀린-4-카복사미드	300	> 100	
224	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-옥소-4H-크로멘-2-카복사미드	372.2	> 100	
225	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-히드록시퀴놀린-2-카복사미드	371.2	> 100	
226	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤즈아미드	371.2	> 100	
227	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드	373.3	29.17	
228	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)벤조[d]티아졸-6-카복사미드	361.2	> 100	
229	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사미드	377.2	77.9	

[0301]

230	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사미드	363.1	37.47	
231	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-클로로-1H-인돌-2-카복사미드	292.1	91.53	
232	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-2-카복사미드	343.3	> 100	
233	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인돌-2-카복사미드	329.3	> 100	
234	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인돌-2-카복사미드	258.2	> 100	
235	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인돌-5-카복사미드	329.2	13.44	
236	5-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)카바모일벤조[c][1,2,5]옥사디아졸 1-옥사이드	362.2	> 100	

[0302]

237	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-5-카복사미드	346.2	> 100	
238	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)퀴놀살린-2-카복사미드	356.3	> 100	
239	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)이미다조[2,1-b]티아졸-6-카복사미드	350.2	> 100	
241	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-(1H-이미다졸-1-일)부탄아미드	336.3	82.88	
242	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-플루오로-1H-인돌-2-카복사미드	276	> 100	
243	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드	344.2	72.93	
244	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	357.2	> 100	
245	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	343.3	> 100	

[0303]

246	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	272.2	> 100	
247	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-아미노니코틴아미드	320.2	> 100	
248	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-4-카복사미드	343.3	> 100	
249	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-히드록시이소니코틴아미드	321.2	65.86	
250	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-히드록시이소니코틴아미드	321.2	> 100	
251	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피롤린아미드	220.1	> 100	
252	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피라진-2-카복사미드	292.1	37.36	
253	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복사미드	308.2	64.91	
254	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-메틸이소니코틴아미드	319.3	> 100	

[0304]

255	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-메틸니코틴아미드	319.3	73.38	
256	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-메틸니코틴아미드	319.3	61.59	
257	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-메틸니코틴아미드	319.3	> 100	
258	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-메틸이소티아졸-4-카복사미드	325.3	> 100	
259	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드	308.3	> 100	
260	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-(3-차-부틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	364.3	> 100	
261	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-메톡시피라진-2-카복사미드	336.2	> 100	
262	(1r,4S)-N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-아미노시클로헥산-1-카복사미드	325.2	> 100	
263	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	406.2	> 100	

[0305]

264	4-(((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)카바모일)피리딘-1-옥사이드	307.2	> 100	
265	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-플루오로피콜린아미드	323.2	> 100	
266	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-카복사미드	384.3	> 100	
267	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-플루오로이소니코틴아미드	323.2	> 100	
268	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-3-카복사미드	343.3	> 100	
269	N-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피리미딘-2-카복사미드	221.1	> 100	
270	N-(((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-히드록시피리다진-3-카복사미드	308.2	> 100	
271	N-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-히드록시피리다진-3-카복사미드	237.2	> 100	

[0306]

272	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인돌-6-카복사미드	329.2	37.25	
273	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-메틸-1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	300.1	> 100	
274	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카복사미드	349.3	> 100	
275	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드	273	> 100	
276	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-메톡시-2-나프타미드	299.1	> 100	
277	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-옥소-4H-크로멘-2-카복사미드	287	> 100	
278	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤즈아미드	286	> 100	
279	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드	359.1	43.65	

[0307]

280	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드	288.1	48.03	
281	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)벤조[d]티아졸-6-카복사미드	347	28.96	
283	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-5-카복사미드	343.2	> 100	
284	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	384.2	> 100	
285	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	299.2	69.12	
286	5-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)카바모일)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸 1-옥사이드	277.1	> 100	
287	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-5-카복사미드	261	> 100	

[0308]

288	4-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)니코틴아미드	306.1	> 100	
289	4-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)니코틴아미드	235.2	> 100	
290	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인돌-4-카복사미드	329.2	> 100	
291	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인돌-4-카복사미드	258.2	> 100	
292	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시이소니코틴아미드	236.2	> 100	
293	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시이소니코틴아미드	236.1	> 100	
294	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-히드록시니코틴아미드	307.2	> 100	
295	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-히드록시니코틴아미드	236.2	> 100	

[0309]

296	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)피롤리나미드	305.2	> 100	
297	N-(4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피롤리나미드	291.2	44.24	
298	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피라진-2-카복사미드	221.2	> 100	
299	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-(3-차-부틸)-1-(3-메틸벤질)-1H-피라졸-5-카복사미드	454.3	> 100	
300	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-7-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	357.2	> 100	
301	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-메톡시피롤리나미드	335.2	> 100	
302	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-메톡시피라진-2-카복사미드	336.2	> 100	
303	((1r,4r)-4-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)시클로헥산-1-카복사미드	311.2	> 100	

[0310]

304	(1r,4r)-4-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)시클로헥산-1-카복사미드	240.1	> 100	
305	(2S,4S)-N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카복사미드	315.2	55.92	
306	(3R)-N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카복사미드	359.3	48.06	
307	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-카복사미드	299	> 100	
308	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-플루오로이소니코틴아미드	238.2	> 100	
309	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)티아졸-5-카복사미드	311.2	> 100	
310	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-히드록시피롤린아미드	321.2	> 100	

[0311]

311	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피리다진-3-카복사미드	324.2	> 100	
312	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-3-카복사미드	344.2	> 100	
313	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(3,5-디플루오로페닐)아세트아미드	354.2	70.71	
314	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(피리딘-3-일)아세트아미드	319.2	> 100	
315	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(피리미딘-5-일)아세트아미드	320.3	> 100	
316	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(1H-이미다졸-1-일)아세트아미드	308.2	> 100	
317	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)이미다조[2,1-b]티아졸-6-카복사미드	336	> 100	
318	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이미다조[2,1-b]티아졸-6-카복사미드	265	> 100	

[0312]

319	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이미다조[2,1-b]티아졸-6-카복사미드	265.2	> 100	
320	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸피리미딘-5-카복사미드	235.1	> 100	
321	2-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)이소니코틴아미드	306.2	16.59	
322	2-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이소니코틴아미드	235.1	> 100	
323	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-설파모일벤즈아미드	383	> 100	
324	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카복사미드	264.1	> 100	
325	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1-메틸-1H-인다졸-6-카복사미드	344.3	> 100	

[0313]

326	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-메톡시-2-나프타미드	370.3	28	
327	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-옥소-4H-크로멘-2-카복사미드	358.2	> 100	
328	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-히드록시퀴놀린-2-카복사미드	286.2	> 100	
329	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤즈아미드	357.3	> 100	
330	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	370.2	7.49	
331	5-(((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)카바모일)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸 1-옥사이드	348.2	85.12	

[0314]

332	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-5-카복사미드	332.2	> 100	
333	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-(1H-이미다졸-1-일)부탄아미드	251.1	> 100	
334	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)프로판아미드	412.3	34.86	
335	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-플루오로-1H-인돌-2-카복사미드	347.2	> 100	
336	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드	259.1	> 100	
337	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복사미드	223.1	> 100	
338	(1r,4r)-N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복사미드	320.3	> 100	
339	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-메틸니코틴아미드	234.1	> 100	

[0315]

340	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-(3차-부틸)-1-(3-메틸벤질)-1H-피라졸-5-카복사미드	440.3	> 100	
341	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-(3차-부틸)-1-(3-메틸벤질)-1H-피라졸-5-카복사미드	369.1	> 100	
342	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-7-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	343.2	37.68	
343	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-7-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	272.2	68.49	
344	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-메틸니코틴아미드	305.1	36.4	
345	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-메틸니코틴아미드	234.2	50.67	
346	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-메틸니코틴아미드	234.1	> 100	

[0316]

347	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-메틸이소티아졸-4-카복사미드	311.2	> 100	
348	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-메틸이소티아졸-4-카복사미드	240.2	> 100	
349	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드	294.2	> 100	
350	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드	223.2	> 100	
351	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-(3 차-부틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	350.3	> 100	
352	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-(3 차-부틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	279.3	> 100	
353	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-메톡시피콜린아미드	321.2	> 100	
354	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-메톡시피콜린아미드	250.2	> 100	

[0317]

355	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-메톡시피라진-2-카복사미드	322	> 100	
356	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-메톡시피라진-2-카복사미드	251.2	> 100	
357	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-아미노피콜린아미드	320.2	> 100	
358	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	320.9	> 100	
359	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)티아졸-5-카복사미드	226.1	> 100	
360	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-인돌-3-카복사미드	258.1	> 100	
361	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-히드록시피콜린아미드	307.1	> 100	
362	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(3,5-디플루오로페닐)아세트아미드	269.2	> 100	

[0318]

363	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(피리딘-3-일)아세트아미도)시클로헥실)프로판아미드	305.1	> 100	
364	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(피리미딘-5-일)아세트아미도)시클로헥실)프로판아미드	306.2	> 100	
365	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(피리미딘-5-일)아세트아미드	235.2	> 100	
366	N-((1r,4r)-4-(2-(1H-이미다졸-1-일)아세트아미도)시클로헥실)-3-아미노프로판아미드	294.1	> 100	
367	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)벤조[d]티아졸-2-카복사미드	276.1	> 100	
368	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-6-카복사미드	343.3	12.33	
369	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드	330.1	65.22	

[0319]

370	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-메톡시-1H-인돌-3-카복사미드	373.2	> 100	
371	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-메톡시-1H-인돌-3-카복사미드	359.2	> 100	
372	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-메톡시-1H-인돌-3-카복사미드	288.1	> 100	
373	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)퀴놀살린-2-카복사미드	342.1	> 100	
374	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드	330.3	86.56	
375	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-(1H-이미다졸-1-일)부탄아미드	322.2	> 100	
376	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-히드록시이소니코틴아미드	307.2	> 100	

[0320]

378	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-히드록시니코틴아미드	321.1	> 100	
379	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-메틸이소니코틴아미드	305.1	> 100	
380	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-메틸이소니코틴아미드	234.1	> 100	
381	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-메틸니코틴아미드	305.1	> 100	
382	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-메틸니코틴아미드	305.2	> 100	
383	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-메톡시피라진-2-카복사미드	322.1	> 100	
384	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-메톡시피라진-2-카복사미드	251	> 100	

[0321]

385	6-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피롤린아미드	306.2	> 100	
386	6-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피롤린아미드	235.1	> 100	
387	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-아미노니코틴아미드	320.2	> 100	
388	6-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)니코틴아미드	306.2	> 100	
389	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-플루오로피롤린아미드	238.2	> 100	
390	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-플루오로이소니코틴아미드	309.2	> 100	
391	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인돌-3-카복사미드	329.1	> 100	
392	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-메틸이소니코틴아미드	319.2	> 100	

[0322]

393	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-메틸이소니코틴아미드	305.2	> 100	
394	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸이소니코틴아미드	234.1	> 100	
395	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)벤조[d]티아졸-2-카복사미드	361.2	> 100	
396	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-메틸티아졸-2-카복사미드	325	10.61	
397	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-메틸티아졸-2-카복사미드	311	27.42	
398	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-메틸티아졸-2-카복사미드	240.1	> 100	
399	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소인돌린-4-카복사미드	359.2	> 100	
400	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소인돌린-4-카복사미드	274.2	> 100	

[0323]

401	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-메틸-1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	371.1	> 100	
402	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카복사미드	335.2	> 100	
403	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)벤즈아미드	315.1	> 100	
404	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-히드록시퀴놀린-2-카복사미드	357.2	> 100	
405	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)퀴놀린-2-카복사미드	271.2	> 100	
406	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)아세트아미드	358.2	> 100	

[0324]

407	N-((1r,4r)-4-(2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)아세트아미도)시클로헥실)-3-아미노프로판아미드	344.2	> 100	
408	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)아세트아미드	273.2	> 100	
409	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-히드록시니코틴아미드	321.2	70.41	
410	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-히드록시니코틴아미드	307.3	44.48	
411	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시니코틴아미드	236.2	> 100	
412	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카복사미드	294.1	> 100	
413	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	308.1	> 100	
414	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	294.1	> 100	

[0325]

415	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드	223.1	> 100	
416	(1R,4R)-N-((1r,4R)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복사미드	306.1	> 100	
417	(1r,4r)-N-((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카복사미드	235.1	> 100	
418	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-아미노피콜린아미드	320.3	> 100	
419	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-아미노피리미딘-5-카복사미드	321.2	> 100	
420	4-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피리미딘-5-카복사미드	307.2	> 100	
421	4-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피리미딘-5-카복사미드	236.1	> 100	

[0326]

422	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-플루오로피롤린아미드	309.2	> 100	
423	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-히드록시피롤린아미드	236.2	> 100	
424	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피리다진-3-카복사미드	239.1	> 100	
425	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-인다졸-3-카복사미드	330.1	37.49	
426	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(1H-이미다졸-1-일)아세트아미드	223.1	> 100	
427	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)벤조[d]티아졸-2-카복사미드	347.2	> 100	
428	(1r,4r)-4-아미노-N-(2-옥소인돌린-5-일)시클로헥산-1-카복사미드	274.1	30.6	
429	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-설폰아미드	310	14.5	

[0327]

430	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-4-카복사미드	345.2	> 100	
431	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)프로판아미도)시클로헥실)프로판아미드		> 100	
432	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)벤즈아미드	386.3	36.97	
433	(2R,4S)-N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드	313.2	45.65	
434	(2R,4S)-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드	299.2	> 100	
435	(2R,4S)-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드	228.1	> 100	

[0328]

436	(R)-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)- 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복사미드	274.1	12.51	
437	5-아미노-N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)피롤린 아미드	306.2	> 100	
438	5-아미노-N-((1r,4r)-4- 아미노시클로헥실)피롤린아미드	235.2	> 100	
439	N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)-4- 클로로-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	392.2	> 100	
440	N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)-2,2- 디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4- 카복사미드	370.2	> 100	
441	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)- 3,5-디히드록시-2-나프타미드	386.1	37.45	
442	N-((1r,4r)-4-(3- 아미노프로판아미도)시클로헥실)티아졸- 5-카복사미드	297.2	> 100	

[0329]

443	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(3,5-디플루오로페닐)아세트아미도)시클로헥실)프로판아미드	340.2	> 100	
444	5-아세트아미도-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피롤린아미드	277	> 100	
445	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카복사미드	345	> 100	
446	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카복사미드	331.1	> 100	
447	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카복사미드	260	> 100	
448	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드	288.2	> 100	
449	3-아미노-N-((1r,4r)-4-((2-옥소인돌린)-5-설폰아미도)시클로헥실)프로판아미드	381.1	> 100	

[0330]

450	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	389.2	25.37	
451	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	375.2	9.9	
452	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	304.2	39.15	
453	N-((1R,4r)-4-((R)-3-아미노부탄아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	359.2	0.26	> 40
454	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)프로판아미드	342.9	> 100	
455	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈아미드	286.2	> 100	

[0331]

456	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-히드록시퀴놀린-3-카복사미드	357.2	21.97	
457	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드	301	> 100	
458	3-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸퀴놀린-4-카복사미드	299.1	> 100	
459	(3R)-N-(4-아미노시클로헥실)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카복사미드	274.1	> 100	
460	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3,5-디히드록시-2-나프타미드	301	20.71	
461	5-(2-(피페리딘-4-일)아세틸)옥타히드로-2H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-온	266.1	> 100	
462	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-아세트아미도피롤린아미드	362.1	> 100	
463	5-아세트아미도-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)피롤린아미드	348	> 100	

[0332]

464	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드	336.2	32.68	
465	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미도)시클로헥실)프로판아미드	359.2	38.81	
466	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(2-옥소인돌린-5-일)아세트아미드	373.2	60	
467	(1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)-N-(2-옥소인돌린-5-일)시클로헥산-1-카복사미드	345	4.46	
468	3-아미노-N-(2,2-디메틸-3-((2-옥소인돌린)-5-설폰아미도)프로필)프로판아미드	369.2	18.32	
469	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-옥소이소인돌린-5-카복사미드	359.2	> 100	
470	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2,3-디옥소인돌린-5-카복사미드	288	7.46	

[0333]

471	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	345.2	0.61	
472	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈아미드	371.3	> 100	
473	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤즈아미드	357.2	53.11	
474	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-히드록시퀴놀린-3-카복사미드	371.2	22.09	
475	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-히드록시퀴놀린-3-카복사미드	286.2	22.16	
476	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드	386.1	51.13	
477	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미도)시클로헥실)프로판아미드	372	22.78	
478	3-아미노-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-메틸퀴놀린-4-카복사미드	370.2	31.62	

[0334]

479	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3,5-디히드록시-2-나프타미드	372	5.02	
480	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-히드록시피롤린아미드	236.2	> 100	
481	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-옥소-1,4,5,6-테트라히드로피리다진-3-카복사미드	310.2	15.1	
482	(E)-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴아미드	306.1	71.06	
483	5-(2-(1-(3-아미노프로판노일)피페리딘-4-일)아세틸)옥타히드로-2H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-온	337.2	10.25	
484	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드	251.1	85.66	

[0335]

485	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-카복사미드	322.1	12.92	
486	2-아미노-N-(2,2-디메틸-3-(2-옥소인돌린)-5-설피나미도)프로필)아세트아미드	355	18.82	
487	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-옥소이소인돌린-5-카복사미드	274.1	37.89	
488	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2,3-디옥소인돌린-5-카복사미드	373.1	14.08	
489	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-아미노-2-메틸퀴놀린-4-카복사미드	384.3	31.62	
490	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	393.2	0.43	> 40
491	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	379.2	0.15	> 40
492	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	308.1	1.59	

[0336]

493	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-히드록시피리미딘-5-카복사미드	237.1	> 50	
494	(E)-N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴아미드	320.2	> 100	
495	(E)-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-(1H-이미다졸-4-일)아크릴아미드	235.1	> 100	
496	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-5-카복사미드	345.2	6.57	
497	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-5-카복사미드	260	35.73	
498	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-6-플루오로벤조[d]티아졸-2-카복사미드	379	51	
499	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-플루오로벤조[d]티아졸-2-카복사미드	365.2	86.27	
500	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-플루오로벤조[d]티아졸-2-카복사미드	294.1	> 100	

[0337]

501	1-(2-아미노-2-옥소에틸)-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	267.2	50	
502	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-이미다졸-2-카복사미드	209.1	> 100	
503	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1-옥소이소인돌린-5-카복사미드	345.2	> 100	
504	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2,3-디옥소인돌린-5-카복사미드	359	5.38	
505	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-옥소인돌린-7-카복사미드	345.2	16.1	
506	N-(4-아미노시클로헥실)-2-옥소인돌린-7-카복사미드	274.2	42.25	
507	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드	224.2	> 100	
508	3-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드	225	> 50	

[0338]

509	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4-히드록시피리미딘-5-카복사미드	322.1	> 50	
510	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4-히드록시피리미딘-5-카복사미드	308.1	> 50	
511	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-히드록시피롤린아미드	321.1	> 50	
512	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-3-히드록시피롤린아미드	307	> 50	
513	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-히드록시니코틴아미드	321.2	> 50	
514	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-히드록시니코틴아미드	307.1	> 50	
515	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-히드록시니코틴아미드	236.1	> 50	
516	1-(2-아미노-2-옥소에틸)-N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	338.2	> 50	

[0339]

517	N-(4-아미노시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카복사미드	209.2	> 50	
518	N-(4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-이미다졸-2-카복사미드	280.2	> 50	
519	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-2-메틸-1H-인돌-5-카복사미드	343.2	> 50	
520	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸-1H-인돌-5-카복사미드	272.2	> 50	
521	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카복사미드	209.2	> 50	
522	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-메틸-1H-이미다졸-5-카복사미드	223.2	> 50	
523	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	295.1	> 50	
525	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	281.1	> 50	

[0340]

527	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-클로로-1H-피라졸-3-카복사미드	328	> 50	
528	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-클로로-1H-피라졸-3-카복사미드	314	> 50	
529	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-5-카복사미드	331.2	4.45	
530	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	297.1	> 50	
531	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	226.1	> 50	
532	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카복사미드	348.1	> 50	

[0341]

533	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카복사미드	277.1	> 50	
534	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-1-(2-아미노-2-옥소에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	352.2	> 50	
535	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	238.1	> 50	
536	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	309.2	> 50	
537	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카복사미드	280.2	> 50	
538	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-2-메틸-1H-인돌-5-카복사미드	357.2	> 50	
539	N-((1R,4r)-4-((1r,4R)-4-아미노시클로헥산-1-카복사미도)시클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드	335.2	> 50	

[0342]

540	N-((1r,4r)-4-(4-아미노부탄아미도)시클로헥실)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	295.1	> 50	
541	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-클로로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	244.1	> 50	
542	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-메틸-1H-이미다졸-4-카복사미드	223.1	> 50	
543	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	295.1	> 50	
544	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	224.2	> 50	
545	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-클로로-1H-피라졸-3-카복사미드	243.1	> 50	
546	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	311.1	9.76	
547	N-(1-(2-(피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	321.2	> 50	

[0343]

548	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-3-요오도-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드	335.9	> 50	
549	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드	309.2	> 50	
550	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	224.1	14.71	
551	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카복사미드	362.2	> 50	
552	N-(1-(1-(L-알라닐)피페리딘-4-일)에틸)-5-에틸티아졸-2-카복사미드	339.2	6.44	
553	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-5-에틸티아졸-2-카복사미드	325.2	25.61	
554	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-5-에틸티아졸-2-카복사미드	254.1	> 50	
555	N-(1-((1r,4r)-4-아미노시클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	321.1	> 50	

[0344]

556	N-(1-(3-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	267.2	> 50	
557	(±)-트랜스-N-(1-(4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	344.1	> 10	
558	(±)-시스-N-(1-(4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	358.1 (+Na)	> 10	
559	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-카복사미드	275.1	3.49	
560	N-(1-(4-아미노부타노일)피페리딘-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드	281.1	> 10	
561	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-N-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드	224.1	> 10	
562	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-4-메틸-1H-이미다졸-2-카복사미드	223.2	> 10	
563	(±)-트랜스-N-(1-((3-아미노프로필)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	340.0 5	> 10	
564	(±)-시스-N-(1-((3-아미노프로필)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	340.0 5	> 10	

[0345]

565	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-6-브로모-2-히드록시퀴놀린-3-카복사미드	364	> 10	
566	N-((1r,4r)-4-(3-아미노프로판아미도)시클로헥실)-6-브로모-2-히드록시퀴놀린-3-카복사미드		> 10	
567	(±)- <i>시/스</i> -N-(1-(4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	366.3 (+Na)	> 10	
568	(±)- <i>시/스</i> -N-(1-(3-아미노프로필)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일-[1,1'-비페닐]-4-카복사미드	438.1 5 (+Na)	> 10	
569	(±)- <i>시/스</i> -N-(1-(3-아미노프로필)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-3-에틸벤즈아미드	368.1	8.02	
570	(±)- <i>시/스</i> -N-(1-(3-아미노프로필)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	340.1	> 10	
571	(±)- <i>트랜스</i> -N-(1-(4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드	344.1	> 10	
572	2-아미노-N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카복사미드	224.1	> 10	

[0346]

573	(±)- <i>트랜스</i> -N-(1-(3-아미노프로필)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-3-에틸벤즈아미드	368.2	> 10	
574	N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-카복사미드	260.1	> 10	

[0347]

* IC₅₀ 값은 n=1 내지 n=50 의 평균이다.

[0348]

[표 3A]

화합물 번호	화학명	LCMS		
		M+H	SMYD3	SMYD3
		또는	Biochem	세포
		(M+Na)	IC ₅₀	IC ₅₀
		또는 ((M-NH ₂))	(μ M) *	(μ M) *
575	N-((1R,3R,5S)-8-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	447	0.00044	2.1735 2
576	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-플루오로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	466	0.00049	0.5254 7
577	N-((1R,3r,5S)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	461	0.00067	0.4806

[0349]

578	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	448	0.00068	0.85408
579	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	482	0.00081	1.12914
580	N-((2S,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	436	0.0009	1.63568
581	N-((1R,3r,5S)-8-(((1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	505	0.00095	1.67455

[0350]

582	N-((2S,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	470	0.00098	0.8138 1
583	N-((1R,3R,5S)-8-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	481	0.0011	1.5073 5
584	N-((2S)-1-((4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	471	0.00147	0.6529 5
585	6-클로로-N-((1R,3r,5S)-8-(((1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	539	0.00173	0.7637 5

[0351]

586	6-클로로-N-((1R,3r,5S)-8-((4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	496	0.00189	0.42454
587	N-((1R,3r,5S)-8-((4-(벤질아미노)피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	538	0.00198	0.07099
588	N-((2S,4S)-1-((4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	505	0.00198	0.35648
589	N-((1R,3r,5S)-8-((4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	462	0.00213	0.98725

[0352]

590	2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-3-일메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	447	0.00214	0.7675 7
591	N-((1R,3R,5S)-8-(((1s,4S)-4-아미노시클로헥실)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	447	0.00233	2.3139 4
592	N-((1R,3r,5S)-8-((4-(벤질아미노)피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	572	0.00258	0.0535 7
593	N-((1R,3r,5S)-8-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	476	0.00289	0.5000 2

[0353]

594	6-클로로-N-((1R,3r,5S)-8-((4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	510	0.00346	0.3013 9
595	6-클로로-2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-(((1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	591	0.00354	0.0360 9
596	6-클로로-2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	481	0.0036	2.6625 5
597	2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	447	0.00398	3.4373 1

[0354]

598	6-클로로-2-옥소-N-((1R,3S,5S)-8- (((S)-피페리딘-3-일)메틸)설폰닐)- 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3- 일)인돌린-5-카복사미드	481	0.00412	1.2670 2
599	N-((2S,4S)-2-메틸-1-((피페리딘-4- 일메틸)설폰닐)피페리딘-4-일)-2- 옥소인돌린-5-카복사미드	435	0.00442	9.4880 4
600	6-클로로-2-옥소-N-((1R,3R,5S)-8- (((R)-피페리딘-3-일)메틸)설폰닐)- 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3- 일)인돌린-5-카복사미드	481	0.00499	0.7284 1
601	2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘- 4-일메틸)설폰닐)-8- 아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,3- 디히드로벤조[d]옥사졸-6- 카복사미드	449	0.00521	4.5416 1

[0355]

602	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-브로모-2-옥소인돌린-5-카복사미드	528	0.00712	3.72505
603	N-((3S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	470	0.00853	2.67708
604	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소인돌린-5-카복사미드	496	0.01347	0.20704
605	N-((2S,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸이소티아졸-3-카복사미드	416	0.01544	0.20068

[0356]

606	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-메틸-2-옥소인돌린-5-카복사미드	462	0.01561	1.7907 3
607	N-((2S,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드	(451)	0.01813	0.2053 5
608	N-((3R,4R)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	470	0.02137	6.2368 6
609	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	464	0.02365	3.7003 4

[0357]

610	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-에틸이소티아졸-3-카복사미드	428	0.02378	0.21618
611	1-메틸-2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	461	0.02593	3.91552
612	N-((1R,3r,5S)-8-((4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	483	0.03068	2.53133
613	N-((1R,3r,5S)-8-((4-(2-아미노프로판-2-일)페닐)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	517	0.03712	1.77071

[0358]

614	6-클로로-2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	481	0.04599	0.3796 5
615	2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	447	0.04974	0.7612 1
616	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-에틸피리다진-3-카복사미드	423	0.0499	0.5395 3
617	6-클로로-1-메틸-2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일)메틸)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드	495	0.05233	2.9586 6

[0359]

618	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드	441	0.05583	0.3477
619	N-((2S,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸피리다진-3-카복사미드	411	0.05959	0.4679 3
620	2-옥소-N-(1-((피페리딘-4-일)메틸)설폰)피페리딘-4-일)인돌린-5-카복사미드	421	0.06816	10
621	N-(1-((3-아미노프로필)설폰)피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	415	0.07749	6.8365 8
622	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노시클로헥실)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	472	0.13055	1.0796 8

[0360]

623	N-((1R,3R,5S)-8-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	472	0.1358	0.8955 5
624	N-(1-((3-아미노프로필)설폰닐)피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	381	0.15882	10
625	(R)-2-메틸-3-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드	477	0.18459	10
626	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	473	0.22228	2.9687 1

[0361]

627	N-((1R,3R,5S)-8-(((1r,4R)-4-(벤질아미노)시클로헥실)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	562	0.22495	1.5416 2
628	2,2-디플루오로-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	472	0.23189	3.6203 5
629	N-((2S,4R)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸이소티아졸-3-카복사미드	(438)	0.32589	2.0825 3
630	2,2-디플루오로-N-((1R,3r,5S)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드	486	0.3614	6.5536 2

[0362]

631	N-((2S,4R)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드	(451)	0.4699	4.8977 2
632	N-((2S,4S)-1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	471	0.52572	10
633	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-시클로프로필-1H-피라졸-3-카복사미드	423	0.52917	10
634	N-((3R,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	470	0.52937	0.9720 8

[0363]

635	3-에틸-N-((1R,3r,5S)-8-((피페리딘-4-일메틸)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤즈아미드	420	0.62038	10
636	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드	464	0.81894	10
637	N-((1R,3r,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-시클로프로필-1H-피라졸-4-카복사미드	423	0.8386	10
638	N-((1R,3R,5S)-8-((1r,4R)-4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	411	0.96185	10

[0364]

639	N-((2S,4S)-1-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-1-시클로프로필-1H-피라졸-4-카복사미드	411	1.00072	10
640	N-((2S)-1-((1R,4S)-4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	((416))	2.04146	10
641	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드	491	5.93159	10
642	N-((2S,4S)-1-((1R,4S)-4-아미노시클로헥산-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	((382))	6.81095	10
643	N-(1-((4-아세트아미도페닐)설폰닐)피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드	457	16.8533 5	10

[0365]

644	N-((1R,3R,5S)-8-((4-아미노피페리딘-1-일)설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-시클로프로필이속사졸-5-카복사미드	424.00	0.0185	0.2571 5
-----	--	--------	--------	-------------

[0366]

* IC₅₀ 값은 n=1 내지 n=50 의 평균이다.

[0367]

[표 4A]

화합물 번호	화학명	LCMS M+H	SMYD2 Biochem IC ₅₀ (μ M) *
645	5-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)아제티딘-3-일]피리다진-3-카복사미드	261.2	0.74472
646	5-시클로프로필-N-{1-[(1S)-1-페닐에틸]아제티딘-3-일}피리다진-3-카복사미드	323.2	0.51586
647	5-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-페닐에틸]아제티딘-3-일}피리다진-3-카복사미드	323.2	7.80106
648	N-{1-[(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드	347.2	7.32825
649	5-시클로프로필-N-{1-[1-(2,5-디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}피리다진-3-카복사미드	391.1	0.14034

[0368]

650	5-시클로프로필-N-(1-{1-[3-(2- 히드록시에톡시)-2- 메톡시페닐]에틸}아제티딘-3-일)피리다진-3- 카복사미드	413.2	0.31235
651	N-(1-벤질아제티딘-3-일)-5- 시클로프로필피리다진-3-카복사미드	309.2	0.54112
652	N-(1-{1-[2-클로로-3-(2- 히드록시에톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-5- 시클로프로필피리다진-3-카복사미드	417.2	0.04156
657	N-(아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	208.1	10.3881 6
659	1-시클로프로필-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	222.1	2.8375
660	1-시클로프로필-N-(1-프로필아제티딘-3-일)- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	250.1	1.16661
661	1-시클로프로필-N-(1-에틸아제티딘-3-일)-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	236.2	1.57571
662	1-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)아제티딘- 3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	250.2	0.84606

[0369]

663	1-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	250.2	0.58519
664	1-시클로프로필-N-(1-시클로프로필아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	248.1	1.48071
665	1-시클로프로필-N-[1-(시클로프로필메틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	262.2	1.99933
666	1-시클로프로필-N-[1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	278.2	6.06091
667	1-시클로프로필-N-[1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	266.2	2.45794
668	1-시클로프로필-N-[1-(2-메틸프로필)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	264.2	2.74698
669	N-[1-(시클로부틸메틸)아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	276.2	1.61707

[0370]

670	1-시클로프로필-N-[1-(2- 히드록시에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	252.1	4.53271
671	N-(1-벤질아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	298.1	4.20527
672	N-(1-벤질아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	298.2	1.55139
673	1-시클로프로필-N-[1-(2-페닐에틸)아제티딘- 3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	312.2	1.55399
674	1-시클로프로필-N-[1-(2-히드록시-1- 페닐에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸- 4-카복사미드	328.2	4.27205
675	1-시클로프로필-N-[1-(1- 페닐프로필)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	326.2	0.49364
676	N-{1-[1-(4-클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	346.2	2.18182

[0371]

677	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,4- 디플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	348.2	2.86259
678	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2- 플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	330.2	0.90683
679	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3- 메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	342.2	1.45146
680	1-시클로프로필-N-(1-{1-[4- (트리플루오로메틸)페닐]에틸}아제티딘-3- 일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	380.2	> 50.0
681	N-{1-[1-(4-부톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	384.2	1.29111
682	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2- 메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	342.3	0.66494

[0372]

683	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	342.3	0.79678
684	1-시클로프로필-N-(1-{1-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	396.2	2.13234
685	1-시클로프로필-N-{1-[1-(피리딘-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	313.1	3.56033
686	1-시클로프로필-N-[1-(3-메톡시프로필)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	280.1	3.76161
687	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	348.2	2.89677
688	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3,4-디메톡시페닐)프로판-2-일]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	386.2	5.09675

[0373]

689	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	360.2	1.88646
690	1-시클로프로필-N-(1-{1-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	410.2	7.98548
691	N-{1-[1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	356.2	0.80698
692	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	418.2	0.17228
693	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	418.3	0.17574
694	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-플루오로페닐)프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	344.2	0.78735

[0374]

695	N-{1-[1-(3-클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	346.1	1.00761
696	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,5- 디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	380.1	0.18717
697	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,5- 디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	380.1	0.18937
698	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3,4- 디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	372.2	3.69446
699	1-시클로프로필-N-{1-[1-(피리미딘-5- 일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸- 4-카복사미드	314.2	9.54128
700	1-시클로프로필-N-(1-{1-[4- (트리플루오로메틸)페닐]프로필}아제티딘-3- 일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	394.2	2.66609

[0375]

701	1-시클로프로필-N-(1-{[3-(2-메톡시에톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.2	8.02678
702	1-시클로프로필-N-(1-{1-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	386.1	3.57947
703	1-(2-히드록시에틸)-N-[1-(프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	254.2	> 50.0
704	1-시클로프로필-N-(1-{1-[3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.2	0.64045
705	1-시클로프로필-N-[1-(1-{3-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	385.2	2.04485
706	1-시클로프로필-N-[1-(1-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	399.2	2.1244

[0376]

707	1-시클로프로필-N-[1-(3- 히드록시프로필)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	266.1	1.91172
708	1-시클로프로필-N-{1-[3- (디메틸아미노)프로필]아제티딘-3-일}-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	293.2	> 50.0
709	1-시클로프로필-N-{1-[(1S)-1- 페닐에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸- 4-카복사미드	312.2	0.37665
710	N-{1-[1-(2-클로로-4- 플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	364.1	0.34116
711	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3- 플루오로페닐)프로필]아제티딘-3-일}-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	344.2	1.00729
712	N-(1-{1-[4-클로로-3- (트리플루오로메틸)페닐]에틸}아제티딘-3- 일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	414.2	7.35557

[0377]

713	N-[1-(4-클로로-5-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	388.1	12.8874 6
714	N-{1-[1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	364.1	2.12503
715	1-시클로프로필-N-{1-[1-(피리미딘-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	314.2	1.9389
716	1-시클로프로필-N-{1-[1-(1,3-티아졸-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	319.1	30.7395 5
717	1-시클로프로필-N-(1-{[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	346.3	3.05744
718	1-시클로프로필-N-{1-[1-(디메틸-1,3-티아졸-5-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	347.2	2.95156

[0378]

719	N-[1-(5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	358.2	4.40844
720	1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-페닐에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	312.2	23.2533 9
721	1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-페닐프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	326.2	4.80835
722	1-시클로프로필-N-{1-[(1S)-1-페닐프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	326.3	0.19827
723	1-(2-아미노에틸)-N-[1-(프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	253.2	> 50.0
724	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	343.2	1.27222

[0379]

725	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3-메톡시피리딘-2-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	343.2	1.02479
726	1-시클로프로필-N-(1-{[3-(메틸카바모일)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	355.2	10.7072 4
727	N-{1-[(3-카바모일페닐)메틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	341.1	7.29596
728	1-시클로프로필-N-(1-{1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	397.2	0.75494
729	1-시클로프로필-N-{1-[2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	396.2	> 50.0
730	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3-페녹시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	404.2	3.04417

[0380]

731	N-{1-[시클로부틸(페닐)메틸]아제티딘-3-일}- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	352.2	1.51599
732	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-플루오로-3- 메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	360.2	2.58965
733	1-시클로프로필-N-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸- 4-일)메틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	302.2	6.80081
734	1-시클로프로필-N-(1-{[3-(2- 히드록시에톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	358.2	2.30886
735	1-시클로프로필-N-[1-({3-[2- (메틸아미노)에톡시]페닐}메틸)아제티딘-3- 일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	371.2	2.33404
736	1-시클로프로필-N-[1-({3-[2- (디메틸아미노)에톡시]페닐}메틸)아제티딘-3- 일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	385.2	2.80792

[0381]

737	N-(1-{1-[3-(벤질옥시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	418.3	0.71843
738	1-시클로프로필-N-[1-(5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	368.3	5.82879
739	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-페녹시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	404.2	1.07309
740	1-시클로프로필-N-[1-(5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	342.2	6.96336
741	1-시클로프로필-N-(1-{1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	380.2	1.00727
742	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	348.2	2.84963

[0382]

743	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,3- 디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	380.2	0.48846
744	1-시클로프로필-N-[1-(4,5-디메톡시-2,3- 디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-일]-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	384.2	23.7163 2
745	1-시클로프로필-N-{1-[1-(피라진-2- 일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸- 4-카복사미드	314.1	7.44095
746	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,5- 디플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	348.2	7.77636
747	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4- 플루오로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	330.2	1.92161
748	1-시클로프로필-N-(1-{1-[3- (트리플루오로메틸)페닐]에틸}아제티딘-3- 일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	380.2	2.80977

[0383]

749	1-시클로프로필-N-{1-[2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	396.1	0.56478
750	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2-히드록시-6-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	358.2	1.27817
751	1-시클로프로필-N-{1-[1-(1,3-티아졸-2-일)프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	333.2	20.9843 9
752	1-시클로프로필-N-[1-(2-메톡시-1-페닐에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	342.2	6.09419
753	1-시클로프로필-N-[1-({3-[(메틸아미노)메틸]페닐}메틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	341.3	15.9856 5
754	N-(1-({3-(아미노메틸)페닐}메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	327.2	7.33653

[0384]

755	1-시클로프로필-N-[1-(1-페닐시클로프로필)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	324.2	30.4561 7
756	1-시클로프로필-N-[1-({1-[2-(메틸아미노)에틸]-2-옥소피롤리딘-3-일}메틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	362.3	17.0406 4
757	1-시클로프로필-N-[1-(2-페닐프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	326.2	3.8847
758	1-시클로프로필-N-(1-({[4-(메틸아미노)옥산-2-일]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	335.3	> 50.0
759	1-시클로프로필-N-[1-(1-페닐프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	326.2	1.39034
760	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	358.2	3.27451

[0385]

761	1-시클로프로필-N-{1-[1-(1H-인다졸-3-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	352.2	3.21089
762	1-시클로프로필-N-[1-(7-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	354.3	7.97221
763	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,3-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.2	0.08855
764	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,3-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.2	0.09346
765	1-시클로프로필-N-{1-[(3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)메틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	353.1	10.2130 3
766	1-시클로프로필-N-[1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	366.2	> 50.0

