



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월22일

(11) 등록번호 10-2732207

(24) 등록일자 2024년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 403/12 (2013.01)

A61K 31/4155 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7027618

(22) 출원일자(국제) 2020년01월28일

심사청구일자 2021년08월30일

(85) 번역문제출일자 2021년08월30일

(65) 공개번호 10-2021-0121186

(43) 공개일자 2021년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/050653

(87) 국제공개번호 WO 2020/157652

국제공개일자 2020년08월06일

(30) 우선권주장

62/799,455 2019년01월31일 미국(US)

62/959,042 2020년01월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2007512315 A

JP2004507526 A

Nahren Manuel Mascarenhas et al. European
Journal of Medicinal Chemistry. 2008, Vol.
43, No.12, pp. 2807-2818

(73) 특허권자

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이
스트 66

(72) 발명자

베헨나 더글라스 칼

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센
터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

프리맨-쿡 케빈 다니엘

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센
터 드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 18 항

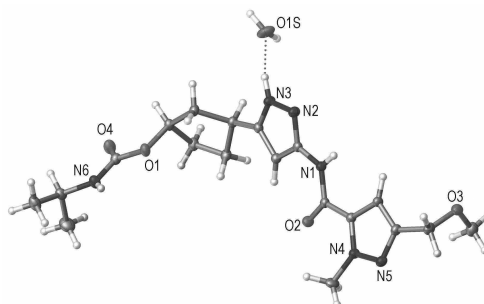
심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 CDK2에 대한 억제 활성을 갖는 3-카본일아미노-5-사이클로펜틸-1H-피라졸 화합물

(57) 요약

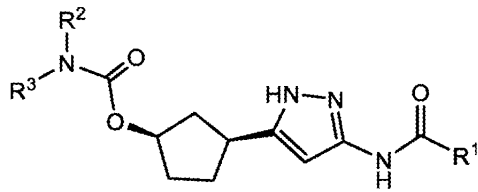
본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상 이성질체, 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상 이성질체의 약
(뒷면에 계속)

대표도



학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화합물 및 염을 포함하는 약학 조성물; 및 암을 포함하는 비정상적 세포 성장의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 포함하는 비정상적 세포 성장을 치료하기 위한 방법 및 이를 위한 상기 화합물, 염 및 조성물의 방법 및 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/422 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 231/40 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

C07D 417/12 (2013.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자

호프만 로버트 루이스

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

나가타 아사코

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

닌코빅 사차

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

서튼 스코트 채닝

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 사이언스 센터
드라이브 10777 화이자 인코포레이티드

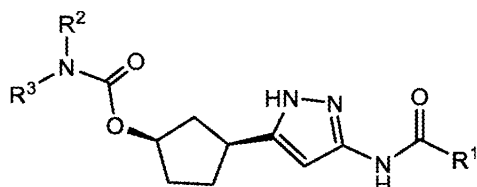
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1 은 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $-L^1$ -(C_6 - C_{12} 아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 C_6 - C_{12} 아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되고;

R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, $-L^2$ -(C_3 - C_7 사이클로알킬) 또는 $-L^2$ -(4 내지 7원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 플루오로알킬은 하나 이상의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^6 로 임의적으로 치환되거나,

R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져 고리원으로서 O, $N(R^7)$ 및 $S(O)_q$ 로부터 선택된 추가적 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환되고;

L^1 및 L^2 각각은 독립적으로 결합, 또는 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1 - C_2 알킬렌이고;

R^4 각각은 독립적으로 F, Cl, OH, CN, $NR^{10,11}$, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬, $C(O)NR^{10,11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ 또는 $SO_2NR^{10,11}$ 이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 로 임의적으로 치환되고;

R^5 각각은 독립적으로 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 $NR^{10,11}$ 이고;

R^6 각각은 독립적으로 F, OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시 또는 $NR^{10,11}$ 이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 로 임의적으로 치환되고;

R^7 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 $C(O)$ - C_1 - C_4 알킬이고;

R^8 각각은 독립적으로 F, OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시 또는 CN이고;

R^9 각각은 독립적으로 F, OH 또는 C_1 - C_2 알킬이고;

R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 각각은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;

R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

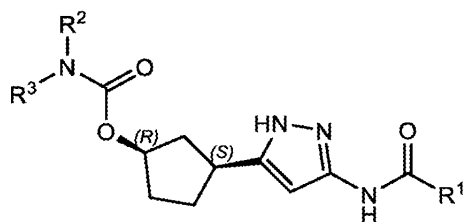
q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 II]

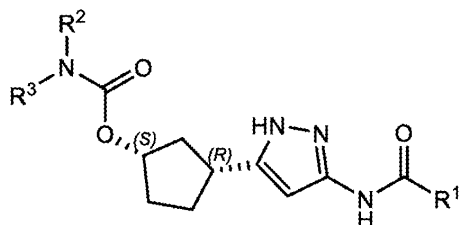


청구항 3

제1항에 있어서,

하기 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 III]



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴이 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제4항에 있어서,

5 내지 10원 헤테로아릴이 피라졸릴, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딘릴, 피라진릴, 인다졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴이 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 6

제5항에 있어서,

5 내지 10원 헤테로아릴이 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 피라졸릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용

되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제5항에 있어서,

5 내지 10원 헤테로아릴이 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 이속사줄틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 이 결합 또는 메틸렌인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 각각이 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이되, 상기 C_1-C_4 알킬 각각이 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 H이고, R^3 이 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 H이고, R^3 이 $-L^2-(C_3-C_7 \text{ 사이클로알킬})$ 이되, 상기 C_3-C_7 사이클로알킬이 하나 이상의 R^6 으로 임의적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12

제11항에 있어서,

L^2 가 결합 또는 메틸렌인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

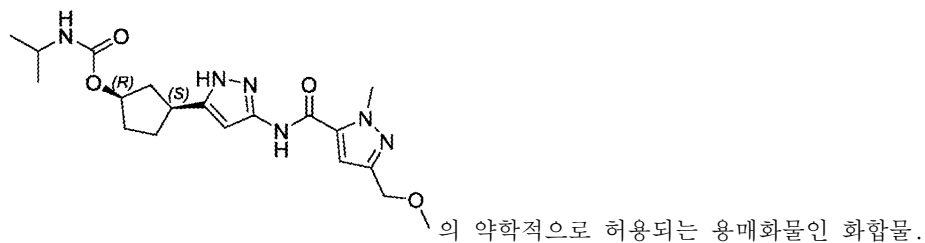
청구항 13

(1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트; 및

(1R,3S)-3-(3-{[(3-메틸-1,2-옥사줄-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

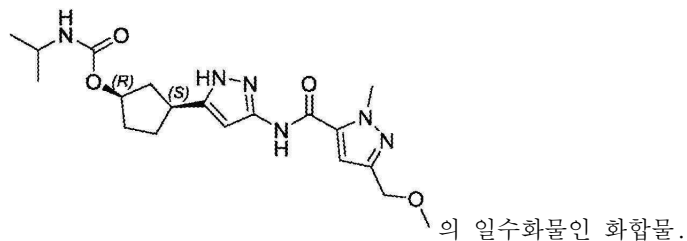


청구항 15

제14항에 있어서,

용매화물이 수화물인, 화합물

청구항 16



청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 및

약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제

를 포함하는, 암의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

암의 치료가 필요한 개체에서 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물, 염 또는 조성물은 개체에서 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료에서 유용할 수 있다.