[0386]

767	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	370.1	0.57587
768	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,6-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.3	1.68248
769	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,6-디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	380.1	1.19872
770	1-(2,2-디플루오로시클로프로필)-N-[1-(2,2-디플루오로-1-프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	286.2	4.19117
771	1-시클로프로필-N-[1-(1-{3-[(메틸아미노)메틸]페닐}에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	355.2	4.98252
772	1-시클로프로필-N-(1-{[3-(히드록시메틸)-2-메톡시페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	358.2	10.8132 4

[0387]

773	1-시클로프로필-N-[1-(2-메탄설폰닐-1-페닐에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	390.1	> 50.0
774	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	383.2	1.61549
775	N-(1-{1-[2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	406.2	0.04944
776	1-시클로프로필-N-(1-{1-[3-(2-히드록시에톡시)-2-메톡시페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	402.2	0.34533
777	1-시클로프로필-N-{1-[(3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	332.2	5.61969

[0388]

778	rel-N-{1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	418.2	0.08453
779	rel-1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-(2,5-디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	380.1	0.10953
780	rel-1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-(2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	342.3	0.3468
781	1-시클로프로필-N-[1-(3-페닐옥세탄-3-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	340.2	> 50.0
782	1-시클로프로필-N-(1-{[1-(2-페닐에틸)-1H-이미다졸-4-일]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	392.4	2.61584
783	1-시클로프로필-N-{1-[1-(3-아세트아미도페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	369.1	3.13518

[0389]

784	N-{1-[(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	336.2	21.0252 4
785	1-시클로프로필-N-{1-[1-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	302.2	2.594
786	1-시클로프로필-N-{1-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	356.1	1.70115
787	1-시클로프로필-N-[1-(2-메틸-1-페닐프로필)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	340.3	1.42952
788	rel-N-{1-[(1R)-1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		0.4137
789	rel-1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-(2,5-디클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		31.5701 1

[0390]

790	rel-1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-(2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		28.7888 4
791	1-시클로프로필-N-{1-[1-(피리딘-2-일)프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	327.1	2.47462
792	N-{1-[(1-벤질-1H-피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	378.2	0.01635
793	1-시클로프로필-N-[1-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로나프탈렌-1-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	368.2	9.91987
794	N-(1-{[3-(아미노메틸)-2-메톡시페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	357.3	32.3045 6
795	N-{1-[(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	378.3	7.14819

[0391]

796	N-(1-{1-[2-(벤질옥시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	418.2	0.4215
797	1-시클로프로필-N-(1-{1-[4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	378.1	1.56764
798	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2-플루오로페닐)프로필]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	344.2	0.42506
799	1-시클로프로필-N-[2,2-디메틸-1-(프로판-2-일)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	278.2	9.59545
800	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)-2-메톡시페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	448.3	0.96532
801	1-시클로프로필-N-{1-[1-(2,4-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.3	1.05608

[0392]

802	N-(1-{[4-(벤질옥시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	404.2	0.08341
803	N-{1-[1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	376.2	0.06945
804	rel-1-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-(2,3-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.2	0.04426
805	rel-1-시클로프로필-N-{1-[(1S)-1-(2,3-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		42.3517 8
806	1-시클로프로필-N-(1-{[1-(2-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	392.2	0.97043
807	5-시클로프로필-N-(1-{[1-(2-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]메틸}아제티딘-3-일)피리다진-3-카복사미드	403.2	0.52752

[0393]

808	1-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)피페리딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	278.2	19.7844 6
809	N-{1-[(1-벤질-1H-이미다졸-5-일)메틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	378.3	> 50.0
810	1-시클로프로필-N-(1-{[1-(2-페닐에틸)-1H-이미다졸-5-일]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	392.3	9.28801
811	N-{1-[(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	336.1	1.2247
812	1-시클로프로필-N-[1-({2-메톡시-3-[(메틸아미노)메틸]페닐}메틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	371.2	41.2046 4
813	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	346.2	15.1920 5
814	5-시클로프로필-N-(1-에틸아제티딘-3-일)피리다진-3-카복사미드	247.2	0.59765

[0394]

815	5-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)피페리딘-3-일]피리다진-3-카복사미드	289.2	18.6727 7
816	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]-2,2,2-트리플루오로에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	472.3	> 50.0
817	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)-2-클로로페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	452.2	0.10155
818	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(3-메톡시프로폭시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	386.3	3.00034
819	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	388.2	1.99348
820	N-(5-히드록시-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-7-일)-3-(메틸아미노)시클로헥산-1-카복사미드	320	> 50.0

[0395]

821	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	342.3	0.78452
822	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(2-히드록시프로폭시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.3	1.96551
823	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(3-히드록시프로폭시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.2	3.21621
824	1-시클로프로필-N-{1-[(4-히드록시페닐)메틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	314.1	0.88212
825	5-시클로프로필-N-(1-메틸아제티딘-3-일)피리다진-3-카복사미드	233.2	0.39067
826	1-시클로프로필-N-{1-[(4-메톡시페닐)메틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	328.2	1.83875
827	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(2-히드록시에톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	358.3	1.37605

[0396]

828	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	405.2	1.03298
829	1-시클로프로필-N-[1-(1-{4-[2-(모르폴린-4-일)-2-옥소에톡시]페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	455.3	0.71252
830	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(2-메톡시에톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.3	2.06713
831	rel-N-{1-[(1S)-1-[2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	406.2	0.05775
832	rel-N-{1-[(1R)-1-[2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	406.2	14.2810 2
833	N-{1-[(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아제티딘-3-일}-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드	347.1	0.94017

[0397]

834	1-시클로프로필-N-[2-(디메틸아미노)에틸]- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	224.3	> 50.0
835	1-시클로프로필-N-[1-(1-{2-메톡시-3- [(메틸아미노)메틸]페닐}에틸)아제티딘-3- 일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	385.3	0.77956
836	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)페닐]에틸}아제티딘-3- 일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드	429.3	0.02651
837	N-{1-[(1S)-1-(3- 클로로페닐)프로필]아제티딘-3-일}-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	360.3	0.33977
838	5-시클로프로필-N-(1-{[1-(2-페닐에틸)-1H- 이미다졸-4-일]메틸}아제티딘-3-일)피리다진- 3-카복사미드	403.3	0.49607
839	N-[1-(아제티딘-3-일)에틸]-5- 시클로프로필피리다진-3-카복사미드	247.2	18.2426 6
840	5-시클로프로필-N-{1-[1-(프로판-2- 일)아제티딘-3-일]에틸}피리다진-3- 카복사미드	289.2	36.8392 9

[0398]

841	5-시클로프로필-N-{1-[(1S)-1-(2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}피리다진-3-카복사미드	353.3	5.00737
842	5-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-(2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}피리다진-3-카복사미드	353.3	0.18913
843	(±)-시스-N-(1-{3-(벤질옥시)시클로부틸}메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	382.2	1.15555
844	1-시클로프로필-N-[1-(1-{4-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에톡시]페닐}에틸)아제티딘-3-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	453.3	1.54771
845	N-{1-[1-(2-클로로-4-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	376.2	0.08798
846	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(1,3-티아졸-4-일메톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	411.2	1.08508

[0399]

847	N-[1-(1-{4-[(3-클로로페닐)메톡시]페닐}에틸)아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	452.2	0.27389
848	N-[1-(1-{4-[(4-클로로페닐)메톡시]페닐}에틸)아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	452.2	0.06933
849	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(피리딘-2-일메톡시)페닐]메틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	405.1	2.66119
850	1-시클로프로필-N-(1-{1-[4-(피페리딘-3-일메톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	425.2	3.32842
851	N-{1-[1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드	387.2	0.07206

[0400]

852	(±)-트랜스-N-(1-{[3-(벤질옥시)시클로부틸]메틸}아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	382.3	0.98162
853	1-시클로프로필-N-(1-{[4-(2-페닐에톡시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	432.3	0.77613
854	1-시클로프로필-N-{1-[1-(4-{[4-(메틸카바모일)페닐]메톡시}페닐)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	475.3	0.96536
855	1-시클로프로필-N-[1-(1-{4-[(4-메톡시페닐)메톡시]페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	448.3	0.15904
856	5-시클로프로필-N-{1-[1-(4-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일}피리다진-3-카복사미드	353.2	0.60267
857	1-시클로프로필-N-[1-(1-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	399.2	1.97865

[0401]

858	1-시클로프로필-N-[1-(1-{4-[3-((디메틸아미노)프로콕시]페닐}에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	413.2	4.79409
859	N-[1-[1-(2-클로로페닐)에틸]아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	346.2	0.16007
860	N-[1-[1-(5-클로로-2-메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	376.2	2.79163
861	5-시클로프로필-N-[1-[1-(2,3-디메톡시페닐)에틸]아제티딘-3-일]피리다진-3-카복사미드	383.2	0.12148
862	N-(1-[1-[4-(벤질아미노)페닐]에틸]아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	417.3	0.334
863	N-[1-[1-(4-벤즈아미도페닐)에틸]아제티딘-3-일]-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	431.3	1.73815

[0402]

864	1-시클로프로필-N-(1-{1-[4-(2,2- 디메틸프로폭시)페닐]에틸}아제티딘-3-일)- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	398.3	3.14078
865	1-시클로프로필-N-{1-[1-(5-메톡시피리미딘- 2-일)에틸]아제티딘-3-일}-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	344.2	1.6379
866	N-{1-[(1S)-1-(3- 클로로페닐)프로필]아제티딘-3-일}-5- 시클로프로필피리다진-3-카복사미드	371.2	0.35518
867	5-시클로프로필-N-[3- (디메틸아미노)프로필]피리다진-3-카복사미드	249.2	> 50.0
868	N-(1-{1-[4-(벤질옥시)-3- 클로로페닐]에틸}아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	452.2	0.92507
869	5-시클로프로필-N-[2- (디메틸아미노)에틸]피리다진-3-카복사미드	235.2	21.1097 2
913	5-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)아제티딘- 3-일]-1H-이미다졸-2-카복사미드	249.2	1.69797

[0403]

914	5-시클로프로필-N-{1-[(1S)-1-페닐에틸]아제티딘-3-일}-1H-이미다졸-2-카복사미드	311.2	0.72872
915	5-시클로프로필-N-{1-[(1R)-1-페닐에틸]아제티딘-3-일}-1H-이미다졸-2-카복사미드	311.2	> 50.0
916	5-시클로프로필-N-[1-(프로판-2-일)피페리딘-4-일]피리다진-3-카복사미드	289.3	29.1049 2
917	5-시클로프로필-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-카복사미드	261.2	> 50.0
918	5-시클로프로필-N-(1-메틸피페리딘-3-일)피리다진-3-카복사미드	261.3	> 50.0

* IC₅₀ 값은 n=1 내지 n=50의 평균이다.

[0404]

[0405]

[표 6A]

화합물 번호	화학명	LCMS M+H	SMYD2 Biochem IC ₅₀ (μ M) *
919	1-시클로프로필-N-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-이미다졸-4-카복사미드	249.2	4.6
920	N-(1-(1-(3-(2-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	462.2	> 50
921	1-시클로프로필-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	238.3	5.4
922	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-((페닐아미노)메틸)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	417.2	0.65
923	1-시클로프로필-N-(1-(1-(5-메톡시피리딘-2-일)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	343.3	2.7
924	1-시클로프로필-N-(1-((6-(페닐아미노)피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-	390.2	

[0406]

	일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
925	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(피페리딘-4-일)메톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	425.3	4.3
926	N-(1-((6-(벤질아미노)피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	404.2	
927	N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드	411.2	0.011
928	5-시클로프로필-N-(1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메톡시)벤질)아제티딘-3-일)피리다진-3-카복사미드	419.3	0.61
929	N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드	423.2	0.0012
930	N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피롤린아미드	422.7	0.0033
931	N-(1-((1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-	379.3	11.1

[0407]

	일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
932	1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-메톡시벤질)-1H- 피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	408.2	0.028
933	N-(1-((1-벤질-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-5- 시클로프로필피리다진-3-카복사미드	389.2	0.0078
934	5-시클로프로필-N-(1-(1-(3- 메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)피리다진-3- 카복사미드	353.2	0.69
935	1-시클로프로필-N-(1-(1-(2-메틸-2H-인다졸- 5-일)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	366.2	1.6
936	N-(1-((1-(벤조[d]티아졸-5-일메틸)-1H- 피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	435.2	0.080
937	1-시클로프로필-N-(1-((1-((4-메틸옥사졸-2- 일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-	383.2	0.12

[0408]

	일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
938	N-(1-(1-(2-클로로-5-메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	376.2	0.13
939	N-(1-(1-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	448.3	3.6
940	N-(1-((1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	288.2	7.7
941	1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-(메틸티오)벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	424.2	0.028
942	N-(1-((1-(2-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	412.1	0.11
943	1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-	446.2	0.014

[0409]

	(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
944	1-시클로프로필-N-(1-((1-(옥사졸-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	369.2	0.92
945	1-시클로프로필-N-(1-((1-(티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	385.2	1.2
946	1-시클로프로필-N-(1-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	316.2	2.0
947	N-(1-((1-(4-(3차-부틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	434.3	0.056
948	N-(1-((1-(시클로헥실메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	384.3	0.36
949	1-시클로프로필-N-(1-((1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸-4-	386.2	2.4

[0410]

	일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
950	1-시클로프로필-N-(1-((1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	372.3	2.0
951	1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	396.2	0.022
952	1-시클로프로필-N-(1-(1-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	366.2	1.63
953	N-(1-(4-((1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	378.3	5.6
954	N-(1-(4-((1H-피라졸-1-일)메틸)벤질)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드	389.3	2.4
955	N-(1-((1-벤질-1H-피라졸-4-	378.2	0.073

[0411]

	일)메틸)아제티딘-3-일)-5- 시클로프로필이속사졸-3-카복사미드		
956	N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시-2- 메틸프로폭시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	434.2	2.6
957	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-((4- 메톡시벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	448.3	0.16
958	5-시클로프로필-N-(1-(1-(4- 메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)피리다진-3- 카복사미드	353.2	0.60
959	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(2- (디메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3- 일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	399.2	2.0
960	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4- 펜에톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	432.3	0.78
961	4-시클로프로필-N-(1-이소프로필아제티딘-3- 일)피롤리나미드	260.2	1.3

[0412]

962	4-시클로프로필-N-(1-(1-(2,5- 디클로로페닐)에틸)아제티딘-3- 일)피콜린아미드	390.1	0.48
963	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(4- (메틸카바모일)벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘 -3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	475.3	0.97
964	N-(1-(1-(2-클로로-3-(2- 히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-4- 시클로프로필피콜린아미드	416.2	10.5
965	N-(1-(1-(2-클로로-3- 메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-5- 시클로프로필피리다진-3-카복사미드	387.2	0.072%
966	N-(1-(1-(1-벤질-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-4- 시클로프로필피콜린아미드	388.3	0.013
967	N-(1-(4-(벤질옥시)벤질)아제티딘-3-일)-4- 시클로프로필피콜린아미드	414.2	0.15
968	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(2,2,2- 트리플루오로에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3- 일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	410.2	1.7

[0413]

969	rac-N-(1-(((1r,3r)-3-((벤질옥시)시클로부틸)메틸)아제티딘-3-일)- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	382.3	0.98
970	N-(1-(1-(5-클로로-2-((디플루오로메톡시)페닐)에틸)아제티딘-3- 일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	412.2	5.1
971	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(4-(메틸벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	432.3	0.088
972	1-시클로프로필-N-(1-(4-(피리딘-3-(일메톡시)벤질)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	405.3	1.3
973	N-(1-(1-(2-클로로-3-(2,3-(디히드록시프로톡시)페닐)에틸)아제티딘-3- 일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	436.2	> 50
974	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-((페녹시메틸)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-	418.3	0.87

[0414]

	1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
975	N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	419.3	5.4
976	N-(1-(1-(5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	414.2	1.8
977	N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	433.2	7.5
978	N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시프로폭시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	420.2	1.1
979	1-시클로프로필-N-(1-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	278.2	> 50
980	N-(1-(2-(4-(벤질옥시)페닐)프로판-2-	432.3	0.99

[0415]

	일)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드		
981	5-시클로프로필-N-(1-(1-메틸피페리딘-2- 일)에틸)피리다진-3-카복사미드	289.2	> 50
982	1-시클로프로필-N-(1-((1-(3-메톡시벤질)-1H- 피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	408.3	0.169
983	1-시클로프로필-N-(1-(4-(1-히드록시-2- 페닐에틸)벤질)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	418.2	1.39
984	rac-1-시클로프로필-N-((R)-2,2-디메틸-1- ((R)-1-페닐에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	340.2	18.9
985	N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	412.2	0.0039
986	N-(1-((1-벤질-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필-1H- 이미다졸-2-카복사미드	377.3	> 50
987	N-(1-((1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	412.2	0.024

[0416]

	일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드		
988	N-(1-(4-((1,3,4-티아디아졸-2- 일)메톡시)벤질)아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	412.2	1.9
989	N-(1-(1-(5-클로로-2-(4- 플루오로페녹시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	456.2	> 50.0
990	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(피페리딘-3- 일메톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	425.2	3.3
991	1-시클로프로필-N-(1-((1-(티아졸-2-일메틸)- 1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	385.2	0.76
992	1-시클로프로필-N-(1-(4-(피리딘-2- 일메톡시)벤질)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	405.1	2.7
993	1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-메틸벤질)-1H-	392.3	0.016

[0417]

	피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드		
994	1-시클로프로필-N-(1-(1-(6-옥소-1,6- 디히드로피리딘-3-일)에틸)아제티딘-3-일)- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	329.2	5.4
995	1-시클로프로필-N-(1-((1-(2-메톡시벤질)-1H- 피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	408.2	1.3
996	N-(1-(1-(4-((4- 클로로벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	452.2	0.069
997	N-(1-(1-(4-((3- 클로로벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	452.2	0.27
998	1-시클로프로필-N-(1-((1-이소부틸-1H- 피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드	343.4	2.4
999	1-시클로프로필-N-(1-(4-(티아졸-4-	411.2	1.1

[0418]

	일메톡시)벤질)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-카복사미드		
1000	1-시클로프로필-N-(1-(피페리딘-2-일)에틸)- 1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	264.1	> 50
1001	N-(1-((1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	356.2	1.4
1002	N-(1-(1-(2-클로로-4- 메톡시페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	376.2	0.088
1003	5-시클로프로필-N-(1-(피페리딘-2- 일)에틸)피리다진-3-카복사미드	275.2	19.0
1004	1-시클로프로필-N-(1-(1-(4-(2-옥소-2- (피페리딘-1-일)에톡시)페닐)에틸)아제티딘- 3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	453.3	1.5
1005	4-시클로프로필-N-(1-(1-(2,3- 디메톡시페닐)에틸)아제티딘-3- 일)피롤리나미드	381.9	0.13
1006	1-시클로프로필-N-(1-(1-	342.2	1.7

[0419]

	(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸- 4-카복사미드		
1007	N-(1-((1-벤질-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필- 1,3,4-티아디아졸-2-카복사미드	395.1	0.072
1008	rac-N-(1-(((1s,3s)-3- (벤질옥시)시클로부틸)메틸)아제티딘-3-일)- 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	382.2	1.2
1009	N-(1-(1-(3-(2-아미노에톡시)-2- 클로로페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1- 시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4- 카복사미드	405.3	5.7
1012	N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H- 이미다졸-4-카복사미드	411.1	
1017	1-시클로프로필-N-(1-((1-((1-메틸-1H- 피라졸-4-일)메틸)-1H-피라졸-4- 일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-	382.2	

[0420]

	4-카복사미드		
1020	N-(1-(1-(4-((4-아세트아미도벤질)옥시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	475.3	0.95
1021	N-(1-((1-벤질-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드	379.2	0.065
1022	N-(1-((1-벤질-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카복사미드	377.2	0.073
1023	5-시클로프로필-N-((1R,3S,5S)-8-메틸-8-아자비시클로 [3.2.1]옥탄-3-일)피리다진-3-카복사미드	287.2	6.3
1024	5-시클로프로필-N-((1R,3R,5S)-8-메틸-8-아자비시클로 [3.2.1]옥탄-3-일)피리다진-3-카복사미드	287.2	> 50
1025	1-시클로프로필-N-(1-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메톡시)벤질)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	408.3	1.2

[0421]

1026	rac-1-시클로프로필-N-((R)-2,2-디메틸-1-((S)-1-페닐에틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드	340.3	0.91
1028	N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-카복사미드	413.2	

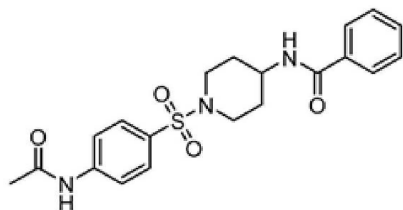
[0422]

* IC₅₀ 값은 n=1 내지 n=50의 평균이다.

[0423]

다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 내지 화학식 XVIII을 갖는 화합물이며, 단, 화합물은 N-(1-((4-

아세트아미도페닐)설포닐)피페리딘-4-일)벤즈아미드는 아니다:



[0424]

[0425]

일부 구현예에서, 본 발명은 N-(1-((4-아세트아미도페닐)설포닐)피페리딘-4-일)벤즈아미드 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0426]

일부 구현예에서, 본 발명은 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 또는 SMYD2, 또는 둘 모두의 억제를 필요로 하는 피검체에 유효량의 N-(1-((4-아세트아미도페닐)설포닐)피페리딘-4-일)벤즈아미드를 투여하는 것을 포함하는 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 또는 SMYD2, 또는 둘 모두를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0427]

정의

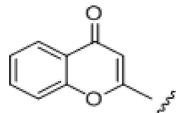
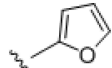
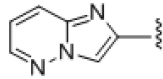

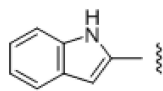
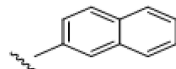
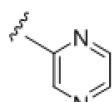
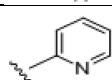
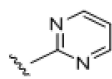
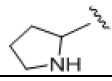
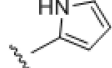
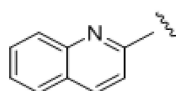
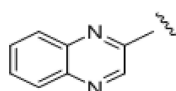
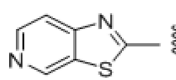
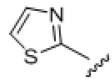
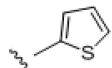
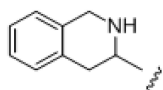
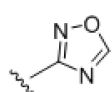
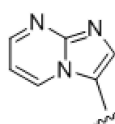
[0428]

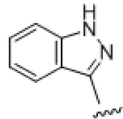
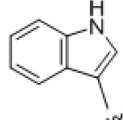
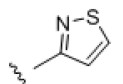
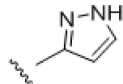
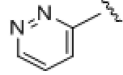
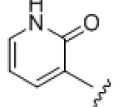
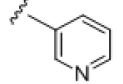
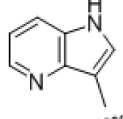
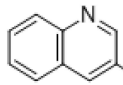
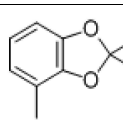
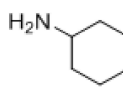
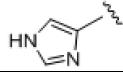
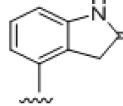
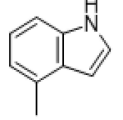
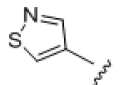
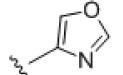
본 발명의 목적을 위하여, A 또는 A¹과 관련하여 사용되는 용어들은 표 2에 기술된 화학 구조들을 가지며, 이들 각각은 기의 특성 및 이용 가능한 위치의 번호에 따라, 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, A 또는 A¹이 2-푸라닐일 때, 치환을 위해 3개의 탄소 원자가 이용 가능하다. A 또는 A¹이 2-나프탈렌일 때, 치환을 위해 7개의 탄소 원자가 이용 가능하다. 치환은 임의의 이용 가능한 탄소 또는 질소 원자에서 일어날 수 있다. 선택적 치환체는 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, (카복사미도)알킬, (시클로알킬)알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 4원 내지 14원 헤테로시클로, 또는 아르알킬을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

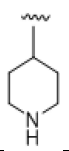

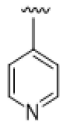
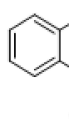
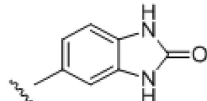
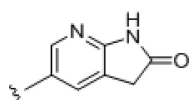
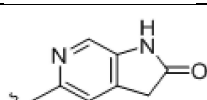
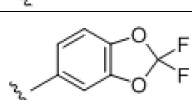
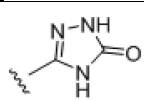
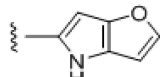
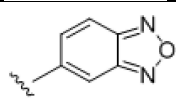
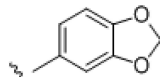
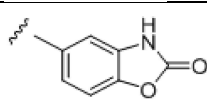
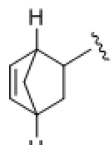
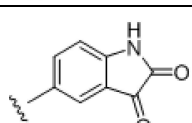
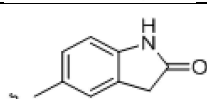
표 2

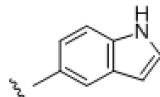
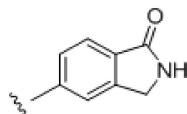

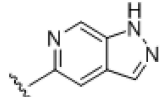
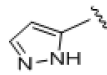
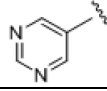
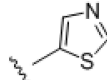
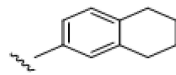
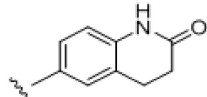
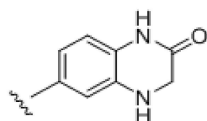
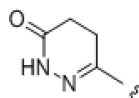
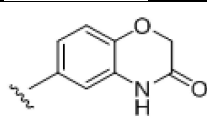
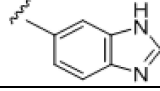
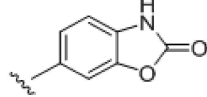
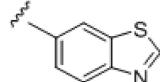
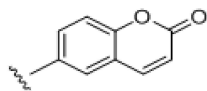
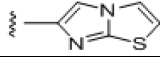
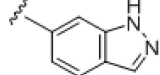
[0429]

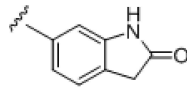
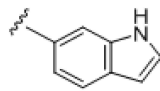
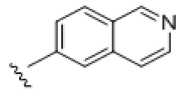
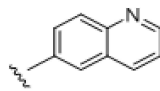
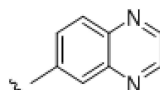
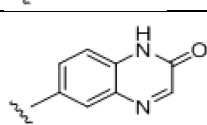
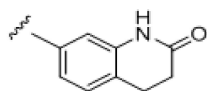
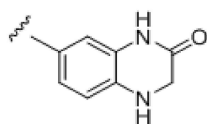
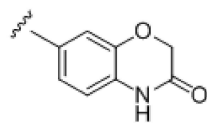
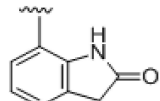
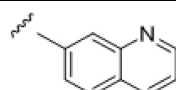
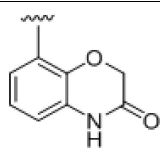

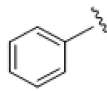
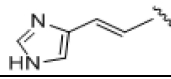
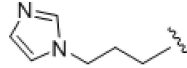
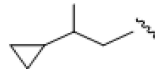
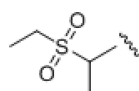
A 또는 A ¹	화학 구조
1,2,3-트리아졸릴	
1,2,4-트리아졸릴	
1-이미다졸릴	
1-이소퀴놀리닐	
1-피라졸릴	
2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐)	
2-벤조[d]이미다졸릴	
2-벤조[d]티아졸릴	

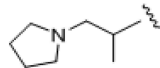
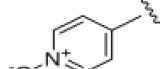
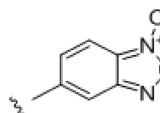
2-크로메닐-4-온	
2-푸라닐	
2-이미다조[1,2-b]피리다지닐	
2-이미다졸릴	
2-인돌릴	
2-나프탈레닐	
2-피라지닐	
2-피리딜	
2-피리미디닐	
2-피롤리디닐	
2-피롤릴	
2-퀴놀리닐	
2-퀴녹살리닐	
2-티아졸로[5,4-c]피리디닐	
2-티아졸릴	
2-티오펜닐	
3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)	
3-(1,2,4-옥사디아졸릴)	
3-이미다조[1,2-a]피리미디닐	

3-인다졸릴	
3-인돌릴	
3-이소티아졸릴	
3-피라졸릴	
3-피리다지닐	
3-피리디닐-2-온	
3-피리딜	
3-피롤로[3,2-b]피리디닐	
3-퀴놀리닐	
4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴)	
4-시클로헥사닐-1-아민	
4-이미다졸릴	
4-인돌리닐-2-온	
4-인돌릴	
4-이소티아졸릴	
4-옥사졸릴	

4-피페리디닐	
4-피라졸릴	
4-피리딜	
4-퀴놀리닐	
5-(1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸릴-2-온)	
5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-b]피리디닐-2-온)	
5-(1,3-디히드로-2H-피롤로[2,3-c]피리디닐-2-온)	
5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔릴)	
5-(2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸릴-3-온)	
5-4H-푸로[3,2-b]피롤릴	
5-벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴	
5-벤조[d][1,3]디옥솔릴	
5-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온	
5-비시클로[2.2.1]헵틸-2-엔	
5-인돌리닐-2,3-디온	
5-인돌리닐-2-온	

5-인돌릴	
5-이소인돌리닐-1-온	
5-이속사졸릴	
5-피라졸로[3,4-c]피리디닐	
5-피라졸릴	
5-피리미디닐	
5-티아졸릴	
6-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐)	
6-(3,4-디히드로퀴놀리닐-2(1H)-온)	
6-(3,4-디히드로퀴놀살리닐-2(1H)-온)	
6-(4,5-디히드로피리다지닐-3(2H)-온)	
6-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온	
6-벤조[d]이미다졸릴	
6-벤조[d]옥사졸릴-2(3H)-온	
6-벤조[d]티아졸릴	
6-크로메닐-2-온	
6-이미다조[2,1-b]티아졸	
6-인다졸릴	

6-인돌리닐-2-온	
6-인돌릴	
6-이소퀴놀리닐	
6-퀴놀리닐	
6-퀴녹살리닐	
6-퀴녹살리닐-2(1H)-온	
7-(3,4-디히드로퀴놀리닐-2(1H)-온)	
7-(3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온)	
7-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온	
7-인돌리닐-2-온	
7-퀴놀리닐	
8-벤조[b][1,4]옥사지닐-3-온	
시클로프로파닐	
페닐	
4-(프로프-1-엔-1-일)-이미다졸	
1-부타닐-이미다졸	
sec-부틸시클로프로판	
2-(에틸설폰일)프로파닐	

1-이소부틸피롤리딘	
4-피리딜 1-옥사이드	
5-벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴 1-옥사이드	

[0430] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬"은 1개 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₁₋₁₂ 알킬) 또는 명시된 탄소 원자의 수(즉, C₁ 알킬, 예를 들어, 메틸, C₂ 알킬, 예를 들어, 에틸, C₃ 알킬, 예를 들어, 프로필 또는 이소프로필, 등)을 함유한 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬 기는 직쇄 C₁₋₁₀ 알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 분지쇄 C₃₋₁₀ 알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 직쇄 C₁₋₆ 알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 분지쇄 C₃₋₆ 알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 직쇄 C₁₋₄ 알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 분지쇄 C₃₋₄ 알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬 기는 일부 또는 전부 중수소화되며, 즉, 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자들은 중수소 원자로 대체된다. 비-제한적으로 예시적인 C₁₋₁₀ 알킬 기는 메틸(-CD₃을 포함함), 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 이소-부틸, 3-펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 및 데실을 포함한다. 비-제한적으로 예시적인 C₁₋₄ 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 및 이소-부틸을 포함한다.

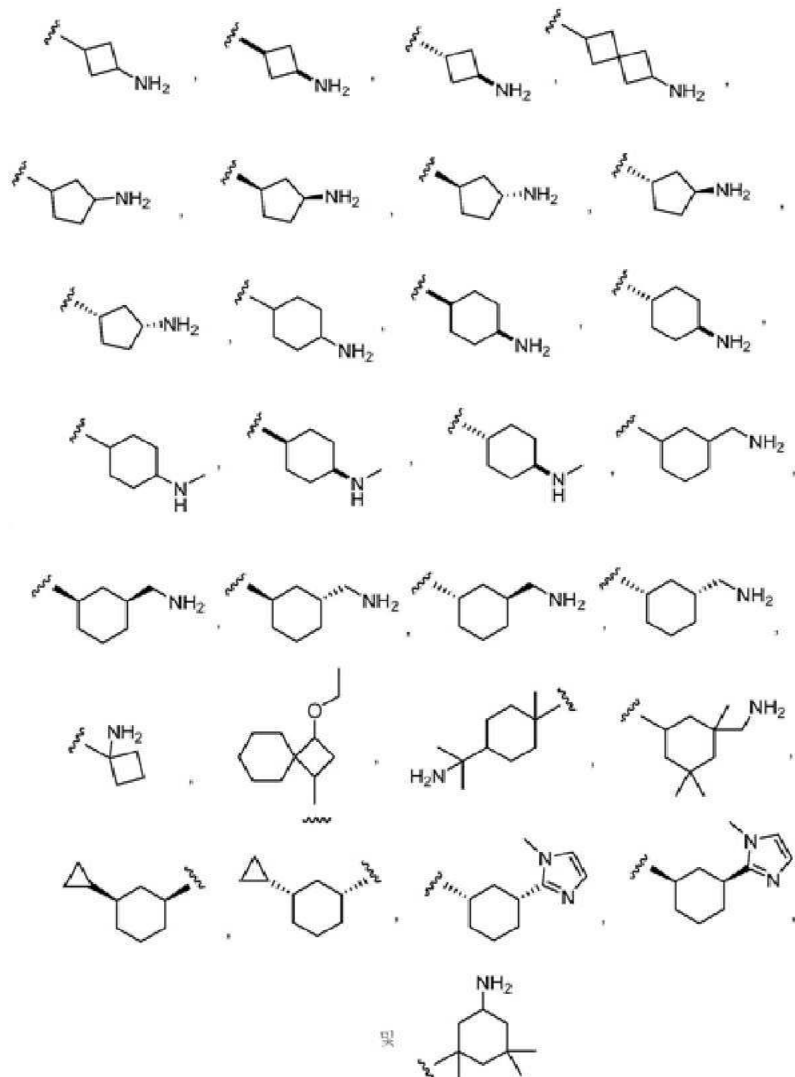
[0431] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬이 니트로, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이드, 구아니디노, 카복시, 알콕시카보닐, 및 카복시알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되거나 비치환된 것을 의미한다. 일 구현예에서, 알킬은 C₁₋₆ 알킬이다. 다른 구현예에서, 알킬은 C₁₋₄ 알킬이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 알킬은 2개의 치환체로 치환된다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 알킬은 1개의 치환체로 치환된다. 비-제한적인 예시적인 선택적으로 치환된 알킬 기는 -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂COPh, 및 -CH₂C₆H₁₁을 포함한다.

[0432] 본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬레닐"은 상기에서 정의된 바와 같은 2가 형태의 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C₁₋₆ 알킬이다. 일 구현예에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C₁₋₄ 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 알킬레닐 기는 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, 및 -CH₂C(CH₃)₂CH₂-를 포함한다.

[0433] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3개 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₃₋₁₂ 시클로알킬) 또는 명시된 탄소의 수를 갖는 1개 내지 3개의 고리를 함유한 포화된 및 일부 불포화된 (1개 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 환형 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 구현예에서, 시클로알킬 기는 두 개의 고리를 갖는다. 일 구현예에서, 시클로알킬 기는 하나의 고리를 갖는다. 다른 구현예에서, 시클로알킬 기는 C₃₋₈ 시클로알킬 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 시클로알킬 기는 C₃₋₆ 시클로알킬 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보르닐, 데칼린, 아다만틸, 시클로헥세닐, 스피로[3.3]헵탄, 및 비시클로[3.3.1]노난을 포함한다.

[0434] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 시클로알킬"은 상기에서 정의된 바와 같은 시클로알킬이 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐,

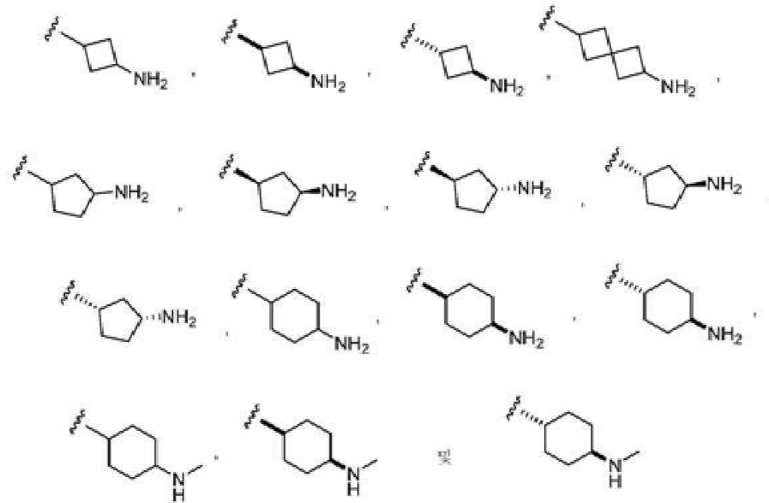
우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되거나 비치환된 것을 의미한다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 2개의 치환체로 치환된다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 1개의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 (아미노)시클로알킬이다. 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)시클로알킬"은 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 시클로알킬이 1개의 아미노 또는 알킬아미노 기, 및 선택적으로 1개 또는 2개의 추가적인 치환체로 치환된 것을 의미한다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 (아미노)시클로헥실이다. 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)시클로헥실"은 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 시클로알킬이 1개의 아미노 또는 알킬아미노 기, 및 선택적으로 1개 또는 2개의 추가적인 치환체로 치환된 시클로헥실 기인 것을 의미한다. 비-제한적인 예시적인 선택적으로 치환된 시클로알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0435]

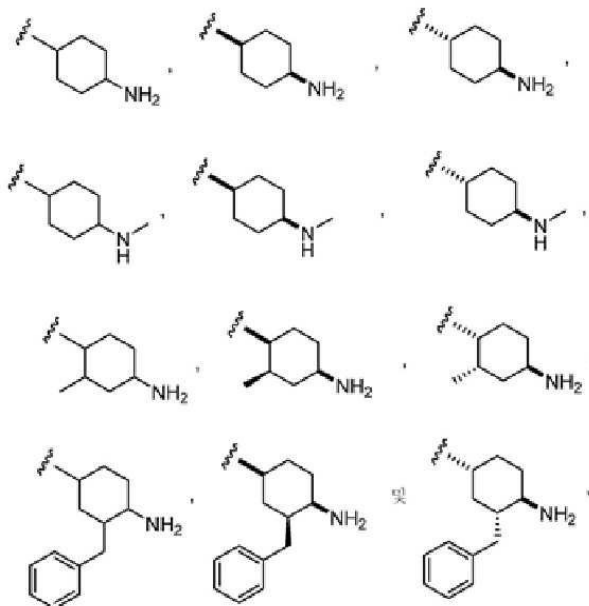
[0436]

[0437] 비-제한적인 예시적인 (아미노)시클로알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0438]

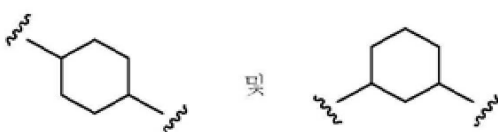
[0439] 비-제한적인 예시적인 (아미노)시클로헥실 기는 하기 기들을 포함한다:



[0440]

[0441] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 시클로헥실"은 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 시클로알킬이 선택적으로 치환된 시클로헥실 기인 것을 의미한다.