배경 기술

[0002] 사이클린-의존성 키나제(CDK) 및 관련된 세린/트레오닌 단백질 키나제는 세포 분열 및 증식을 조절함에 있어서 기본적인 기능을 수행하는 중요한 세포 효소이다. CDK 1 내지 4, 6, 10 및 11은 세포 주기 연쇄에 있어서 직접적 역할을 하는 것으로 보고된 반면에, CDK 3, 5 및 7 및 9는 간접적 역할(예를 들어 다른 CDK의 활성화, 전사의 조절 또는 뉴런 기능을 통합)을 할 수 있다. CDK 효소 단위는 사이클린으로 공지된 조절성 하위 단위에 대한

결합에 의해 활성화된 후에, 포스포릴화가 뒤따를 수 있다. 사이클린은 4개의 일반적 부류(G_1 , G_1/S , S 및 M 사이클린)로 분류될 수 있고, 이의 발현 수준은 세포 주기의 다양한 시점에서 변할 수 있다. 사이클린 B/CDK1, 사이클린 A/CDK2, 사이클린 E/CDK2, 사이클린 D/CDK4, 사이클린 D/CDK6 및 다른 헤테로다인이 세포 주기 연쇄의 중요한 조절제이다.

[0003] CDK2의 과발현은 세포 주기의 비정상적 조절과 관련된다. 사이클린 E/CDK2 복합체는 G_1/S 전이, 히스톤 생합성 및 중심체 중복의 조절에서 중용한 역할을 한다. 사이클린 D/Cdk4/6 및 사이클린 E/Cdk2에 의한 망막아종(Rb)의 진행성 포스포릴화는 G_1 전사 인자, E2F를 방출하고 S-상 진입을 촉진한다. 초기 S-상 동안 사이클린 A/CDK2의 활성화는 S-상 완료를 위해 DNA 복제 및 E2F의 불활성화를 가능하게 하는 내인성 기질의 포스포릴화를 촉진한다(문헌[Asghar et al., *The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy*, Nat. Rev. Drug. Discov. 2015; 14(2): 130-146]).

[0004] 사이클린 E(CDK2의 조절성 사이클린)는 암에서 흔히 과발현된다. 사이클린 E 증폭 및 과발현은 오랫동안 유방암에서 좋지 않은 결과와 관련이 있었다. (문헌[Keyomarsi et al., *Cyclin E and survival in patients with breast cancer*, *N Engl J Med.* (2002) 347:1566-75]). 사이클린 E2(CCNE2) 과발현은 유방암 세포에서 내분비 내성과 관련되고, CDK2 억제제 타목시펜-내성 및 CCNE2 과발현 세포에서 타목시펜(tamoxifen) 또는 CDK4 억제제에 대한 민감도를 회복시키는 것으로 보고되었다(문헌[Caldon et al., *Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells*, *Mol. Cancer Ther.* (2012) 11:1488-99]; [Herrera-Abreu et al., *Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer*, *Cancer Res.* (2016) 76: 2301-2313]). 또한, 사이클린 E 증폭은 전하는 바에 따르면 HER2+ 유방암에서 트라스투주맙(trastuzumab) 내성에 기여한다. (문헌[Scaltriti et al., *Cyclin E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients*, *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108: 3761-6]). 또한, 사이클린 E 과발현은 기저양 및 삼중 음성 유방암(TNBC), 및 염증성 유방암에서 역할을 하는 것으로 보고되었다. (문헌[Elsawaf & Sinn, *Triple Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations*, *Breast Care* (2011) 6:273-278]; [Alexander et al., *Cyclin E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer*, *Oncotarget* (2017) 8: 14897-14911]).

[0005] 또한, 사이클린 E1(CCNE1)의 증폭 또는 과발현은 난소암, 위암, 자궁내막 및 기타 암에서 좋지 않은 결과와 관련이 있다. (문헌[Nakayama et al., *Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer*, *Cancer* (2010) 116: 2621-34]; [Etemadmoghadam et al., *Resistance to CDK2 Inhibitors Is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer*, *Clin Cancer Res* (2013) 19: 5960-71]; [Au-Yeung et al., *Selective Targeting of Cyclin E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cyclin-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition*, *Clin. Cancer Res.* (2017) 23:1862-1874]; [Ayhan et al., *CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis*, *Modern Pathology* (2017) 30: 297-303]; [Ooi et al., *Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization*, *Hum Pathol.* (2017) 61: 58-67]; [Noske et al., *Detection of CCNE1/URI (19q12) amplification by in situ hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer*, *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805]).

[0006] 소분자 억제제인 디나시클립(MK-7965)은 CDK1, CDK2, CDK5 및 CDK9를 억제하고, 현재 유방암 및 혈액암에 대해 임상 개발 중이다. CDK2, CDK7 및 CDK9를 억제하는 셀리시클립(seliciclib)(로스코비틴(roscovitine) 또는 CYC202)은 비인두암 및 NSCLC에서 연구되었고, 현재 BRCA 돌연변이를 갖는 환자에서 사파시타빈(sapacitabine)과 조합으로 조사 중이다. CDK2 및 CDK9를 억제하는 CYC065는 초기 임상 개발 중이다. 상당한 노력에도 불구하고, 오늘날까지 CDK2를 선택적으로 표적화하는 승인된 제제는 없다. 문헌[Cicenas et al., *Highlights of the Latest Advances in Research on CDK Inhibitors*, *Cancers*, (2014) 6:2224-2242].

[0007] 암 또는 기타 증식성 질병 또는 질환의 치료에 유용할 수 있는 새로운 활성 프로필을 갖는 CDK 억제제, 예컨대 선택적 CDK2 억제제를 발견할 필요가 남아있다. 특히, CDK2 억제제는 CCNE1 또는 CCNE2 증폭된 종양의 치료에 유용할 수 있다.

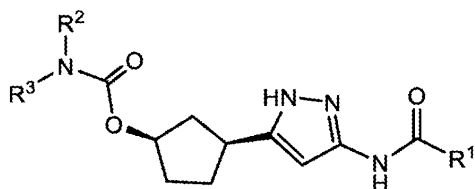
발명의 내용

[0008] 본 발명은 부분적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 상기 화합물은 CDK2를 포함하는 CDK의 활성을 억제하여 생물학적 기능을 유도할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 CDK2에 대해 선택적인 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 염을 단독으로 또는 추가적 항암 치료제와 조합으로 포함하는 약학 조성물 및 약제를 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 부분적으로 본 발명의 화합물, 약학적으로 허용되는 염 또는 조성물의 제조 방법 및 사용 방법을 제공한다.

[0010] 한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] R^1 은 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $-L^1$ -(C_6 - C_{12} 아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 C_6 - C_{12} 아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되고;

[0015] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, $-L^2$ -(C_3 - C_7 사이클로알킬) 또는 $-L^2$ -(4 내지 7원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 플루오로알킬은 하나 이상의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^6 로 임의적으로 치환되거나,

[0016] R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져 고리원으로서 O, $N(R^7)$ 및 $S(O)_q$ 로부터 선택된 추가적 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환되고;

[0017] L^1 및 L^2 각각은 독립적으로 결합, 또는 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1 - C_2 알킬렌이고;

[0018] R^4 각각은 독립적으로 F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ 또는 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 로 임의적으로 치환되고;

[0019] R^5 각각은 독립적으로 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$ 이고;

[0020] R^6 각각은 독립적으로 F, OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$ 이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 로 임의적으로 치환되고;

[0021] R^7 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 $C(O)$ - C_1 - C_4 알킬이고;

[0022] R^8 각각은 독립적으로 F, OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시 또는 CN이고;

[0023] R^9 각각은 독립적으로 F, OH 또는 C_1 - C_2 알킬이고;

[0024] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0025] R^{12} 각각은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

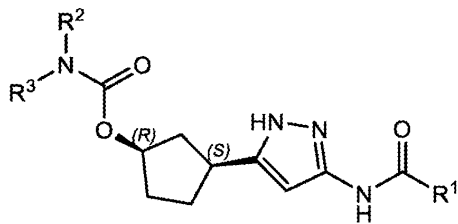
[0026] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;

[0027] R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0028] q는 0, 1 또는 2이다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0030] [화학식 II]

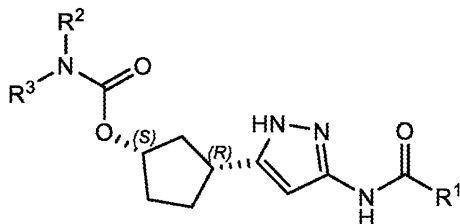


[0031]

[0032] 상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0034] [화학식 III]



[0035]

[0036] 상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 화학식에 따르는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 2개 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함한다.