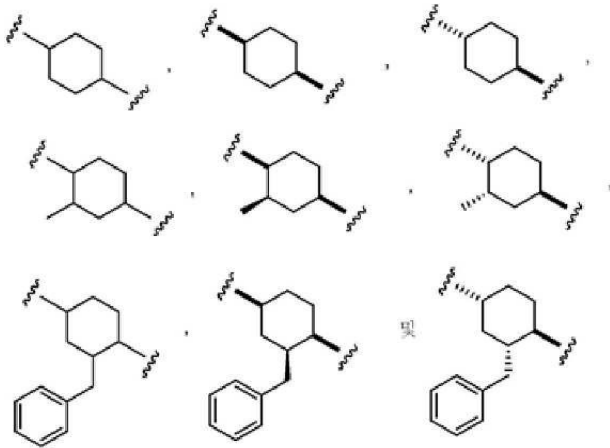
[0442] 본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알킬레닐"은 2가 형태의 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 시클로알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 시클로알킬레닐은 "시클로헥실레닐"이다. 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로헥실레닐"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 시클로헥실 기를 지칭한다. 비-제한적인 예시적인 시클로알킬레닐 기는 하기 기들을 포함한다:



[0443]

[0444] 본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "1,4-시클로헥실레닐"은 시클로헥실 고리의 1번 및 4번 위치가 치환된, 상기에서 정의된 바와 같은 시클로헥실레닐을 지칭한다.

비-제한적인 예시적인 1,4-시클로헥실레닐 기는 하기 기들을 포함한다:



[0445]

[0446]

본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(시클로알킬레닐)알킬"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 시클로알킬 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 시클로알킬레닐은 2가 형태의 선택적으로 치환된 시클로헥실이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 (시클로알킬레닐)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0447]

[0448]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 상기에서 정의된 바와 같은 일부 불포화된 시클로알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 시클로알케닐은 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는다. 다른 구현예에서, 시클로알케닐 기는 C_{4-8} 시클로알케닐 기로부터 선택된다. 예시적인 시클로알케닐 기는 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함한다.

[0449]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 시클로알케닐"은 상기에서 정의된 바와 같은 시클로알케닐이 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 모노히드록시알킬, 디히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알케닐은 2개의 치환체로 치환된다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알케닐은 1개의 치환체로 치환된다. 다른 구현예에서, 시클로알케닐은 비치환된다.

[0450]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알케닐"은 1개, 2개 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알케닐 기는 C_{2-6} 알케닐 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알케닐 기는 C_{2-4} 알케닐 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 알케닐 기는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 2차-부테닐, 펜테닐, 및 헥세닐을 포함한다.

[0451]

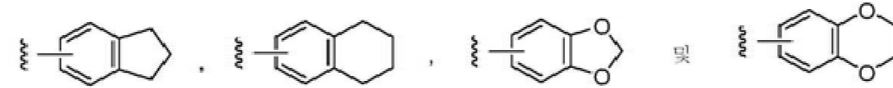
본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 알케닐"은 상기에서 정의된 바와 같은 알케닐이 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환되는 것을 의미한다.

다.

- [0452] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬닐"은 1개 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬닐은 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는다. 일 구현예에서, 알킬닐 기는 C_{2-6} 알킬닐 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알킬닐 기는 C_{2-4} 알킬닐 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 알킬닐 기는 에틸닐, 프로피닐, 부틸닐, 2-부틸닐, 펜틸닐, 및 헥실닐 기를 포함한다.
- [0453] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 알킬닐"은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬닐이 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 치환되는 것을 의미한다.
- [0454] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드 원자에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬 기는 1개, 2개, 또는 3개의 불소 및/또는 염소 원자에 의해 치환된다. 다른 구현예에서, 할로알킬 기는 C_{1-4} 할로알킬 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 할로알킬 기는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 및 트리클로로메틸 기를 포함한다.
- [0455] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 불소 원자에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬 기는 1개, 2개 또는 3개의 불소 원자에 의해 치환된다. 다른 구현예에서, 플루오로알킬 기는 C_{1-4} 플루오로알킬 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 플루오로알킬 기는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 및 4,4,4-트리플루오로부틸을 포함한다.
- [0456] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "히드록시알킬"은 하나 이상, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 히드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 히드록시알킬 기는 즉, 1개의 히드록시 기로 치환된, 모노히드록시알킬 기이다. 다른 구현예에서, 히드록시알킬 기는 즉, 2개의 히드록시 기로 치환된, 디히드록시알킬 기이다. 다른 구현예에서, 히드록시알킬 기는 C_{1-4} 히드록시알킬 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 히드록시알킬 기는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸 기, 예를 들어, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2-히드록시-1-메틸프로필, 및 1,3-디히드록시프로프-2-일을 포함한다.
- [0457] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알콕시"는 말단 산소 원자에 부착된 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알케닐 또는 선택적으로 치환된 알키닐을 지칭한다. 일 구현예에서, 알콕시 기는 C_{1-4} 알콕시 기로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 알콕시 기는 말단 산소 원자에 부착된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 3차-부톡시, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2C\equiv CCH_3$, 및 $-OCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 로부터 선택된다.
- [0458] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬티오"는 선택적으로 치환된 알킬 기에 의해 치환된 황 원자를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬티오 기는 C_{1-4} 알킬티오 기로부터 선택된다. 비-제한적으로 예시적인 알킬티오 기는 $-SCH_3$, 및 $-SCH_2CH_3$ 을 포함한다.
- [0459] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 알콕시알킬 기는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 메톡시부틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시프로필, 에톡시부틸, 프로폭시메틸, 이소-프로폭시메틸, 프로폭시에틸, 프로폭시프로필, 부톡시메틸, 3차-부톡시메틸, 이소부톡시메틸, 2차-부톡시메틸, 펜틸옥시메틸, $-CH_2OCH_2C\equiv CH$ 및 $-CH_2OCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 을 포함한다.

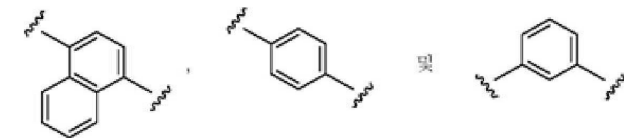
- [0460] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "할로알콕시"는 말단 산소 원자에 부착된 할로알킬을 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 할로알콕시 기는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 2,2,2-트리플루오로메톡시를 포함한다.
- [0461] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 1개 내지 10개의 탄소 원자, 및 O, N, 또는 S로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 2개의 헤테로원자를 함유한 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서, 1) 질소 원자(들) 및 황 원자(들)는 선택적으로 산화될 수 있고/거나, 2) 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자는 헤테로알킬 기의 임의 내부 위치에 또는 헤테로알킬 기가 분자의 잔부에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 일 구현예에서, 헤테로알킬 기는 2개의 산소 원자를 함유한다. 일 구현예에서, 헤테로알킬은 1개의 산소 및 1개의 질소 원자, 예를 들어, (히드록시알킬아미노)알킬 기, 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 를 함유한다. 일 구현예에서, 헤테로알킬은 2개의 질소 원자를 함유한다. 비-제한적인 예시적인 헤테로알킬 기는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$, 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 를 포함한다.
- [0462] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 6개 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리(즉, C_{6-14} 아릴)를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 아릴 기는 페닐("Ph"로 약칭됨), 나프틸, 페난트릴, 안트라실, 인데닐, 아줄레닐, 비페닐, 비페닐에닐, 및 플루오레닐 기를 포함한다. 일 구현예에서, 아릴 기는 페닐 또는 나프틸로부터 선택된다. 일 구현예에서, 아릴 기는 페닐이다.
- [0463] 본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 아릴"은 상기에서 정의된 바와 같은 아릴이 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아르알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, (아르알킬옥시)알킬, 알킬티오, 카복사미도, 설포아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, (C_{1-4} 할로알콕시)알킬, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, (카복사미도)알킬-0-, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, (헤테로시클로)알킬-0-, (시클로알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, (아미노)(헤테로아릴)알킬, (헤테로시클로아미노)알킬, (아미노)(히드록시)알킬, (헤테로아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬-0-, $-\text{N}(\text{R}^{43})(\text{R}^{44})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{43})(\text{R}^{44})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{45}$, 및 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{45}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 치환체로 치환되거나 비치환된 것을 의미하며, 여기서, R^{43} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며; R^{44} 는 알콕시알킬, (헤테로시클로)알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, 아르알킬, 또는 (디알킬아미노)알킬이며; R^{45} 는 알킬, 알콕시알킬, (헤테로시클로)알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 아르알킬, 또는 (헤테로아릴)알킬이다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 아릴은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, (아르알킬옥시)알킬, 알킬티오, 카복사미도, 설포아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, (C_{1-4} 할로알콕시)알킬, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, (시클로알킬아미노)알킬, (히드록시알킬아미노)알킬, (아미노)(헤테로아릴)알킬, (헤테로시클로아미노)알킬 (아미노)(히드록시)알킬, (헤테로아릴)알킬, $-\text{N}(\text{R}^{43})(\text{R}^{44})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{45}$, 및 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{45}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 치환체로 치환된다.
- [0464] 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 아릴은 선택적으로 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 페

닐은 4개의 치환체를 갖는다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 페닐은 3개의 치환체를 갖는다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 페닐은 2개의 치환체를 갖는다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 페닐은 1개의 치환체를 갖는다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 페닐은 적어도 하나의 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (아미노)(헤테로아릴)알킬, 또는 (아미노)(히드록시)알킬 치환체를 갖는다. 비-제한적인 예시적인 치환된 아릴 기는 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2,6-디-플루오로페닐, 2,6-디-클로로페닐, 2-메틸, 3-메톡시페닐, 2-에틸, 3-메톡시페닐, 3,4-디-메톡시페닐, 3,5-디-플루오로페닐, 3,5-디-메틸페닐, 3,5-디메톡시, 4-메틸페닐, 2-플루오로-3-클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 및 2-페닐프로판-2-아민을 포함한다. 용어 선택적으로 치환된 아릴은 융합된 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 융합된 선택적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 갖는 아릴 기를 포함하는 것을 의미한다. 예는 하기 기들을 포함한다:



[0465]

[0466] 본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴레닐"은 2가 형태의 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 아릴레닐은 2가 형태의 선택적으로 치환된 페닐이다. 일 구현예에서, 아릴레닐은 2가 형태의 페닐이다. 비-제한적인 예시적인 알킬레닐 기는 하기 기들을 포함한다:



[0467]

[0468] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 선택적으로 치환된 아릴을 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 아릴옥시 기는 PhO-이다.

[0469] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 지칭한다.

[0470] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아르알킬옥시" 또는 "아릴알킬옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 아르알킬 기를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 아르알킬옥시 기는 PhCH₂O-이다

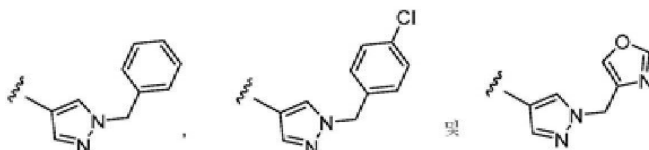
[0471] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아르알킬옥시)알킬"은 아르알킬옥시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C₁₋₄ 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 "(아르알킬옥시)알킬" 기는 -CH₂OCH₂(3-F-Ph) 및 -CH₂OCH₂CH₂CH₂(2-OMe-Ph)를 포함한다.

[0472] 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 5개 내지 14개의 고리 원자(즉, 5원 내지 14원 헤테로아릴) 및 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 일 구현예에서, 헤테로아릴은 3개의 헤테로원자를 갖는다. 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 2개의 헤테로원자를 갖는다. 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 갖는다. 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 5개의 고리 원자, 예를 들어, 티에닐, 4개의 탄소 원자 및 1개의 황 원자를 갖는 5원 헤테로아릴을 갖는다. 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 6개의 고리 원자, 예를 들어, 피리디닐, 5개의 탄소 원자 및 1개의 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴을 갖는다. 비-제한적으로 예시적인 헤테로아릴 기는 티에닐, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 푸릴, 벤조푸릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조옥사조닐, 크로메닐, 잔테닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 페노티아졸릴, 이속사졸릴, 푸라자닐, 및 페녹사지닐을 포함한다. 일 구현예에서, 헤테로아릴은 티에닐(예를 들어, 티엔-2-일 및 티엔-3-일), 푸릴(예를 들어, 2-푸릴 및 3-푸릴), 피롤릴(예를 들어, 1H-피롤-2-일 및 1H-피롤-3-일), 이미다졸릴(예를 들어, 2H-이미

다졸-2-일 및 2H-이미다졸-4-일), 피라졸릴(예를 들어, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 및 1H-피라졸-5-일), 피리딜(예를 들어, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 및 피리딘-4-일), 피리미디닐(예를 들어, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 및 피리미딘-5-일), 티아졸릴(예를 들어, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 및 티아졸-5-일), 이소티아졸릴(예를 들어, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일, 및 이소티아졸-5-일), 옥사졸릴(예를 들어, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 및 옥사졸-5-일) 및 이속사졸릴(예를 들어, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 및 이속사졸-5-일)로부터 선택된다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 가능한 N-옥사이드를 포함하는 것을 의미한다. 예시적인 N-옥사이드는 피리딜 N-옥사이드를 포함한다.

[0473]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴이 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아르알킬, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설폰, 아릴설폰, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, (헤테로아릴)알킬, $-N(R^{43})(R^{44})$, 또는 $-N(H)C(=O)R^{45}$ 로부터 독립적으로 선택된, 1개 내지 4개의 치환체, 예를 들어, 1개 또는 2개의 치환체로 치환되는 것을 의미하며, 여기서, R^{43} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며; R^{44} 는 알콕시알킬, (헤테로시클로)알킬, (아미노)알킬, (알킬아미노)알킬, 또는 (디알킬아미노)알킬이며; R^{45} 는 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 헤테로아릴은 1개의 치환체를 갖는다. 일 구현예에서, 치환체는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (헤테로시클로)알킬, $-N(R^4)(R^{44})$, 또는 $-N(H)C(=O)-R^{45}$ 이다. 다른 구현예에서, 치환체는 아르알킬 또는 (헤테로아릴)알킬이다. 예는 하기 기들을 포함한다:



[0474]

[0475]

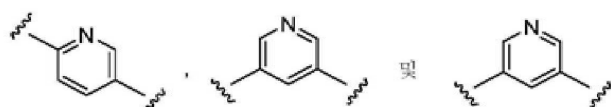
일 구현예에서, 선택적으로 치환된 선택적으로 치환된 피리딜, 즉, 2-, 3-, 또는 4-피리딜이다. 임의 이용 가능한 탄소 또는 질소 원자는 치환될 수 있다. 용어 선택적으로 치환된 헤테로아릴은 융합된 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 융합된 선택적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 갖는 헤테로아릴 기를 포함하는 것을 의미한다. 예는 하기 기들을 포함한다:



[0476]

[0477]

본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴레닐"은 2가 형태의 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 헤테로아릴레닐은 2가 형태의 선택적으로 치환된 피리딜이다. 비-제한적인 예시적인 헤테로아릴레닐 기는 하기 기들을 포함한다:



[0478]

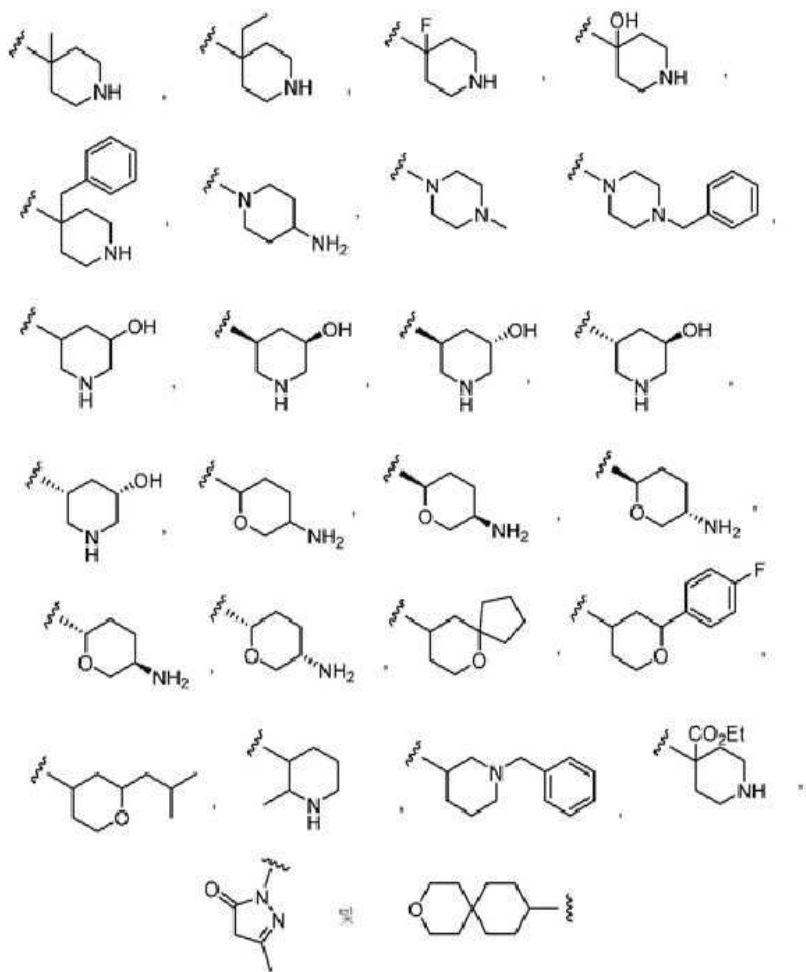
[0479]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클로"는 3개 내지 14개의 고리원(즉, 3원 내지 14원 헤테로시클로) 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 1개, 2개 또는 3개의 고리를 함유한 포화 및 일부 불포화된(예를 들어, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 시클릭 기를 지칭한다. 각 헤테로원자는 독립적으로, 산소, 설폰사이드 및 설펜을 포함하는 황, 및/또는 사차화될 수 있는 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 "헤테로시클로"는 시클릭 우레이도 기, 예를 들어, 이미다

줄리디닐-2-온, 시클릭 아미드 기, 예를 들어, β -락탐, γ -락탐, δ -락탐 및 ϵ -락탐, 및 시클릭 카바메이트 기, 예를 들어, 옥사줄리디닐-2-온을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "헤테로시클로"는 또한, 융합된 선택적으로 치환된 아릴 기, 예를 들어, 인돌리닐, 인돌리닐-2-온, 벤조[d]옥사줄리-2(3H)-온을 갖는 기를 포함하는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 헤테로시클로 기는 1개의 고리 및 1개 또는 2개의 산소 및/또는 질소 원자를 함유한 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 시클릭 기로부터 선택된다. 일 구현예에서, 헤테로시클로 기는 1개의 고리 및 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유한 5원 또는 6원 시클릭 기로부터 선택된다. 일 구현예에서, 헤테로시클로 기는 2개의 고리 및 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유한 8원, 9원, 10원, 11원 또는 12원 시클릭 기로부터 선택된다. 헤테로시클로는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 선택적으로 연결될 수 있다. 비-제한적으로 예시적인 헤테로시클로 기는 2-옥소피롤리딘-3-일, 2-이미다졸리디논, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄(노르트로판), 6-아자스피로[2.5]옥탄, 6-아자스피로[3.4]옥탄, 인돌리닐, 인돌리닐-2-온, 1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온을 포함한다.

[0480]

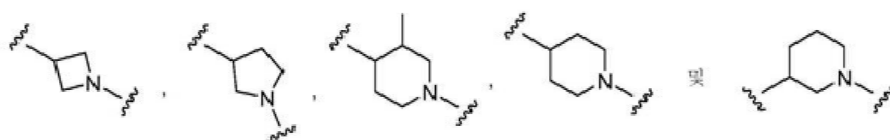
본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 헤테로시클로"는 비치환되거나 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아르알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환된다는 것을 의미한다. 치환은 임의의 이용 가능한 탄소 또는 질소 원자 상에서 일어날 수 있고, 스피로사이클을 형성할 수 있다. 다른 구현예에서, 선택적으로 치환된 헤테로시클로는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복사미도, 설펜아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 우레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 히드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (시아노)알킬, (카복사미도)알킬, 메르캅토알킬, (헤테로시클로)알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환된다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 헤테로시클로는 적어도 하나의 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노 기로 치환된다. 비-제한적으로 예시적인 선택적으로 치환된 헤테로시클로 기는 하기 기를 포함한다:



[0481]

[0482]

본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로시클레닐"은 2가 형태의 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로시클로 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 헤테로시클레닐은 2가 형태의 선택적으로 치환된 아제티딘이다. 일 구현예에서, 헤테로시클레닐은 2가 형태의 선택적으로 치환된 피페리디닐이다. 비-제한적인 예시적인 헤테로시클레닐 기는 하기 기들을 포함한다:



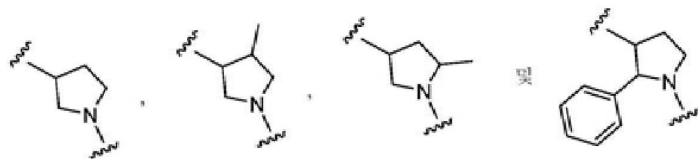
[0483]

[0484]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 피롤리디닐"은 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로시클로가 선택적으로 치환된 피롤리디닐 기인 것을 의미한다.

[0485]

본 발명의 목적을 위하여, 본원에서 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 피롤리디에닐"은 2가 형태의 상기에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 피롤리디닐 기를 지칭한다. 비-제한적인 예시적인 선택적으로 치환된 피롤리디에닐 기는 하기 기들을 포함한다:



[0486]

[0487]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0488] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬아미노"는 -NHR^{22} 를 지칭하며, 여기서, R^{22} 는 C_{1-6} 알킬이다. 일 구현예에서, R^{22} 는 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 알킬아미노 기는 -N(H)CH_3 및 $\text{-N(H)CH}_2\text{CH}_3$ 을 포함한다.

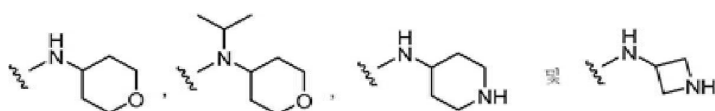
[0489] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "디알킬아미노"는 $\text{-NR}^{23a}\text{R}^{23b}$ 를 지칭하며, 여기서, R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다. 일 구현예에서, R^{23a} 및 R^{23b} 는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 디알킬아미노 기는 $\text{-N(CH}_3)_2$ 및 $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$ 를 포함한다.

[0490] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "히드록시알킬아미노"는 $\text{-NR}^{24a}\text{R}^{24b}$ 를 지칭하는 것으로서, 여기서, R^{24a} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며, R^{24b} 는 히드록시알킬이다. 비-제한적인 예시적인 히드록시알킬아미노 기는 $\text{-N(H)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-N(H)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 및 $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 를 포함한다.

[0491] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(히드록시알킬아미노)알킬"은 히드록시알킬아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 (히드록시알킬아미노)알킬 기는 $\text{-CH}_2\text{N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다.

[0492] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알킬아미노"는 $\text{-NR}^{25a}\text{R}^{25b}$ 를 지칭하는 것이며, 여기서, R^{25a} 는 선택적으로 치환된 시클로알킬이며, R^{25b} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0493] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로시클로아미노"는 $\text{-NR}^{25c}\text{R}^{25d}$ 를 지칭하며, 여기서, R^{25c} 는 선택적으로 치환된 헤테로시클로이며, R^{25d} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 헤테로시클로아미노 기는 하기 기들을 포함한다:



[0494]

[0495] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(헤테로시클로아미노)알킬"은 헤테로시클로아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다.

[0496] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아르알킬아미노"는 $\text{-NR}^{26a}\text{R}^{26b}$ 를 지칭하며, 여기서, R^{26a} 는 아르알킬이며, R^{26b} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 아르알킬아미노 기는 $\text{-N(H)CH}_2\text{Ph}$ 및 $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 을 포함한다.

[0497] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 (아미노)알킬 기는 $\text{-CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-C(NH}_2)(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{C(NH}_2)(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 및 $\text{-CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 를 포함한다.

[0498] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(알킬아미노)알킬"은 알킬아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 (알킬아미노)알킬 기는 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N(H)CH}_3$ 이다.

[0499] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(디알킬아미노)알킬"은 디알킬아미노 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 (디

알킬아미노)알킬 기는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 이다.

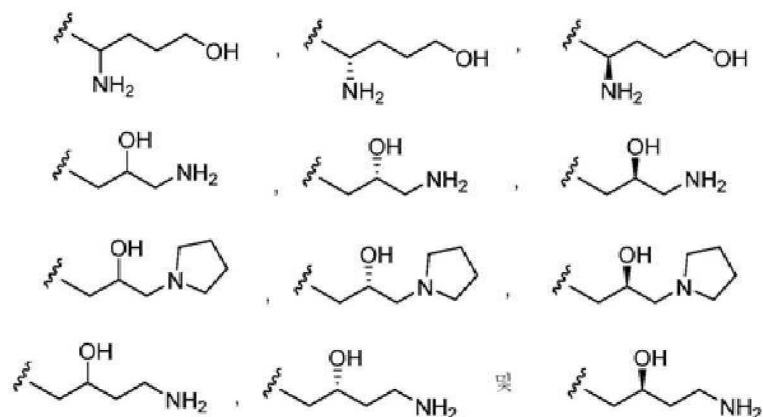
[0500] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(시클로알킬아미노)알킬"은 시클로알킬아미노 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 (시클로알킬아미노)알킬 기는 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ 시클로프로필, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ 시클로부틸, 및 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ 시클로헥실을 포함한다.

[0501] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아르알킬아미노)알킬"은 아르알킬아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 (아르알킬아미노)알킬 기는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$ 이다.

[0502] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(히드록시알킬아미노)알킬"은 히드록시알킬아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 비-제한적인 예시적인 (히드록시알킬아미노)알킬 기는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다.

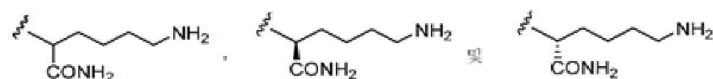
[0503] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(시아노)알킬"은 하나 이상의 시아노, 예를 들어, $-\text{CN}$ 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 (시아노)알킬 기는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 을 포함한다.

[0504] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)(히드록시)알킬"은 1개의 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 헤테로시클로 기, 및 1개의 히드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. 다른 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 (아미노)(히드록시)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



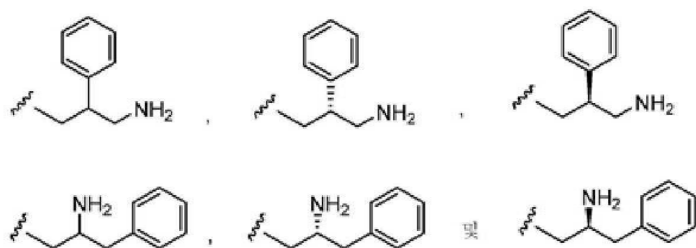
[0505]

[0506] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)(카복사미도)알킬"은 1개의 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노, 및 1개의 카복사미도 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. 비-제한적인 예시적인 (아미노)(카복사미도)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0507]

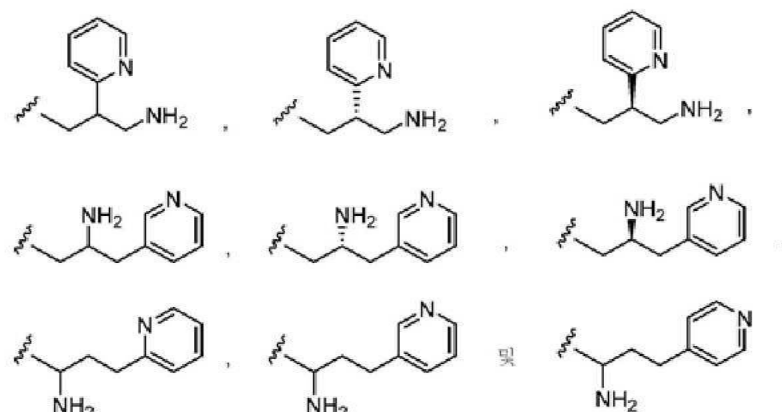
[0508] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)(아릴)알킬"은 1개의 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노 기 및 1개의 선택적으로 치환된 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 아릴 기는 선택적으로 치환된 페닐이다. 비-제한적인 예시적인 (아미노)(아릴)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0509]

[0510]

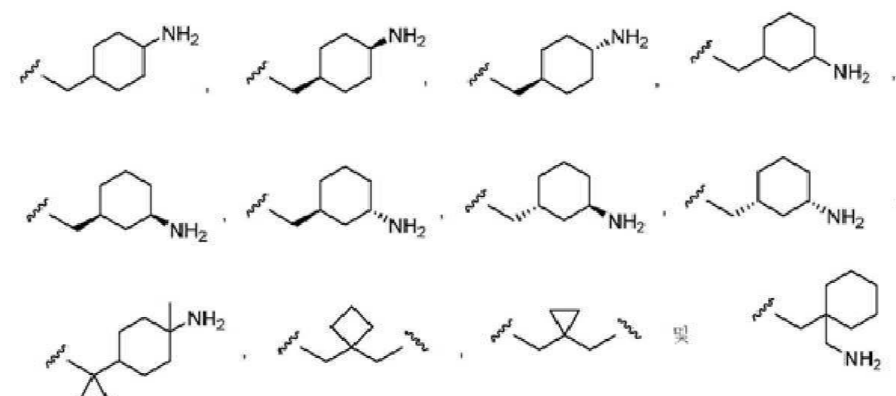
본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(아미노)(헤테로아릴)알킬"은 1개의 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노 기 및 1개의 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환된 피리딜이다. 비-제한적인 예시적인 (아미노)(헤테로아릴)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0511]

[0512]

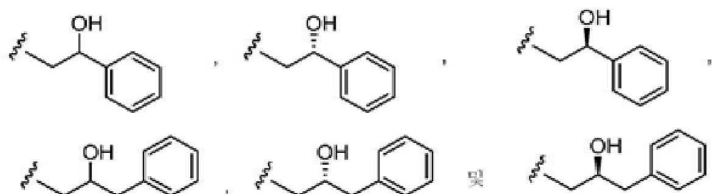
본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1개의 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-4} 알킬이다. 일 구현예에서, 시클로알킬은 C_{3-6} 시클로알킬이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬 기는 아미노 또는 (아미노)알킬 기로 치환된다. 비-제한적인 예시적인 (시클로알킬)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0513]

[0514]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(히드록시)(아릴)알킬"은 1개의 히드록시 기 및 1개의 선택적으로 치환된 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭하는 것이다. 일 구현예에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다. 일 구현예에서, 선택적으로 치환된 아릴 기는 선택적으로 치환된 페닐이다. 비-제한적인 예시적인 (히드록시)(아릴)알킬 기는 하기 기들을 포함한다:



[0515]

[0516]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "카복사미도"는 화학식 $-C(=O)NR^{26a}R^{26b}$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^{26a} 및 R^{26b} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 아르알킬, (헤테로아릴)알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{26a} 및 R^{26b} 는 여기에 부착된 질소와 함께 결합하여 3원 내지 8원 헤테로시클로 기를 형성한다. 일 구현예에서, R^{26a} 및 R^{26b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 카복사미도 기는 $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 및 $-CON(H)Ph$ 를 포함한다.

[0517]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(카복사미도)알킬"은 카복사미도 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 (카복사미도)알킬 기는 $-CH_2CONH_2$, $-C(H)CH_3-CONH_2$, 및 $-CH_2CON(H)CH_3$ 을 포함한다.

[0518]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "설폰아미도"는 화학식 $-SO_2NR^{27a}R^{27b}$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^{27a} 및 R^{27b} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴이거나, R^{27a} 및 R^{27b} 는 여기에 부착된 질소와 함께 결합하여 3원 내지 8원 헤테로시클로 기를 형성한다. 비-제한적으로 예시적인 설폰아미도 기는 $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$, 및 $-SO_2N(H)Ph$ 를 포함한다.

[0519]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬카보닐"은 알킬 기에 의해 치환된, 카보닐 기, 즉, $-C(=O)-$ 를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 알킬카보닐 기는 $-COCH_3$ 이다.

[0520]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴카보닐"은 선택적으로 치환된 아릴 기에 의해 치환된, 카보닐 기, 즉, $-C(=O)-$ 를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 아릴카보닐 기는 $-COPh$ 이다.

[0521]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬설포닐"은 임의의 상기 언급된 선택적으로 치환된 알킬 기에 의해 치환된 설포닐 기, 즉, $-SO_2-$ 를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 알킬설포닐 기는 $-SO_2CH_3$ 이다.

[0522]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴설포닐"은 임의의 상기 언급된 선택적으로 치환된 아릴 기에 의해 치환된, 설포닐 기, 즉, $-SO_2-$ 를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 아릴설포닐 기는 $-SO_2Ph$ 이다.

[0523]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "메르캅토알킬"은 $-SH$ 기에 의해 치환된 임의의 상술된 알킬 기를 지칭한다.

[0524]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "카복시"는 화학식 $-COOH$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0525]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "카복시알킬"은 $-COOH$ 로 치환된 임의의 상술된 알킬 기를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 카복시알킬 기는 $-CH_2CO_2H$ 이다.

[0526]

본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알콕시카보닐"은 알콕시 기에 의해 치환된, 카보닐 기, 즉, $-C(=O)-$ 를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 알콕시카보닐 기는 $-CO_2Me$ 및 $-CO_2Et$ 이다.

[0527]

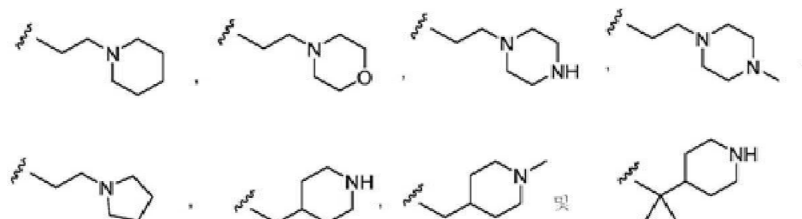
본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 1

개, 2개 또는 3개의 선택적으로 치환된 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, 아르알킬 기는 하나의 선택적으로 치환된 아릴 기로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 다른 구현예에서, 아르알킬 기는 1개의 선택적으로 치환된 페닐 기로 치환된 C₁ 또는 C₂ 알킬이다. 다른 구현예에서, 아르알킬 기는 1개의 선택적으로 치환된 페닐 기로 치환된 C₁ 알킬, 즉, 페닐이 선택적으로 치환된 벤질 기이다. 비-제한적인 예시적인 아르알킬 기는 벤질, 페닐, -CHPh₂, -CH₂(4-OH-Ph), 및 -CH(4-F-Ph)₂를 포함한다.

[0528] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "우레이도"는 화학식 -NR^{30a}-C(=O)-NR^{30b}R^{30c}의 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^{22a}는 수소, 알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴이며, R^{30b} 및 R^{30c}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴이거나, R^{30b} 및 R^{30c}는 여기에 부착된 질소와 함께 결합하여 4원 내지 8원 헤테로시클로 기를 형성한다. 비-제한적으로 예시적인 우레이도 기는 -NH-C(=O)-NH₂ 및 -NH-C(=O)-NHCH₃을 포함한다.

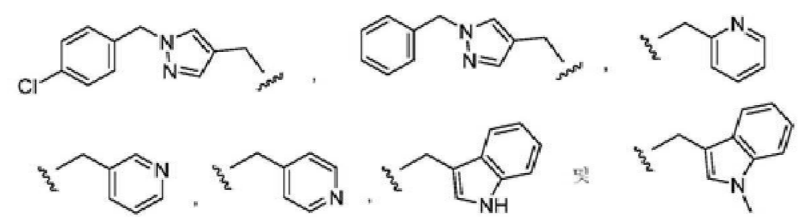
[0529] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "구아니디노"는 화학식 -NR^{28a}-C(=NR²⁹)-NR^{28b}R^{28c}의 라디칼을 지칭하며, 여기서, R^{28a}, R^{28b}, 및 R^{28c}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 또는 선택적으로 치환된 아릴이며, R²⁹는 수소, 알킬, 시아노, 알킬설폰일, 알킬카보닐, 카복사미도, 또는 설포아미도이다. 비-제한적으로 예시적인 구아니디노 기는 -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NCN)-NH₂, 및 -NH-C(=NH)-NHCH₃을 포함한다.

[0530] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(헤테로시클로)알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 선택적으로 치환된 헤테로시클로 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, (헤테로시클로)알킬은 하나의 선택적으로 치환된 헤테로시클로 기로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 헤테로시클로는 탄소 또는 질소 원자를 통해 알킬 기에 연결될 수 있다. 비-제한적으로 예시적인 (헤테로시클로)알킬 기는 하기 기를 포함한다:



[0531]

[0532] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "(헤테로아릴)알킬" 또는 "헤테로아르알킬"은 1개, 2개 또는 3개의 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일 구현예에서, (헤테로아릴)알킬 기는 하나의 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 비-제한적으로 예시적인 (헤테로아릴)알킬 기는 하기 기를 포함한다:



[0533]

[0534] 본 발명의 목적을 위하여, 그 자체로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬카보닐아미노"는 아미노에 부착된 알킬카보닐 기를 지칭한다. 비-제한적으로 예시적인 알킬카보닐아미노 기는 -NHC(=O)R이다.

[0535] 본 발명은 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표시된(즉, 방사성표지된) 임의의 본 발명의 화합물을 포함한다. 기술된 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어, 각각 ²H(또는 중수소(D)), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl, 예를 들어, ³H, ¹¹C, 및 ¹⁴C를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의

화합물 내의 위치에서 실질적으로 모든 원자들이 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 조성물이 제공된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 내의 위치에서의 원자들 중 일부가 대체된 조성물이 제공되며, 즉, 본 발명의 화합물은 소정 위치에서 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자가 풍부해진다. 동위원소로 표시된 본 발명의 화합물은 당해 분야에 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0536] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 다른 입체 이성질체 형태를 형성시킬 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 형태, 뿐만 아니라, 이의 라세믹 형태 및 분리된 형태, 및 이들의 혼합물의 사용을 포함하는 것을 의미한다. 개개 거울상 이성질체는 본 발명을 고려하여, 당해 분야에 공지된 방법에 따라 분리될 수 있다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 그리고, 달리 명시하지 않는 경우에, 이러한 것이 E 및 Z 기하 이성질체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 모든 토토머(automer)는 또한, 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0537] 본원에서 사용되는 용어 "입체이성질체"는 공간에 이의 원자의 배향(orientation)에 있어서 단지 상이한 개개 분자들의 모든 이성질체에 대한 일반 용어이다. 이는 거울상 이성질체, 및 서로 거울 상(mirror image)이 아닌 하나 초과인 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.

[0538] 용어 "키랄 중심" 또는 "비대칭 탄소 원자"는 4개의 상이한 기가 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0539] 용어 "거울상 이성질체" 및 "거울상 이성질성(enantiomeric)"은 이의 거울 상 상에 겹쳐지지 못하고, 이에 따라 거울상 이성질체가 한 방향에서 편광면을 회전시키고 이의 거울 상 화합물이 반대 방향으로 편광면을 회전시키는 광학적으로 활성인 분자를 지칭한다.

[0540] 용어 "라세믹"은 동일한 부분의 거울상 이성질체들의 혼합물을 지칭하는 것으로, 그러한 혼합물은 광학적으로 비활성적이다.

[0541] 용어 "절대 배열(absolute configuration)"은 키랄 분자체(또는 기)의 원자의 공간적 배열 및 이의 입체화학적 설명, 예를 들어, R 또는 S를 지칭한다.

[0542] 본 명세서에서 사용되는 입체화학적 용어 및 관습(convention)은 달리 지시하지 않는 한, 문헌[Pure & Appl. Chem 68:2193 (1996)]에 기술된 것과 일치하는 것을 의미한다.

[0543] 용어 "거울상 이성질체 과량(enantiomeric excess)" 또는 "ee"는 다른 것과 비교하여 하나의 거울상 이성질체가 얼마나 많이 있는 지에 대한 척도를 지칭한다. R 거울상 이성질체와 S 거울상 이성질체의 혼합물에 대하여, 거울상 이성질체 과량 백분율(percent enantiomeric excess)은 $|R - S| * 100$ 으로서 정의되며, 여기서, R 및 S는 혼합물 중 거울상 이성질체의 개개 몰 또는 중량분율이며, R + S는 1이다. 키랄 물질의 광학적 회전의 지식에 따라, 거울상 이성질체 과량 백분율은 $([\alpha]_{obs}/[\alpha]_{max}) * 100$ 이며, 여기서, $[\alpha]_{obs}$ 는 거울상 이성질체들의 혼합물의 광학적 회전이며, $[\alpha]_{max}$ 는 순수한 거울상 이성질체의 광학적 회전이다. 거울상 이성질체 과량의 결정은 NMR 분광학, 키랄 컬럼 크로마토그래피, 또는 광학 편광법을 포함하는 다양한 분석 기술들을 이용하여 가능하다.

[0544] 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure)" 또는 "에난티오머퓨어(enantiopure)"는 (검출 한계 내에서) 모든 분자가 동일한 키랄성 의미를 갖는 키랄 물질의 샘플을 지칭한다.

[0545] 용어 "거울상 이성질체적으로 풍부한(enantiomerically enriched)" 또는 "에난티오머엔리치드(enantioenriched)"는 거울상 이성질체 비가 50:50 보다 큰 키랄 물질의 샘플을 지칭한다. 거울상 이성질체적으로 풍부한 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수할 수 있다.

[0546] 단수 용어는 하나 이상을 지칭한다.

[0547] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 기술된 숫자 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 이에 따라, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.

[0548] 본 발명은 비-독성의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 본 발명의 화합물의 염의 제조 및 사용을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 부가염의 예는 무기산 부가염 및 유기산 부가염 및 염기성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 금속 염, 예를 들어, 소듐 염, 칼륨 염, 세슘 염, 등; 알칼리 토금속, 예를 들어, 칼슘 염, 마그네슘 염, 등; 유기 아민 염, 예를 들어, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염, 등; 무기산 염, 예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 설페이트, 등; 유기산 염, 예를 들어, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 만델레이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레

이트, 포르메이트, 등; 설퍼네이트, 예를 들어, 메탄설퍼네이트, 벤젠설퍼네이트, p-톨루엔설퍼네이트, 등; 및 아미노산 염, 예를 들어, 아르기네이트, 아스파르기네이트, 글루타메이트, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 예를 들어, 타겟 환자(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)에서 생리학적으로 용인되는 본 발명의 화합물의 산 또는 염기와 반응에 의해 수득된 염의 염을 지칭한다.

[0549] 산 부가염은 본 발명의 특정 화합물의 용액을 약제학적으로 허용되는 비-독성 산, 예를 들어, 염산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 탄산, 인산, 옥살산, 디클로로아세트산, 등과 혼합함으로써 형성될 수 있다. 염기성 염은 본 발명의 화합물의 용액을 약제학적으로 허용되는 비-독성 염기, 예를 들어, 소듐 히드록사이드, 칼륨 히드록사이드, 콜린 히드록사이드, 소듐 카보네이트, 등의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있다.

[0550] 본 발명은 본 발명의 화합물의 용매화물의 제조 및 사용을 포함한다. 용매화물은 통상적으로, 화합물의 생리학적 활성 또는 독성을 상당히 변경시키지 않으며, 그 자체는 약리학적 균등물로서 기능할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 용매 분자를 갖는 본 발명의 화합물의 조합(combination), 물리적 회합(physical association) 및/또는 용매화, 예를 들어, 이용매화물, 일용매화물 또는 반응용매화물이며, 여기서, 용매 분자 대 본 발명의 화합물의 비는 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2이다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함하는 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고형물의 결정 격자에 도입될 때, 분리될 수 있다. 이에 따라, "용매화물"은 용액-상 및 분리 가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들어, 물, 메탄올, 에탄올, 등을 갖는 용매화된 형태로서 존재할 수 있으며, 본 발명은 본 발명의 화합물의 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 하나의 타입은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 하위 그룹에 관한 것이다. 용매화물은 통상적으로, 약리학적 균등물로서 기능할 수 있다. 용매화물의 제조는 당해 분야에 공지되어 있으며[예를 들어, 문헌[M. Caira *et al*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)] 참조], 이러한 문헌에는 에틸 아세테이트 및 물을 갖는 플루코나졸의 용매화물의 제조가 기재되어 있다. 용매화물, 반응용매화물, 수화물, 등의 유사한 제조는 문헌[E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), 및 A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)]에 기술되어 있다. 용매화물을 제조하는 통상적인, 비-제한적인 공정은 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 요망되는 용매(유기, 물, 또는 이들의 혼합물) 중에 본 발명의 화합물을 용해시키고, 이후에 용액을 결정을 형성시키기에 충분한 속도로 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들어, 여과에 의해 결정을 분리시키는 것을 포함할 것이다. 분석 기술, 예를 들어, 적외선 분광법은 용매화물의 결정 중에 용매의 존재를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0551] 본 발명의 화합물이 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 억제제이기 때문에, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2에 의해 매개된 여러 질병, 질환 또는 장애는 이러한 화합물을 사용함으로써 치료될 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 일반적으로, 동물에 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 장애로 고통당하거나 장애로 고통 당할 위험이 있는 동물에서, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 억제에 반응하는 질병, 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0552] 본 발명은 또한, 동물에 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, SMYD 단백질의 억제를 필요로 하는 동물에서 SMYD 단백질을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0553] 본 발명은 동물에 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, SMYD3의 억제를 필요로 하는 동물에서 SMYD3을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0554] 본 발명은 동물에 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, SMYD2의 억제를 필요로 하는 동물에서 SMYD2를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0555] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다," "치료하는," "치료" 등은 질병 또는 질환, 및/또는 이와 관련된 증상을 제거하거나, 감소시키거나, 완화시키는 것을 지칭한다. 배제하는 것은 아니지만, 질병 또는 질환을 치료하는 것은 질병, 질환, 또는 이와 관련된 증상들이 완전히 제거되는 것을 요구하는 것은 아니다. 본원에서 사용되는 용어 "치료하다," "치료하는," "치료" 등은 "예방적 치료(prophylactic treatment)"를 포함할 수 있는데, 이는 질병 또는 질환 또는 질병 또는 질환의 재발을 다시 발달시키지 않지만, 그의 위험이 있거나 다시 발달하기 쉬운 피검체에서, 질병 또는 질환의 재발 또는 이전에 조절된 질병 또는 질환의 재발의 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다. 용어 "치료하다" 및 동의어들은 이러한 치료를 필요로 하는 개체에 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 고려한다.

- [0556] 본 발명의 의미 내에서, "치료"는 또한, 재발 예방 또는 단계 예방(phase prophylaxis), 뿐만 아니라 급성 또는 만성 징후, 증상 및/또는 이상(malfunction)의 치료를 포함한다. 치료는 예를 들어, 증상을 억제하기 위해 징후에 관하여 맞추어질 수 있다. 이는 짧은 시간에 걸쳐 달성될 수 있거나, 중간 정도의 기간에 걸쳐 맞춰질 수 있거나, 예를 들어, 유지 치료(maintenance therapy)의 맥락 내에서, 장기 치료일 수 있다.
- [0557] 본원에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량" 또는 "유효 용량"은 본 발명의 방법에 의해 투여될 때, 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 개체에 고려되는 질환 또는 질병의 치료를 위한 활성 성분(들)을 효과적으로 전달하기에 충분한 활성 성분(들)의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 증식 장애의 경우에, 치료학적 유효량의 제제는 원치 않는 세포 증식을 감소시키고/거나(즉, 어느 정도 지연시키고 바람직하게 중지시키고); 암 세포의 수를 감소시키고/거나; 종양 크기를 감소시키고/거나; 말초 기관에 암 세포 침입을 억제하고/거나(즉, 어느 정도 지연시키고 바람직하게 중지시키고); 종양 전이를 억제하고/거나(즉, 어느 정도 지연시키고 바람직하게 중지시키고); 종양 성장을 어느 정도까지 억제하고/거나; 타겟 세포에서 단백질 메틸화를 조절하고/거나; 암과 관련된 증상들 중 하나 이상을 어느 정도까지 없앨 수 있다. 투여된 화합물 또는 조성물이 성장을 방지하고/거나 현존하는 암 세포를 사멸시킬 정도까지, 이는 세포성장억제제(cytostatic) 및/또는 세포독성제(cytotoxic)일 수 있다.
- [0558] 용어 "용기(container)"는 제약품을 저장, 운송, 분배 및/또는 조작하기 위해 적합한 임의 그릇(receptacle) 또는 이를 위한 뚜껑을 의미한다.
- [0559] 용어 "삽입물(insert)"은 제품의 사용과 관련하여 의사, 약사 및 환자가 정보에 입각하여 결정하기 위해 요구되는 안전성 및 효능 데이터와 함께, 제품을 투여하는 방법의 설명을 제공하는 제약품을 동반하는 정보를 의미한다. 패키지 삽입물은 일반적으로, 제약품용 "라벨"로서 여겨진다.
- [0560] 용어 "질병" 또는 "질환" 또는 "장애"는 원칙적으로 병리학적 질환 또는 기능인 것으로 여겨지고, 특정 징후, 증상, 및/또는 이상의 형태로 나타날 수 있는 장애(disturbance) 및/또는 이상(anomaly)을 나타낸다. 하기에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2를 억제하고, 질병 및 질환, 예를 들어, 증식성 질병을 치료하는데 사용될 수 있으며, 여기서, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 억제는 이득(benefit)을 제공한다.
- [0561] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 "SMYD 단백질 매개 장애"(예를 들어, SMYD3-매개 장애 또는 SMYD2-매개 장애)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. SMYD 단백질 매개 장애는 SMYD 단백질이 역할을 하는 것으로 알려진 임의 병리학적 질환이다. 일부 구현예에서, SMYD-매개 장애는 증식성 질병이다.
- [0562] 일부 구현예에서, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2를 억제하는 것은 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 하나 이상의 활성들 중 활성의 억제이다. 일부 구현예에서, SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 활성은 타겟 단백질(예를 들어, 히스톤)에 메틸 기를 전달하는 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 능력이다. 하나 이상의 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 활성이 시험관내 또는 생체내에서 억제될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 하나 이상의 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2의 활성 억제의 예시적인 수준은 적어도 10% 억제, 적어도 20% 억제, 적어도 30% 억제, 적어도 40% 억제, 적어도 50% 억제, 적어도 60% 억제, 적어도 70% 억제, 적어도 80% 억제, 적어도 90% 억제, 및 최대 100% 억제를 포함한다.
- [0563] 라이신 메틸트랜스퍼라아제(KMT)의 SMYD(SET 및 MYND 도메인) 패밀리는 유전자 발현 조절 및 DNA 손상 반응을 포함하는 다양한 세포 과정에서 중추적인 역할을 한다. 인간 SMYD 단백질의 패밀리는 SMYD1, SMYD2, SMYD3, SMYD4 및 SMYD5로 이루어진다. SMYD1, SMYD2, 및 SMYD3은 높은 정도의 서열 상동성을 공유하며, SMYD5를 제외하고, 인간 SMYD 단백질은 적어도 하나의 C-말단 테트라트릭코 펩티드 리피트(C-terminal tetratricopeptide repeat; TPR) 도메인을 번식시킨다[예를 들어, 문헌 [Abu-Farha *et al.* *J Mol Cell Biol* (2011) 3 (5) 301-308] 참조]. SMYD 단백질은 다양한 암에 관련되는 것으로 확인되었다[예를 들어, 문헌 [Hamamoto *et al.* *Nat Cell Biol.* 2004, 6: 731-740, Hu *et al.* *Cancer Research* 2009, 4067-4072, 및 Komatsu *et al.* *Carcinogenesis* 2009, 301139-1146.] 참조].
- [0564] SMYD3은 다수의 상이한 암에서 높은 수준으로 발현되는 것으로 확인된 단백질 메틸트랜스퍼라아제이다 [Hamamoto, R., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 6(8):731-40 (2004)]. SMYD3은 유방암, 간암, 전립선암 및 폐암 세포주의 생존을 위해 중요한 유전자 전사 및 신호 전달의 조절에서 역할을 하는 것으로 보인다[Hamamoto, R., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 6(8):731-40 (2004); Hamamoto, R., *et al.*, *Cancer Sci.*, 97(2):113-8 (2006); Van Aller, G.S., *et al.*, *Epigenetics*, 7(4):340-3 (2012); Liu, C., *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 105(22):1719-28 (2013); Mazur, P.K., *et al.*, *Nature*, 510(7504):283-7 (2014)].

- [0565] SMYD3의 유전학적 녹다운(genetic knockdown)은 다양한 암 세포주의 증식의 감소를 야기시킨다[Hamamoto, R., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 6(8):731-40 (2004); Hamamoto, R., *et al.*, *Cancer Sci.*, 97(2):113-8 (2006); Van Aller, G.S., *et al.*, *Epigenetics*, 7(4):340-3 (2012); Liu, C., *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 105(22):1719-28 (2013); Mazur, P.K., *et al.*, *Nature*, 510(7504):283-7 (2014)]. RNAi-기반 기술을 이용하는 여러 연구들에서는, 간세포 암종 세포주에서 SMYD3의 제거(ablation)가 세포 생존능력(cell viability)을 크게 감소시키며 이의 전-생존 역할(pro-survival role)이 이의 촉매 활성화에 의존적인 것을 나타내고 있다[Hamamoto, R., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 6(8):731-40 (2004); Van Aller, G.S., *et al.*, *Epigenetics*, 7(4):340-3 (2012)]. 또한, SMYD3은 마우스 모델에서 췌장 선암종 및 폐 선암종 둘 모두에 대한 KRAS, 종양 유전자에서의 기능 돌연변이의 증가로부터 야기되는 변형의 중요한 매개체인 것으로 나타났다. SMYD3에 대한 KRAS의 의존성은 또한, 이의 촉매 활성화에 의존적인 것으로 나타났다[Mazur, P.K., *et al.*, *Nature*, 510(7504):283-7 (2014)]. SMYD3 기능은 또한, 대장암과 관련되어 있으며, SMYD3의 RNAi 매개된 녹다운은 대장 세포 증식을 손상시키는 것으로 나타났다[Peserico *et al.*, *Cell Physiol.* 2015 Feb 28. doi: 10.1002/jcp.24975. [Epub ahead of print]].
- [0566] 또한, SMYD3 기능은 또한, 면역학 및 발달(development)에서 역할을 하는 것으로 나타났다. 예를 들어, de Almeida는, SMYD3이 유도 가능한 조절 T 세포(iTreg) 세포의 발생에서 역할을 한다고 보고하였다. 호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus; RSV) 감염증의 마우스 모델, iTreg 세포가 폐 질환 발생(lung pathogenesis)을 조절하는데 중요한 역할을 하는 모델에서, SMYD3-/- 마우스는 폐 내에서 전염증성 반응을 향상시키고 발병을 악화시키는 것과 관련된 RSV-유도 질병의 악화를 나타내었다[de Almeida *et al.* *Mucosal Immunol.* 2015 Feb 11. doi: 10.1038/mi.2015.4. [Epub ahead of print]]. 또한, 발달과 관련하여, Proserpio 등은 골격 근위축증의 조절에서 SMYD3의 중요성을 나타내었으며[Proserpio *et al.* *Genes Dev.* 2013 Jun 1;27(11):1299-312], Fujii 등은 심장 및 골격근 발달에서 SMYD3의 역할을 설명하였다[Fujii *et al.* *PLoS One.* 2011;6(8):e23491].
- [0567] SMYD2(SET 및 MYND 도메인-함유 단백질 2)는 기질 단백질 상에 메틸 기의 부위-특이적 전달을 촉매화하는 SET 도메인 함유 단백질의 하위-패밀리(sub-family)의 일원인 단백질로서 최초로 특징되었다. SMYD2는 초기에, 히스톤 H3(H3K36) 상에서 라이신 36에 대한 메틸트랜스퍼라아제 활성을 갖는 것을 나타내었지만, 이후에, 히스톤 및 비-히스톤 메틸트랜스퍼라아제 활성 둘 모두를 갖는 것을 나타내었다.
- [0568] SMYD2는 다발성 암(multiple cancer)의 발병에 연루되어 있다. 이는 유방, 자궁경부, 결장, 신장, 간, 두경부, 피부, 췌장, 난소, 식도 및 전립선의 종양, 뿐만 아니라, 혈액암, 예를 들어, AML, B- 및 T-ALL, CLL 및 MCL에서, 매칭된 정상 샘플과 비교하여 과-발현되는 것으로 나타났는데, 이는 이러한 암의 생물학에서 SMYD2에 대한 역할을 시사하는 것이다. 보다 상세하게, SMYD2의 유전적 녹-다운(genetic knock-down)을 이용하는 연구에서는 식도 편평 상피 암종(ESCC), 방광 암종 및 자궁경부 종양 세포주에서 항증식 효과를 나타내었다[예를 들어, 문헌 [Komatsu *et al.*, *Carcinogenesis* 2009, 30, 1139, 및 Cho *et al.*, *Neoplasia*. 2012 Jun;14(6):476-86] 참조]. 또한, SMYD2의 높은 발현은 ESCC 및 소아 ALL 둘 모두에서 불량한 예후 인자인 것으로 나타났다[예를 들어, 문헌 [Komatsu *et al.* *Br J Cancer.* 2015 Jan 20;112(2):357-64, 및 Sakamoto *et al.*, *Leuk Res.* 2014 Apr;38(4):496-502] 참조]. 최근에, Nguyen 등은, SMYD2의 소분자 억제제(LLY-507)가 용량-의존 방식으로 여러 식도 세포주, 간 세포주 및 유방암 세포주의 증식을 억제하였음을 나타내고 있다[Nguyen *et al.* *J Biol Chem.* 2015 Mar 30. pii: jbc.M114.626861. [Epub ahead of print]].
- [0569] SMYD2는 또한, 면역학에 연루되어 있다. 예를 들어, Xu 등은 SMYD2가 인터루킨-6 및 TNF-알파 생산을 억제함으로써 대식세포 활성화의 음성 조절제(negative regulator)임을 나타내었다[Xu *et al.*, *J Biol Chem.* 2015 Feb 27;290(9):5414-23].
- [0570] 일 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 메커니즘으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 SMYD 단백질, 예를 들어, SMYD3 및 SMYD2를 억제함으로써 암을 치료할 수 있다. 치료 가능한 암의 예는 부신암, 세엽세포 암종, 청신경집종, 말단 흑자 흑색종, 선단 한선종, 급성 호산성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거대핵모세포 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 선암종, 선낭암종, 선종, 샘종모양 치원성 종양(adenomatoid odontogenic tumor), 선편평세포 암종(adenosquamous carcinoma), 지방 조직 신생물(adipose tissue neoplasm), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 성인 T 세포 백혈병/림프종(adult T cell leukemia/lymphoma), 공격성 NK-세포 백혈병(aggressive NK-cell leukemia), AIDS-관련 림프종(AIDS-related lymphoma), 포상형문근육종(alveolar rhabdomyosarcoma), 포상연부육종(alveolar soft part

sarcoma), 사기질모세포 섬유종, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모구 T-세포 림프종, 혈관근 지방종, 혈관 육종, 성상 세포종, 비전형 기형종 간상초체 종양, B-세포 만성 림프성 백혈병, B-세포 전립선구 성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포 암종, 담도암, 방광암, 모세포종, 골암, 브레너 종양, 갈색종, 버키트 림프종, 유방암, 뇌종양, 암종, 전암상태, 암육종, 연골 종양, 시멘트질종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 융모암 종, 맥락막막 유두종, 신장의 투명세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 대장암, 데고스 질 병, 결합조직성 소원형세포 종양, 광범위 큰 B-세포 림프종, 배엽부전성 신경상피 종양, 난소고환종, 태생성 암 종, 내분비샘 신생물, 내배엽골종양, 장질환-관련 T-세포 림프종, 식도암, 태아내 태아, 섬유종, 섬유 육종, 여 포성 림프종, 소낭 갑상선암, 신경절신경종, 위장암, 생식세포 종양, 임신융모암종, 거대 세포 섬유모세포종, 골이 거대 세포 종양, 신경교 종양, 다형 아교모세포종, 신경교종, 대뇌신경아교종증, 글루카곤종, 생식샘모세 포종, 과립막세포 종양, 음양모세포종, 담낭암, 위암, 모발상 세포 백혈병, 혈관모세포종, 두경부암, 혈관주위 세포종, 혈액성 악성종양, 간모세포종, 간비장 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 침윤성 소엽 암종, 장암, 신장암, 후두암, 악성흑색점, 치사 중간선 암종, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프혈관 육종, 림프상피종, 림프종, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유조직구종, 악성 말초신경초 종양, 악성 트리톤 종 양, 외투세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비만세포성 백혈병, 중격동의 생식세포 종양, 유방의 수질 암종, 수질 갑상선암, 속질모세포종, 흑색종, 수막종, 머켈 세포 암, 중피종, 전이성 요로상피세포 암종, 혼합 뮐러 종양, 점액 종양, 다발성 골수종, 근조직 신생물, 균상식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액육종, 비인두 암 종, 신경초종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 안구암, 땀지성상 세포종, 땀지신경교종, 종 양세포종, 광신경 엽초 수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스트 종양, 유두 갑상선암, 부신경 절종, 술방울샘모세포종, 술방울세포종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구 T-림프모세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립 선암, 췌장암, 인두암, 복강거짓점액종, 신장 세포 암종, 신장 수질 암종, 망막아종, 횡문근종, 횡문근육종, 리 히터 전환, 직장암, 육종, 신경초종증, 정상피종, 세르토리 세포 종양, 성기삭-생식선 기질 종양, 인환 세포 암 종, 피부암, 작은 블루 원형 세포 종양, 소세포 암종, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 매연성 사마귀, 척추 종양, 비성의 주변영역 림프종, 편평 상피 암종, 활막 육종, 세자리 질병, 소장암, 편평세포 암종, 위암, T-세 포 림프종, 고환암, 포막종, 갑상선암, 이행 세포 암종, 인후암, 요막암, 비뇨생식기암, 요로상피세포 암종, 포 도막 흑색종, 자궁암, 사마귀모양 암종, 시로 신경교종, 외음부암, 질암, 발텐스트롬 거대글로불린혈증, 와르틴 종양, 및 윌름스 종양을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

- [0571] 다른 구현예에서, 암은 유방암, 자궁경부암, 결장암, 신장암, 간암, 두경부암, 피부암, 췌장암, 난소암, 식도암, 또는 전립선암이다.
- [0572] 다른 구현예에서, 암은 혈액암(hematologic malignancy), 예를 들어, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia; AML), B- 및 T-급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL), 또는 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL)이다.
- [0573] 다른 구현예에서, 암은 식도 편평 상피 암종(ESCC), 방광 암종, 또는 자궁경부 암종이다.
- [0574] 다른 구현예에서, 암은 백혈병, 예를 들어, 급성 단구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만 성 림프성 백혈병 및 혼합된 계통 백혈병(mixed lineage leukemia; MLL)으로부터 선택된 백혈병이다. 다른 구현 예에서, 암은 NUT-정중선 암종이다. 다른 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다. 다른 구현예에서, 암은 폐암, 예를 들어, 소세포 폐암(SCLC)이다. 다른 구현예에서, 암은 신경모세포종이다. 다른 구현예에서, 암은 버키트 림프종(Burkitt's lymphoma)이다. 다른 구현예에서, 암은 자궁경부암이다. 다른 구현예에서, 암은 식도암이다. 다른 구현예에서, 암은 난소암이다. 다른 구현예에서, 암은 대장암(colorectal cancer)이다. 다른 구현예에서, 암은 전립선암이다. 다른 구현예에서, 암은 유방암이다.
- [0575] 다른 구현예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 피검체에 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 상술된 암들에서 생체 내에서의 단백질 메틸화, 유전자 발현, 세포 증식, 세포 분화 및/또는 아포토시스를 조절 하는 치료 방법을 제공한다.
- [0576] 본 발명의 화합물은 임의 다른 성분이 존재하지 않는 원료 화학물질(raw chemical)의 형태로 포유동물에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 조합된 화합물을 함유한 약제 조성물 의 일부로서 포유동물에 투여될 수 있다. 이러한 담체는 약제학적으로 허용되는 부형제 및 보조제로부터 선택될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약제학적으로 허용되는 비히클"은 임의의 표준 약제학적 담

체, 용매, 계면활성제 또는 비히클을 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 비히클은 수성 비히클 및 비수성 비히클을 포함한다. 표준 약제학적 담체 및 이의 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995]에 기술되어 있다.

[0577] 본 발명의 범위 내의 약제 조성물은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 조합한 모든 조성물을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 조성물에 이의 의도된 치료 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 존재한다. 개체 필요성이 달라질 수 있지만, 각 화합물의 유효량의 최적 범위의 결정은 당해 분야의 기술 내인 것이다. 통상적으로, 본 발명의 화합물은 포유동물, 예를 들어, 인간에게, 경구적으로, 포유동물의 체중 1 kg 당 약 0.0025 내지 약 1500 mg, 또는 특정 장애를 치료하기 위해 일일 당 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 균등량의 용량으로 투여될 수 있다. 포유동물에 투여되는 본 발명의 화합물의 유용한 경구 용량은 포유동물의 체중 1 kg 당 약 0.0025 내지 약 50 mg이거나, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 균등량이다. 근육내 주사를 위하여, 용량은 통상적으로 경구 용량의 대략 절반이다.

[0578] 단위 경구 용량은 약 0.01 mg 내지 약 1 g의 본 발명의 화합물, 예를 들어, 약 0.01 mg 내지 약 500 mg, 약 0.01 mg 내지 약 250 mg, 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 0.01 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 화합물을 포함할 수 있다. 단위 용량은 예를 들어, 하나 이상의 정제 또는 캡슐로서, 매일 1회 이상 투여될 수 있으며, 각각은 약 0.01 mg 내지 약 1 g의 화합물, 또는 균등량의 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 함유한다.

[0579] 본 발명의 약제 조성물은 본 발명의 화합물의 유의한 효과를 경험할 수 있는 임의 환자에 투여될 수 있다. 이러한 환자들 중에서 가장 중요한 것은 포유동물, 예를 들어, 인간 및 반려동물이지만, 본 발명은 이러한 것으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 일 구현예에서, 환자는 인간이다.

[0580] 본 발명의 약제 조성물은 이의 의도된 목적을 달성하는 임의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 경피, 비내, 점막경유, 직장, 질내 또는 협측 경로에 의해, 또는 흡입에 의해 이루어질 수 있다. 투여되는 투여량 및 투여 경로는 특정 피검체의 환경에 따라 그리고, 수용체의 연령, 성별, 건강, 및 체중, 치료될 질환 또는 장애, 병행 치료의 부류, 임의의 경우, 치료 횟수, 및 요망되는 효과의 특성과 같은 인자를 고려하여 달라질 것이다.

[0581] 일 구현예에서, 본 발명의 약제 조성물은 경구적으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약제 조성물은 경구적으로 투여될 수 있고, 정제, 당의정, 캡슐 또는 경구 액체 제제로 제형화된다. 일 구현예에서, 경구 제형은 본 발명의 화합물을 포함하는 압출된 다중미립자를 포함한다.

[0582] 대안적으로, 본 발명의 약제 조성물은 직장으로 투여될 수 있고, 좌제에 제형화된다.

[0583] 대안적으로, 본 발명의 약제 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0584] 대안적으로, 본 발명의 약제 조성물은 경피로 투여될 수 있다.

[0585] 대안적으로, 본 발명의 약제 조성물은 흡입에 의해 또는 비내 또는 점막경유 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0586] 대안적으로, 본 발명의 약제 조성물은 질내 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0587] 본 발명의 약제 조성물은 약 0.01 내지 99 중량%, 예를 들어, 약 0.25 내지 75 중량%의 본 발명의 화합물, 예를 들어, 약 1 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량%, 약 40 중량%, 약 45 중량%, 약 50 중량%, 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 또는 약 75 중량%의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.

[0588] 본 발명의 약제 조성물은 예를 들어, 통상적인 혼합, 과립화, 당의정-제조, 용해, 압출, 또는 동결건조 공정에 의해 본 발명을 고려하여 공지된 방식으로 제조된다. 이에 따라, 경구 사용을 위한 약제 조성물은 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로, 요망되거나 필요한 경우에, 적합한 보조제를 첨가한 후에, 얻어진 혼합물을 그라인딩하고 과립들의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다.

[0589] 적합한 부형제는 충전제, 예를 들어, 사카라이드(예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨), 셀룰로오스 제조물, 칼슘 포스페이트(예를 들어, 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트), 뿐만 아니라, 결합제, 예를 들어, 전분 페이스트(예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 또는 감자 전분을 사용함), 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 요망되는 경우에, 하나 이상의 붕해제, 예를 들어, 상술된 전분 및 또한 카

복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 소듐 알기네이트가 첨가될 수 있다.

[0590] 보조제에는 통상적으로 흐름-조절제 및 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트), 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 당의정 코어에는 위액에 내성적인 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위하여, 진한 사카라이드 용액이 사용될 수 있으며, 이는 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티탄 디옥사이드, 라커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있다. 위액에 내성적인 코팅을 형성시키기 위해, 아세틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로오스 제조물의 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료가 예를 들어, 식별(identification)을 위해 또는 활성 화합물 용량의 조합을 특징화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0591] 경구적으로 사용될 수 있는 다른 약제학적 제제의 예는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐(push-fit capsule), 젤라틴으로 제조된 연질의 시일링된 캡슐(soft, sealed capsule) 및 가소제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 과립 형태의 화합물을 함유할 수 있으며, 이는 락토오스, 결합제, 예를 들어, 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들어, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 선택적으로, 안정화제와 같은 충전제와 혼합될 수 있는 과립 형태, 또는 압출된 다중미립자 형태의 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 바람직하게, 적합한 액체, 예를 들어, 지방 오일 또는 액체 파라핀 중에 용해되거나 현탁된다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0592] 직장 투여를 위한 가능한 약제학적 제제는 예를 들어, 좌제 베이스와 하나 이상의 활성 화합물의 조합으로 이루어진 좌제를 포함한다. 적합한 좌제 베이스는 다른 것들 중에서 천연 및 합성 트리글리세라이드, 및 파라핀 탄화수소를 포함한다. 또한, 베이스 물질, 예를 들어, 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 파라핀 탄화수소와 활성 화합물의 조합으로 이루어진 젤라틴 직장 캡슐을 사용하는 것이 가능하다.

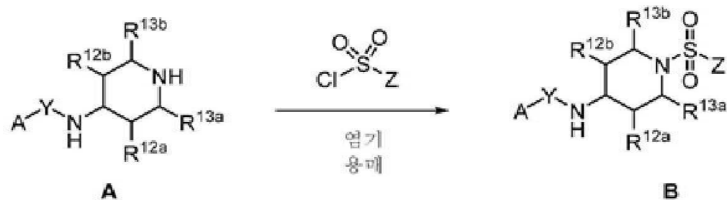
[0593] 비경구 투여를 위한 적합한 제형은 예를 들어, 수용성 염, 알칼리성 용액, 또는 산성 용액과 같은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 대안적으로, 활성 화합물의 현탁액은 오일성 현탁액으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 현탁액을 위한 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일(예를 들어, 세삼 오일), 합성 지방산 에스테르(예를 들어, 에틸 올레이트), 트리글리세라이드, 또는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜-400(PEG-400)을 포함할 수 있다. 수성 현탁액은 예를 들어, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 및/또는 텍스트란을 포함하는, 현탁액의 점도를 증가시키기 위한 하나 이상의 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 선택적으로 함유할 수 있다.

[0594] 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 방법을 실행하기 위한 이의 용도를 촉진시키는 방식으로 패키징된 본 발명의 화합물(또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함하는 키트를 제공한다. 일 구현예에서, 키트는 본 발명의 방법을 실행하기 위한 화합물 또는 조성물의 용도를 기술한, 용기에 부착되거나 키트에 포함된 라벨과 함께, 밀봉된 병 또는 그릇과 같은 용기에 패키징된 본 발명의 화합물(또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 단위 투약 형태로 패키징된다. 키트는 의도된 투여 경로에 따라 조성물을 투여하는데 적합한 디바이스를 추가로 포함할 수 있다.

[0595] 화합물의 일반 합성

[0596] 본 발명의 화합물은 본 명세서를 고려하여 당업자에게 공지된 방법들을 이용하여 또는 하기 일반식에 기술된 예시적인 방법들에 의해 제조된다. 일반식에서, 화학식 A 내지 화학식 D의 A, Y, R^{12a}, R^{12b}, R^{13a}, R^{13b}, 및 Z는, 달리 명시하지 않는 한, 화학식 VI와 관련하여 정의된 바와 같다. 임의 일반식에서, 합성에서, 예를 들어, Z가 (아미노)알킬 또는 보호를 필요로 할 수 있는 기일 수 있는 임의 다른 기일 때, 적합한 보호가 이용될 수 있다 [문헌 [Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007] 참조].

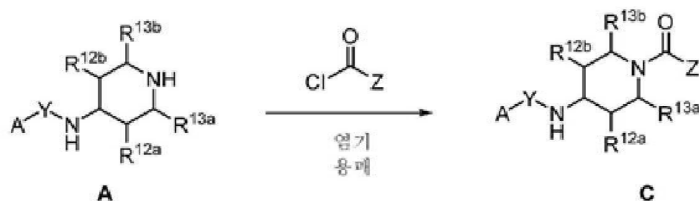
[0597] 일반식 1



[0598]

[0599] 화합물 A는 적합한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 또는 DMF 중에서 적합한 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 적합한 설폰일 클로라이드($Z-SO_2Cl$)와의 커플링(coupling)에 의해 화합물 B(즉, X가 $-S(=O)_2-$ 인 화학식 VI를 갖는 화합물)로 전환된다.

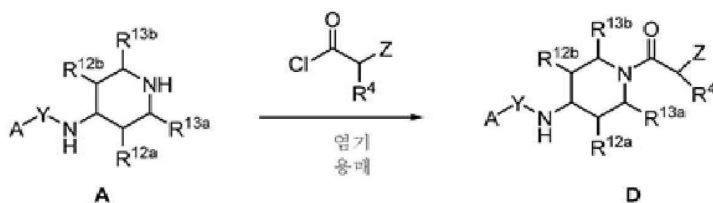
[0600] 일반식 2



[0601]

[0602] 화합물 A는 적합한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 또는 DMF 중에서 적합한 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 적합한 산 클로라이드($Z-COCl$)와의 커플링에 의해, 또는 적합한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 또는 DMF 중에서 적합한 커플링 시약, 예를 들어, HATU 및 적합한 염기, 예를 들어, TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 적합한 카복실산($Z-CO_2H$)와의 커플링에 의해 화합물 C(즉, X가 $-C(=O)-$ 인 화학식 VI를 갖는 화합물)로 전환된다.

[0603] 일반식 3



[0604]

[0605] 화합물 A는 적합한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 또는 DMF 중에서 적합한 커플링 시약, 예를 들어, HATU 및 적합한 염기의 존재 하에 적합한 카복실산($Z-C(H)R^4-CO_2H$)과의 커플링에 의해 화합물 D(즉, X가 $-C(=O)C(R^4)(H)-$ 인 화학식 VI를 갖는 화합물)로 전환된다.

[0606] 실시예

[0607] 일반 합성 방법

[0608] 본 명세서의 화합물들을 제조하고 특징분석하기 위한 일반 방법 및 실험 절차들은 상기 일반식들 및 하기 실시예에 기술되어 있다. 필요한 경우에, 반응들을 통상적인 핫플레이트 기구 또는 가열 맨틀 또는 마이크로파 조사장치를 이용하여 가열하였다. 개방된 용기 또는 폐쇄된 용기 중 어느 하나에서 대기압 또는 상승된 압력 하에서 교반하면서 또는 교반 없이 반응을 수행하였다. 반응 진행을 하기에 기술되는 기기(instrumentation) 및 방법들을 이용하여 TLC, HPLC, UPLC, 또는 LCMS와 같은 통상적인 기술들을 이용하여 모니터링하였다. 반응들을 켄칭시키고, 미정제 화합물들을 제공되는 특정 실시예에 기술된 바와 같은 통상적인 방법들을 이용하여 분리하였다. 회전식 증발기 또는 원심 증발기 중 어느 하나를 이용하여 대기압 또는 감압 하에서 가열하면서 또는 가열 없이 용매 제거를 수행하였다.

[0609] 화합물 정제를 필요한 경우에, 정상 HPLC 또는 역상 HPLC 또는 플래시 컬럼(flash column) 또는 Prep-TLC 플레

이트(plate) 중 어느 하나를 이용하여 산성 조건, 중성 조건 또는 염기성 조건 하에서 조제용 크로마토그래피(preparative chromatography)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다양한 전통적인 방법들을 이용하여 수행하였다. 화합물 순도 및 질량 확인(mass confirmation)을 표준 HPLC 및/또는 UPLC 및/또는 MS 분광계 및/또는 LCMS 및/또는 GC 장치(즉, 하기 기기를 포함하지만, 이로 제한되지 않음: ZQ 검출기 및 ESI 소스와 연결된 2996 PDA 검출기를 구비한 Waters Alliance 2695; Shimadzu LDMS-2020; SQ 검출기 및 ESI 소스와 연결된 PDA 검출기를 구비한 Waters Acquity H Class; PDA 검출기를 구비한 Agilent 1100 Series; 2998 PDA 검출기를 구비한 Waters Alliance 2695; ESI 소스를 구비한 AB SCIEX API 2000; Agilent 7890 GC)를 이용하여 수행하였다. 예시된 화합물들을 MeOH 또는 MeCN 중 어느 하나 중에 대략 1 mg/mL의 농도로 용해시키고, 하기 표에 제공된 방법들을 이용하여 적절한 LCMS 시스템에 0.5 내지 10 μ L의 주입에 의해 분석하였다. 각 경우에, 유량은 1 mL/분이다.

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	구배 프로파일	MS 열 블록 온도 (°C)	MS 검출기 전압 (kV)
A	Shim-pack XR-ODS 2.2 μ m 3.0x50mm	물/ 0.05% TFA	ACN/ 0.05% TFA	2.0 분에 5%에서 100% B 로, 1.1 분 동안 100% B, 0.2 분에 100%에서 5% B 로, 이후 정지	250	1.5
B	Gemini-NX 3 μ m C18 110A	물/ 0.04% 암모니아	ACN	2.0 분에 5%에서 100% B 로, 1.1 분 동안 100% B, 0.1 분에 100%에서 5% B 로, 이후 정지	200	0.75
C	Shim-pack XR-ODS 1.6 μ m 2.0x50mm	물/ 0.05% TFA	ACN/ 0.05% TFA	2.0 분에 5%에서 100% B 로, 1.1 분 동안 100% B, 0.1 분에 100%에서 5% B 로, 이후 정지	250	0.85
D	Shim-pack XR-ODS 2.2 μ m 3.0x50mm	물/ 0.05% TFA	ACN/ 0.05% TFA	2.0 분에 5%에서 100% B 로, 1.1 분 동안 100% B, 0.1 분에 100%에서 5% B 로, 이후 정지	250	0.95

[0610]

[0611]

화합물 구조 확인을 필요한 경우에 수행되는 nOe's를 구비한 표준 300 또는 400 MHz NMR 분광계를 이용하여 수행하였다.