[0038] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법 및 용도를 제공한다.

[0039] 한 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 비정상적 세포 성장, 특히 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 단일 투여량으로 투여될 수 있거나 다른 항암 치료제, 특히 특정 암에 적절한 표준 치료제와 병용으로 투여될 수 있다.

[0040] 추가적 양태에서, 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료가 필요한 개체에서 비정상적 세포 성장, 특히 암을 치료하는 방법을 제공하되, 이는 상기 개체에게 소정량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 소정량의 추가적 항암 치료제와 병용으로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 양들은 함께 상기 비정상적 세포 성장의 치료에 효과적이다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 개체에서 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에서 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

- [0042] 추가적 양태에서, 본 발명은 개체에서 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0043] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료가 필요한 개체에서 비정상적 세포 성장, 특히 암의 치료에서 사용하기 위한 약학 조성물을 제공하되, 상기 약학 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다.
- [0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제, 특히 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료용 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체의 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 CDK2에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 이는 상기 개체에 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 장애, 특히 암의 치료에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0047] 하기에 기재되는 본 발명의 화합물의 실시양태 각각은 조합할 실시양태와 모순되지 않는 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 하나 이상의 다른 실시양태와 조합될 수 있다.
- [0048] 또한, 본 발명을 설명하는 하기 실시양태 각각은 이의 범주 내에서 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 계획한다. 따라서, "또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 명시적으로 달리 지시되지 않는 한 본원에 기재된 모든 화합물의 기술에 함축되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0049] 도 1은 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로헥센 프로판-2-일카바메이트 일수화물(형태 1)의 단결정 X-선 구조를 나타낸다.
- 도 2는 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로헥센 프로판-2-일카바메이트 일수화물(형태 1)의 PXRD 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] 본 발명은 본원에 포함된 본 발명의 바람직한 실시양태 및 실시예에 대한 하기의 상세한 설명을 참조함으로써 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 실시양태를 설명하기 위한 것이며 한정하려는 의도가 아님을 이해해야 한다. 본원에 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 용어는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 통상적 의미가 부여되어야 함을 추가로 이해해야 한다.
- [0051] 본원에 사용된 단수형은 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 치환기는 하나 이상의 치환기를 포함한다.
- [0052] 본원에 기재된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소의 부재 하에 적합하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 각각의 경우에 용어 "포함함", "~로 본질적으로 이루어짐" 및 "~로 이루어짐" 중 어느 하나는 나머지 2개의 용어 중 하나에 의해 대체될 수 있다.
- [0053] "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄를 포함하는 포화 일가 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 치환기는 전형적으로 1 내지 12개의 탄소 원자("C₁-C₁₂ 알킬"), 흔히 1 내지 8개의 탄소 원자("C₁-C₈ 알킬"), 보다 흔히 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알킬"), 1 내지 5개의 탄소 원자("C₁-C₅ 알킬"), 1 내지 4개의 탄소 원자("C₁-C₄ 알킬") 또는 1 내지 2개의 탄소 원자("C₁-C₂ 알킬")를 함유한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 바람직한 C₁-C₄ 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸을 포함한다. 바람직한 C₁-C₆ 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실을 포함한다.
- [0054] 임의적으로 치환되는 것으로 본원에 기재된 알킬 기는 본원 청구범위에 의해 추가로 정의되는 바와 같이 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 이러한 임의적 치환기는 달리 지시되지 않는 한 독립적으로 선택된다. 치환

기의 총 개수는 치환이 화학적으로 타당한 정도까지 알킬 잔기 상의 수소 원자의 총 개수와 동일할 수 있다. 임의적으로 치환된 알킬 기는 전형적으로 1 내지 6개의 임의적 치환기, 때때로 1 내지 5개의 임의적 치환기, 1 내지 4개의 임의적 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 임의적 치환기를 함유한다.

[0055] 알킬 기 상의 예시적 치환기는 할로, -OH, C₁-C₄ 알콕시 또는 NR^xR^y를 포함하되, 여기서 R^x 및 R^y 각각은 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다. NR^xR^y가 청구범위에 정의되는 바와 같이 아미노 치환기(예를 들어 임의적 치환기 R⁵의 부분으로서 NR¹⁰R¹¹ 또는 임의적 치환기 R¹³의 부분으로서 NR¹⁴R¹⁵)를 지칭하는 것으로 본원에서 통칭적으로 사용됨이 이해된다(예를 들어 임의적 치환기 R⁵의 부분으로서 NR¹⁰R¹¹ 또는 임의적 치환기 R¹³의 부분으로서 NR¹⁴R¹⁵). 일부 경우에, 치환된 알킬 기는 치환기와 관련하여 구체적으로 명명된다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭하고, 전형적으로 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 5개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자 또는 1 내지 2개의 탄소 원자, 및 1, 2 또는 3개의 할로 원자를 함유한다(즉 "C₁-C₅ 할로알킬", C₁-C₄ 할로알킬 또는 "C₁-C₂ 할로알킬").

[0056] 보다 구체적으로, 불화된 알킬 기는 전형적으로 1, 2 또는 3개의 플루오로 원자로 치환된 "플루오로알킬" 기(예를 들어 C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂ 플루오로알킬 기)로 구체적으로 지칭될 수 있다. 예를 들어, C₁-C₄ 플루오로알킬은 트라이플루오로메틸(-CF₃), 다이플루오로메틸(-CF₂H), 플루오로메틸(-CFH₂), 다이플루오로에틸(-CH₂CF₂H) 등을 포함한다. 이러한 기는 본원에 추가적으로 기재된 임의적 치환기로 추가적으로 치환될 수 있다. 유사하게, -OH, C₁-C₄ 알콕시 또는 NR^xR^y로 치환된 알킬 기는 각각의 경우 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 "하이드록시알킬", "알콕시알킬" 또는 "아미노알킬"로 지칭될 수 있다.

[0057] 본 발명의 일부 실시양태에서, 알킬 및 플루오로알킬 기는 하나 이상의 임의적 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0058] 본원에 사용된 "알킬렌"은 2개의 다른 기를 함께 연결할 수 있는 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 이가 하이드로 카빌 기를 지칭한다. 이러한 기는 예를 들어 C₁-C₆ 알킬렌, C₁-C₄ 알킬렌, C₁-C₂ 알킬렌 등으로서 지칭될 수 있다. 명시된 경우, 알킬렌은 또한 다른 기에 의해 치환될 수 있고, 1 이상의 불포화도(즉 알켄일렌 또는 알킨일렌 잔기) 또는 고리를 포함할 수 있다. 알킬렌의 빈 원자가는 쇠의 양쪽 단부에 존재할 필요는 없다. 분지된 알킬렌 기는 -CH(Me)-를 포함할 수 있고, -CH₂CH(Me)- 및 -C(Me)₂-가 또한 용어 알킬렌의 범주 내에 포함된다. 알킬렌 기가 임의적으로 치환되는 것으로 기재된 경우, 치환기는 본원에 기재된 것을 포함한다. 예를 들어, C₁-C₂ 알킬렌은 메틸렌 또는 에틸렌일 수 있다.