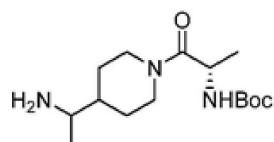
[0612] 하기 약어들이 본원에서 사용된다:

약어	의미
ACN	아세토니트릴
atm.	기압
DCM	디클로로메탄
DHP	디히드로피란
DIBAL	디이소부틸 알루미늄 히드라이드
DIEA	디이소프로필 에틸아민
DMF	디메틸 포름아미드
DMF-DMA	디메틸 포름아미드 디메틸 아세탈
DMSO	디메틸 설푡사이드
Dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EA	에틸 아세테이트
ESI	전기분무 이온화
EtOH	에탄올
FA	포름산
GC	가스 크로마토그래피
H	시간
Hex	헥산
HMDS	헥사메틸 디실라지드
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로판올
LCMS	액체 크로마토그래피/질량 분광법
MeOH	메탄올
Min	분
NBS	<i>N</i> -브로모 숙신이미드
NCS	<i>N</i> -클로로 숙신이미드
NIS	<i>N</i> -요오도 숙신이미드
NMR	핵자기공명
nOe	핵 오버하우저 효과
Prep.	제조용
PTSA	<i>p</i> -톨루엔 설푡산
R _f	지연 계수
rt	실온
RT	채류 시간
sat.	포화된
SGC	실리카 겔 크로마토그래피
TBAF	테트라부틸 암모늄 플루오라이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박막 크로마토그래피
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피

[0613]

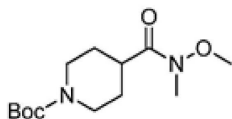
[0614] 실시예 1

[0615] 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트의 합성



[0616]

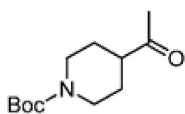
[0617] 단계 1: 3차-부틸 4-(메톡시(메틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0618]

[0619] DCM(200 mL) 중 1-(3차-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(20.0 g, 87.23 mmol)의 용액에 HATU(36.46 g, 95.95 mmol), TEA(17.62 g, 174.46 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민(8.93 g, 91.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 세척하고, DCM 층을 증발시키고, 잔부를 실리카 컬럼(PE/EA=1:1)에 의해 정제하여 3차-부틸 4-(메톡시(메틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(21.0 g, 수율: 88.5%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.27-4.01 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

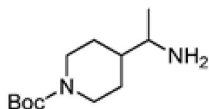
[0620] 단계 2: 3차-부틸 4-아세틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0621]

[0622] THF(150 mL) 중 3차-부틸 4-(메톡시(메틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(10.0 g, 36.76 mmol)의 용액에 -78℃에서 MeMgBr(24.5 mL, 73.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에서는 반응이 잘 수행된 것으로 나타났다. 혼합물을 aq. NH₄Cl로 킨칭시키고, H₂O(100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM(100 mL×3)으로 추출하였다. DCM 층을 건조시키고, 증발시켜 3차-부틸 4-아세틸피페리딘-1-카복실레이트(7.9 g, 수율: 94.7%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.10 (br.s., 2H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.46 (tt, J=3.6, 11.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.84 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 9H).

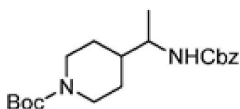
[0623] 단계 3: 3차-부틸 4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0624]

[0625] MeOH(100 mL) 중 3차-부틸 4-아세틸피페리딘-1-카복실레이트(7.9 g, 34.8 mmol)의 용액에 NH₄OAc(10.72 g, 139.2 mmol) 및 AcOH(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이후에, NaBH₃CN(2.63 g, 41.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 2 N NaOH(50 mL)를 잔부에 첨가하였다. 용액을 DCM(100 mL×3)으로 추출하였다. DCM 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3차-부틸 4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-카복실레이트(7.93 g, 수율: 100%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.15 (br.s., 2H), 2.77-2.57 (m, 3H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33-1.10 (m, 5H), 1.06 (d, J=6.5 Hz, 3H).

[0626] 단계 4: 3차-부틸 4-(1-((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

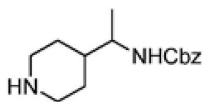


[0627]

[0628] THF(80 mL) 중 3차-부틸 4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-카복실레이트(7.93 g, 34.8 mmol)의 용액에 K₂CO₃(9.6 g, 69.6 mmol) 및 Cbz-Cl(7.1 g, 41.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물

을 H₂O로 희석시키고, EA(50 mL×3)로 추출하고, EA 층을 증발시켜 3차-부틸 4-(1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(10.1 g, 수율: 80.2%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.42-7.23 (m, 5H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.13-0.89 (m, 5H).

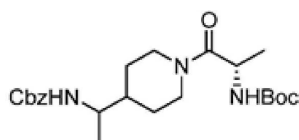
[0629] 단계 5: 벤질 (1-(피페리딘-4-일)에틸)카바메이트의 합성



[0630]

[0631] EA(50 mL) 중 3차-부틸 4-(1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(10.1 g, 27.87 mmol)의 용액에 HCl/EA(50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 용매를 증발시켜 벤질 (1-(피페리딘-4-일)에틸)카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다(8.3 g, 수율: 100%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.88 (br.s., 1H), 8.50 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.24 (d, J=11.8 Hz, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 1.74 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 3H).

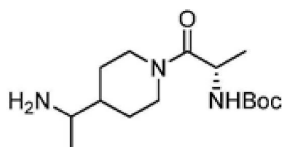
[0632] 단계 6: 3차-부틸 N-[(1S)-2-[4-[1-(벤질옥시카보닐아미노)에틸]-1-피페리딘]-1-메틸-2-옥소-에틸]카바메이트의 합성



[0633]

[0634] DCM(100 mL) 중 벤질 (1-(피페리딘-4-일)에틸)카바메이트(7.0 g, 23.43 mmol)의 용액에 HATU(8.9 g, 23.43 mmol), TEA(4.73 g, 46.86 mmol) 및 (S)-2-((3차-부톡시카보닐)아미노)프로판산(4.43 g, 23.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 세척하고, DCM 층을 증발시켰다. 잔부를 실리카 컬럼(PE/EA=1:1)에 의해 정제하여 3차-부틸 N-[(1S)-2-[4-[1-(벤질옥시카보닐아미노)에틸]-1-피페리딘]-1-메틸-2-옥소-에틸]카바메이트(8.9 g, 수율: 87.7%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (s, 5H), 5.58 (br.s., 1H), 5.15-5.03 (m, 2H), 4.60 (dd, J=7.4, 14.7 Hz, 3H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.68 (br.s., 1H), 2.99 (br.s., 1H), 2.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.44 (br.s., 9H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 4H), 1.21-1.07 (m, 4H).

[0635] 단계 7: 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트의 합성

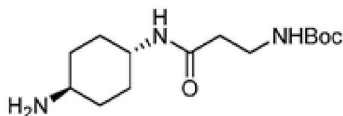


[0636]

[0637] MeOH(100 mL) 중 3차-부틸 N-[(1S)-2-[4-[1-(벤질옥시카보닐아미노)에틸]-1-피페리딘]-1-메틸-2-옥소-에틸]카바메이트(8.9 g, 20.55 mmol)의 용액에 Pd/C(900 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트를 수득하였다(5.6 g, 수율: 91.2%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): δ = 5.61 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.71-4.56 (m, 2H), 3.91 (br.s., 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.44 (d, J=3.0 Hz, 9H), 1.35-1.22 (m, 4H), 1.19-1.04 (m, 4H); LCMS(m/z): 300.2 [M+H]⁺.

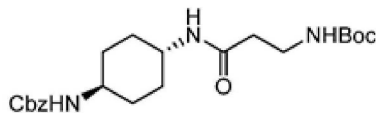
[0638] 실시예 2

[0639] 3차-부틸 (3-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-3-옥소프로필)카바메이트의 합성



[0640]

[0641] 단계 1: 3차-부틸 N-[3-[[4-(벤질옥시카보닐아미노)시클로헥실]아미노]-3-옥소-프로필]카바메이트의 합성



[0642]

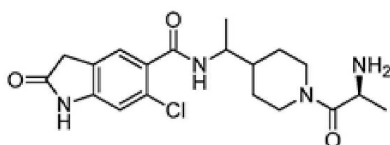
[0643] DCM(500 mL) 중 3-((3차-부톡시카보닐)아미노)프로판산(8.38 g, 44.30 mmol, 1.10 Eq) 및 TEA(8.2 g, 80 mmol, 2.0 Eq)의 용액에 20℃에서 HATU(15.31 g, 40.27 mmol, 1.00 Eq)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이후에, 벤질 N-(4-아미노시클로헥실)카바메이트(10.00 g, 40.27 mmol, 1.00 Eq)를 20℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였고, 그러한 포인트에서, LCMS 분석에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 물(400 mL×3)로 세척하고, DCM(600 mL×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 중에 농축하였다. 잔부를 (최소 MeOH로부터) 재결정화에 의해 정제하여 3차-부틸 N-[3-[[4-(벤질옥시카보닐아미노)시클로헥실]아미노]-3-옥소-프로필]카바메이트(14.60 g, 34.80 mmol, 86.42% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.20 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.73 (t, J=5.40 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.44 (d, J=6.78 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=7.40, 3.14 Hz, 1H), 3.10 (q, J=6.61 Hz, 2H), 2.18 (t, J=7.40 Hz, 2H), 1.78 (br.s., 4H), 1.37 (s, 9H), 1.16-1.27 (m, 4H); LCMS(m/z): 320.2 [M+H-100]⁺.

[0644] 단계 2: 3차-부틸 (3-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-3-옥소프로필) 카바메이트의 합성

[0645] MeOH(500 mL) 중 3차-부틸 N-[3-[[4-(벤질옥시카보닐아미노)시클로헥실]아미노]-3-옥소-프로필]카바메이트(14.60 g, 34.80 mmol, 1.00 Eq)의 용액에 N₂ 하에서 Pd/C(5 g)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고, H₂를 여러 차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하, 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS에서는 출발 물질이 완전히 소비된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 3차-부틸 N-[3-[[4-아미노시클로헥실]아미노]-3-옥소-프로필]카바메이트(9.80 g, 34.34 mmol, 98.67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J=7.53 Hz, 1H), 6.63-6.84 (m, 1H), 3.43 (br.s., 1H), 3.09 (q, J=6.78 Hz, 2H), 2.60 (br.s., 1H), 2.18 (t, J=7.28 Hz, 2H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.08-1.20 (m, 4H); LCMS(m/z): 230.2 [M+H-56]⁺.

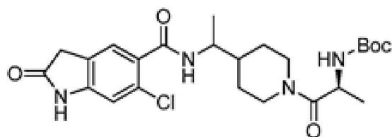
[0646] 실시예 3

[0647] N-(1-(1-((S)-2-아미노프로판노일)피페리딘-4-일)에틸)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드(화합물 번호 490)의 합성



[0648]

[0649] 단계 1: ((2S)-1-(4-(1-(6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트의 합성



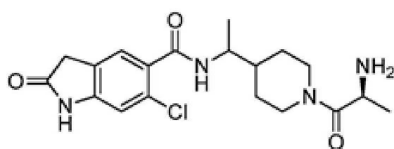
[0650]

[0651]

DCM(10 mL) 중 6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복실산(100.00 mg, 472.59 μmol , 1.00 Eq), HATU(179.69 mg, 472.59 μmol , 1.00 Eq) 및 TEA(47.82 mg, 472.59 μmol , 1.00 Eq)의 혼합물에 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(141.50 mg, 472.59 μmol , 1.00 Eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 물(5 mL)을 반응에 첨가하고, 수성 상을 DCM(10 mL×3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켜 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-(6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(100.00 mg, 미정제물)를 수득하였다. LCMS(m/z): 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0652]

단계 2: N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드의 합성



[0653]

[0654]

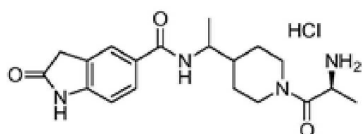
DCM(10 mL) 중 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-(6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(100.00 mg, 202.84 μmol , 1.00 Eq)의 용액에 0℃에서 TFA(3 mL)를 점적방식으로 첨가하였다. 이후에, 얻어진 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 증발시키고, prep-HPLC에 의해 정제하여 N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-6-클로로-2-옥소인돌린-5-카복사미드(38.50 mg, 수율: 48.31%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD-d_4): δ = 7.29 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.56 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.91 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (br.s., 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.75 (br.s., 1H), 1.46 (dd, J=6.9, 11.7 Hz, 3H), 1.29-1.18 (m, 4H). LCMS(m/z): 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0655]

실시예 4

[0656]

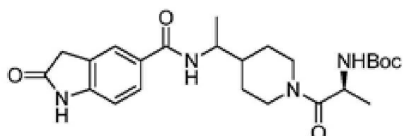
N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 86)의 합성



[0657]

[0658]

단계 1: 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트의 합성



[0659]

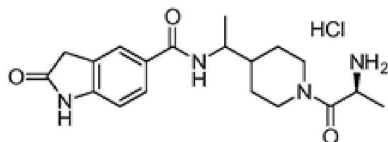
[0660]

DMF(2 mL) 중 2-옥소인돌린-5-카복실산(0.177 g, 1.00 mmol)의 교반된 용액에, EDCI.HCl(0.24 g, 1.25 mmol), HOBt(0.168 g, 1.25 mmol) 및 트리에틸아민(0.35 mL, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(0.25 g, 0.83 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 반응을 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수

로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔부를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.11 g, 28%)를 수득하였다. LCMS: 359.25 (M-Boc^+).

[0661]

단계 2: N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0662]

[0663]

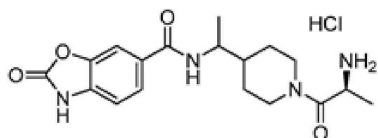
디옥산(2 mL) 중 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.1 g, 0.47 mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 4 M 디옥산:HCl 용액(4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소인돌린-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트의 완전한 소비 후에, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 잔부를 수득하고, 이를 에테르 및 헥산으로의 반복된 세척에 의해 정제하여 N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소인돌린-5-카복사미드 히드로클로라이드(0.08 g, 93%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 8.06 (q, $J=11.0$, 8.4 Hz, 4H), 7.77-7.70 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.85 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.57 (dd, $J=25.3$, 12.8 Hz, 1H), 1.75 (dd, $J=26.2$, 12.6 Hz, 3H), 1.3-1.28 (m, 3H), 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 4H), 1.02 (d, $J=12.5$ Hz, 1H); LCMS: 359.25 ($\text{M}+1^+$).

[0664]

실시예 5

[0665]

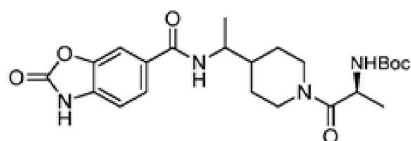
N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 94)의 합성



[0666]

[0667]

단계 1: 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트의 합성



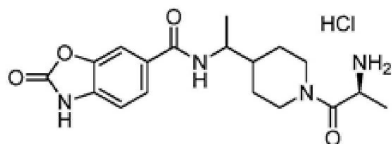
[0668]

[0669]

DMF(1.5 mL) 중 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복실산(0.2 g, 0.66 mmol)의 교반된 용액에, EDCI.HCl(0.191 g, 1.00 mmol), HOBt(0.091 g, 0.66 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.34 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 그러한 후에, 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(0.142 g, 0.80 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 반응을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔부를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.104 g, 33%)를 수득하였다. LCMS: 361.05 (M-Boc^+).

[0670]

단계 2: N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0671]

[0672]

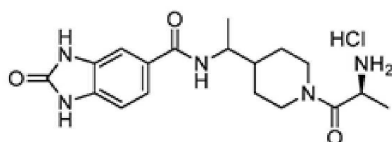
0℃에서 디옥산(1 mL) 중 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.03 g, 0.08 mmol)의 교반된 용액에, 4 M 디옥산:HCl 용액(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 잔부를 수득하고, 이를 에테르 및 헥산으로의 반복된 세척에 의해 정제하여 N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드 히드로클로라이드(0.008 g, 36%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.66 (s, 1H), 8.72 (d, J=12.3 Hz, 1H), 8.42 (q, J=8.1, 7.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.25 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.82 (q, J=11.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.79 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H); LCMS: 274.15 (M+H) $^+$

[0673]

실시예 6

[0674]

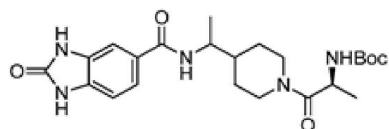
N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드 (화합물 번호 93)의 합성



[0675]

[0676]

단계 1: N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



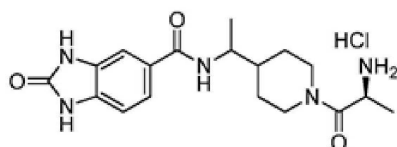
[0677]

[0678]

DMF(1.5 mL) 중 2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복실산(0.2 g, 0.66 mmol)의 교반된 용액에, EDCI.HCl(0.191 g, 1.00 mmol), HOBt(0.091g, 0.66 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.34 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그 후에, 3차-부틸 ((2S)-1-(4-(1-아미노에틸)피페리딘-1-일)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(0.142 g, 0.80 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 반응을 물로 쉐킷시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔부를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.140 g, 45%)를 수득하였다. LCMS: 360.2 (M-Boc) $^+$.

[0679]

단계 2: N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0680]

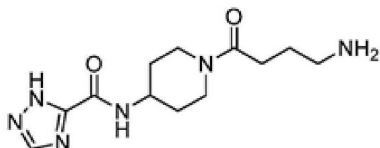
[0681]

0℃에서 디옥산(2 mL) 중 3차-부틸 ((2S)-1-옥소-1-(4-(1-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.1 g, 0.21 mmol)의 교반된 용액에, 4 M 디옥산:HCl 용액(1

mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 잔부를 수득하고, 이를 에테르 및 헥산으로의 반복된 세척에 의해 정제하여 N-(1-(1-((S)-2-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드 히드로클로라이드(0.060 g, 69%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (d, J=16.4 Hz, 2H), 8.10 (p, J=8.9, 7.6 Hz, 4H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.44 (q, J=2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 1H), 2.6-2.57 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 3H), 1.33-0.99 (m, 8H); LCMS: 360.25 (M+1) $^+$.

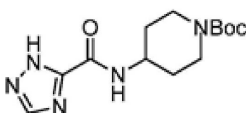
[0682] 실시예 7

[0683] N-(1-(4-아미노부타노일)피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드(화합물 번호 560)



[0684]

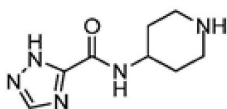
[0685] 단계 1: 3차-부틸 4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-카보닐아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0686]

[0687] DMF(100 mL) 중 1H-1,2,4-트리아졸-5-카복실산(2.00 g, 17.69 mmol, 1.00 Eq)의 용액에, TEA(2.68 g, 26.53 mmol, 1.50 Eq), BOP-Cl(4.95 g, 19.46 mmol, 1.10 Eq), 및 3차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(3.90 g, 19.46 mmol, 1.10 Eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH에 용해시키고, 여과하고, 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸 4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-카보닐아미노)피페리딘-1-카복실레이트(3.13 g, 10.60 mmol, 59.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(m/z): 240.1 [M+H] $^+$.

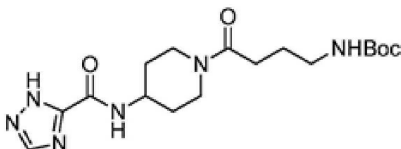
[0688] 단계 2: N-(4-피페리딜)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드의 합성



[0689]

[0690] DCM(50 mL) 중 3차-부틸 4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-카보닐아미노)피페리딘-1-카복실레이트(3.13 g, 10.60 mmol, 1.00 Eq)의 용액에, TFA(10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 동결건조시켜 N-(4-피페리딜)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드(6.00 g, 19.40 mmol, 91.51% 수율)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(m/z): 196.2 [M+H] $^+$.

[0691] 단계 3: 3차-부틸 (4-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)카바메이트의 합성

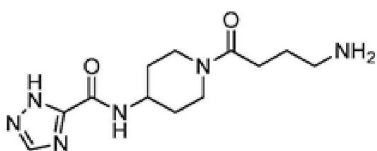


[0692]

[0693] DCM(10 mL) 중 4-((3차-부톡시카보닐)아미노)부탄산(203.00 mg, 998.87 μmol , 1.00 q) 및 HATU(379.80 mg, 998.87 μmol , 1.00 Eq)의 혼합물에, 20℃에서 Et₃N(202.15 mg, 2.00 mmol, 2.00 Eq)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, N-(피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드(195.00 mg, 998.87 μmol , 1.00 Eq)를 20℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS

에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 물(40 mL×3)로 세척하고, DCM(50 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 prep-HPLC에 의해 정제하여 3차-부틸 (4-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)카바메이트(200.00 mg, 525.71 μ mol, 52.63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.45 (s, 1H) 4.54 (d, $J=13.30$ Hz, 1H) 4.13-4.21 (m, 1H) 4.01 (d, $J=13.80$ Hz, 1H) 3.23-3.30 (m, 1H) 3.11 (t, $J=6.78$ Hz, 2H) 2.85 (t, $J=11.67$ Hz, 1H) 2.46 (t, $J=7.53$ Hz, 2H) 1.97-2.07 (m, 2H) 1.78 (quin, $J=7.15$ Hz, 2H) 1.53-1.65 (m, 2H) 1.38-1.53 (m, 9H); LCMS(m/z): 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0694] 단계 4: N-(1-(4-아미노부타노일)피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드의 합성

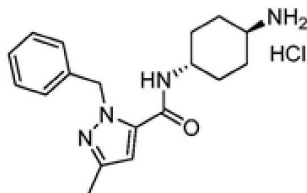


[0695]

[0696] DCM(20 mL) 중 3차-부틸 (4-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미도)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)카바메이트(200.00 mg, 525.71 μ mol, 1.00 Eq)의 혼합물에, 0℃에서 점적방식으로 TFA(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 반응을 20℃까지 서서히 가온시키고, 이러한 온도에서 다른 12시간 동안 교반하였다. LCMS에서는 반응 완료를 나타내었다. 혼합물을 감압 하에, 60℃에서 농축하였다. 잔부를 prep-HPLC에 의해 정제하여 N-(1-(4-아미노부타노일)피페리딘-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드(104.20 mg, 50.26% 수율)를 무색 오일(TFA 염)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.49 (s, 1H) 4.54 (d, $J=13.55$ Hz, 1H) 4.12-4.21 (m, 1H) 4.00 (d, $J=13.80$ Hz, 1H) 3.25 (t, $J=11.80$ Hz, 1H) 3.02 (t, $J=7.28$ Hz, 2H) 2.86 (t, $J=11.67$ Hz, 1H) 2.60 (t, $J=6.90$ Hz, 2H) 1.92-2.08 (m, 4H) 1.46-1.73 (m, 2H); LCMS(m/z): 281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

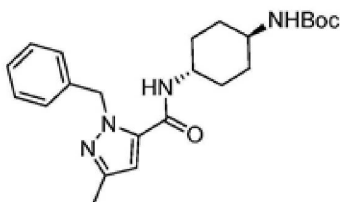
[0697] 실시예 8

[0698] N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 29)의 합성



[0699]

[0700] 단계 1: 3차-부틸 ((1r,4r)-4-(1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미도)시클로헥실)카바메이트의 합성

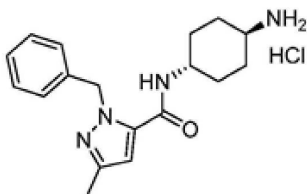


[0701]

[0702] DMF(5 mL) 중 1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실산(0.150 g, 0.69 mmol)의 교반된 용액에, HATU(0.393 g, 1.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.24 mL, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 3차-부틸 ((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)카바메이트(0.147 g, 0.69 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 반응을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔부를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3차-부틸 ((1r,4r)-4-

(1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드)시클로헥실)카바메이트(0.08 g, 25%)를 수득하였다. LCMS: 313.1 (M-100)⁺.

[0703] 단계 2: N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성

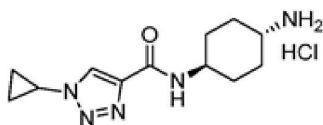


[0704]

[0705] 0℃에서 디옥산(1 mL) 중 3차-부틸 ((1r,4r)-4-(1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드)시클로헥실)카바메이트 (0.05 g, 0.121 mmol)의 교반된 용액에, 4 M 디옥산:HCl(1.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 잔부를 수득하였다. 물질을 에테르 및 펜탄으로의 반복된 세척에 의해 정제하여 N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-벤질-3-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드 히드로클로라이드(0.03 g, 51%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=5.3 Hz, 3H), 7.33-7.10 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.96 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.83 (d, J=11.1 Hz, 2H), 1.47-1.26 (m, 4H); LCMS: 313.2 (M+H)⁺.

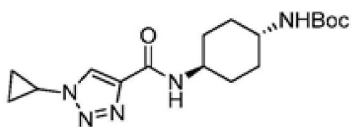
[0706] 실시예 9

[0707] N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0708]

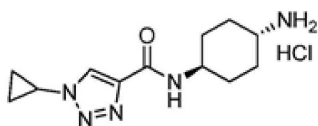
[0709] 단계 1: 3차-부틸 ((1r,4r)-4-(1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드)시클로헥실)카바메이트의 합성



[0710]

[0711] DMF(2 mL) 중 3차-부틸 ((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)카바메이트(0.090 g, 0.420 mmol)의 교반된 용액에, EDCI(0.096 g, 0.504 mmol), HOBt(0.068 g, 0.504 mmol) 및 DIPEA(0.3 mL)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(0.064 g, 0.420 mmol)를 이후에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 반응을 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 잔부를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 하여 3차-부틸 ((1r,4r)-4-(1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드)시클로헥실)카바메이트(0.035 g, 24%)를 수득하였다. LCMS: 250.1 (M-100)⁺ 실험치.

[0712] 단계 2: N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



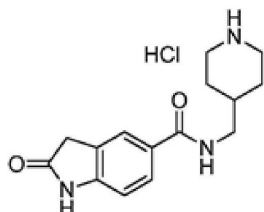
[0713]

[0714] 메탄올(3 mL) 중 3차-부틸 ((1r,4r)-4-(1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드)시클로헥실)카바메이트

(0.035 g, 0.10 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 4M 메탄올:HCl(3 mL)을 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 용매를 감압 하에 제거하고, 디에틸 에테르 및 DCM으로의 세척에 의해 잔부를 정제하여 N-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 히드로클로라이드(0.013 g, 49%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 4.1-4.05 (m, J=7.5, 3.9 Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 1.97 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.83 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.55-1.34 (m, 4H), 1.25-1.07 (m, 4H); LCMS: 250.05 (M+H) $^+$.

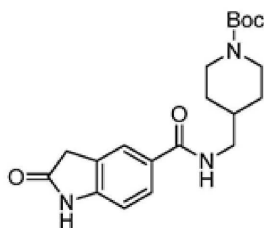
[0715] 실시예 10

[0716] 2-옥소-N-(피페리딘-4-일메틸)인돌린-5-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 100)의 합성



[0717]

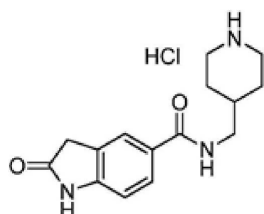
[0718] 단계 1: 3차-부틸 4-((2-옥소인돌린-5-카복사미도)메틸) 피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0719]

[0720] DMF(5 mL) 중 2-옥소인돌린-5-카복실산(0.7 g, 3.95 mmol)의 교반된 용액에, EDCI.HCl(1.13 g, 5.92 mmol), HOBT(0.8 g, 5.92 mmol) 및 트리에틸아민(1.7 mL, 11.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 그 후에, 3차-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.93 g, 4.34 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 반응을 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔부를 수득하고, 이를 제조용 HPLC에 의해 정제하여 3차-부틸 4-((2-옥소인돌린-5-카복사미도)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.130 g, 8%)를 수득하였다. LCMS: 274.1 (M-Boc) $^+$.

[0721] 단계 2: 2-옥소-N-(피페리딘-4-일메틸)인돌린-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



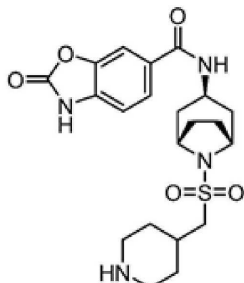
[0722]

[0723] 0℃에서 디옥산(1 mL) 중 3차-부틸 4-((2-옥소인돌린-5-카복사미도)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.03 g, 0.08 mmol)의 교반된 용액에 4 M 디옥산:HCl 용액(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후에, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 잔부를 수득하고, 이를 에테르 및 헥산으로의 반복된 세척에 의해 정제하여 2-옥소-N-(피페리딘-4-일메틸)인돌린-5-카복사미드 히드로클로라이드(0.008 g, 36%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.66 (s, 1H), 8.72 (d, J=12.3 Hz, 1H), 8.42 (q, J=8.1, 7.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.1 Hz, 1H),

3.54 (s, 2H), 3.25 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.82 (q, J=11.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.79 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H); LCMS: 274.15 (M+H)⁺.

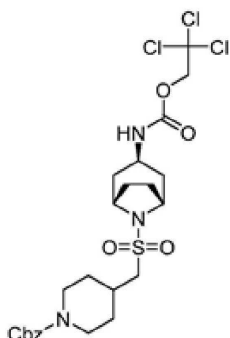
[0724] 실시예 11

[0725] 2-옥소-N-(((1R,3r,5SR)-8-(피페리딘-4-일메틸설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 601)의 합성



[0726]

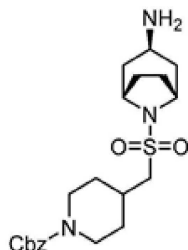
[0727] 단계 1: 벤질 4-(((1R,3r,5S)-3-((2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일설포닐)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0728]

[0729] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3S,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트 (780 mg, 2.59 mmol, 1.00 당량)에 넣고, 디클로로메탄(10 mL), TEA(0.93 g)를 0℃에서 점적방식으로 첨가하였다. 이후에, 벤질 4-[(클로로설포닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(1 g, 3.01 mmol, 1.17 당량)를 여러 부분으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 디클로로메탄/메탄올(20:1-10:1)로 크로마토그래피하였다. 이는 1.3 g (84%)의 벤질 4-[[[(1R,3r,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.41-7.32 (m, 5H), 5.32-5.10 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27-4.12 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.30-2.07 (m, 5H), 1.98-1.91 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 3H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT = 1.32분, m/z = 620.2 [M+Na]⁺.

[0730] 단계 2: 벤질 4-(((1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일설포닐)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성

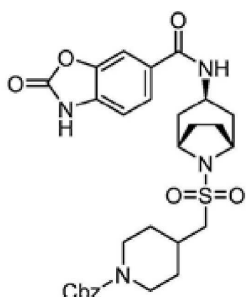


[0731]

[0732] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-[[[(1R,3r,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(1 g, 1.68 mmol, 1.00 당량), 아세트산(15 mL), 물(1

mL), 및 아연(1.63 g, 24.92 mmol, 14.88 당량)을 넣었다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에, 30 mL의 H₂O로 희석시켰다. 고형물을 여과하였다. 여액의 pH 수치를 NaOH(40%, aq.)로 9까지 조절하였다. 얻어진 용액을 3×30 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 0.7 g (99%)의 벤질 4-[[[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT = 0.85분, m/z = 422.3 [M+H]⁺.

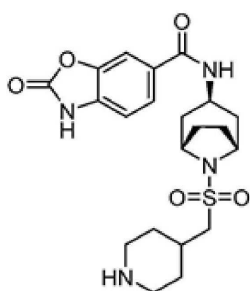
[0733] 단계 3: 벤질 4-(((1R,3r,5S)-3-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미도)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일설폰닐)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0734]

[0735] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤즈옥사졸-6-카복실산(100 mg, 0.56 mmol, 2.35 당량), N,N-디메틸포름아미드(10 mL), HOBt(135 mg, 2.00 당량) 및 EDCI(191 mg, 2.00 당량)를 넣었다. 이후에, 벤질 4-[[[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량)를 여러 부분으로 첨가하였다. 완전한 첨가 후에, TEA(250 mg, 5.00 당량)를 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔부를 10 mL의 H₂O로 희석시켰다. 이러한 혼합물을 3×10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층들을 합하였다. 합한 추출물들을 2×30 mL의 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 크로마토그래피하였다. 이는 100 mg(72%)의 벤질 4-[[[(1R,3r,5S)-3-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤즈옥사졸-6-아미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT = 1.38분, m/z = 583.0 [M+H]⁺.

[0736] 단계 4: 2-옥소-N-((1R,3r,5S)-8-(피페리딘-4-일메틸설폰닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-카복사미드의 합성



[0737]

[0738] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-[[[(1R,3r,5S)-3-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤즈옥사졸-6-아미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량) 및 염산(12 N, 10 mL)을 넣었다. 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 하기 조건으로 Pre-HPLC 상에 적용하였다: 컬럼: X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 10분에 30% B에서 70% B로; 254 nm. 생성물을 염산(5 mL, 12 N)에 다시 용해시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 7.3 mg(9%)의 2-옥소-N-[(1R,3r,5S)-8-[(피페리딘-4-일메탄)설폰닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2,3-디히드로-1,3-벤즈옥사졸-6-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, D₂O) δ : 7.52-7.49 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.24-1.94 (m, 11H), 1.54-1.51 (m, 2H) ppm. LCMS(방

법 D, ESI): RT = 1.65분, m/z = 449.2 [M-HCl+H]⁺.

[0739] 실시예 12

[0740] (2R)-2-메틸-3-옥소-N-[(1R,3r,5S)-8-[(피페리딘-4-일메탄)설폰닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-카복사미드 히드록로라이드(화합물 번호 625)의 합성

[0741]

[0742] 단계 1: 메틸 3-(2-브로모프로판아미도)-4-히드록시벤조에이트의 합성

[0743]

[0744] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 아세테이트(10 mL), 물(10 mL), 메틸 3-아미노-4-히드록시벤조에이트(1 g, 5.98 mmol, 1.00 당량), 및 소듐 비카보네이트(553 mg, 1.10 당량)를 넣었다. 이후에, 2-브로모프로판아일 브로마이드(1.3 g, 6.02 mmol, 1.00 당량)를 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 2×30 mL의 H₂O 및 1×30 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 1.5 g(83%)의 메틸 3-(2-브로모프로판아미도)-4-히드록시벤조에이트를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 8.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.04 (d, J= 8.4Hz, 1H), 4.65 (q, J=14.1Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.01 (d, J=7.2Hz, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 1.30분, m/z = 302.0 [M+H]⁺.

[0745] 단계 2: 메틸 2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실레이트의 합성

[0746]

[0747] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10 mL), 메틸 3-(2-브로모프로판아미도)-4-히드록시벤조에이트(1.5 g, 4.96 mmol, 1.00 당량), 및 칼륨 카보네이트(880 mg, 1.30 당량)를 넣었다. 얻어진 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 30 mL의 H₂O로 희석시켰다. 여과에 의해 고형물을 수집하였다. 이는 1 g(91%)의 메틸 2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.29 (s, 1H), 7.72 (q, J= 8.4Hz, 1H), 7.56 (d, J= 2Hz, 1H), 7.03 (d, J= 8.4Hz, 1H), 4.77 (q, J= 14Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.64 (d, J=7.2Hz, 3H) ppm. LCMS(방법 C, ESI): RT =0.96분, m/z = 222.0 [M+H]⁺.

[0748] 단계 3: 2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실산의 합성

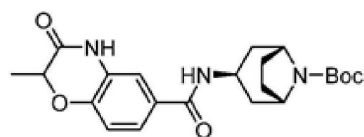
[0749]

[0750] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(15 mL), 메탄올(15 mL), 물(10 mL), 및 메틸 2-메틸-3-옥소-

3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실레이트(1 g, 4.52 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이후에 5 mL H₂O 중 소듐 히드록사이드(362 mg, 2.00 당량)의 용액을 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 얼음/염 베쓰 중에서 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 교반하면서 실온에서 추가 15시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 30 mL의 H₂O로 희석시키고, pH를 염산(1 N)으로 3 내지 4까지 조절하였다. 여과에 의해 고형물을 수집하였다. 이는 900 mg(96%)의 2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실산을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.68 (q, J=8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J= 2Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 7.03 (d, J= 8.4Hz, 1H), 4.75 (q, J= 13.6Hz, 1H), 1.55 (d, J=6.8Hz, 3H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.08분, m/z =208.0 [M+H]⁺.

[0751]

단계 4: 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



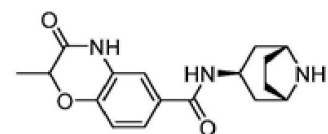
[0752]

[0753]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(50 mL), 2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실산(500 mg, 2.41 mmol, 1.00 당량), EDCI(923 mg, 2.00 당량), HOBT(652 mg, 2.00 당량), 및 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(710 mg, 3.14 mmol, 1.30 당량)를 넣었다. 이후에, TEA(1232 mg, 5.0 당량)를 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에, 50 mL의 EA로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 3×30 mL의 H₂O 및 1×30 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(4:1)로 크로마토그래피하였다. 이는 800 mg(80%)의 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.66 (s, 1H), 7.52 (d, J= 1.6Hz, 1H), 7.22 (q, J= 8.4Hz, 1H), 7.02 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.51 (d, J= 6.8Hz, 1H), 4.72 (q, J= 13.6Hz, 1H), 4.39-4.20 (m, 3H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.60 (d, J= 7.2Hz, 3H), 1.50(s, 9H) ppm. LCMS(방법 C, ESI): RT =1.08분, m/z = 416.0 [M +H]⁺.

[0754]

단계 5: N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드의 합성



[0755]

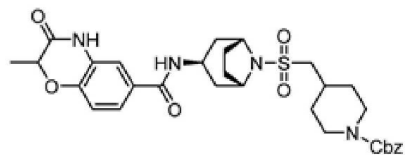
[0756]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(20 mL) 및 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(800 mg, 1.93 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 여기에, 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 40 mL의 H₂O로 희석시켰다. pH를 포화 수성 소듐 카보네이트로 8까지 조절하고, 얻어진 혼합물을 3×40 mL의 DCM으로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 2×40 mL의 염수로 세척하였다. 추출물을 진공 하에서 농축하였다. 이는 500 mg(82%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.42 (q, J= 8.4Hz, 1H), 7.37 (d, J= 2Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.72 (q, J= 13.6Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.22-2.15 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.54 (d, J= 6.8Hz, 3H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT =0.93분, m/z=364.0 [M+H]⁺.

[0757]

단계 6: 벤질 4-[(1R,3r,5S)-3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비

시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트의 합성



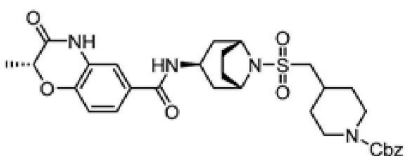
[0758]

[0759]

100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10 mL), N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드(250 mg, 0.79 mmol, 1.00 당량), 및 TEA(231 mg, 3.00 당량)를 넣었다. 이후에, 2 mL N,N-디메틸포름아미드 중 벤질 4-[(클로로설폰닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(657 mg, 1.98 mmol, 2.50 당량)의 용액을 -20℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하면서 실온에서 추가 15시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 50 mL의 EA로 희석시키고, 2×20 mL의 물 및 2×20 mL의 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 크로마토그래피하였다. 이는 60 mg(12%)의 벤질 4-[(1R,3r,5S)-3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 B, ESI): RT =1.43분, m/z = 611.0 [M+H]⁺.