[0059] "알콕시"는 일가 -O-알킬 기를 지칭하되, 여기서 상기 알킬 부분은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 알콕시 기는 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 원자("C₁-C₈ 알콕시"), 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알콕시") 또는 1 내지 4개의 탄소 원자("C₁-C₄ 알콕시")를 함유한다. 예를 들어, C₁-C₄ 알콕시는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부틸옥시(즉 -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃) 등을 포함한다. 알콕시 기는 알킬 부분 상에 존재하는 수소 원자의 총 개수 이하의 하나 이상의 할로 원자, 특히 하나 이상의 플루오로 원자로 임의적으로 치환될 수 있다. 이러한 기는 명시된 수의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 "할로알콕시"(또는 불화된 경우, 보다 구체적으로 "플루오로알콕시") 기로 지칭될 수 있다. 전형적으로, 이러한 기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자, 때때로 1 내지 2개의 탄소 원자, 및 1, 2 또는 3개의 할로 원자를 함유한다(즉 "C₁-C₆ 할로알콕시", "C₁-C₄ 할로알콕시" 또는 "C₁-C₂ 할로알콕시"). 보다 구체적으로, 불화된 알킬 기는 전형적으로 1, 2 또는 3개의 플루오로 원자로 치환된 "플루오로알콕시" 기, 예를 들어 C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂ 플루오로알콕시 기로 지칭될 수 있다. 따라서, C₁-C₄ 플루오로알콕시는 비제한적으로 트라이플루오로메틸옥시(-OCF₃), 다이플루오로메틸옥시(-OCF₂H), 플루오로메틸옥시(-OCFH₂), 다이플루오로에틸옥시(-OCH₂CF₂H) 등을 포함한다.

[0060] "사이클로알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 포화 탄소환형 고리 시스템을 지칭하고, 이는 사이클로알킬 고리의 탄소 원자를 통해 기본 분자에 연결된 일환형, 스피로환형, 가교되거나 융합된 이환형 또

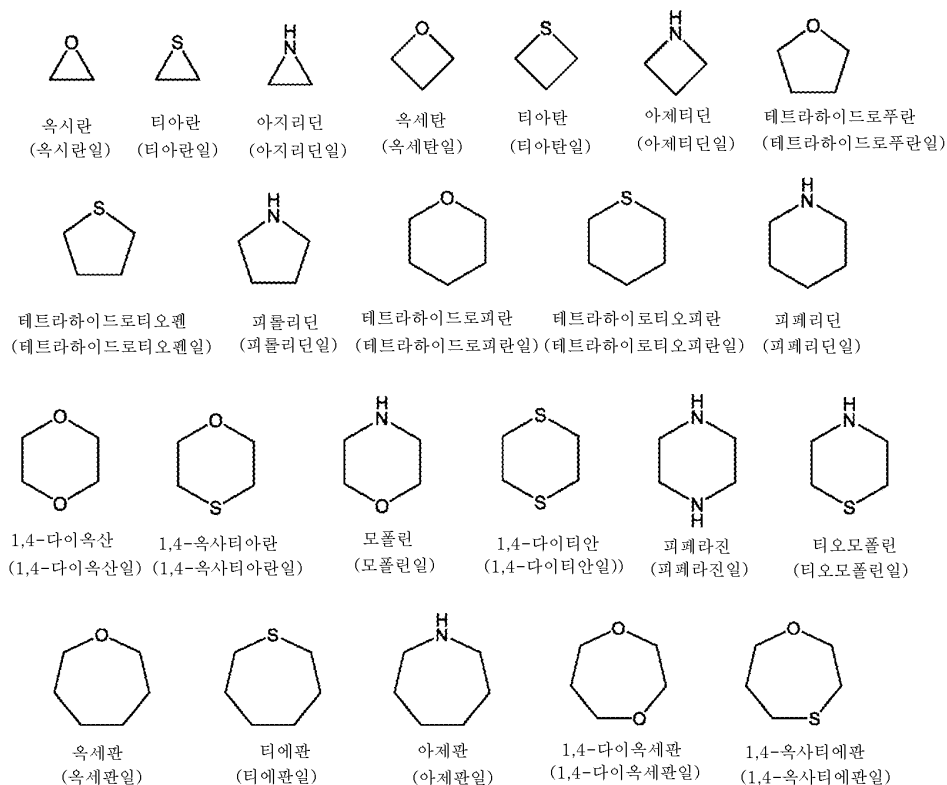
는 다환형 고리 시스템일 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 탄소 원자("C₃-C₈ 사이클로알킬"), 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소 원자("C₃-C₇ 사이클로알킬") 또는 3 내지 6개의 탄소 원자("C₃-C₆ 사이클로알킬")를 함유한다. 사이클로알킬 고리의 대표적 예는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헵탄 등을 포함한다. 사이클로알킬 기는 임의적으로 치환되거나 치환되지 않거나 본원에 기재된 기로 치환될 수 있다.

[0061] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환형"은 명시된 수의 고리 원자를 함유하고 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자(여기서 고리 S 원자는 하나 이상의 옥소 기로 임의적으로 치환될 수 있음(즉 S(O)_q, 여기서 q는 0, 1 또는 2임))를 함유하는 비-방향족 포화 고리 시스템을 지칭하는 데 상호교환적으로 사용될 수 있고, 여기서 헤테로환형 고리는 C 또는 N일 수 있는 고리 원자를 통해 기본 분자에 연결된다. 구체적으로 지시되는 경우, 이러한 헤테로환형 고리는 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로환형 고리는 하나 이상의 다른 헤테로환형 또는 탄소환형 고리에 대한 스피로환형 고리, 가교된 고리 또는 융합된 고리를 포함하되, 상기 스피로환형 고리, 가교된 고리 또는 융합된 고리는, 기본 분자에 대한 부착점이 고리 시스템의 헤테로환형 부분의 원자인 경우, 불포화 또는 방향성이 화학적으로 타당한 정도로 자체로 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족일 수 있다. 바람직하게는, 헤테로환형 고리는 고리원으로서 N, O 및 S(O)_q로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자, 바람직하게는 1 내지 2개의 고리 헤테로 원자를 함유하되, 상기 헤테로환형 고리는 2개의 연속된 산소 원자를 함유하지는 않는다.

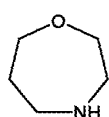
[0062] 헤테로사이클릴 기는 치환되지 않거나 본원에 기재된 적합한 치환기로 치환된다. 이러한 치환기는 기본 분자에 부착된 헤테로환형 고리 상에 또는 그에 부착된 스피로환형 고리, 가교된 고리 또는 융합된 고리 상에 존재할 수 있다. 또한, 고리 N 원자는 아민에 대해 적합한 기, 예를 들어 알킬, 아실, 카바모일, 설펜일 등으로 임의적으로 치환된다.

[0063] 헤테로환은 전형적으로 본원 정의에 따른 3 내지 8원 헤테로사이클릴 기, 보다 바람직하게는 4 내지 7원 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴 기를 포함한다.

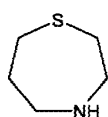
[0064] 포화 헤테로환의 예시적 예는 비제한적으로 하기를 포함한다:



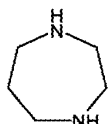
[0065]



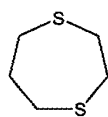
1,4-옥사아제판
(1,4-옥사아제판일)



1,4-티에아제판
(1,4-티에아제판일)



1,4-다이아제판
(1,4-다이아제판일)



1,4-다이티에판
(1,4-다이티에판일)

[0066]

[0067]

일부 실시양태에서, 헤테로환형 기는 탄소 및 비-탄소 헤테로 원자 둘 모두를 포함하는 3 내지 8개의 고리원, 흔히 4 내지 7개 또는 4 내지 6개의 고리원을 함유한다. 특정 실시양태에서, 4 내지 7원 헤테로환을 포함하는 치환기는 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 아제판일, 다이아제판일, 옥세탄일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 모폴린일 및 티오모폴린일 고리로부터 선택되고, 이들 각각은 치환이 화학적으로 타당한 정도로 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0068]

본 발명의 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 기는 본원에 기재된 하나 이상의 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0069]

옥소 기가 S에 부착되어 설펜일 기를 형성하는 경우 또는 특정 헤테로 방향족 고리, 예컨대 트리아아졸, 테트라졸, 옥사다리아졸, 티아다리아졸, 트리아진 등의 경우를 제외하고 2개 이하의 N, O 또는 S 원자가 일반적으로 순차적으로 연결됨이 이해된다.

[0070]

"아릴" 또는 "방향족"은 주지된 방향성 특징을 갖는 임의적으로 치환된 일환형 또는 융합된 이환형 또는 다환형 고리 시스템을 지칭하되, 여기서 하나 이상의 고리는 완전히 공액된 pi-전자 시스템을 함유한다. 전형적으로, 아릴 기는 고리원으로서 6 내지 20개의 탄소 원자("C₆-C₂₀ 아릴"), 바람직하게는 6 내지 14개의 탄소 원자("C₆-C₁₄ 아릴"), 보다 바람직하게는 6 내지 12개의 탄소 원자("C₆-C₁₂ 아릴")를 함유한다. 융합된 아릴 기는 또 다른 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되거나 포화되거나 부분적으로 불포화된 탄소환형 또는 헤테로환형 고리에 융합된 아릴 고리(예를 들어 페닐 고리)를 포함할 수 있되, 이러한 융합된 고리 시스템 상의 기본 분자에 대한 부착점은 고리 시스템의 방향족 부분의 원자이다. 아릴 기의 예는 비제한적으로 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라센일, 페난트렌일, 인단일, 인텐일 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 아릴 기는 본원에 추가로 기재된 바와 같이 치환되지 않거나 치환된다.

[0071]

유사하게, "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은, 방향족 고리에 고리원으로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는, "아릴" 하에 상기에 정의된 바와 같은 명시된 수의 고리 원자를 함유하는 방향성의 주지된 특징을 갖는 일환형 또는 융합된 이환형 또는 다환형 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로 원자의 포함은 5원 고리 및 6원 고리에서 방향성을 가능하게 한다. 전형적으로, 헤테로아릴 기는 5 내지 12개의 고리 원자(5 내지 12원 헤테로아릴), 보다 바람직하게는 5 내지 10개의 고리 원자(5 내지 10원 헤테로아릴)를 함유한다. 헤테로아릴 고리는 헤테로방향족 고리의 고리 원자를 통해 기본 분자에 부착되어 방향성을 유지한다. 따라서, 6원 헤테로아릴 고리는 고리 C 원자를 통해 기본 분자에 부착될 수 있는 반면에, 5원 헤테로아릴 고리는 고리 C 또는 N 원자를 통해 기본 분자에 부착될 수 있다. 또한, 헤테로아릴 기는 또 다른 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있거나 포화 또는 부분적 불포화 탄소환형 또는 헤테로환형 고리에 부착될 수 있되, 이러한 융합된 고리 시스템 상에 기본 분자에 대한 부착점은 고리 시스템의 헤테로방향족 부분의 원자이다. 치환되지 않은 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로 피라졸, 트리아아졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 티아다리아졸, 이미다졸, 피리딘, 피라진, 인다졸 및 벤즈이미다졸을 포함한다. 추가적 헤테로아릴 기는 피롤, 푸란, 티오펜, 옥사다리아졸, 테트라졸, 피리다진, 피리미딘, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸린, 트리아진, 나프티리딘 및 카바졸을 포함한다. 많은 실시양태에서, 5 또는 6원 헤테로아릴 기는 피라졸, 트리아아졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 티아다리아졸, 이미다졸, 피리딘 또는 피라진 고리이다. 헤테로아릴 기는 본원에 추가로 기재된 바와 같이 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

[0072]

임의적으로 치환되는 것으로 본원에 기재된 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 달리 지시되지 않는 한 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 치환기의 총 수는 치환이 화학적으로 타당한 정도로 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 잔기 상의 수소 원자의 총수와 동일할 수 있고, 아릴 및 헤테로아릴 고리의 경우 유지된다. 임의적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기는 전형적으로 본원에 기재된 1 내지 5개의 임의적 치환기, 때때로 1 내지 4개의 임의적 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 임의적 치환기, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 임의적 치환기를 함유한다.

[0073] 일환형 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다:



피롤
(피롤릴)



푸란
(푸란릴)



티오펜
(티오펜릴)



피라졸
(피라졸릴)



이미다졸
(이미다졸릴)



이소자졸
(이소자졸릴)



옥사졸
(옥사졸릴)



이소티아졸
(이소티아졸릴)



티아졸릴
(티아졸릴)



1,2,3-트리아졸
(1,2,3-트리아졸릴)



1,3,4-트리아졸
(1,3,4-트리아졸릴)



1-옥사-2,3-다이아졸
(1-옥사-2,3-다이아졸릴)



1-옥사-2,4-다이아졸
(1-옥사-2,4-다이아졸릴)



1-옥사-2,5-다이아졸
(1-옥사-2,5-다이아졸릴)



1-옥사-3,4-다이아졸
(1-옥사-3,4-다이아졸릴)



1-티아-2,3-다이아졸
(1-티아-2,3-다이아졸릴)



1-티아-2,4-다이아졸
(1-티아-2,4-다이아졸릴)



1-티아-2,5-다이아졸
(1-티아-2,5-다이아졸릴)



1-티아-3,4-다이아졸
(1-티아-3,4-다이아졸릴)



테트라졸
(테트라졸릴)



피리딘
(피리딘릴)



피리다진
(피리다진릴)



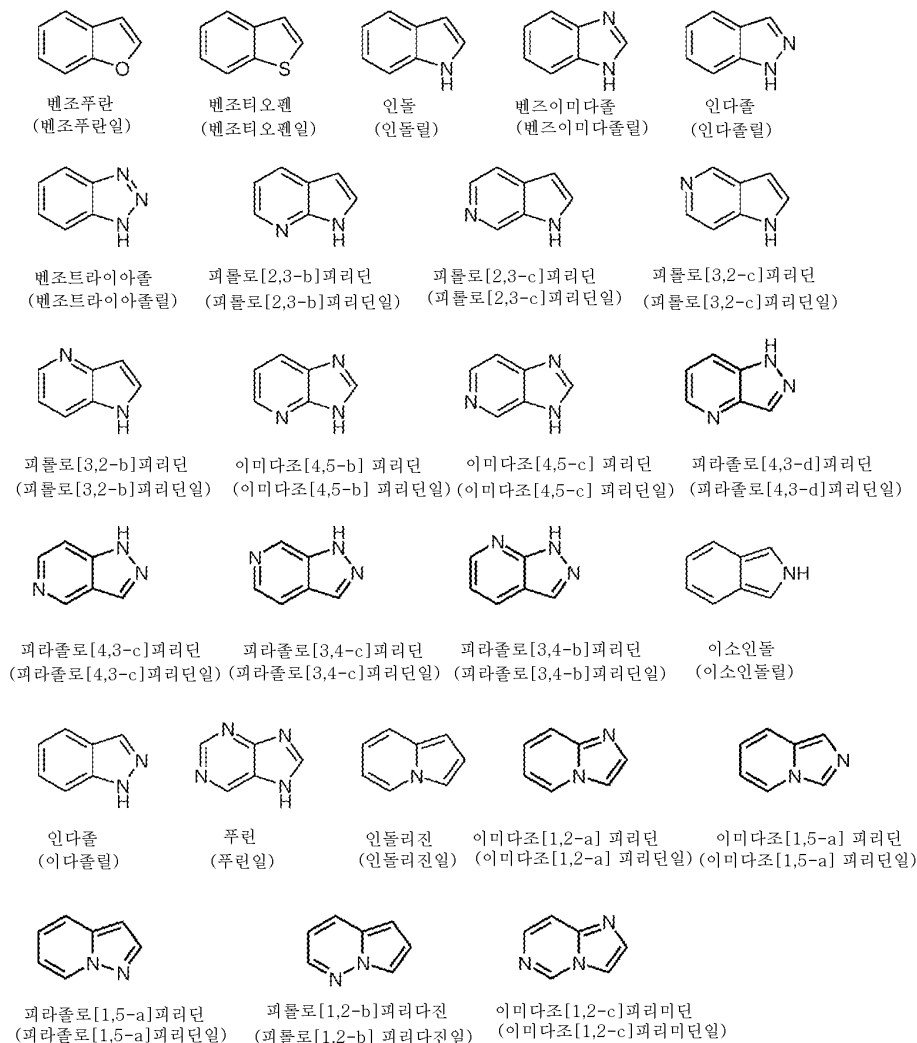
피리미딘
(피리미딘릴)