[0760]

단계 7: 벤질 4-[(1R,3r,5S)-3-[(2R)-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-아미도]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트의 합성



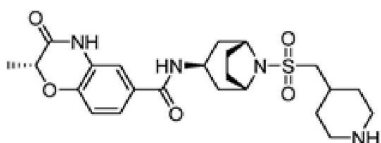
[0761]

[0762]

벤질 4-[(1R,3r,5S)-3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(60 mg)를 하기 조건(Chiral_HPLC)으로 키랄-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, CHIRALPAK IA; 이동상, MTBE: EtOH =50:50; 검출기, 254 nm. 이는 28 mg(47%)의 벤질 4-[(1R,3r,5S)-3-[(2R)-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. ee 수치: 100%

[0763]

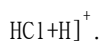
단계 8: (2R)-2-메틸-3-옥소-N-[(1R,3r,5S)-8-[(피페리딘-4-일메탄)설폰닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0764]

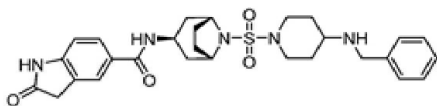
[0765]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-[(1R,3r,5S)-3-[(2R)-2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(28 mg, 0.05 mmol, 1.00 당량) 및 염산(12 N, 10 mL)을 넣었다. 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 2×10 mL의 DCM으로 세척하고, 수성 층을 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건(Prep_HPLC_MC5)으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X Select C18, 19×250 mm, 5 μm; 이동상, 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 30 mL/min; 구배: 11.5분에 23% B에서 42% B로; 검출기, 254 nm. 얻어진 분획들을 진공 하에서 농축하였다. 고형물을 2 mL 염산(12 N)에 용해시키고, 다시 진공 하에서 농축하였다. 이는 4.9 mg(21%)의 (2R)-2-메틸-3-옥소-N-[(1R,3r,5S)-8-[(피페리딘-4-일메탄)설폰닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ : 7.32 (d, J= 8Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, J= 8.4Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.37 (d, J= 12.8Hz, 2H), 3.20 (d, J= 6.4Hz, 2H), 2.95 (t, J= 10.4Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.14-2.00 (m, 6H), 1.95 (d, J= 14.8Hz, 2H), 1.65-1.40 (m, 5H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.49분, m/z =477.3[M-



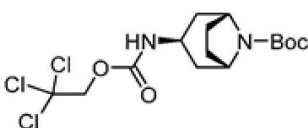
[0766] 실시예 13

[0767] N-[(1R,3r,5S)-8-[4-(벤질아미노)피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드(화합물 번호 587)의 합성



[0768]

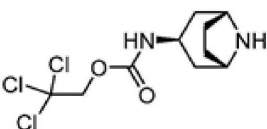
[0769] 단계 1: 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[0770]

[0771] 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(5 g, 22.09 mmol, 1.00 당량), 물(100 mL), 및 NaHCO_3 (4.83 g, 149.50 mmol, 2.60 당량)을 넣었다. 용액을 0℃까지 냉각시키고, 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트(5.63 g, 26.57 mmol, 1.20 당량)를 10분에 걸쳐 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 3×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하였다. 합한 추출물들을 3×100 mL의 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 얻어진 잔부를 3×100 mL의 헥산으로 세척하였다. 이는 8.32 g(94%)의 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 5.30 (brs, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.23 (brs, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm. LCMS(방법 C, ESI): RT =1.27분, m/z = 386.0 $[\text{M}+\text{H}-15]^+$.

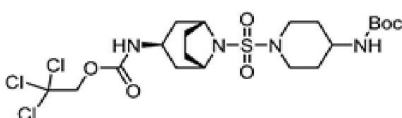
[0772] 단계 2: 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트의 합성



[0773]

[0774] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(4 g, 9.96 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(40 mL)을 넣었다. 여기에서 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 3.3 g(98%)의 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, D_2O) δ : 4.72 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.83-3.75(m, 1H), 2.28-1.95 (m, 8H) ppm.

[0775] 단계 3: 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-[[[(3차-부톡시)카보닐]아미노]피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트의 합성

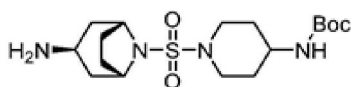


[0776]

[0777] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트 히드로클로라이드(1.0 g, 2.96 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(15 mL)을 넣었다. 이후에, 0℃에서 교반하면

서 TEA(1.5 g, 14.82 mmol, 5.01 당량)를 점적방식으로 교반하였다. 이후에, 여기에 0℃에서 3차-부틸 N-[1-(클로로설포닐)피페리딘-4-일]카바메이트(1.8 g, 6.02 mmol, 2.04 당량)를 여러 배치로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 35 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고, 3×10 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 크로마토그래피하였다. 이는 1.5 g (90%)의 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-[(3차-부톡시)카보닐]아미노)피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 5.22 (brs, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.46 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.70 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.58 (brs, 1H), 2.84 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.33-2.14 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT =1.58분, m/z = 507.0 [M+H-56]⁺.

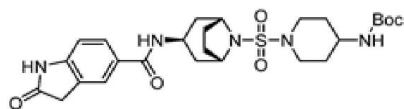
[0778] 단계 4: 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



[0779]

[0780] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-[(3차-부톡시)카보닐]아미노)피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트(1.0 g, 1.77 mmol, 1.00 당량), AcOH(15 mL), 아연(1.73 g, 26.45 mmol, 14.92 당량) 및 물(1 mL)을 넣었다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 30 mL의 H₂O로 희석시키고, 고형물을 여과하였다. pH를 소듐 카보네이트(aq. sat.)로 9까지 조절하였다. 얻어진 용액을 5×30 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하였다. 농축 후에, 이는 500 mg(73%)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.08분, m/z = 333.0 [M+H-56]⁺.

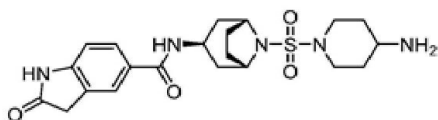
[0781] 단계 5: 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



[0782]

[0783] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(200 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(5 mL), 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산(109 mg, 0.62 mmol, 1.20 당량), EDCI(118 mg, 0.62 mmol, 1.20 당량), 및 HOBt(104 mg, 0.77 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이후에, 0℃에서 교반하면서 TEA(260 mg, 2.57 mmol, 4.99 당량)를 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에, 10 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고, 2×5 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)로 크로마토그래피하였다. 이는 243 mg(86%)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 오프-화이트(off-white) 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.27분, m/z = 448.0 [M+H-100]⁺.

[0784] 단계 6: N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드의 합성



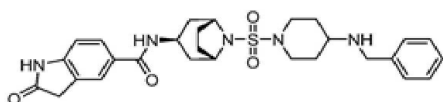
[0785]

[0786] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)-8-아

자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(241 mg, 0.44 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(5 mL)을 넣었다. 여기에 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 200 mg(94%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) : 7.70 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.91 (t, J=12.4Hz, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.21-1.98 (m, 8H), 1.76-1.63 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.07분, m/z = 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0787]

단계 7: N-[(1R,3r,5S)-8-[4-(벤질아미노)피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드의 합성



[0788]

[0789]

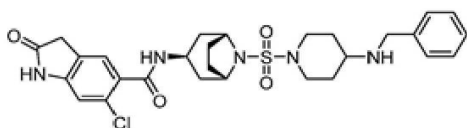
25 mL 둥근 바닥 플라스크에 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드(60 mg, 0.12 mmol, 1.00 당량), 메탄올(5 mL), 및 벤즈알데히드(13 mg, 0.12 mmol, 0.99 당량)를 넣었다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 여기에 NaBH_3CN (7.8 mg, 0.12 mmol, 1.00 당량)을 배치식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 5 mL의 H_2O 로 희석시키고, 2×5 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm ; 이동상 A:물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 10분에 30% B에서 70% B로; 검출기, 254 nm. 이는 14.8 mg(18%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-[4-(벤질아미노)피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 트리플루오로아세트산을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) : 7.70 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.69-7.48 (m, 5H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.92 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.35 (m, 1H), 2.90 (t, J=13.2Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =2.26분, m/z = 538.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0790]

실시예 14

[0791]

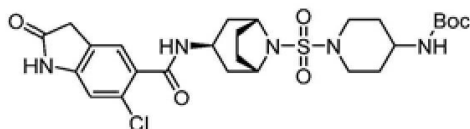
N-[(1R,3r,5S)-8-[4-(벤질아미노)피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 트리플루오로아세테이트(화합물 번호 592)의 합성



[0792]

[0793]

단계 1: 3차-부틸 N-1-[(1R,3r,5S)-3-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



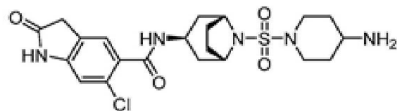
[0794]

[0795]

25 mL 둥근 바닥 플라스크에 6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산(170 mg, 0.80 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(10 mL), HOBt(216 mg, 1.60 mmol, 2.00 당량), EDCI(306 mg, 1.60 mmol, 2.00 당량), 및 3차-부틸 N-1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(375 mg, 0.97 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이후에, 0℃에서 교반하면서 TEA(400 mg, 3.95 mmol, 5.00 당량)를 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 mL의 디클로로메탄으로 희

석시키고, 2×5 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 실리카 겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:1)로 크로마토그래피하였다. 이는 300 mg(64%)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 적색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =0.88분, m/z = 580.0 $[M+H]^+$.

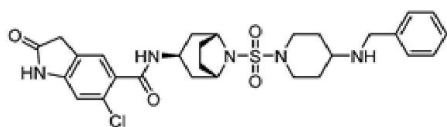
[0796] 단계 2: N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0797]

[0798] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(300 mg, 0.52 mmol, 1.00 당량) 및 염화수소/디옥산(10 mL, 포화, 0℃ 하에서 6시간 동안 염화수소 가스를 1,4-디옥산에 도입함으로써 이러한 용액을 제조함)를 넣었다. 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 170 mg(64%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드를 적색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT =0.96분, m/z = 482.0 $[M+H]^+$.

[0799] 단계 3: N-[(1R,3r,5S)-8-[4-(벤질아미노)피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드; 트리플루오로아세트산의 합성

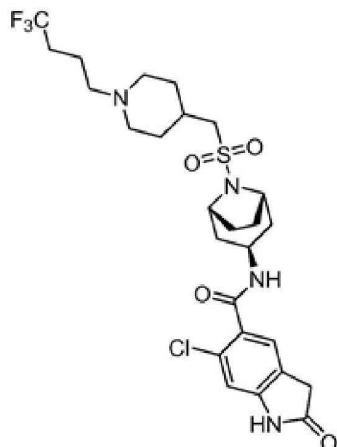


[0800]

[0801] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드(50 mg, 0.10 mmol, 1.00 당량), 메탄올(5 mL), 및 벤즈알데히드(12.3 mg, 0.12 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 여기에 NaBH_3CN (7.3 mg, 0.12 mmol, 1.20 당량)을 배치식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축시키고, 미정제 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼: X Select C18, 19×250 mm, 5 μm ; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 30 mL/min; 구배: 12.5분에 5% B에서 36% B로; 검출기: 254 nm. 이는 28 mg(42%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-[4-(벤질아미노)피페리딘-1-설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 트리플루오로아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): 7.53-7.49 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.91 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.89 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.21 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.31분, m/z = 572.2 $[M+H]^+$.

[0802] 실시예 15

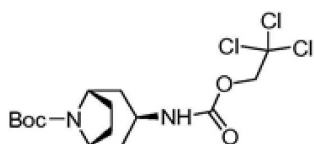
[0803] 6-클로로-2-옥소-N-((1S,3r,5R)-8-((1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)메틸설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드(화합물 번호 595)의 합성



[0804]

[0805]

단계 1: 3차-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



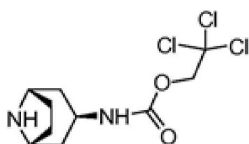
[0806]

[0807]

250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 물(120 mL)을 넣었다. 이후에, 3차-부틸 (1R,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(2 g, 8.84 mmol, 1.00 당량), 소듐 비카보네이트(1.92 g, 22.85 mmol, 2.59 당량)를 첨가하였다. 혼합물에 0℃에서 교반하면서 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트(2.28 g, 10.76 mmol, 1.22 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 3×150 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 4.16 g(미정제물)의 3차-부틸 (1R,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.75(s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.00-3.90(m, 1H), 2.29-2.00(m, 4H), 2.89-2.71(m, 4H), 1.45(s, 9H) ppm.

[0808]

단계 2: 2,2,2-트리클로로에틸 (1S,3r,5R)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일카바메이트의 합성



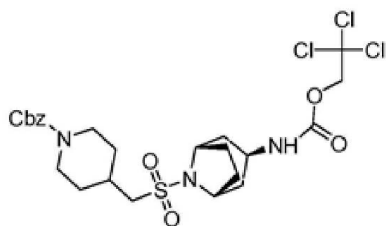
[0809]

[0810]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 디클로로메탄(20 mL), 3차-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(2 g, 4.98 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이후에, 염화수소 가스를 혼합물에 도입하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이는 1.7 g(미정제물)의 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3S,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT = 0.86분, m/z = 303.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0811]

단계 3: 벤질 4-(((1S,3r,5R)-3-((2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐아미노)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-일설폰닐)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



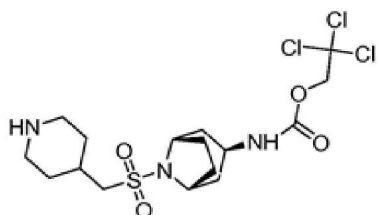
[0812]

[0813]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 디클로로메탄(30 mL), 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3S,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트(2.4 g, 7.96 mmol, 1.00 당량), TEA(3.2 g, 31.62 mmol, 3.97 당량)를 넣었다. 이후에, 벤질 4-[(클로로설포닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트(4 g, 12.05 mmol, 1.51 당량)를 0℃에서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 10℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 3×30 mL의 물 및 1×30 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 디클로로메탄/메탄올(20:1)과 함께 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이는 2.8 g(59%)의 벤질 4-[(1R,3S,5S)-3-[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30-4.15(m, 4H), 4.05-3.90 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.35-2.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.57(s, 1H), 1.40-1.20(m, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 1.15분, m/z =596.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0814]

단계 4: 2,2,2-트리클로로에틸 (1S,3r,5R)-8-(피페리딘-4-일메틸설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일카바메이트 히드로클로라이드 염



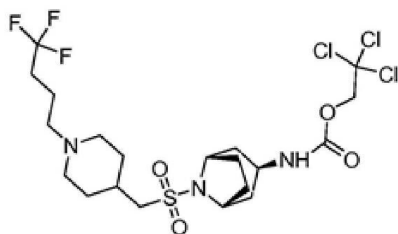
[0815]

[0816]

250 mL 둥근 바닥 플라스크에, 벤질 4-[(1R,5S)-3-[(2,2,2-트리클로로에톡시)카보닐]아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 2.51 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이후에, 10℃에서 염산(12 N, 140 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이는 1.1 g(88%)의 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,5S)-8-[(피페리딘-4-일메탄)설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트 히드로클로라이드를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT = 0.67분, m/z =464.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0817]

단계 5: 2,2,2-트리클로로에틸 (1S,3r,5R)-8-((1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)메틸설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일카바메이트의 합성



[0818]

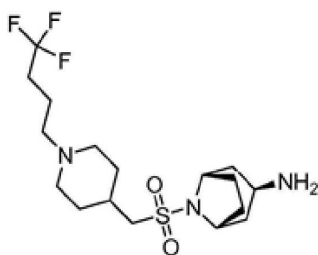
[0819]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 디클로로메탄(40 mL)을 넣었다. 이후에, 메탄올(20 mL), 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,5S)-8-[(피페리딘-4-일메탄)설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트 히드로클로라이드(300 mg, 0.60 mmol, 1.00 당량), 4,4,4-트리플루오로부탄알(227 mg, 1.80 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 이후에, NaBH_3CN (303 mg, 4.81 mmol, 8.00 당량)을 배치식으로 첨가하였다. 혼합물에 아세트산(1 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 10℃에서 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 얻어진 용액을 3×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하였다. 얻어진 혼합물을 1×50 mL의 염수로 세척하였다. 혼합

물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 용리제(PE/EtOAc=2/1에서 100% EtOAc로)와 함께 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이는 295 mg(86%)의 2,2,2-트리클로로에틸-N-[(1R,5S)-8-([1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일]메탄]설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.75 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.32-1.78 (m, 17H), 1.60-1.48 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 0.97분, m/z =572.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0820]

단계 6: (1S,3r,5R)-8-((1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)메틸설폰닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민의 합성



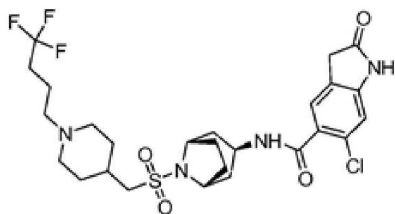
[0821]

[0822]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에, 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3S,5S)-8-([1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일]메탄]설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트(50 mg, 0.09 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이후에, 아세트산(15 mL), 물(1 mL) 및 Zn(90 mg)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 10℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하였다. 용액의 pH 수치를 소듐 카보네이트(sat. aq.)로 8까지 조절하였다. 얻어진 용액을 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층들을 합하고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 25 mg(72%)의 (1R,3S,5S)-8-([1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일]메탄]설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 B, ESI): RT = 1.24분, m/z =398.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0823]

단계 7: 6-클로로-2-옥소-N-((1S,3r,5R)-8-((1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)메틸설폰닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)인돌린-5-카복사미드의 합성



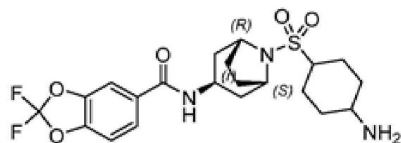
[0824]

[0825]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에, N,N-디메틸포름아미드(10 mL), (1R,3S,5S)-8-([1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일]메탄]설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민(50 mg, 0.13 mmol, 1.00 당량), 6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산(46 mg, 0.22 mmol, 1.73 당량), 1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-올(35 mg, 0.26 mmol, 2.06 당량), EDCI(50 mg, 0.26 mmol, 2.07 당량), TEA(0.3 mL)를 넣었다. 얻어진 용액을 10℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하였다. 얻어진 혼합물을 10 mL의 물로 희석시켰다. 얻어진 용액을 2×10 mL 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하였다. 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 잔부를 하기 조건(2#-Waters 2767-2(HPLC-08))과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, Xbridge Prep 패널, 5 μm , 19×150 mm; 이동상, 50 mmol 암모늄 비카보네이트 및 아세트오니트릴을 함유한 물(2분에 10.0% 아세트오니트릴에서 33.0%로, 8분에 53.0%로, 1분에 100.0%로, 1분에 10.0%로); 검출기, UV 254 nm. 이는 5.7 mg(8%)의 6-클로로-2-옥소-N-[(1R,3S,5S)-8-([1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일]메탄]설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드를 옅은 핑크색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD): δ 7.32 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.30-4.10 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.40-1.90 (m, 15H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 B, ESI): RT=1.67분, m/z =591.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

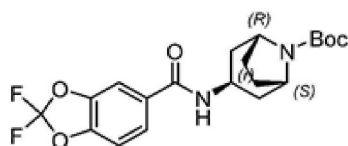
[0826] 실시예 16

[0827] N-((1R,3r,5S)-8-(4-아미노시클로헥실설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드 트리플루오로아세테이트(화합물 번호 622)의 합성



[0828]

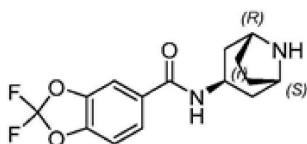
[0829] 단계 1: 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[0830]

[0831] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(50 mL), 2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복실산(1.5 g, 7.42 mmol, 1.00 당량), 3차-부틸 (1R,5S,7S)-7-아미노-3-아자비시클로[3.3.2]데칸-3-카복실레이트(2.0 g, 7.86 mmol, 1.06 당량), HATU(5.65 g), 및 TEA(2.25 g, 22.24 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 3×50 mL의 H₂O로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 PE: EA(1:1)과 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 3.0 g (92%)의 3차-부틸(1R,5r,7S)-7-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미도)-3-아자비시클로[3.3.2]데칸-3-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO): δ 8.20-8.15 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 8H), 1.50-1.30(m, 9H) ppm. LCMS (방법 C, ESI): RT=1.25분, m/z=411.2 [M+H]⁺.

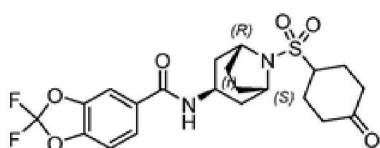
[0832] 단계 2: N-((1R,3r,5S)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드의 합성



[0833]

[0834] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올(30 mL) 중 3차-부틸 (1R,3r,5S)-3-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.5 g, 3.65 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 염화수소 가스를 0℃에서 1시간 동안 용액에 도입하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 다른 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 1.3 g(미정제물)의 N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT = 0.80분, m/z =311.2 [M+H]⁺.

[0835] 단계 3: 2,2-디플루오로-N-((1R,3r,5S)-8-(4-옥소시클로헥실설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드의 합성



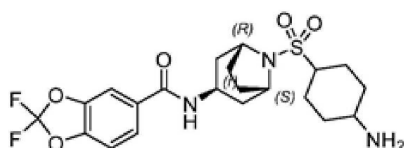
[0836]

[0837] 질소의 불활성 대기로 퍼징되고 이로 유지된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 THF(150 mL) 중 N-[(1R,3r,5S)-

8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드(900 mg, 2.90 mmol, 1.00 당량)의 용액을 넣었다. 이후에, -60℃에서 교반하면서 LiHMDS(THF 중 1 M, 10 mL)를 점적방식으로 첨가하였다. 여기에 -60℃에서 4-옥소시클로헥산-1-설포닐 클로라이드(700 mg, 3.56 mmol, 1.23 당량)를 조금씩 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온까지 가온시키고, 25℃에서 다른 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 3×60 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 H₂O/CH₃CN=3:5와 함께 C18 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 260 mg(19%)의 2,2-디플루오로-N-[(1R,3rS,5S)-8-[(4-옥소시클로헥산)설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 B, ESI): RT = 1.08분, m/z =471.0 [M+H]⁺.

[0838]

단계 4: N-((1R,3r,5S)-8-(4-아미노시클로헥실설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드 트리플루오로아세트레이트의 합성



[0839]

[0840]

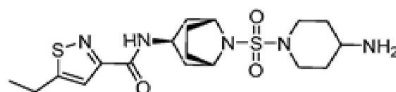
250 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올(130 mL), 2,2-디플루오로-N-[(1R,3r,5S)-8-[(4-옥소시클로헥산)설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드(200 mg, 0.43 mmol, 1.00 당량), HCOONH₄(1080 mg, 17.13 mmol, 40.29 당량), 및 아세트산(24 mg, 0.40 mmol, 0.94 당량)을 넣었다. 이후에, NaBH₃CN(50 mg, 0.79 mmol, 1.87 당량)을 배치식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 150 mL의 EtOAc로 슬러리화하고, 이후에, 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm; 이동상, 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 검출기, 254 nm. 이는 15.2 mg(6%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-[(4-아미노시클로헥산)설포닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조[d][1,3]디옥솔-5-카복사미드 트리플루오로아세트산을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, D₂O): δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.19 (d, J=6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.48-3.10 (m, 2H), 2.30-1.80 (m, 13H), 1.65-1.38 (m, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 1.55분, m/z =472.0 [M+H]⁺.

[0841]

실시예 17

[0842]

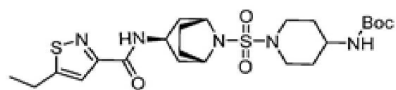
N-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-미드 히드록로라이드(화합물 번호 610)의 합성



[0843]

[0844]

단계 1: 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



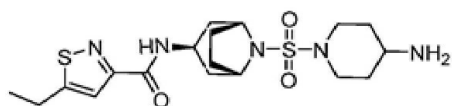
[0845]

[0846]

질소의 불활성 대기로 퍼징되고 이로 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(10 mL), 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실산(44 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량), 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(100 mg, 0.34 mmol, 1.21 당량), HOBt(52 mg, 0.38 mmol, 1.36 당량), 및 EDCI(150 mg, 0.79 mmol, 2.80 당량)를 넣었다. 이후에, 디클로로메탄(1 mL) 중 트리에틸아민(80 mg,

0.79 mmol, 2.80 당량)의 용액을 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 50 mL의 물을 첨가하여 반응을 퀀칭시키고, 2×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 1×50 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 120 mg(81%)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.61분, m/z = 528.0[M +H]⁺.

[0847] 단계 2: N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드의 합성

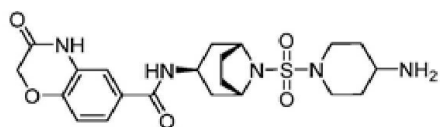


[0848]

[0849] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설폰닐]피페리딘-4-일]카바메이트(120 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량) 및 염화수소/디옥산(10 mL, 포화, 염화수소 가스를 0℃ 하에서 6시간 동안 1,4-디옥산에 도입하여 이러한 용액을 제조함)을 넣었다. 얻어진 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 57.8 mg(55%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드를 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, D₂O) δ : 7.45 (s, 1H), 4.15-4.02 (m, 3H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.38-3.22 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.11-1.87 (m, 8H), 1.71-1.52 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 3H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.81분, m/z = 428.2 [M-HCl+H]⁺.

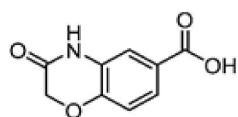
[0850] 실시예 18

[0851] N-((1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-일설폰닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 609)의 합성



[0852]

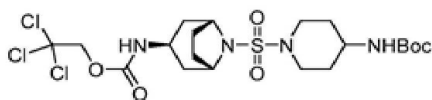
[0853] 단계 1: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실산의 합성



[0854]

[0855] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실레이트(1 g, 4.83 mmol, 1.00 당량), 메탄올(15 mL), 테트라히드로푸란(15 mL), 및 물(15 mL)을 넣었다. 이후에, 5 mL H₂O 중 소듐 히드록사이드(386 mg, 9.65 mmol, 2.00 당량)의 용액을 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 용액을 얼음/염 베스 중에서 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 교반하면서, 실온에서 추가 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 50 mL의 H₂O로 희석시키고, pH를 염산(1 N)으로 3 내지 4까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 2×30 mL의 물 및 1×30 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 및 여액을 진공 하에서 농축하였다. 이는 850 mg(91%)의 3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실산을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ : 7.68 (q, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.68 (s, 2H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT=1.01분, m/z=194.0 [M+H]⁺.

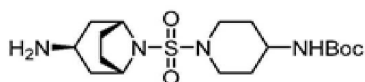
[0856] 단계 2: 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-[(3차-부톡시)카보닐]아미노)피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트의 합성



[0857]

[0858] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(30 mL), 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트 히드로클로라이드(900 mg, 2.66 mmol, 1.00 당량), 및 TEA(1.37 g, 13.54 mmol, 5.00 당량)를 넣었다. 이후에 2 mL 디클로로메탄 중 3차-부틸 N-[1-(클로로설포닐)피페리딘-4-일]카바메이트(1.6 g, 5.35 mmol, 2.00 당량)의 용액을 교반하면서 0℃에서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 10℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 3×30 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 1.1 g (73%)의 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-[(3차-부톡시)카보닐]아미노)피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 5.22 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.98 (d, J=6Hz, 1H), 3.70 (d, J=12Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.84 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.27-2.25 (m, 4H), 2.03 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.95-1.87 (m, 4H), 1.58 (s, 2H), 1.55-1.40 (m, 9H) ppm. LCMS(방법 C, ESI): RT =1.24 분, m/z = 563.0 [M+H]⁺.

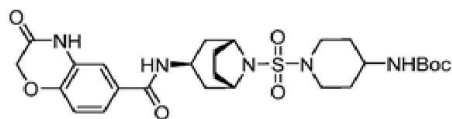
[0859] 단계 3: 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



[0860]

[0861] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,2,2-트리클로로에틸 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-[(3차-부톡시)카보닐]아미노)피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]카바메이트(1.1 g, 1.95 mmol, 1.00 당량), Zn(1.9 g, 15.00 당량), AcOH(15 mL), 및 물(1 mL)을 넣었다. 얻어진 혼합물을 10℃에서 3시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하였다. pH를 소듐 카보네이트(aq. sat.)로 8가지 조절하였다. 얻어진 용액을 4×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 750 mg(미정제물)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 얻은 황색 미정제 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT = 0.61분, m/z =389.0 [M+H]⁺.

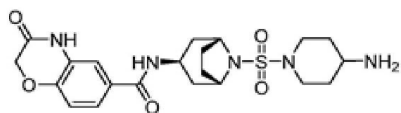
[0862] 단계 4: 3차-부틸 (1-(((1R,3r,5S)-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)설포닐)피페리딘-4-일)카바메이트의 합성



[0863]

[0864] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10 mL), 3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복실산(55 mg, 0.28 mmol, 1.10 당량), EDCI(98 mg, 0.51 mmol, 2.00 당량), HOBt(70 mg, 0.52 mmol, 2.00 당량), 및 3차-부틸 N-1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일카바메이트(100 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이후에 TEA(131 mg, 1.29 mmol, 5.00 당량)를 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 10℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 mL의 H₂O로 희석시키고, 3×10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 디클로로메탄/메탄올(10:1)과 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 100 mg(69%)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.32분, m/z = 586.0 [M+Na]⁺.

[0865] 단계 5: N-((1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-일설포닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드 히드로클로라이드의 합성

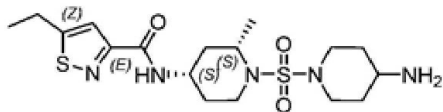


[0866]

[0867] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(10 mL) 및 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(100 mg, 0.18 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 여기에 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 10℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물(80 mg)을 하기 조건(Prep_HPLC_MC5)과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, X Select C18, 19×250 mm, 5 μm; 이동상, A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 30 mL/min; 구배: 12.5분에 5% B에서 36% B로; 검출기, 254 nm. 분리된 정제된 생성물을 2 mL 진한 염산에 용해시키고, 이러한 용액을 진공 하에서 농축하였다. 이는 45.7 mg(52%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조[b][1,4]옥사진-6-카복사미드 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ : 7.28 (q, J= 8.4Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, J= 8.4Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.74 (d, J= 13.2Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.88 (t, J= 12Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 6H), 1.91 (d, J= 14.8Hz, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.40분, m/z = 464.0 [M-HCl+H]₊.

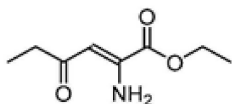
[0868] 실시예 19

[0869] N-((2S,4S)-1-(4-아미노피페리딘-1-일설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드(화합물 번호 605)의 합성



[0870]

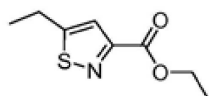
[0871] 단계 1: 에틸 2-아미노-4-옥소헥스-2-에노에이트의 합성



[0872]

[0873] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2,4-디옥소헥사노에이트(10 g, 58.08 mmol, 1.00 당량), 벤젠(100 mL), CH₃COONH₄(13.4 g, 173.84 mmol, 2.99 당량), 및 아세트산(10 mL)을 넣었다. 얻어진 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 200 mL의 얼음-물로 희석시키고, pH를 Na₂CO₃(aq. Sat.)으로 8까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 3×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:10-1:5)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 7 g(70%)의 에틸 2-아미노-4-옥소헥스-2-에노에이트를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 5.92 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.28-1.24(m, 3H), 1.14-1.11(m, 3H) ppm.

[0874] 단계 2: 에틸 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실레이트의 합성

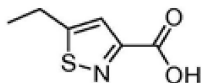


[0875]

[0876] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 2-아미노-4-옥소헥스-2-에노에이트(4 g, 23.37 mmol, 1.00 당량), 테트라히드로푸란(50 mL), 및 P₂S₅(2.6 g, 11.70 mmol, 0.50 당량)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후

에, 혼합물을 농축시키고, 잔부를 에틸 아세테이트(20 mL)에 용해시켰다. 이러한 용액을 0℃까지 냉각시키고, H₂O₂(30%, 10 mL)를 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 활성 charcoal을 첨가하였다. 여과 후에, 여액을 H₂O(20 mL)로 희석시켰다. 이를 EA(20 mL×3)로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 2.44 g(56%)의 에틸 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실레이트를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.36 min, m/z = 186.1 [M+H]⁺.

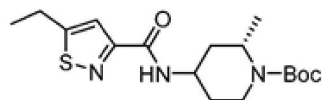
[0877] 단계 3: 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실산의 합성



[0878]

[0879] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실레이트(2.44 g, 13.17 mmol, 1.00 당량), 메탄올(10 mL), 물(10 mL), 테트라히드로푸란(10 mL) 및 LiOH·H₂O(1.66 g, 39.56 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 30 mL의 H₂O로 희석시키고, 5×30 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 1.44 g (70%)의 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실산을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (s, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT =1.09분, m/z = 158.2 [M+H]⁺.

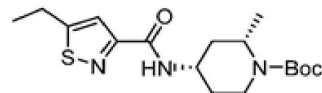
[0880] 단계 4: (2S)-3차-부틸 4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0881]

[0882] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-에틸-1,2-티아졸-3-카복실산(1.5 g, 9.54 mmol, 1.00 당량), EDCI(2.92 g, 15.23 mmol, 1.60 당량), 1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-올(2.1 g, 15.54 mmol, 1.63 당량), 디클로로메탄(20 mL), 및 (2S)-3차-부틸 4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(2.45 g, 11.43 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 이후에, TEA(2.89 g, 28.56 mmol, 2.99 당량)를 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 30 mL의 H₂O로 희석시키고, 3×30 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 용리제(EA:PE=1/1)와 함께 콤비-플래시(combi-flash) 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 1.5 g의 (2S)-3차-부틸 4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT =1.60분, m/z =376.1 [M+Na]⁺.

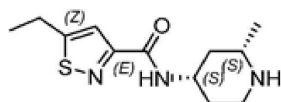
[0883] 단계 5: (2S,4S)-3차-부틸 4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0884]

[0885] 3차-부틸 (2S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(470 mg, 1.33 mmol, 1.00 당량을 하기 조건과 함께 Chiral-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, CHIRALCEL OJ-3, 이동상, Hex(0.2%IPA):EtOH=70:30; 검출기, 254 nm. 이는 200 mg(43%)의 3차-부틸 (2S,4S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. ee 수치: 100%

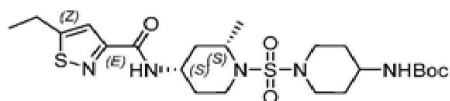
[0886] 단계 6: 5-에틸-N-((2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일)-1,2-티아졸-3-카복사미드의 합성



[0887]

[0888] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 (2S,4S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 여기에 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 150 mg(91%)의 5-에틸-N-[(2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일]-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =0.49분, m/z = 254.4 [M-HCl+H]⁺.

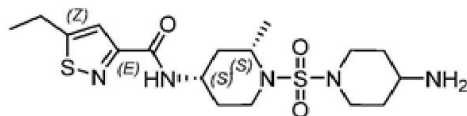
[0889] 단계 7: 3차-부틸 1-((2S,4S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-일설포닐)피페리딘-4-일카바메이트의 합성



[0890]

[0891] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-에틸-N-[(2S,4S)-2-메틸피페리딘-4-일]-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드(150 mg, 0.52 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 이후에, TEA(260 mg, 5.00 당량)를 점적 방식으로 첨가하고, 이후에, 3차-부틸 N-[1-(클로로설포닐)피페리딘-4-일]카바메이트(750 mg, 2.51 mmol, 4.85 당량)를 여러 부분으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 150 mg(56%)의 3차-부틸 N-[1-[(2S,4S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-아미도)-2-메틸피페리딘-1-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =1.57분, m/z = 516.2 [M+H]⁺.

[0892] 단계 8: N-((2S,4S)-1-(4-아미노피페리딘-1-일설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드의 합성

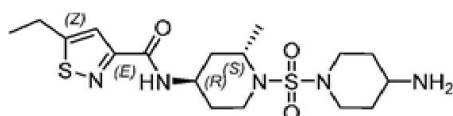


[0893]

[0894] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(2S,4S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(150 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 여기에 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 90 mg(68%)의 N-[(2S,4S)-1-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일]-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, D₂O) δ : 7.46 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 6H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.74분, m/z = 416.2 [M-HCl+H]⁺.

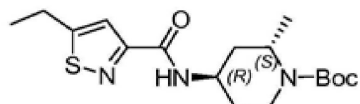
[0895] 실시예 20

[0896] N-((2S,4R)-1-(4-아미노피페리딘-1-일설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드 (화합물 번호 629)의 합성



[0897]

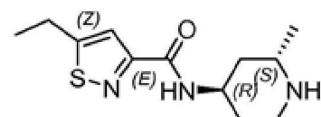
[0898] 단계 1: (2S,4R)-3차-부틸 4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0899]

[0900] 3차-부틸 (2S)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(470 mg, 1.33 mmol, 1.00 당량)를 하기 조건과 함께 Chiral-Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼: CHIRALCEL OJ-3-; 이동상, Hex(0.2%IPA): EtOH=70:30; 검출기, 254 nm. 이는 100 mg(21%)의 3차-부틸 (2S,4R)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-아미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. ee 수치: 100%.

[0901] 단계 2: 5-에틸-N-((2S,4R)-2-메틸피페리딘-4-일)-1,2-티아졸-3-카복사미드의 합성

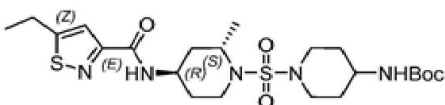


[0902]

[0903] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 (2S,4R)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 여기에 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이는 70 mg(85%)의 5-에틸-N-[(2S,4R)-2-메틸피페리딘-4-일]-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =0.49분, m/z = 254.2 [M-HCl+H]⁺.

[0904]

단계 3: 3차-부틸 1-((2S,4R)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-일설포닐)피페리딘-4-일카바메이트의 합성

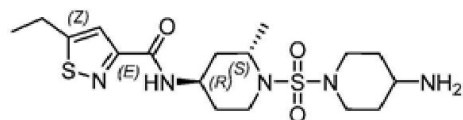


[0905]

[0906] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-에틸-N-[(2S,4R)-2-메틸피페리딘-4-일]-1,2-티아졸-3-카복사미드 히드로클로라이드(70 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. TEA(120 mg)를 0°C에서 점적방식으로 첨가하였다. 3차-부틸 N-[1-(클로로설포닐)피페리딘-4-일]카바메이트(350 mg, 1.17 mmol, 4.85 당량)를 이후에, 여러 부분으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 70 mg(56%)의 3차-부틸 N-[1-[(2S,4R)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =1.54분, m/z = 538.2 [M+Na]⁺.

[0907]

단계 4: N-((2S,4S)-1-(4-아미노피페리딘-1-일설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드의 합성



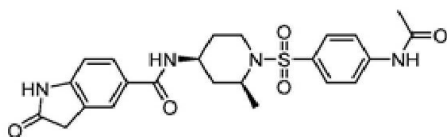
[0908]

[0909] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(2S,4R)-4-(5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미도)-2-메틸피페리딘-1-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(70 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mL)을 넣었다. 여기에 염화수소(가스)를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼: X Bridge RP, 19×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물/0.05% NH₄HCO₃, 이동상 B: ACN; 유량: 30 mL/min; 구배: 8분에 25% B에서 45% B로; 254 nm. 이는 13.8 mg(24%)의 N-[(2S,4R)-1-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일]-5-에틸-1,2-티아졸-3-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.57 (s, 1H), , 4.40-4.25 (m, 1H),

4.25-4.15 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 5H), 1.80-1.58 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 6H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.68 분, m/z = 438.1 [M+Na]⁺.

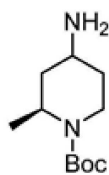
[0910] 실시예 21

[0911] N-((2S,4S)-1-(4-아세트아미도페닐설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드(화합물 번호 632)의 합성



[0912]

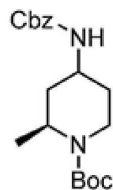
[0913] 단계 1: (2S)-3차-부틸 4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0914]

[0915] 1 L 둥근 바닥 플라스크에 메탄올(600 mL), HCOONH₄(32 g, 507.45 mmol, 36.08 당량) 및 3차-부틸 (2S)-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(3 g, 14.07 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. NaCNBH₃(1.7 g, 27.05 mmol, 1.92 당량)을 0 내지 5℃에서 배치식으로 서서히 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후에, 250 mL의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 3×250 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 2.5 g (83%)의 3차-부틸 (2S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 4.13-4.11 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (d, J= 6.0Hz, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 1.04분, m/z =215.0 [M+H]⁺.