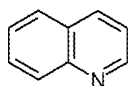
피라진
(피라진릴)

[0074]

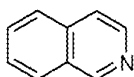
[0075] 융합된 헤테로아릴 기의 예시적 예는 비제한적으로 하기를 포함한다:



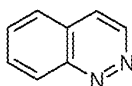
[0076]



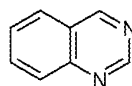
퀴놀린
(퀴놀린일)



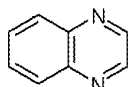
이소퀴놀린
(이소퀴놀린일)



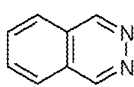
신놀린
(신놀린일)



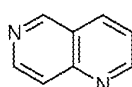
퀴나졸린
(아자퀴나졸린)



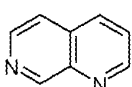
퀴녹살린
(퀴녹살린일)



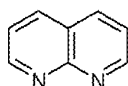
프탈아진
(프탈아진일)



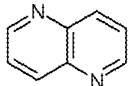
1,6-나프티리딘
(1,6-나프티리딘일)



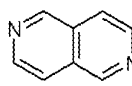
1,7-나프티리딘
(1,7-나프티리딘일)



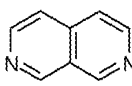
1,8-나프티리딘
(1,8-나프티리딘일)



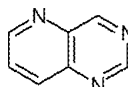
1,5-나프티리딘
(1,5-나프티리딘일)



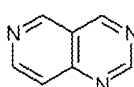
2,6-나프티리딘
(2,6-나프티리딘일)



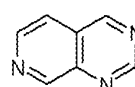
2,7-나프티리딘
(2,7-나프티리딘일)



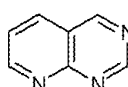
페리도[3,2-d]페리미딘
(페리도[3,2-d]페리미딘일)



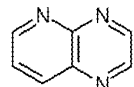
페리도[4,3-d]페리미딘
(페리도[4,3-d]페리미딘일)



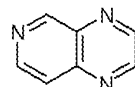
페리도[3,4-d]페리미딘
(페리도[3,4-d]페리미딘일)



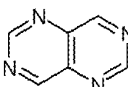
페리도[2,3-d]페리미딘
(페리도[2,3-d]페리미딘일)



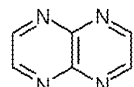
페리도[2,3-b]페라진
(페리도[2,3-b]페라진일)



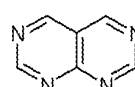
페리도[3,4-b]페라진
(페리도[3,4-b]페라진일)



페리미도[5,4-d]페리미딘
(페리미도[5,4-d]페리미딘일)



페라지노[2,3-b]페라진
(페라지노[2,3-b]페라진일)



페리미도[4,5-d]페리미딘
(페리미도[4,5-d]페리미딘일)

[0077]

[0078]

"하이드록시"는 OH 기를 지칭한다.

[0079]

"시아노"는 $-C\equiv N$ 기를 지칭한다.

[0080]

"치환되지 않은 아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다. 아미노가 치환되거나 임의적으로 치환되는 것으로 기재되는 경우, 상기 용어는 형태 $-NR^xR^y$ 의 기를 포함하되, 여기서 R^x 및 R^y 각각은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 정의된다. 예를 들어, "알킬아미노"는 R^x 및 R^y 중 하나가 알킬 잔기이고, 나머지 하나가 H인 기 $-NR^xR^y$ 를 지칭하거나, "다이알킬아미노"는 R^x 및 R^y 둘 모두가 알킬 잔기인 $-NR^xR^y$ 를 지칭하되, 여기서 알킬 잔기는 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어 $-NH-C_1-C_4$ 알킬 또는 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$). NR^xR^y 가 청구범위에 정의되는 바와 같이 일반적으로 아미노 치환기를 지칭하는 데 사용된다는 것이 이해될 수 있다(예를 들어 임의적 치환기 R^5 의 부분으로서 $NR^{10}R^{11}$ 또는 임의적 치환기 R^{13} 의 부분으로서 $NR^{14}R^{15}$).

[0081]

"할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도(F, Cl, Br, I)를 지칭한다. 바람직하게는, 할로는 플루오로 또는 클로로(F 또는 Cl)를 지칭한다.

[0082]

"임의적" 또는 "임의적으로"는 후속 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있으나 반드시 그럴 필요는 없는 것을 의미하고, 이러한 기술은 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다.

[0083]

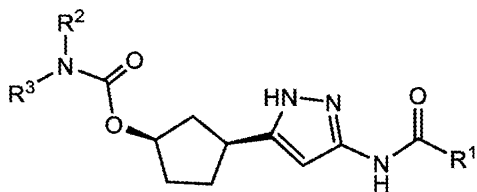
용어 "임의적으로 치환된" 및 "치환되거나 치환되지 않은"은 기재되는 특정 기가 비-수소 치환기를 갖지 않거나(즉 치환되지 않음) 상기 기가 하나 이상의 비-수소 치환기를 가질 수 있음(즉 치환됨)을 나타내는 데 상호교환적으로 사용된다. 달리 명시되지 않는 경우, 존재할 수 있는 치환기의 총 수는 기재되는 기의 치환되지 않은 형태에 존재하는 H 원자의 수와 동일하다. 임의적 치환기가 이중결합을 통해 부착되는 경우(예컨대 옥소(=O))

치환기), 상기 기는 2개의 이용가능한 원자를 점유하여, 포함되는 다른 치환기의 총 수는 2만큼 줄어든다. 임의적 치환기가 독립적으로 대안물 목록으로부터 선택되는 경우, 선택된 기는 동일하거나 상이하다. 본원에 걸쳐, 임의적 치환기의 수 및 성질은 화학적으로 타당한 정도로 제한될 수 있음이 이해될 수 있다.

[0084] 흔히, "하나 이상의" 치환기로 임의적으로 치환되는 것을 본원에 기재된 기는 1 내지 4개의 상기 치환기로 임의적으로 치환되고, 바람직하게는 1 내지 3개의 상기 치환기로 임의적으로 치환되고, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 상기 치환기로 임의적으로 치환된다. 본원에서 기가 임의적 치환기의 목록 중 "하나 이상의 것에 의해 임의적으로 치환된다"라는 언급은 "1 내지 4개의 상기 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다" "1 내지 3개의 상기 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다", "1 내지 2개의 상기 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다", "1, 2, 3 또는 4개의 상기 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다", "1, 2 또는 3개의 상기 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다" 또는 "1 또는 2개의 상기 임의적 치환기로 임의적으로 치환된다"로 대체될 수 있다.