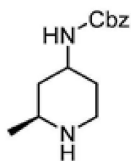
[0916] 단계 2: (2S)-3차-부틸 4-(벤질옥시카보닐아미노)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0917]

[0918] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 물(50 mL), 테트라히드로푸란(50 mL), 소듐 카보네이트(3.7 g, 34.91 mmol, 2.99 당량), 및 3차-부틸 (2S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(2.5 g, 11.67 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 이후에, 벤질 클로로포르메이트(4 g, 23.45 mmol, 2.01 당량)를 0 내지 5℃에서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 100 mL의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 3×100 mL의 염수를 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 2 g(49%)의 3차-부틸 (2S)-4-[(벤질옥시)카보닐]아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H-NMR(300 MHz, CD₃OD) δ : 7.36-7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.25 (d, J= 8.0Hz, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 1.57분, m/z = 349.3 [M+H]⁺.

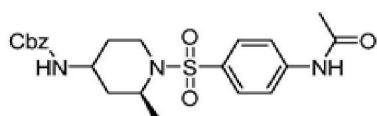
[0919] 단계 3: 벤질 (2S)-2-메틸피페리딘-4-일카바메이트의 합성



[0920]

[0921] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 (2S)-4-[[벤질옥시]카보닐]아미노-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 1.15 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(6 mL)을 넣었다. 트리플루오로아세트산(3 mL)을 이후에, 0 내지 5 °C에서 배치식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰으며, 이는 300 mg(미정제물)의 벤질 N-[(2S)-2-메틸피페리딘-4-일]카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 A, ESI): RT = 1.07분, m/z = 249.1 [M+H]⁺.

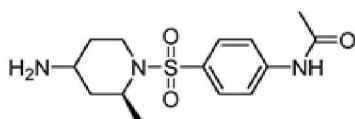
[0922] 단계 4: 벤질 (2S)-1-(4-아세트아미도페닐설폰)-2-메틸피페리딘-4-일카바메이트의 합성



[0923]

[0924] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄(30 mL) 중 벤질 N-[(2S)-2-메틸피페리딘-4-일]카바메이트 (300 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량) 및 트리에틸아민(600 mg, 5.93 mmol, 4.00 당량)을 넣었다. 이후에, 4-아세트아미도벤젠-1-설폰일 클로라이드(720 mg, 3.08 mmol, 2.00 당량)를 교반하면서 0°C에서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(2/1)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 300 mg(56%)의 벤질 N-[(2S)-1-(4-아세트아미도벤젠)설폰]-2-메틸피페리딘-4-일]카바메이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (방법 D, ESI): RT = 1.40분, m/z = 446.2 [M+H]⁺.

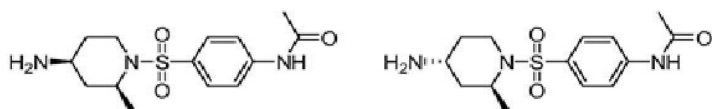
[0925] 단계 5: N-(4-((2S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-일설폰)페닐)아세트아미드의 합성



[0926]

[0927] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 N-[(2S)-1-(4-아세트아미도벤젠)설폰]-2-메틸피페리딘-4-일]카바메이트 (300 mg, 0.67 mmol, 1.00 당량) 및 트리플루오로아세트산(10 mL)을 넣었다. 얻어진 용액을 얼음 베스 중에서 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 280 mg(미정제물)의 N-[4-[(2S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-설폰]페닐]아세트아미드를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT = 0.96분, m/z = 312.2 [M+H]⁺.

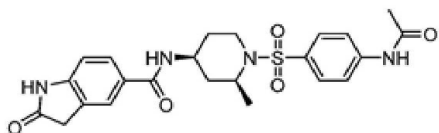
[0928] 단계 6: N-(4-((2S,4S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-일설폰)페닐)아세트아미드 및 N-(4-((2S,4R)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-일)설폰)페닐)아세트아미드의 합성



[0929]

[0930] N-[4-[(2S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-설폰]페닐]아세트아미드(200 mg, 0.64 mmol, 1.00 당량)를 하기 조건과 함께 Prep-SFC에 의해 분리하였다: 컬럼, Lux 5u Cellulose-44.6×150mm, 5um Chiral-A(LUX-4); 이동상, MeOH를 함유한 25% IPA; 검출기, UV 254/220 nm. 이는 100 mg(100%)의 N-[4-[(2S,4S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-설폰]페닐]아세트아미드를 황색 고체로서 수득하였고, 40 mg(98%)의 N-[4-[(2S,4R)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-설폰]페닐]아세트아미드를 황색 고체로서 수득하였다. ee 수치: 100%.

[0931] 단계 7: N-((2S,4S)-1-(4-아세트아미도페닐설포닐)-2-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카복사미드의 합성

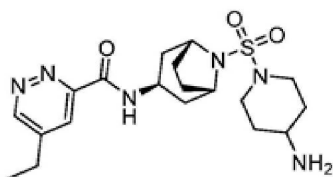


[0932]

[0933] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산(48 mg, 0.27 mmol, 2.00 당량), 1-히드록시벤조트리아졸(40 mg, 1.26 mmol, 2.00 당량), 트리에틸아민(50 mg, 0.49 mmol, 4.00 당량), N-[4-[(2S,4S)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-설포닐]페닐]아세트아미드(40 mg, 0.13 mmol, 1.00 당량), 및 디클로로메탄(4 mL)을 넣었다. N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 히드로클로라이드(56 mg, 0.29 mmol, 2.00 당량)를 0 내지 5℃에서 배치식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 3×5 mL의 염수로 세척하고, 유기층을 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건(2#-Waters 2767-2(HPLC-08))과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼, Xbridge Shield RP 18, 5μm, 19×150 mm; 이동상, 50 mmol NH₄HCO₃을 함유한 물 및 CH₃CN(2분에 10.0% CH₃CN에서 28.0%로, 10분에 46.0%로, 1분에 100.0%로, 1분에 10.0%로); 검출기, UV 254 nm. 이는 2.6 mg(4%)의 N-[(2S,4S)-1-[(4-아세트아미도벤젠)설포닐]-2-메틸피페리딘-4-일]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.84-7.78 (m, 4H), 7.74-7.71 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.62-3.51(m, 1H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.40 (d, J=8.0Hz, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT = 2.62분, m/z = 471.2 [M+H]⁺.

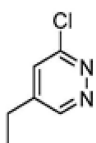
[0934] 실시예 22

[0935] N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-5-에틸피리다진-3-카복사미드 트리플루오로아세테이트(화합물 번호 616)의 합성



[0936]

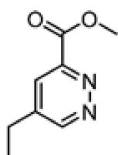
[0937] 단계 1: 3-클로로-5-에틸피리다진의 합성



[0938]

[0939] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-에틸-2,3-디히드로피리다진-3-온(100 mg, 0.81 mmol, 1.00 당량) 및 POCl₃(5 mL)을 넣었다. 얻어진 용액을 오일 베스 중에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 1×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 50 mL의 소듐 비카보네이트(aq. sat.) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(30:100)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 80 mg(69%)의 3-클로로-5-에틸피리다진을 황색 오일로서 수득하였다. TLC, R_f = 0.2 (PE:EA=10:1).

[0940] 단계 2: 메틸 5-에틸피리다진-3-카복실레이트의 합성

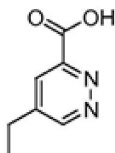


[0941]

[0942] 30 mL 압력 탱크 반응기(100 mL)에 3-클로로-5-에틸피리다진(80 mg, 0.55 mmol, 1.00 당량), 메탄올(10 mL),

트리에틸아민(112 mg, 1.11 mmol, 2.02 당량), 및 Pd(dppf)Cl₂(148 mg)를 넣었다. 여기에 CO(가스)를 도입하고, 30 atm에서 유지하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하였다. 여액을 2×100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층들을 합하고, 50 mL의 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(30:100)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 80 mg(86%)의 메틸 5-에틸피리다진-3-카복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT = 0.78분, m/z = 167.0 [M+H]⁺.

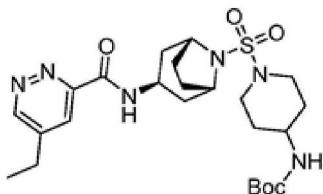
[0943] 단계 3: 5-에틸피리다진-3-카복실산의 합성



[0944]

[0945] 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 5-에틸피리다진-3-카복실레이트(80 mg, 0.48 mmol, 1.00 당량) 및 C₂H₅OH(5 mL)를 넣었다. 이후에 수(1 mL) 중 LiOH·H₂O(100 mg, 2.4 mmol, 5.00 당량)의 용액을 0℃에서 교반하면서 점적 방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 50 mL의 물을 첨가하여 반응을 켜치시켰다. pH를 염산(6 N)으로 5까지 조절하였다. 혼합물을 2×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층들을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 60 mg(34.7%)의 5-에틸피리다진-3-카복실산을 검정색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT = 0.90분, m/z = 153.0 [M+H]⁺.

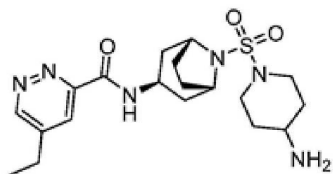
[0946] 단계 4: 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸피리다진-3-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트의 합성



[0947]

[0948] 질소의 불활성 대기로 퍼징되고 이로 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 20 mL) 및 5-에틸피리다진-3-카복실산(60 mg, 0.39 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 여기에 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(150 mg, 0.39 mmol, 0.98 당량), HOBt(79 mg, 0.58 mmol, 1.49 당량), 및 EDCI(223 mg, 1.17 mmol, 2.99 당량)를 넣었다. 이후에, 디클로로메탄(2 mL) 중 트리에틸아민(118 mg, 1.17 mmol, 2.99 당량)의 용액을 3분에 걸쳐 0℃에서 교반하면서 점적 방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2×100 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층들을 합하고, 50 mL의 물 및 50 mL의 염수로 세척하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 에틸 아세테이트/석유 에테르(50:100)와 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 이는 50 mg(24%)의 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸피리다진-3-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(방법 D, ESI): RT =1.46분, m/z = 523.0 [M+H]⁺.

[0949] 단계 5: N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설포닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-5-에틸피리다진-3-카복사미드 트리플루오로아세테이트의 합성



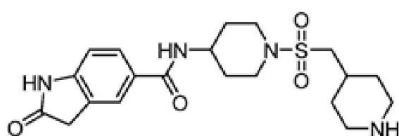
[0950]

[0951] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 N-[1-[(1R,3r,5S)-3-(5-에틸피리다진-3-카복사미도)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-설포닐]피페리딘-4-일]카바메이트(50 mg, 0.10 mmol, 1.00 당량) 및 염화수소/디옥산(10 mL, 포

화, 염화수소 가스를 0℃ 하에서 6시간 동안 1,4-디옥산에 도입함으로써 이러한 용액을 제조함)을 넣었다. 얻어진 용액을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼: X Select C18, 19×250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 30 mL/min; 구배: 11.5분에 12% B에서 52% B로; 254 nm. 이는 17.9 mg(35%)의 N-[(1R,3r,5S)-8-(4-아미노피페리딘-1-설폰닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-5-에틸피리다진-3-카복사미드 트리플루오로아세테이트를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ : 9.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.21-4.11 (s, 2H), 3.86 (d, J=15.0Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.99-2.80 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 8H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 3H) ppm. LCMS(방법 D, ESI): RT =1.27분, m/z = 423.2[M+H]⁺.

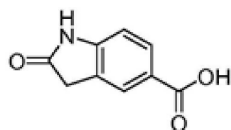
[0952] 실시예 23

[0953] 2-옥소-N-[1-[(피페리딘-4-일메탄)설폰닐]피페리딘-4-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 트리플루오로아세테이트(화합물 번호 620)의 합성



[0954]

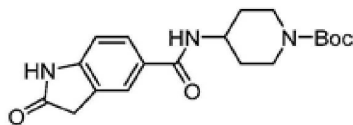
[0955] 단계 1: 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산의 합성



[0956]

[0957] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실레이트(800 mg, 4.18 mmol, 1.00 당량) 및 메탄올(10 mL)을 넣었다. 이후에, 수(10 mL) 중 NaOH(670 mg, 16.75 mmol, 4.00 당량)의 용액을 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축시키고, 잔부를 20 mL의 H₂O 중에 취하였다. 이를 2×5 mL의 디클로로메탄으로 세척하였다. pH를 염산(1 N)으로 4까지 조절하고, 5×50 mL의 에틸 아세테이트를 추출하고, 유기층들을 합하였다. 농축하여 592 mg(80%)의 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ : 12.5 (brs, 1H), 10.7 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.54 (s, 2H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =0.97분, m/z = 178.0 [M+H]⁺.

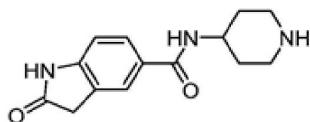
[0958] 단계 2: 3차-부틸 4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0959]

[0960] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 1.50 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(10 mL), 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복실산(319 mg, 1.80 mmol, 1.20 당량), EDCI(344 mg, 1.79 mmol, 1.20 당량), 및 HOBt(304 mg, 2.25 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 이후에, TEA(454 mg, 4.49 mmol, 3.00 당량)를 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고형물을 수집하였다. 이는 393 mg(73%)의 3차-부틸 4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-아미도)피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =0.78분, m/z = 304.0 [M+H-56]⁺.

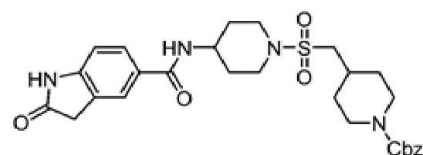
[0961] 단계 3: 2-옥소-N-(피페리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드의 합성



[0962]

[0963] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 3차-부틸 4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)피페리딘-1-카복실레이트 (250 mg, 0.70 mmol, 1.00 당량) 및 염화수소/디옥산(3 mL, 포화, 염화수소 가스를 0℃ 하에서 6시간 동안 1,4-디옥산에 도입하여 이러한 용액을 제조함)을 넣었다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합 물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 이는 200 mg(97%)의 2-옥소-N-(피페리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ : 7.65 (s, 2H), 6.95(s, 1H), 4.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.13 (d, J=14.0Hz, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =0.89분, m/z = 260.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

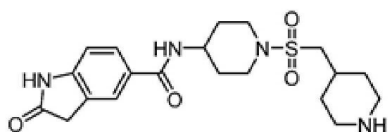
[0964] 단계 4: 벤질 4-[[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)피페리딘-1-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트의 합성



[0965]

[0966] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-옥소-N-(피페리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 히드로클로라이드 (80 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량) 및 NMP(16 mL)를 넣었다. 이후에 TEA(82 mg, 0.81 mmol, 3.00 당량)를 0℃에서 교반하면서 점적방식으로 첨가하였다. 이후에, 여기에 벤질 4-[(클로로설포닐)메틸]피페리딘-1-카복실레이트 (135 mg, 0.41 mmol, 1.50 당량)를 0℃에서 여러 배치로 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔부를 디클로로메탄/메탄올(50:1-20:1)과 함께 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. 수집된 분획들을 합하고, 진공 하에서 농축하였다. 이는 100 mg(67%)의 벤질 4-[[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)피페리딘-1-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 C, ESI): RT =1.04분, m/z = 555.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0967] 단계 5: 2-옥소-N-[1-[(피페리딘-4-일메탄)설포닐]피페리딘-4-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 트리플루오로아세테이트의 합성

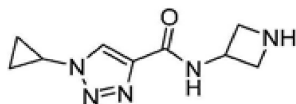


[0968]

[0969] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-[[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미도)피페리딘-1-설포닐]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(80 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량) 및 염산(12 N, 5 mL)을 넣었다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기 조건과 함께 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 컬럼: X Bridge C18, 19×150 mm, 5 μm ; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 30 mL/min; 구배: 10분에 15% B에서 43% B로; 검출기: 254 nm. 이는 13.2 mg(17%)의 2-옥소-N-[1-[(피페리딘-4-일메탄)설포닐]피페리딘-4-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카복사미드 트리플루오로아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ : 7.61 (s, 2H), 7.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.15 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.05-2.92 (m, 4H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.69-1.50 (m, 4H) ppm. LCMS(방법 A, ESI): RT =1.03분, m/z = 421.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

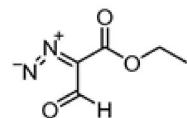
[0970] 실시예 24

[0971] N-(아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 합성



[0972]

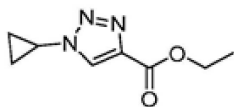
[0973] 단계 1: 에틸 2-디아조-3-옥소프로파노에이트의 합성



[0974]

[0975] 옥살릴 클로라이드(87.9 g, 693 mmol)를 CHCl_3 (150 mL) 중 N,N-디메틸포름아미드(42.3 g, 578 mmol)의 차가운 용액에 첨가하고, 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에, 40℃에서 추가 1시간 동안 가열하였다. 반응을 -10℃까지 냉각시킨 후에, 에틸 2-디아조아세테이트(63.0 g, 552 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후에, 농축시키고, 잔부를 에테르(200 mL)로 희석시키고, 고형물을 여과에 의해 수집하고, 10% aq. HOAc(200 mL)에 용해시키고, 이후에, 추가 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL×3)로 추출하고, 유기물을 포화 Na_2CO_3 aq.(300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 에틸 2-디아조-3-옥소프로파노에이트(27 g, 32.8%)를 적색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9.67 (s, 1H), 4.33 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J =7.2, 3H).

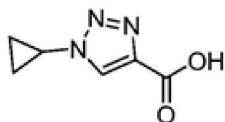
[0976] 단계 2: 에틸 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트의 합성



[0977]

[0978] EtOH(100 mL) 중 에틸 2-디아조-3-옥소프로파노에이트(27 g, 189 mmol)의 용액에 아세트산(28.3 g, 472 mmol)을 첨가하였다. 시클로프로판아민(10.7 g, 189 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 포화 Na_2CO_3 aq.를 잔부에 첨가하여 pH를 8까지 되게 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL×3)로 추출하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔부를 플래시 크로마토그래피(PE:EA=2:1)에 의해 정제하여 미정제 에틸 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(18.5 g, 54.0%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 182.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

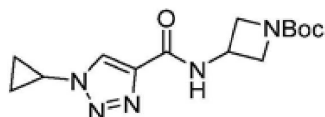
[0979] 단계 3: 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산의 합성



[0980]

[0981] THF(80 mL)/ H_2O (40 mL) 중 에틸 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(18.5 g, 102 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 수화물(4.5 g, 107 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔부를 H_2O (50 mL)에 용해시키고, EA(100 mL)로 추출하였다. 유기상을 폐기하고, 수상을 2 N HCl로 pH = 5까지 산성화시켰다. 수용액을 DCM:MeOH = 10:1(1.5 L)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 6.3 g의 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산을 백색 고체로서 수득하였다. 수성 층을 농축시켜 다른 11.4 g 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. ESI-LCMS(m/z): 154.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

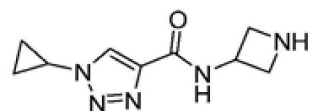
[0982] 단계 4: 3차-부틸 3-(1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미도)아제티딘-1-카복실레이트의 합성



[0983]

[0984] 티오닐 클로라이드(10 mL) 중 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(2 g, 13.0 mmol)의 용액을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 이후에, 반응 잔부를 DMF(5 mL)로 희석시키고, 0℃ 하에서 DCM(15 mL) 중 3차-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(2.23 g, 13.0 mmol) 및 DIPEA(4.19 g, 32.5 mmol)의 용액에 점적방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔부를 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석시키고, 물(10 mL×3) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔부를 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH(7 N) 중 NH₃=100:0~50:1)에 의해 정제하여 3차-부틸 3-(1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미도)아제티딘-1-카복실레이트(3 g, 75.1%)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 252.2 [M-55]⁺.

[0985] 단계 5: N-(아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 합성

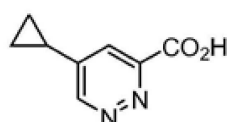


[0986]

[0987] HCl/MeOH(20 mL) 중 3차-부틸 3-(1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미도)아제티딘-1-카복실레이트(3.0 g, 9.8 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 용매를 진공 중에 제거하였다. 잔부를 NH₃/MeOH(7 mol/L, 20 mL)에 용해시키고, 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔부를 플래시 크로마토그래피(DCM:MeOH(7 N) 중 NH₃=100:0 ~30:1~15:1)로 정제하여 N-(아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(1.6 g, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 208.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 4H), 1.26-1.20 (m, 4H).

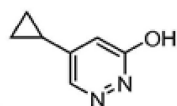
[0988] 실시예 25

[0989] 5-시클로프로필피리다진-3-카복실산의 합성



[0990]

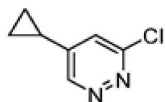
[0991] 단계 1: 5-시클로프로필피리다진-3-올의 합성



[0992]

[0993] 톨루엔/H₂O(100:5, 50 mL) 중 5-클로로피리다진-3-올(1.0 g, 7.7 mmol)의 용액에 순차적으로 시클로프로필보론산(987 mg, 11.5 mmol), K₃PO₄(4.51 g, 23.0 mmol), 디아세톡시팔라듐(86.2 mg, 384 μmol) 및 트리스클로헥실포스핀(107 mg, 384 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 대기 하, 100℃에서 20분 동안 교반하였다. 이후에, 진공 중에 농축시켜 용매를 제거하고, 물(20 mL)을 첨가하고, 용액을 염산(4 M)으로 pH = 3까지 산성화시켰다. 용액을 EtOAc(200 mL×3)로 추출하고, 합한 유기층을 NaCl 포화용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 정제하고, 농축시켜 갈색 잔부를 수득하고, 이후에, 실리카-겔 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)에 의해 정제하여 요망되는 생성물(350 mg, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 137.1 [M+1]⁺.

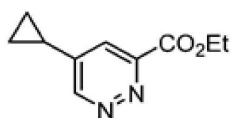
[0994] 단계 2: 3-클로로-5-시클로프로필피리다진의 합성



[0995]

[0996] 인 옥시클로라이드(10 mL) 중 5-시클로프로필피리다진-3-올(350 mg, 2.6 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 나머지 POCl₃을 진공 하에서 제거하고, 이후에, 잔부를 냉각시키고, 20 g의 얼음에 첨가하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화용액으로 중화시키고, EtOAc(40 mL×3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수(100 mL×2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 얻어진 잔부를 실리카-겔 크로마토그래피(PE:EA = 2:1)에 의해 정제하여 생성물 3-클로로-5-시클로프로필피리다진을 무색 오일(200 mg, 50% 수율)로써 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 155.2 [M+1]⁺.

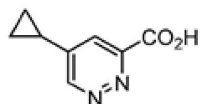
[0997] 단계 3: 에틸 5-시클로프로필피리다진-3-카복실레이트의 합성



[0998]

[0999] 칼륨 아세테이트(284 mg, 2.9 mmol)를 에탄올(10 mL) 중 3-클로로-5-시클로프로필피리다진(150 mg, 1.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 이후에, Pd(dppf)Cl₂(35.4 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CO의 대기 하에, 70℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔부를 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)에 의해 정제하여 요망되는 생성물 에틸 5-시클로프로필피리다진-3-카복실레이트(100 mg, 54% 수율, 무색 오일)를 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 193.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9.06 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.39 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.11-1.92 (m, 1H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.96-0.93 (m, 2H).

[1000] 단계 4: 5-시클로프로필피리다진-3-카복실산의 합성

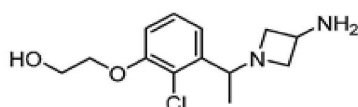


[1001]

[1002] THF/H₂O(8 mL/2 mL) 중 메틸 5-시클로프로필피리다진-3-카복실레이트(185 mg, 1.03 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 수화물(64.6 mg, 1.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후에, 혼합물을 1 N HCl로 pH=5까지 조절하고, 이후에, 바로 농축시켜 5-시클로프로필피리다진-3-카복실산(170 mg, 94.6%)을 황색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. ESI-LCMS(m/z): 165 [M+1]⁺.

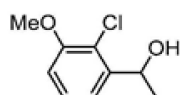
[1003] 실시예 26

[1004] 2-(3-(1-(3-아미노아세트딘-1-일)에틸)-2-클로로페녹시)에탄-1-올의 합성



[1005]

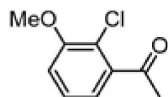
[1006] 단계 1: 1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에탄올의 합성



[1007]

[1008] THF(50 mL) 중 2-클로로-3-메톡시벤즈알데히드(2.38 g, 14 mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하고, 에테르 중 메틸 마그네슘 브로마이드(5.6 mL, 16.7 mmol, 3 M)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl(50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL×3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에탄올(2.60 g, 99.6%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 5.25 (q, $J=6.4$, 12.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3 H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H).

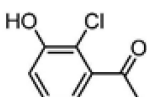
[1009] 단계 2: 1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에타논의 합성



[1010]

[1011] DCM(50 mL) 중 1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에탄올(2.0 g, 10.7 mmol) 및 망간(IV) 옥사이드(4.65 g, 53.5 mmol)의 혼합물을 40℃까지 가열시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에타논(1.83 g, 89.8%)을 황색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 185.0 $[\text{M}+1]^+$.

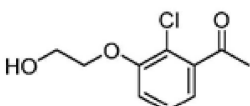
[1012] 단계 3: 1-(2-클로로-3-히드록시페닐)에타논의 합성



[1013]

[1014] 모노클로로벤젠(10 mL) 중 1-(2-클로로-3-메톡시페닐)에타논(540 mmol, 2.92 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드(972 mg, 7.29 mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 물 베스 중에서 1 N HCl에 점적방식으로 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)에 의해 정제하여 1-(2-클로로-3-히드록시페닐)에타논(400 mg, 80.3%)을 황색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 171.0 $[\text{M}+H]^+$.

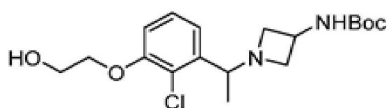
[1015] 단계 4: 1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에타논의 합성



[1016]

[1017] DMF(10 mL) 중 1-(2-클로로-3-히드록시페닐)에타논(330 mg, 1.93 mmol), 2-브로모에탄올(482 mg, 3.86 mmol) 및 K_2CO_3 (800 mg, 5.79 mmol)의 혼합물을 밤새 80℃까지 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL×3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1)에 의해 정제하여 1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에타논(400 mg, 79.2%)을 황색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 251.1 $[\text{M}+H]^+$.

[1018] 단계 5: 3차-부틸 1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일카바메이트의 합성

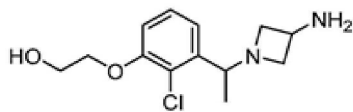


[1019]

[1020] MeOH(10 mL) 중 1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에타논 (214 mg, 1 mmol), 3차-부틸 아제티딘-3-일카바메이트(206 mg, 1.20 mmol), 아세트산(120 mg, 2.00 mmol) 및 NaBH_3CN (125 mg, 2.00 mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, Na_2CO_3 의 포화 용액으로 pH=8-9로 조절하였다. 얻어진 혼합물을

DCM(30 mL×3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 prep-TLC(DCM: MeOH = 20:1)로 정제하여 3차-부틸 (1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일) 카바메이트(220 mg, 52.7%)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 371.2 [M+1]⁺.

[1021] 단계 6: 2-(3-(1-(3-아미노아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페녹시)에탄올의 합성

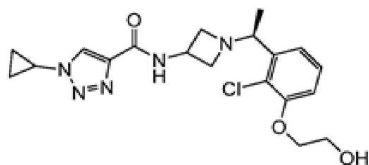


[1022]

[1023] HCl/MeOH(10 mL, 3N)의 용액 중 3차-부틸 (1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일) 카바메이트(200 mg, 539 μmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 2-(3-(1-(3-아미노아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페녹시)에탄올(120 mg, 68.9%)을 황색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 271.2 [M+1]⁺.

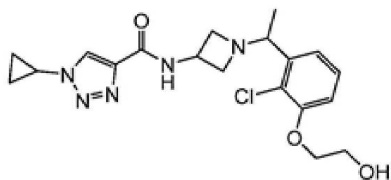
[1024] 실시예 27

[1025] (S)-N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(화합물 번호 831)의 합성



[1026]

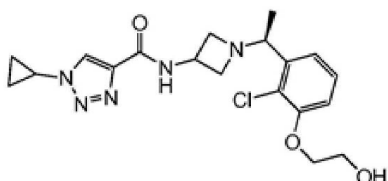
[1027] 단계 1: N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 합성



[1028]

[1029] DMF(2 mL) 중 1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(22.9 mg, 150 μmol), 2-(3-(1-(3-아미노아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페녹시)에탄올(40.6 mg, 0.15 mmol), HATU(85.4 mg, 225 μmol) 및 DIPEA(38.6 mg, 300 μmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL×3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 Pre-TLC(DCM:MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(15 mg, 24.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 406.1 [M+23]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.04 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.30-1.19 (m, 7 H).

[1030] 단계 2: (S)-N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 합성

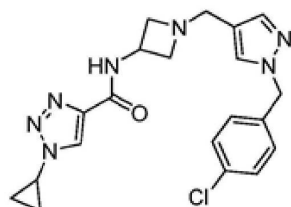


[1031]

[1032] N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(350 mg, 862 μ mol)를 키랄 HPLC에 의해 분리하여 두 개의 단일 거울상 이성질체(이성질체 1: 160 mg, 백색 고형물, 체류 시간 5.02분; 이성질체 2: 170 mg, 체류 시간 6.51분)를 수득하고, 절대 입체화학은 규정되지 않았으며, 이성질체(체류 시간: 5.02분)는 S 배열, 백색 고체로서의 (S)-N-(1-(1-(2-클로로-3-(2-히드록시에톡시)페닐)에틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(160 mg, 45.8%)인 것으로 추정하였다. ESI-LCMS(m/z): 406.2 [M+1]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.63 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 4H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.82 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.27-1.21 (m, 7H). SFC 조건: 기기: SFC-80 (Thar, Waters) t; 컬럼: REGISCELL 20*250 mm, 5 μ m (Dacel); 컬럼 온도: 35°C; 이동상: CO₂/MeOH(0.2% 메탄올 아미나) = 60/40; 유량: 80 g/min; 역압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 사이클 시간: 8.8분; 샘플 용액: 15 mL 메탄올 중에 350 mg 용해됨; 주입 부피: 3 mL.

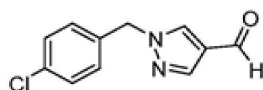
[1033] 실시예 28

[1034] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(화합물 번호 985)의 합성



[1035]

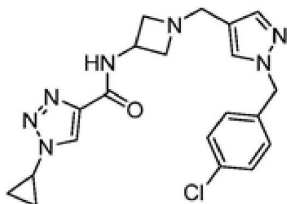
[1036] 단계 1: 1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-카르브알데히드의 합성



[1037]

[1038] MeCN(5 mL) 중 1H-피라졸-4-카르브알데히드(70 mg, 728 μ mol)의 용액에 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠(149 mg, 728 μ mol) 및 세슘 카보네이트(472 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EA 및 물로 희석시켰다. 유기 상을 염수(10 mL×2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(162 mg, 101%)를 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI-LCMS(m/z): 221[M+H]⁺.

[1039] 단계 2: N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 합성



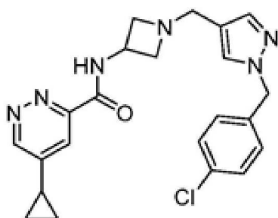
[1040]

[1041] MeOH(10 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(62 mg, 299 μ mol), 1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(65.9 mg, 299 μ mol), 및 소듐 시아노보로하이드라이드(56.3 mg, 897 μ mol)의 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축하였다. 잔부를 EA로 희석시키고, 물(10 mL) 및 염수(10 mL×2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 prep-HPLC에 의해 정제하여 N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(70 mg, 56.9%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 412[M+H]⁺; ¹H

NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.31(s, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.22(t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H).

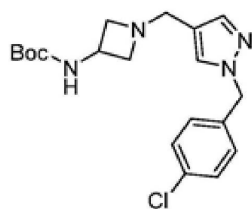
[1042] 실시예 29

[1043] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드(화합물 번호 929)의 합성



[1044]

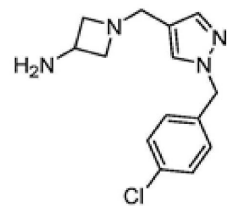
[1045] 단계 1: 3차-부틸 (1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)카바메이트의 합성



[1046]

[1047] 1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-카르브알데히드(200 mg, 0.9063 mmol), 3차-부틸 (아제티딘-3-일)카바메이트 히드로클로라이드(377 mg, 1.81 mmol) 및 아세트산(54.4 mg, 0.9063 mmol)의 혼합물을 MeOH(40 mL)에 용해시켰다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 소듐 시아노보로하이드라이드(142 mg, 2.26 mmol)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔부를 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리제: DCM:MeOH = 10:1(600 mL))에 의해 정제하여 3차-부틸 (1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)카바메이트(273 mg, 54.2%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 377[M+H]⁺.

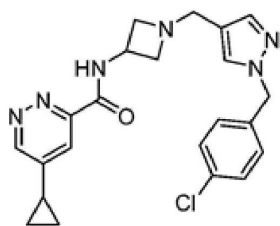
[1048] 단계 2: 1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-아민의 합성



[1049]

[1050] 3차-부틸 (1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)카바메이트(273 mg, 0.4908 mmol)를 MeOH 중 HCl(3 M)(20 mL)에 용해시켰다. 용액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후에, 용액을 농축시켜 1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-아민(200 mg, 71.7%)을 황색 고체로서 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. ESI-LCMS(m/z): 277[M+H]⁺.

[1051] 단계 3: N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드의 합성



[1052]

[1053]

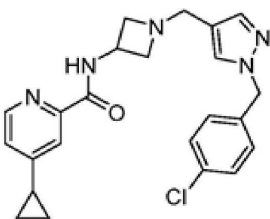
5-시클로프로필피리다진-3-카복실산(60 mg, 0.3654 mmol) 및 HATU(250 mg, 0.6577 mmol)를 DMF(6 mL)에 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-아민(219 mg, 0.3836 mmol) 및 트리에틸아민(110 mg, 1.09 mmol)을 용액에 첨가하였다. 이후에, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후에, 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하고, 에틸 아세테이트 층을 염수(50 mL×1)에 의해 세척하고, Na₂SO₄에 의해 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 prep-HPLC에 의해 정제하여 N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-5-시클로프로필피리다진-3-카복사미드(72 mg, 46.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 423[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H).

[1054]

실시예 30

[1055]

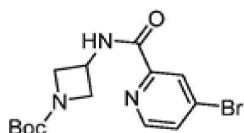
N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피롤린아미드(화합물 번호 930)의 합성



[1056]

[1057]

단계 1: 3차-부틸 3-(4-브로모피롤린아미도)아제티딘-1-카복실레이트의 합성



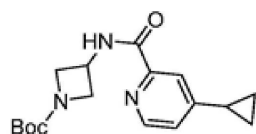
[1058]

[1059]

DMF(50 mL) 중 4-브로모피롤린산(10.0 mmol, 2.02 g), HATU(15.0 mmol, 5.7 g), HOAT(15.0 mmol, 2.04 g) 및 DIPEA(20.0 mmol, 2.58 g)의 용액에 3차-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(10.0 mmol, 1.72 g)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 mL)를 첨가하고, 물(150 mL×6)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔부를 에틸 아세테이트:석유 에테르=1:5로 결정화하여 얻은 황색 분말(2.63 g, 74%)을 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 356 [M+H]⁺.

[1060]

단계 2: 3차-부틸 3-(4-시클로프로필피롤린아미도)아제티딘-1-카복실레이트의 합성



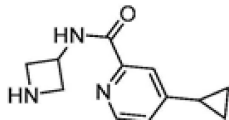
[1061]

[1062]

디옥산(50 mL) 중 3차-부틸 3-(4-브로모피롤린아미도)아제티딘-1-카복실레이트(16.2 mmol, 5.8 g), 시클로프로필보론산 (32.4 mmol, 22.8 g), K₃PO₄(48.5 mmol, 10.2 g)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(1.61 mmol, 1.2 g)를 첨가하였

다. 혼합물을 교반하면서 감압 하에서 탈기시키고, 아르곤 가스로 다시 채우고, 이러한 절차를 7회 반복하고, 이후에, 밤새 100℃까지 가열시켰다. 용매를 제거하고, 잔부를 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸 아세테이트: 석유 에테르=1:3)에 의해 정제하여 3차-부틸 3-(4-시클로프로필피콜린아미도)아제티딘-1-카복실레이트를 백색 고체(2.6 g, 50.5%)로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 318 [M+H]⁺.

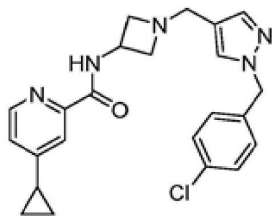
[1063] 단계 3: N-(아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피콜린아미드의 합성



[1064]

[1065] MeOH 중 3 N HCl(50 mL) 중 3차-부틸 3-(4-시클로프로필피콜린아미도)아제티딘-1-카복실레이트(1.1 g, 3.46 mmol)를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에서는 반응이 완결된 것으로 나타났으며, 용매를 감압 하에 제거하고, 이후에, MeOH 중 NH₃(7 N, 10 mL)을 첨가하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, MeOH(7 N) 중 DCM:NH₃ =10:1로 용리시킴)에 의해 정제하여 요망되는 생성물 N-(아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피콜린아미드(537 mg, 71.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1066] 단계 4: N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피콜린아미드의 합성

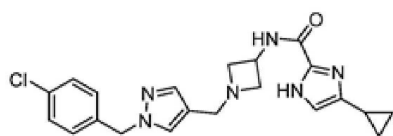


[1067]

[1068] MeOH(10 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피콜린아미드(50 mg, 0.2301 mmol), 1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-카르보알데히드(50.7 mg, 0.2301 mmol) 및 HOAc (34.5 mg, 0.6903 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에서는 반응이 완료된 것으로 나타났으며, 용매를 감압 하에 제거하고, MeOH 중 NH₃(7 N, 10 mL)을 첨가하고, 농축시키고, 미정제 생성물을 Prep-TLC(용리제: DCM:MeOH 중 NH₃(7 N) = 20:1)에 의해 정제하여 요망되는 생성물 N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필피콜린아미드(30 mg, 30.9%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI LCMS(m/z): 422[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H).

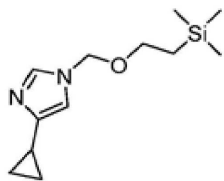
[1069] 실시예 31

[1070] N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드(화합물 번호 927)의 합성



[1071]

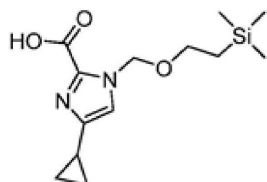
[1072] 단계 1: 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸의 합성



[1073]

[1074] 무수 THF(50 mL) 중 5-시클로프로필-1H-이미다졸(5.16 g, 47.7 mmol)의 용액에 질소 대기 하, 0℃에서 NaH(2.85 g, 71.5 mmol)를 일부씩 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 질소 대기 하, 0℃에서 SEM-Cl(11.9 g, 71.5 mmol)을 점적방식으로 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축시키고, 잔부를 실리카 겔(석유 에테르:에틸 아세테이트=2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸(2.10 g, 18.4%)을 황색 액체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 239[M+H]⁺.

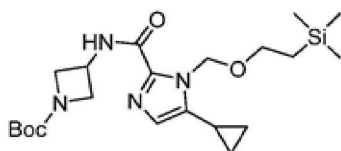
[1075] 단계 2: 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산의 합성



[1076]

[1077] THF(20 mL) 중 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸(400 mg, 1.7 mmol)의 교반된 용액에 -70℃에서 BuLi(0.7 mL, 2.5 M)을 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 고체 CO₂를 -70℃에서 첨가하고, 다음 1시간 동안 교반하고, HCl(1 M)로 산성화시켰다. 진공 중에 농축시켜 요망되는 생성물(350 mg, 황색 오일, Y: 74%)을 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 283[M+H]⁺.

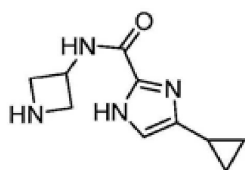
[1078] 단계 3: 3차-부틸 3-(4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카복사미도)아제티딘-1-카복실레이트의 합성



[1079]

[1080] DMF(10 mL) 중 4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카복실산(350 mg, 1.23 mmol), 3차-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(316 mmol, 1.84 mmol) 및 HATU(700 mg, 1.84 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(478 mg, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공 중에 농축시켜 용매를 제거하고, 잔부를 Pre-TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제하여 3차-부틸 3-(4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카복사미도)아제티딘-1-카복실레이트를 무색 오일(200 mg, 37%)로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 437[M+H]⁺.

[1081] 단계 4: N-(아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드의 합성

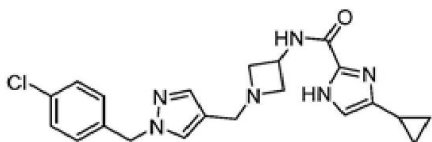


[1082]

[1083] DCM(10 mL) 중 3차-부틸 3-(4-시클로프로필-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카복사미도)아제티딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.5 mmol)의 교반된 용액에 TFA(444 mg, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온

에서 2시간 동안 교반하였다. 진공 중에 농축시켜 용매를 제거하고, 잔부를 수득하고, 포화 NaHCO_3 으로 염기화시키고, EtOAc (30 mL×3)로 추출하고, 유기층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에 농축시켜 미정제 N-(아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다 (80 mg, 갈색 오일, Y: 84%). ESI-LCMS(m/z): 207[M+H]⁺.

[1084] 단계 5: N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드의 합성

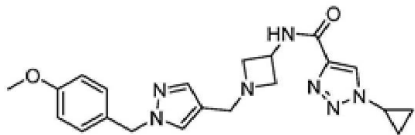


[1085]

[1086] MeOH(20 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드(400 mg, 1.9 mmol) 및 1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-카르보알데히드(425 mg, 1.9 mmol)의 교반된 용액에 NaBH_3CN (600 mg, 9.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 prep-HPLC(TFA, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ = 5%-95%)에 의해 정제하여 N-(1-((1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-4-시클로프로필-1H-이미다졸-2-카복사미드(49 mg, 6%)를 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 411[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (brs, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 4H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.75-0.72 (m, 2H).

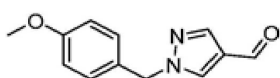
[1087] 실시예 32

[1088] 1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(화합물 번호 932)의 합성



[1089]

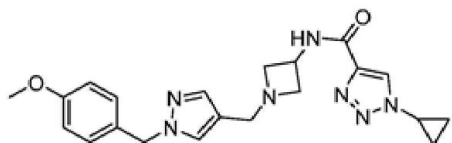
[1090] 단계 1: 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-카르보알데히드의 합성



[1091]

[1092] CH_3CN (6 mL) 중 1H-피라졸-4-카르보알데히드(100 mg, 1.04 mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(162 mg, 1.04 mmol)의 혼합물에 칼륨 카보네이트(287 mg, 2.08 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, EtOAc (3×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-카르보알데히드(220 mg, 93.3%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 217[M+H]⁺.

[1093] 단계 2: 1-시클로프로필-N-(1-((1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 합성



[1094]

[1095] 메탄올(5 mL) 중 N-(아제티딘-3-일)-1-시클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(50 mg, 0.2412 mmol) 및 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-카르보알데히드(62.5 mg, 0.2894 mmol)의 혼합물에 아세트산(724 μg, 0.01206

mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이후에, 소듐 시아노보로하이드라이드(30.3 mg, 0.4824 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔부를 Na₂CO₃ 수용액에 용해시키고, EtOAc(3×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔부를 prep-TLC(CH₂Cl₂/NH₃.MeOH=20/1)에 의해 정제하여 1-시클로프로필-N-((1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(53 mg, 53.9%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-LCMS(m/z): 408[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.39 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.90 d, J=8.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 4H).

[1096] 실시예 33

[1097] SMYD3 생화학적 검정

[1098] 일반적인 물질

[1099] S-아테노실메티오닌(SAM), S-아테노실호모시스테인(SAH), Tris, Tween20, 디메틸설폭사이드(DMSO), 소 피부 젤라틴(BSG), 및 트리스(2-카복시에틸)포스핀 히드로클로라이드 용액(TCEP)을 Sigma-Aldrich로부터 가능한 한 가장 높은 수준의 순도로 구매하였다. ³H-SAM을 American Radiolabeled Chemicals로부터 80 Ci/mmol의 비방사능(specific activity)을 갖는 것으로 구매하였다. 384-웰 불투명한 백색 OptiPlates 및 SPA 비드(Perkin Elmer, catalog # RPNQ0013)를 PerkinElmer로부터 구매하였다.

[1100] 기질

[1101] 기준 서열 AAF63496.3에 해당하는 N-말단 GST-태그화된 MEKK2(MAP3K2) 단백질을 Life Technologies(catalog # PV4010)로부터 구매하였다. 이러한 단백질을 하이 파이프 곤충 세포(High Five insect cell)에서 발현시켰고, >85% 순도까지 정제하였다. 단백질 동정을 단백질 가수분해 소화(proteolytic digestion) 후에 MS/MS 분석에 의해 확인하였다. 사용된 단백질 서열은 하기와 같다:

[1102] MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEHLRYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNLMLGGCPKERAELISMLEGAVLDI
RYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPIQIDKYLKSSKYIAWPLQ
GWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGTMDQALNSIMQDLAVLHKASRPALSLQETRAKAKSSSPKKQNDVRVKFEHRGEKRILQFPRPVKLEDLRS
KAKIAFGQSMDLHYTNNELVIPLTTQDDLKALELLDRSIHMKSLKILLVINGSTQATNLEPLPSLEDLDNTVFGAERKKRLSIGPTSRDRSSPPPGYIPD
ELHQVARNGSFTSINSEGEFIPESMEQMLDPLSLSSPENS GSGSCPSLDSPLDGESYPKSRMPRAQSYDPNHQEFSDYDNIPEKFGKGGTYPRRYHVSYHH
QEYNDGRKTFPRARRTQGNQLTSPVSFSPTDHSLSSTSSGSSIFTPEYDDSRIRRRGSDIDNPTLTVMDISPPSRSPRAPTNWRLGKLLQGQAFGRVYLCYDV
DTGRELAVKQVQFDPDPSPETSKEVNALECEIQLLKNLLHERIVQYQGCLRDPOEKTLSIFMEYMPGGSIKDQLKAYGALTENVTRKYTRQILEGVHYLHNSM
IVHRDIKGANILRDSTGNVKGDFGASKRLQITICLSGTGMKSVTGTPTYWMSPEVISGQGYGRKADIWSVACTVVEMLTEKPPWAEFEAMAAIFK IATQPTNP
KLPPHVS DYTRDFLKRIFVEAKLRPSADELLRHMVFVHYH. (SEQ ID No. 1).

[1103] 분자 생물학

[1104] 전장 인간 SMYD3 아형 1(BAB86333)을 His6 태그 및 TEV 및 SUMO 분열 부위를 함유한 변형된 pET21b 플라스마에 삽입하였다. SMYD3의 두 개의 공통 변종이 집단(population)에 존재하기 때문에, 부위 지향된 돌연변이유발을 후속하여 아미노산 13을 아스파라긴에서 라이신으로 변경시키기 위해 수행하여, 플라스미드 pEPZ533을 형성하였다. 13번 위치에서의 라이신은 더욱 통상적으로 발생하는 서열과 일치한다(NP_001161212).

[1105] 단백질 발현

[1106] 경쟁 세포와 플라스미드 DNA를 혼합하고 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하고, 이후에 42℃에서 1분 동안 열 충격시키고, 얼음 상에서 2분 동안 냉각시킴으로써 *E. coli*(BL21 코돈플러스(codonplus) RIL 균주, Stratagene)를 플라스미드 pEPZ533으로 변형시켰다. 변형된 세포를 37℃에서 밤새 100 μg/mL 암피실린 및 17 μg/mL 클로람페니콜을 갖는 LB 아가 상에서 성장시키고 선택하였다. 단일 클론을 사용하여 100 μg/mL 암피실린 및 17 μg/mL 클로람페니콜을 함유한 200 mL의 LB 배지를 접종하고, 오비탈 셰이커 상에서 180 rpm에서 37℃에서 인큐베이션하였다. log 성장 직후에, 배양물을 2 L의 LB 배지에 1:100으로 희석시키고, OD₆₀₀이 약 0.3일 때까지 성장시키고, 그 후에, 배양물을 15℃ 및 160 rpm에서 인큐베이션하였다. OD₆₀₀이 약 0.4에 도달한 직후에, IPTG를 0.1 mM의 최종 농도까지 첨가하고, 세포를 15℃ 및 160 rpm에서 밤새 성장시켰다. 세포를 4℃에서 4분 동안

8000 rpm에서의 원심분리에 의해 수확하고, 정제를 위해 -80℃에서 저장하였다.

[1107] 단백질 정제

[1108] 발현된 전장 인간 His-태그된 SMYD3 단백질을 완충제 A(25 mM Tris, 200 mM NaCl, 5% 글리세롤, 5 mM β-메르카프토에탄올, pH 7.8)로 수지를 평형상태로 만든 후에 니켈 친화력 크로마토그래피에 의해 세포 페이스트로부터 정제하였다. 컬럼을 완충제 B(완충제 A + 20 mM 이미다졸)로 세척하고, His-태그된 SMYD3을 완충제 C(완충제 A + 300 mM 이미다졸)로 용리시켰다. His 태그, TEV 및 SUMO 분열 부위를 제거하여 1:200(ULP1:SMYD3)의 비로 ULP1 단백질을 첨가함으로써 정상(native) SMYD3를 발생시켰다. 이미다졸을 완충제 A에서 밤새 투석에 의해 제거하였다. 투석된 용액을 제2 니켈 컬럼에 적용하고, 정상 SMYD3 단백질을 컬럼 플로우-쓰루(flow-through)로부터 수집하였다. 플로우-쓰루를 완충제 D(25 mM Tris, 5% 글리세롤, 5 mM β-메르카프토에탄올, 50 mM NaCl, pH 7.8)에서 투석하고, ULP1을 Q 세파로오스 고속 흐름 컬럼을 이용하여 제거하였다. SMYD3을 완충제 A에서 용리시키고, 완충제 A로 평형상태가 된 S200 크기-배제 컬럼을 이용하여 추가로 정제하였다. SMYD3을 89%의 최종 순도와 함께 2 mg/mL까지 농축시켰다.

[1109] 예측된 번역:

[1110] SMYD3 (Q9H7B4)

[1111] MEPLKVEKFATAKRGNGLRVTPRLPGELLFRSDPLAYTVCKGSRGVVCDRCLLGKEKLMRCSQCRVAKYCSAKCQKAWPDHKRECKCLKSCKPRYPDSV
RLLGRVVFKLMDGAPSESEKLYSFYDLESNINKLTEDKKEGLRQLVMTFQHFMRREEIQDASQLPPAFDLFEAFKVICNSFTICNAEMQEVGVGLYPSISLL
NHSCDPNCISIVFNGPHLLRAVRDIEVGEELTICYDMLMTSEERRKQLRDQYCFECDCFRCTQDKDADMLTGDEQVWKEVQESLKKIEELKAHWKWEQVL
AMCQAIISNSERLPDINIYQLKVLDCAMDACINLGLLEALFYGTRTMEPYRIFFPGSHPVVRGVQVMKVGKLQLHQGMFPQAMKNLRLAFDIMRVTHGREH
SLIEDLILLEECDANIRAS. (SEQ ID No. 2).

[1112] MEKK2 단백질 기질 상에서 SMYD3 효소 검정을 위한 일반적인 절차

[1113] 모든 검정을 사용일에 제조된, 25 mM Tris-Cl pH 8.0, 1 mM TCEP, 0.005% BSG, 및 0.005% Tween 20으로 이루어진 완충제에서 수행하였다. 100% DMSO(1 μl) 중의 화합물을 384-채널 헤드(Agilent Technologies)가 갖추어진 Bravo 자동화 액체 조작 플랫폼을 이용하여 384-웰 백색의 불투명한 OptiPlate에 스폿팅하였다. DMSO(1 μl)를 최대 신호 대조를 위해 컬럼 11, 컬럼 12, 컬럼 23, 컬럼 24, A열 내지 H열에 첨가하고, 1 μl의 SAH, 공지된 생성물 및 SMYD3의 억제제를 최소 신호 대조를 위해 컬럼 11, 컬럼 12, 컬럼 23, 컬럼 24, I열 내지 P열에 첨가하였다. SMYD3 효소를 함유한 각테일(40 μl)을 Multidrop Combi(Thermo-Fisher)에 의해 첨가하였다. 화합물들을 실온에서 30분 동안 SMYD3과 함께 인큐베이션하고, 이후에, SAM 및 MEKK2를 함유한 각테일(10 μl)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피=51 μl). 성분들의 최종 농도는 하기와 같다: SMYD3은 0.4 nM이며, ³H-SAM은 8 nM이며, MEKK2는 12 nM이며, 최소 신호 대조 웰에서 SAH는 1 mM이며, DMSO 농도는 2%이다. 비-방사선표지된 SAM(10 μl)을 100 μM의 최종 농도까지 첨가함으로써 검정을 정지시키고, 이는 ³H-SAM을 MEKK2에 이의 도입이 더 이상 검출 가능하지 않은 수준까지 희석시킨다. 방사선표지된 MEKK2를 섬광 근접 검정(scintillation proximity assay; SPA)을 이용하여 검출하였다. 10 μl의 0.5 M 시트르산 중 10 mg/mL SPA 비드의 용액을 첨가하고, 플레이트를 600 rpm에서 1분 동안 원심분리하여 방사선표지된 MEKK2를 SPA 비드 상에 침전시켰다. 플레이트를 이후에, PerkinElmer TopCount 플레이트 판독기에서 판독하여 분당 붕해(dpm)로서 또는 대안적으로 분당 카운트(cpm)로서 지칭되는 ³H-표지된 MEKK2의 양을 측정하였다.

[1114] 억제율(%) 계산

[1115]
$$\% inh = 100 - \left(\frac{dpm_{compd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}} \right) \times 100$$

[1116] 상기 식에서, dpm은 분당 붕해이며, compd는 검정 웰에서의 신호이며, min 및 max는 각각 최소 신호 대조 및 최대 신호 대조이다.

[1117] 4-파라미터 IC50 피트(fit)

$$Y = \text{하단} + \frac{(\text{상단} - \text{하단})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{Hill 계수}}\right)}$$

[1118]

[1119] 상기 식에서, 상단(top) 및 하단(bottom)은 대개 플로팅(float)될 수 있지만, 3-파라미터 피트에서 각각 100 또는 0에서 고정될 수 있다. Hill 계수는 대개 플로팅될 수 있지만, 또한 3-파라미터 피트에서 1로 고정될 수 있다. Y는 억제율이며, X는 화합물 농도이다.

[1120] 본 발명의 예시적인 화합물들에 대한 SMYD3 생화학적 검정은 표 1A 및 표 3A에서 컬럼 표제 "SMYD3 Biochem IC₅₀ (μM)"으로 제시된다.

[1121] 실시예 34

[1122] SMYD3 세포 검정

[1123] 트리메틸-MEKK2-인-세포-웨스턴 검정

[1124] 293T/17 부착 세포를 ATCC(American Type Culture Collection, (Manassas, VA, USA.)에서 구매하였다. MEM/글루타맥스 배지, OptiMem 저혈청 배지, 페니실린 스트렙토마이신, 0.05% 트립신 및 1× D-PBS를 Life Technologies(Grand Island, NY, USA.)로부터 구매하였다. PBS-10X를 Ambion, Life Technologies(Grand Island, New York, USA.)로부터 구매하였다. Tween 20(PBST (10x))을 함유한 PBS를 KPL(Gaithersburg, Maryland, USA.)로부터 구매하였다. Tet System FBS 승인 FBS US 소스를 Clontech(Mountain View, California, USA)에서 구매하였다. Odyssey 블로킹 완충제, 800CW 염소 항-토끼 IgG (H+L) 항체, 680CW 염소 항-마우스 IgG (H+L) 및 Licor Odyssey 적외선 스캐너를 Licor Biosciences(Lincoln, NE, USA.)로부터 구매하였다. 트리-메틸-라이신[A260] MEKK2 항체, MEKK2 및 SMYD3 플라스미드는 Epizyme에서 제조된 것이다. 항-플래그(anti-flag) 모노클로날 마우스 항체를 Sigma(St. Louis, MO, USA.)로부터 구매하였다. 메탄올을 VWR(Franklin, MA, USA.)로부터 구매하였다. 10% Tween 20을 KPL, Inc.(Gaithersburg, Maryland, USA.)로부터 구매하였다. Fugene을 Promega(Madison, WI, USA.)로부터 구매하였다. Biotek ELx405를 BioTek(Winooski, Vermont, USA.)로부터 구매하였다. 멀티드롭 콤비(multidrop combi)를 Thermo Scientific(Waltham, Massachusetts, USA.)으로부터 구매하였다.

[1125] 293T/17 부착 세포를 성장 배지(10% v/v Tet System FBS가 보충된 MEM/Glutamax 배지)에서 유지시키고, 5% CO₂ 하, 37℃에서 배양하였다.

[1126] 세포 처리, 트리메틸-라이신-MEKK2 및 MEKK2의 검출을 위한 인-세포-웨스턴(In Cell Western; ICW)

[1127] 293T/17 세포를 검정 배지에서 T150 플라스크 당 30 mL 배지 중 1 cm₂ 당 33,333개의 세포의 농도로 시딩하고, 5% CO₂ 하, 37℃에서 인큐베이션하였다. 먼저 멸균 에펜도르프(sterile Eppendorf)에서 1350 μl Opti MEM을 Fugene(81 μl)과 혼합함으로써 세포에 전달하기 위한 플라스미드를 제조하고, 실온(RT)에서 5분 동안 인큐베이션하였다. C-3XFlag를 갖는 MEKK2 플래그(13.6 μg/T150) MEKK2 p3XFlag-CMV-14 및 C-3XFlag 플라스미드를 갖지 않은 SMYD3(0.151 μg/T150) SMYD3 p3XFlag-CMV-14를 1.7 mL 멸균 마이크로원심분리관에 분취하였다. MEKK2 및 SMYD3에 대한 유전자 ID는 각각 NM_006609.3 및 Q9H7B4이다. 전체 부피의 Opti-MEM/Fugene 혼합물을 이후에 DNA 플라스미드를 함유한 마이크로원심분리관에 첨가하고, 혼합하고, 이후에 RT에서 ×15분 동안 인큐베이션하였다. 293T/17 세포 상의 배지를 새로 교체하고, DNA/Fugene 복합물을 각 플라스크에 무균적으로 첨가하고, 약하게 흔들어주고, 37℃에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 배지를 이후에 제거하고, 세포를 플라스크에서 PBS로 1회 세척하였다. 트립신 0.05%(3 mL)을 첨가하고, 세포를 3분 동안 인큐베이션하였다. 실온 MEM+10% Tet system FBS를 첨가하고, 세포를 약하게 혼합하고, Vi-cell을 이용하여 계수하였다. 세포를 DMSO 중에 희석된 시험 재제를 함유한 384 웰 검정색/투명 폴리-D-라이신 코팅된 플레이트에 50 μl MEM/10%Tet FBS/Pen/Strep 중 100,000 개 세포/mL로 시딩하였다. 시험 화합물의 최종 상한 농도는 40 μM이었다. DMSO의 전체 농도는 0.2%(v/v)를 초과하지 않았다. 플레이트를 저 기류 영역에서 RT에서 ×30분 동안 인큐베이션하고, 이후에, 5% CO₂ 하, 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 배지를 10분 동안 얼음 냉각된(-20℃) 메탄올(90 μl/웰)로의 고정화(fixation) 및 투과화 이전에 검정 플레이트의 모든 웰로부터 흡입하였다. 플레이트를 BioTek ELx405 상에서

PBS로 3회 린싱하였다. PBS를 최종 흡입으로 제거하고, Odyssey 블로킹 완충제(50 μ l/웰)을 각 웰에 첨가하고, RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 1차 항체 용액을 제조하고(1:600 희석의 항-트리메틸 MEKK2 + 용리제 (Odyssey 블로킹 완충제 + 0.1% Tween 20) 중 1:10,000 희석의 마우스 항-플래그 항체), 20 μ l/웰을 멀티드롭 콤비(Multidrop Combi)를 이용하여 분배하였다. 검정 플레이트를 이후에, 호일로 시일링하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 플레이트를 Biotek ELx405 상에서 PBS Tween(1×)로 5회 세척하고, 과량의 시약을 제거하기 위해 페이퍼 타월 상에 블롯팅하였다. 검출 항체 용액(희석제(Odyssey 블로킹 완충제 + 0.1% Tween 20) 중에 1:400으로 희석된 IRDye 800 CW 염소 항-토끼 IgG + 희석제(Odyssey 블로킹 완충제 + 0.1% Tween 20) 중에 1:500으로 희석된 IRDye 680CW 염소 항-마우스 IgG)을 첨가하고(20 μ l/웰), 어두운 곳에서 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 이후에, ELx405 상에서 PBS T(1×)로 4회 세척하였다. 물로의 최종 린스를 수행하였다(115 μ l/웰 × ELx405 상에서 3회 세척). 이후에, 플레이트를 과량의 시약을 제거하기 위해 200 x g에서, 페이퍼 타월 상에서 상측면이 아래로 향하도록 하여 원심분리하였다. 플레이트를 어두운 곳에서 1시간 동안 건조시켰다. Odyssey Imager를 이용하여 84 μ m의 해상도, 중간 품질, 초점 오프셋(focus offset) 4.0, MEKK2 플래그 신호를 측정하기 위한 700 채널 세기=3.5, 각 웰의 트리메틸-MEKK2 신호를 측정하기 위한 800 채널 세기=5에서 700 파장 및 800 파장의 적분 강도를 측정하였다.

[1128] 계산:

[1129] 먼저, 각 웰에 대한 비율을 하기 수학적식에 의해 결정하였다:

$$\left(\frac{\text{트리메틸 MEKK2 800 nm 수치}}{\text{플래그 태그화된 MEKK2 700 nm 수치}} \right)$$

[1130]

[1131] 각 플레이트는 단지 DMSO 처리(최소 억제)의 14개의 대조 웰, 뿐만 아니라 최대 억제(백그라운드)를 위한 14개의 대조 웰을 포함하였다. 각 대조 타입에 대한 비율 수치의 평균을 계산하고 이를 사용하여 플레이트에서 각 시험 웰에 대한 억제율을 결정하였다. 기준 화합물을 40 μ M에서 시작하여, 총 9개의 시험 농도를 위해 DMSO 중에서 2배씩 순차적으로 희석시켰다. 억제율을 계산하였다(하기).

$$\text{억제율} = 100 - \left(\left(\frac{(\text{개개 시험 샘플 비율}) - (\text{백그라운드 평균 비율})}{(\text{최소 억제 비율}) - (\text{백그라운드 평균 비율})} \right) * 100 \right)$$

[1132]

[1133] 화합물 농도 당 트리플리케이트(triplicate) 웰을 이용하여 IC₅₀ 및 용량 반응 관계를 계산하기 위해 비-선형 회귀 곡선을 형성시켰다.

[1134] 예시적인 본 발명의 화합물에 대한 SMYD3 세포 검정은 표 1A 및 표 3A에서 "SMYD3 세포 IC₅₀ (μ M)"로 표지된 컬럼에 제시되어 있다.

[1135] 실시예 35

[1136] SMYD2 생화학적 검정

[1137] 일반적인 물질

[1138] S-아데노실메티오닌(SAM), S-아데노실호모시스테인(SAH), 바이신(bicine), Tween20, 디메틸설폭사이드(DMSO), 소 피부 젤라틴(BSG), 및 트리스(2-카복시에틸)포스핀 히드로클로라이드(TCEP)를 가능한 한 가장 높은 수준의 순도로 Sigma-Aldrich로부터 구매하였다. ³H-SAM을 80 Ci/mmol의 비방사능(specific activity)을 갖는 것으로 American Radiolabeled Chemicals로부터 구매하였다. 384-웰 스트랩타비딘 Flashplate를 PerkinElmer로부터 구매하였다.

[1139] 기질

[1140] 21st Century Biochemicals에 의한 N-말단 링커-친화력 태그 모티프 및 C-말단 아미드 캡을 갖는 펩티드를 합성하였다. 펩티드를 95% 초과 순도까지 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 정제하고, 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LC-MS)에 의해 확인하였다. 서열은 ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSA(K-Biot)-아미드(SEQ ID NO:3)이다.

- [1141] 생화학적 효소 활성 검정을 위한 제조함 SMYD2 효소의 생산
- [1142] 전장 SMYD2(NP_064582.2)를 TEV 프로테아제 분열 부위에 의해 선행된, N-말단 His6 태그 및 FLAG 태그를 갖는 pFastbac-Htb-lic 벡터에 클로닝하였다. 단백질을 Sf9 곤충 세포에서 발현시켰다. 세포를 용해 완충제(25 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 200 mM NaCl, 5% 글리세롤, 및 5 mM β -ME) 중에 재현탁시키고, 초음파처리에 의해 용해하였다. 단백질을 Ni-NTA(Qiagen)에 의해 정제하고, 이후에 His6 태그를 제거하기 위한 TEV 분열, 감법 Ni-NTA(subtractive Ni-NTA)(Qiagen), 및 S200 컬럼(GE Healthcare)을 이용한 겔투과 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 단백질을 20 mM Tris-HCl, pH 8.0, 100 mM NaCl, 및 1 mM TCEP 중에서 저장하였다.
- [1143] 펩티드 기질에 대한 SMYD2 효소 검정을 위한 일반적인 절차
- [1144] 모든 검정을 사용하는 날에 제조된, 20 mM 바이신(pH=7.6), 1 mM TCEP, 0.005% 소 피부 젤라틴, 및 0.002% Tween20으로 이루어진 완충제에서 수행하였다. 100% DMSO(1 μ l) 중의 화합물을 384-채널 헤드가 외부 장착된 Platemate Plus(Thermo Scientific)를 이용하여 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 플레이트(Greiner)에 스폿팅하였다. DMSO(1 μ l)를 최대 신호 대조를 위한 컬럼 11, 컬럼 12, 컬럼 23, 컬럼 24, A열 내지 H열에 첨가하고, 1 μ l의 SAH, 공지된 생성물 및 SMYD2의 억제제를 최소 신호 대조를 위한 컬럼 11, 컬럼 12, 컬럼 23, 컬럼 24, I열 내지 P열에 첨가하였다. SMYD2 효소를 함유한 각테일(40 μ l)을 멀티드롭 콤비(Thermo-Fisher)에 의해 첨가하였다. 화합물을 실온에서 30분 동안 SMYD2와 함께 인큐베이션하고, 이후에, 3 H-SAM 및 펩티드를 함유한 각테일(10 μ l)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피 = 51 μ l). 성분들의 최종 농도는 하기와 같다: SMYD2는 1.5 nM이며, 3 H-SAM은 10 nM이며, 펩티드는 60 nM이며, 최소 신호 대조 웰에서 SAH는 1000 μ M이며, DMSO 농도는 2%이었다. 비-방사성 SAM(10 μ l)을 600 μ M의 최종 농도까지 첨가하여 검정을 정지시키고, 이를 3 H-SAM을 펩티드 기질의 이의 도입이 더 이상 검출되지 않는 수준까지 희석시켰다. 이후에, 384-웰 폴리프로필렌 플레이트에서의 50 μ l의 반응물을 384-웰 Flashplate로 옮기고, 바이오티닐화된 펩티드를 적어도 1시간 동안 스트랩타비딘 표면에 결합시키고, 이후에, Biotek ELx405 플레이트 세척기에서 0.1% Tween20으로 3회 세척하였다. 이후에, 플레이트를 PerkinElmer TopCount 플레이트 판독기에서 판독하여 Flashplate 표면에 결합된 3 H-표지된 펩티드의 양을 측정하였고, 이는 분당 분해(dpm)로서 측정되거나 대안적으로, 분당 카운트(cpm)으로서 지칭된다.
- [1145] 억제율 계산
- [1146]
$$\% inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}} \right) \times 100$$
- [1147] 상기 식에서, dpm은 분당 붕괴이며, cmpd는 검정 웰에서의 신호이며, min 및 max는 각각 최소 신호 대조 및 최대 신호 대조이다.
- [1148] 4-파라미터 IC50 피트(fit)
- [1149]
$$억제율 = 하단 + \frac{상단 - 하단}{(1 + (IC_{50}/[I])^{Hill\ 계수})}$$
- [1150] 상기 식에서, 상단 및 하단은 대개 플로팅(float)될 수 있지만, 3-파라미터 피트에서 각각 100 또는 0에서 고정될 수 있다. Hill 계수는 대개 플로팅될 수 있지만, 또한 3-파라미터 피트에서 1로 고정될 수 있다. I는 화합물 농도이다.
- [1151] 본 발명의 예시적인 화합물들에 대한 SMYD2 생화학적 검정은 표 4A 및 표 6A에서 컬럼 표제 "SMYD2 Biochem IC₅₀ (μ M)"으로 제시된다.
- [1152] 본 발명을 충분히 기술하였는 바, 본 발명이 본 발명의 범위 또는 임의 이들의 구현예들에 영향을 미치지 않으면서, 넓고 균등한 범위의 질환, 포물레이션, 및 다른 파라미터들 내에서 수행될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [1153] 본 발명의 다른 구현예들은 본원에 기술된 본 발명의 명세서 및 실무를 고려하여 당업자에게 명백하게 될 것이다. 명세서 및 실시예가 단지 예시적인 것으로서 여겨지는 것으로 의도되며, 본 발명의 실제 범위 및 사상은 하기 청구항들에 의해 지시된다.

[1154] 본원에 인용된 모든 특허 및 공개문 전문은 본원에 참고로 충분히 도입된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> EPIZYME, INC.

<120> SMYD INHIBITORS

<130> IPA170217-US

<140> PCT/US2015/049221

<141> 2015-09-09

<150> US 62/146,799

<151> 2015-04-13

<150> US 62/048,773

<151> 2014-09-10

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> protein

<400> 1

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110
 Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125
 Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140
 Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 145 150 155 160
 Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175
 Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190
 Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205
 Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 210 215 220
 His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Thr Met Asp Asp Gln
 225 230 235 240
 Gln Ala Leu Asn Ser Ile Met Gln Asp Leu Ala Val Leu His Lys Ala
 245 250 255
 Ser Arg Pro Ala Leu Ser Leu Gln Glu Thr Arg Lys Ala Lys Ser Ser
 260 265 270
 Ser Pro Lys Lys Gln Asn Asp Val Arg Val Lys Phe Glu His Arg Gly
 275 280 285
 Glu Lys Arg Ile Leu Gln Phe Pro Arg Pro Val Lys Leu Glu Asp Leu
 290 295 300
 Arg Ser Lys Ala Lys Ile Ala Phe Gly Gln Ser Met Asp Leu His Tyr
 305 310 315 320
 Thr Asn Asn Glu Leu Val Ile Pro Leu Thr Thr Gln Asp Asp Leu Asp
 325 330 335
 Lys Ala Leu Glu Leu Leu Asp Arg Ser Ile His Met Lys Ser Leu Lys

340 345 350
 Ile Leu Leu Val Ile Asn Gly Ser Thr Gln Ala Thr Asn Leu Glu Pro
 355 360 365
 Leu Pro Ser Leu Glu Asp Leu Asp Asn Thr Val Phe Gly Ala Glu Arg
 370 375 380
 Lys Lys Arg Leu Ser Ile Ile Gly Pro Thr Ser Arg Asp Arg Ser Ser
 385 390 395 400
 Pro Pro Pro Gly Tyr Ile Pro Asp Glu Leu His Gln Val Ala Arg Asn

 405 410 415
 Gly Ser Phe Thr Ser Ile Asn Ser Glu Gly Glu Phe Ile Pro Glu Ser
 420 425 430
 Met Glu Gln Met Leu Asp Pro Leu Ser Leu Ser Ser Pro Glu Asn Ser
 435 440 445
 Gly Ser Gly Ser Cys Pro Ser Leu Asp Ser Pro Leu Asp Gly Glu Ser
 450 455 460
 Tyr Pro Lys Ser Arg Met Pro Arg Ala Gln Ser Tyr Pro Asp Asn His

 465 470 475 480
 Gln Glu Phe Ser Asp Tyr Asp Asn Pro Ile Phe Glu Lys Phe Gly Lys
 485 490 495
 Gly Gly Thr Tyr Pro Arg Arg Tyr His Val Ser Tyr His His Gln Glu
 500 505 510
 Tyr Asn Asp Gly Arg Lys Thr Phe Pro Arg Ala Arg Arg Thr Gln Gly
 515 520 525
 Asn Gln Leu Thr Ser Pro Val Ser Phe Ser Pro Thr Asp His Ser Leu

 530 535 540
 Ser Thr Ser Ser Gly Ser Ser Ile Phe Thr Pro Glu Tyr Asp Asp Ser
 545 550 555 560
 Arg Ile Arg Arg Arg Gly Ser Asp Ile Asp Asn Pro Thr Leu Thr Val
 565 570 575
 Met Asp Ile Ser Pro Pro Ser Arg Ser Pro Arg Ala Pro Thr Asn Trp
 580 585 590

Arg Leu Gly Lys Leu Leu Gly Gln Gly Ala Phe Gly Arg Val Tyr Leu

595 600 605

Cys Tyr Asp Val Asp Thr Gly Arg Glu Leu Ala Val Lys Gln Val Gln

610 615 620

Phe Asp Pro Asp Ser Pro Glu Thr Ser Lys Glu Val Asn Ala Leu Glu

625 630 635 640

Cys Glu Ile Gln Leu Leu Lys Asn Leu Leu His Glu Arg Ile Val Gln

645 650 655

Tyr Tyr Gly Cys Leu Arg Asp Pro Gln Glu Lys Thr Leu Ser Ile Phe

660 665 670

Met Glu Tyr Met Pro Gly Gly Ser Ile Lys Asp Gln Leu Lys Ala Tyr

675 680 685

Gly Ala Leu Thr Glu Asn Val Thr Arg Lys Tyr Thr Arg Gln Ile Leu

690 695 700

Glu Gly Val His Tyr Leu His Ser Asn Met Ile Val His Arg Asp Ile

705 710 715 720

Lys Gly Ala Asn Ile Leu Arg Asp Ser Thr Gly Asn Val Lys Leu Gly

725 730 735

Asp Phe Gly Ala Ser Lys Arg Leu Gln Thr Ile Cys Leu Ser Gly Thr

740 745 750

Gly Met Lys Ser Val Thr Gly Thr Pro Tyr Trp Met Ser Pro Glu Val

755 760 765

Ile Ser Gly Gln Gly Tyr Gly Arg Lys Ala Asp Ile Trp Ser Val Ala

770 775 780

Cys Thr Val Val Glu Met Leu Thr Glu Lys Pro Pro Trp Ala Glu Phe

785 790 795 800

Glu Ala Met Ala Ala Ile Phe Lys Ile Ala Thr Gln Pro Thr Asn Pro

805 810 815

Lys Leu Pro Pro His Val Ser Asp Tyr Thr Arg Asp Phe Leu Lys Arg

820 825 830

Ile Phe Val Glu Ala Lys Leu Arg Pro Ser Ala Asp Glu Leu Leu Arg

835 840 845
His Met Phe Val His Tyr His
850 855

<210> 2
<211> 428
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> protein
<400> 2

Met Glu Pro Leu Lys Val Glu Lys Phe Ala Thr Ala Lys Arg Gly Asn
1 5 10 15
Gly Leu Arg Ala Val Thr Pro Leu Arg Pro Gly Glu Leu Leu Phe Arg
20 25 30
Ser Asp Pro Leu Ala Tyr Thr Val Cys Lys Gly Ser Arg Gly Val Val
35 40 45
Cys Asp Arg Cys Leu Leu Gly Lys Glu Lys Leu Met Arg Cys Ser Gln

50 55 60
Cys Arg Val Ala Lys Tyr Cys Ser Ala Lys Cys Gln Lys Lys Ala Trp
65 70 75 80
Pro Asp His Lys Arg Glu Cys Lys Cys Leu Lys Ser Cys Lys Pro Arg
85 90 95
Tyr Pro Pro Asp Ser Val Arg Leu Leu Gly Arg Val Val Phe Lys Leu
100 105 110
Met Asp Gly Ala Pro Ser Glu Ser Glu Lys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asp

115 120 125
Leu Glu Ser Asn Ile Asn Lys Leu Thr Glu Asp Lys Lys Glu Gly Leu
130 135 140
Arg Gln Leu Val Met Thr Phe Gln His Phe Met Arg Glu Glu Ile Gln
145 150 155 160
Asp Ala Ser Gln Leu Pro Pro Ala Phe Asp Leu Phe Glu Ala Phe Ala
165 170 175

Lys Val Ile Cys Asn Ser Phe Thr Ile Cys Asn Ala Glu Met Gln Glu

180 185 190
Val Gly Val Gly Leu Tyr Pro Ser Ile Ser Leu Leu Asn His Ser Cys

195 200 205
Asp Pro Asn Cys Ser Ile Val Phe Asn Gly Pro His Leu Leu Leu Arg

210 215 220
Ala Val Arg Asp Ile Glu Val Gly Glu Glu Leu Thr Ile Cys Tyr Leu

225 230 235 240
Asp Met Leu Met Thr Ser Glu Glu Arg Arg Lys Gln Leu Arg Asp Gln

245 250 255
Tyr Cys Phe Glu Cys Asp Cys Phe Arg Cys Gln Thr Gln Asp Lys Asp

260 265 270
Ala Asp Met Leu Thr Gly Asp Glu Gln Val Trp Lys Glu Val Gln Glu

275 280 285
Ser Leu Lys Lys Ile Glu Glu Leu Lys Ala His Trp Lys Trp Glu Gln

290 295 300
Val Leu Ala Met Cys Gln Ala Ile Ile Ser Ser Asn Ser Glu Arg Leu

305 310 315 320
Pro Asp Ile Asn Ile Tyr Gln Leu Lys Val Leu Asp Cys Ala Met Asp

325 330 335
Ala Cys Ile Asn Leu Gly Leu Leu Glu Glu Ala Leu Phe Tyr Gly Thr

340 345 350
Arg Thr Met Glu Pro Tyr Arg Ile Phe Phe Pro Gly Ser His Pro Val

355 360 365
Arg Gly Val Gln Val Met Lys Val Gly Lys Leu Gln Leu His Gln Gly

370 375 380
Met Phe Pro Gln Ala Met Lys Asn Leu Arg Leu Ala Phe Asp Ile Met

385 390 395 400
Arg Val Thr His Gly Arg Glu His Ser Leu Ile Glu Asp Leu Ile Leu

405 410 415
Leu Leu Glu Glu Cys Asp Ala Asn Ile Arg Ala Ser

420 425

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> protein

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C-terminal amide cap

<400> 3

Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro

1 5 10 15

Arg Lys Gln Leu Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala

20 25