[0085] 한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0086] [화학식 I]



[0087]

[0088] 상기 식에서,

[0089] R^1 은 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $-L^1$ -(C_6 - C_{12} 아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 C_6 - C_{12} 아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되고;

[0090] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, $-L^2$ -(C_3 - C_7 사이클로알킬) 또는 $-L^2$ -(4 내지 7원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 상기 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 플루오로알킬은 하나 이상의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^6 로 임의적으로 치환되거나,

[0091] R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져 고리원으로서 O, $N(R^7)$ 및 $S(O)_q$ 로부터 선택된 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환되고;

[0092] L^1 및 L^2 각각은 독립적으로 결합, 또는 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1 - C_2 알킬렌이고;

[0093] R^4 각각은 독립적으로 F, Cl, OH, CN, $NR^{10,11}$, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬, $C(O)NR^{10,11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ 또는 $SO_2NR^{10,11}$ 이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 로 임의적으로 치환되고;

[0094] R^5 각각은 독립적으로 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 $NR^{10,11}$ 이고;

[0095] R^6 각각은 독립적으로 F, OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시 또는 $NR^{10,11}$ 이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 로 임의적으로 치환되고;

[0096] R^7 은 H, C_1 - C_4 알킬 또는 $C(O)$ - C_1 - C_4 알킬이고;

- [0097] R^8 각각은 독립적으로 F, OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 CN이고;
- [0098] R^9 각각은 독립적으로 F, OH 또는 C_1-C_2 알킬이고;
- [0099] R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0100] R^{12} 각각은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;
- [0101] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;
- [0102] R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0103] q는 0, 1 또는 2이다.
- [0104] 화학식 I의 화합물은 사이클로펜틸 고리의 1번 및 3번 위치 치환기 사이에 syn-관계를 특징으로 한다. 화학식 I의 화합물은 1번 및 3번 위치에서 syn 상대 배열을 갖는 단일 거울상 이성질체(즉 (1R,3S) 또는 (1S,3R))로서, 또는 syn 거울상 이성질체 형태의 혼합물, 예를 들어 (1R,3S) 및 (1S,3R)의 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0105] 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 $-L^1-(5 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 또는 $-L^1-(C_6-C_{12} \text{ 아릴})$ 이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴 또는 C_6-C_{12} 아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다.
- [0106] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-L^1-(5 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 피라졸릴, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딘일, 피라진일, 인다졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이되, 여기서 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 피라졸릴 또는 트리아졸릴이다. 구체적 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 피라졸릴이다. 다른 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 트리아졸릴이다. 다른 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸릴, 이미다졸릴, 피리딘일, 피라진일, 인다졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이되, 여기서 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 이속사졸릴 또는 옥사졸릴이다. 구체적 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 이속사졸릴이다. 다른 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 티아졸릴, 티아다리아졸릴 또는 이미다졸릴이되, 여기서 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일, 인다졸릴 또는 벤즈이미다졸릴이되, 여기서 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 R^4 로 임의적으로 치환된다.
- [0107] 다른 실시양태에서, R^1 은 $-L^1-(C_6-C_{12} \text{ 아릴})$ 이되, 여기서 상기 C_6-C_{12} 아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 C_6-C_{12} 아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 페닐이다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 C_6-C_{12} 아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 R^4 로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 C_6-C_{12} 아릴은 1 또는 2개의 R^4 로 임의적으로 치환된다.

[0108] 화학식 I의 화합물에서, L^1 은 결합 또는 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 L^1 은 결합 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^1 은 결합 또는 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^1 은 결합, 메틸렌 또는 에틸렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^1 은 결합 또는 메틸렌이다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, L^1 은 결합이다. 전술된 각각의 다른 실시양태에서, L^1 은 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 L^1 은 1, 2, 3 또는 4개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 L^1 은 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^1 은 메틸렌 또는 에틸렌(즉 $-CH_2$ 또는 $-CH_2CH_2-$)이다. 특정 실시양태에서, L^1 은 메틸렌이다.

[0109] 화학식 I의 화합물에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, $-L^2-(C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는 $-L^2-(4$ 내지 7원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬은 하나 이상의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^6 로 임의적으로 치환되거나; R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져 고리원으로서 O, $N(R^7)$ 및 $S(O)_q$ 로부터 선택된 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환된다.

[0110] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, $-L^2-(C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는 $-L^2-(4$ 내지 7원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬은 하나 이상의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 각각의 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^6 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 R^6 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬은 1 또는 2개의 R^5 로 임의적으로 치환되고, 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴 각각은 1 또는 2개의 R^6 로 임의적으로 치환된다.

[0111] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이되, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^5 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 R^5 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬 각각은 1 또는 2개의 R^5 로 임의적으로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 H이고, R^3 은 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 H이고, R^3 은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $C(CH_3)_3$ 이다.

[0112] 다른 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, $-L^2-(C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는 $-L^2-(4$ 내지 7원 헤테로사이클릴)이되, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴 각각은 하나 이상의 R^6 로 임의적으로 치

환된다. 일부 상기 실시양태에서, R^2 는 H이고, R^3 은 $-L^2-(C_3-C_7 \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-L^2-(4 \text{ 내지 } 7\text{원 헤테로사이클릴})$ 이되, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴 각각은 하나 이상의 R^6 으로 임의적으로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 H이고, R^3 은 $-L^2-(C_3-C_7 \text{ 사이클로알킬})$ 이되, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 하나 이상의 R^6 으로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 R^6 으로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4 내지 7원 헤테로사이클릴 각각은 1 또는 2개의 R^6 으로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, R^6 각각은 CH_3 이다.

[0113] 화학식 I의 화합물에서, L^2 는 결합 또는 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 L^2 는 결합 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^2 는 결합 또는 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^2 는 결합, 메틸렌 또는 에틸렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^2 는 결합 또는 메틸렌이다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, L^2 는 결합이다. 전술된 각각의 다른 실시양태에서, L^2 는 하나 이상의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서 L^2 는 1, 2, 3 또는 4개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서 L^2 는 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 상기 실시양태에서, L^2 는 메틸렌 또는 에틸렌(즉 $-CH_2$ 또는 $-CH_2CH_2-$)이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 메틸렌이다.

[0114] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져 고리원으로서 0, $N(R^7)$ 및 $S(O)_q$ 로부터 선택된 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환되고, q는 0, 1 또는 2이다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 R^8 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 1 또는 2개의 R^8 로 임의적으로 치환된다.

[0115] 일부 상기 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져, 리원으로서 0, $N(R^7)$ 및 $S(O)_q$ 로부터 선택된 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 함유하는, 임의적으로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환된 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모폴린일 또는 티오모폴린일이다. 일부 상기 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져, 각각 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환된 아제티딘일 또는 피롤리딘일을 형성한다. 구체적 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 취해져, 하나 이상의 R^8 로 임의적으로 치환된 아제티딘일을 형성한다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 1, 2, 3 또는 4개의 R^8 로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 1 또는 2개의 R^8 로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, R^8 각각은 CH_3 이다.

[0116] 화학식 I의 화합물에서, R^4 각각은 독립적으로 F, Cl, OH, CN, $NR^{10,11}$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, C_3-C_8 사이클로알킬, $C(O)NR^{10,11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ 또는 $SO_2NR^{10,11}$ 이되, 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 각각은 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이되, C_1-C_4 알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로

치환된다. 일부 상기 실시양태에서, R^{13} 각각은 OCH_3 이다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬 각각은 1 또는 2개의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 구체적인 실시양태에서, R^4 (또는 R^{13} 으로 치환된 R^4)는 독립적으로 CH_3 , OCH_3 또는 CH_2OCH_3 이다.

[0117] 화학식 I의 화합물에서, R^5 각각은 독립적으로 OH , C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$ 이다. 일부 상기 실시양태에서, R^5 각각은 독립적으로 OH , OCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ 또는 $N(CH_3)_2$ 이다.

[0118] 화학식 I의 화합물에서, R^6 각각은 독립적으로 F , OH , C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$ 이되, 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 플루오로알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^6 각각은 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이되, C_1-C_4 알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, C_1-C_4 알킬 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, C_1-C_4 알킬 각각은 1 또는 2개의 R^{13} 으로 임의적으로 치환된다. 일부 상기 실시양태에서, R^{13} 은 CH_3 또는 OCH_3 이다. 특정 실시양태에서, R^6 각각은 독립적으로 CH_3 , OCH_3 또는 CH_2OCH_3 이다. 특정 실시양태에서, R^6 각각은 독립적으로 CH_3 이다.

[0119] 화학식 I의 화합물에서, R^7 은 H , C_1-C_4 알킬 또는 $C(O)-C_1-C_4$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 H , CH_3 또는 $C(O)CH_3$ 이다.

[0120] 화학식 I의 화합물에서, R^8 각각은 독립적으로 F , OH , C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 CN 이다. 특정 실시양태에서, R^8 각각은 독립적으로 F , OH , CH_3 , OCH_3 또는 CN 이다. 구체적인 실시양태에서, R^8 각각은 CH_3 이다.

[0121] 화학식 I의 화합물에서, R^9 각각은 독립적으로 F , OH 또는 C_1-C_2 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^9 는 F , OH 또는 CH_3 이다. 특정 실시양태에서, R^9 는 F , OH 또는 CH_3 이다. 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 결합 또는 치환되지 않은 C_1-C_2 알킬렌이고, R^9 는 부재한다.

[0122] 화학식 I의 화합물에서, R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H 또는 CH_3 이다.

[0123] 화학식 I의 화합물에서, R^{12} 각각은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{12} 각각은 CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ 또는 사이클로프로필이다.

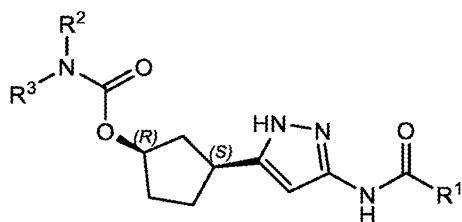
[0124] 화학식 I의 화합물에서, R^{13} 각각은 독립적으로 OH , C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 각각은 독립적으로 OH , OCH_3 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이되, 여기서 R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 H 또는 CH_3 이다. 구체적인 실시양태에서, R^{13} 각각은 독립적으로 OH , OCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ 또는 $N(CH_3)_2$ 이다.

[0125] 화학식 I의 화합물에서, R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 H 또는 CH_3 이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II에 나타난 바와 같은 절대 입체화학 또는 이의 약학적

으로 허용되는 염을 갖는다:

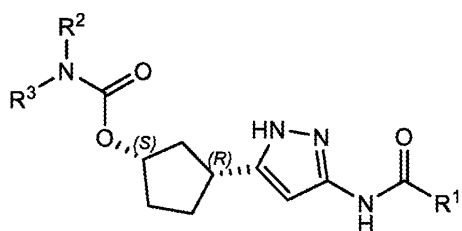
[화학식 II]



상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III에 나타낸 바와 같은 절대 입체화학 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[화학식 III]



상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

화학식 II 및 III의 화합물은 사이클로펜틸 고리의 1번 및 3번 위치의 치환기 사이에 syn-관계를 유지하나, 실질적으로 거울상 이성질체 순수한 형태의 거울상 이성질체로서 존재한다.

또한, 화학식 I과 관련하여 본원에 기재된 양태 및 실시양태 각각은 화학식 II 또는 III의 화합물에 적용가능하다.

일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하되, 여기서

R^1 은 1 또는 2개의 R^4 로 임의적으로 치환된 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이고;

R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬 또는 $-L^2$ -(C_3 - C_7 사이클로알킬)이되, 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬은 하나의 R^6 으로 임의적으로 치환되고;

L^1 및 L^2 각각은 독립적으로 결합 또는 메틸렌이고;

R^4 각각은 독립적으로 F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ 또는 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 이되, C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되고;

R^6 각각은 독립적으로 F, OH, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 플루오로알콕시 또는 $NR^{10}R^{11}$ 이되, C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 플루오로알킬 각각은 하나의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되고;

R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 각각은 C_1 - C_4 알킬 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

- [0144] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이다.
- [0145] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하되, 여기서
- [0146] R^1 은 1 또는 2개의 R^4 로 임의적으로 치환된 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이고;
- [0147] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 하나의 C_1 - C_4 알킬로 임의적으로 치환된 C_3 - C_7 사이클로알킬이고;
- [0148] L^1 은 독립적으로 결합 또는 메틸렌이고;
- [0149] R^4 각각은 독립적으로 임의적으로 OH 또는 C_1 - C_4 알콕시로 임의적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이다.
- [0150] 추가적 실시양태에서, 본 발명은 하기 특징 중 2개 이상을 갖는 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0151] R^1 은 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되고;
- [0152] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0153] L^1 은 결합 또는 C_1 - C_2 알킬렌이고;
- [0154] R^4 각각은 독립적으로 C_1 - C_4 알킬이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되고;
- [0155] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1 - C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;
- [0156] R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이다.
- [0157] 일부 상기 실시양태에서, 본 발명은 하기 특징 중 둘 이상을 갖는 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0158] R^1 은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 피라졸릴이고;
- [0159] R^2 는 H이고;
- [0160] R^3 은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0161] L^1 은 결합이고;
- [0162] R^4 각각은 독립적으로 C_1 - C_4 알킬이되, 상기 C_1 - C_4 알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되고;
- [0163] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, OCH_3 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;
- [0164] R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 H 또는 CH_3 이다.
- [0165] 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 특징 중 둘 이상을 갖는 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0166] R^1 은 $-L^1$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환되고;

- [0167] R^2 및 R^3 은 독립적으로 H 또는 $-L^2-(C_3-C_7 \text{ 사이클로알킬})$ 이되, 상기 C_3-C_7 사이클로알킬은 하나 이상의 R^6 으로 임의적으로 치환되고;
- [0168] L^1 은 결합 또는 C_1-C_2 알킬렌이고;
- [0169] L^2 는 결합 또는 C_1-C_2 알킬렌이고;
- [0170] R^4 각각은 독립적으로 C_1-C_4 알킬이되, 상기 C_1-C_4 알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되고;
- [0171] R^6 각각은 독립적으로 F, OH 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0172] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;
- [0173] R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이다.
- [0174] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 특징 중 둘 이상을 갖는 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0175] R^1 은 하나 이상의 R^4 로 임의적으로 치환된 $-L^1-(5 \text{ 내지 } 10\text{-원 헤테로아릴})$ 이되, 상기 5 내지 10원 헤테로아릴은 이속사졸릴이고;
- [0176] L^1 은 C_1-C_2 알킬렌이고;
- [0177] R^2 는 H이고;
- [0178] R^3 은 하나 이상의 R^6 으로 임의적으로 치환된 $-L^2-(C_3-C_7 \text{ 사이클로알킬})$ 이고;
- [0179] L^2 는 결합이고;
- [0180] R^4 각각은 독립적으로 C_1-C_4 알킬이되, 상기 C_1-C_4 알킬 각각은 하나 이상의 R^{13} 으로 임의적으로 치환되고;
- [0181] R^6 각각은 독립적으로 F, OH 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0182] R^{13} 각각은 독립적으로 OH, C_1-C_4 알콕시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 이고;
- [0183] R^{14} 및 R^{15} 각각은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이다.
- [0184] 또 다른 양태에서, 본 발명은 실시예 1 내지 649에서 예시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0185] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화합물 또는 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:
- [0186] (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트;
- [0187] (1R,3S)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트;
- [0188] (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트;
- [0189] (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트;
- [0190] (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트;

- [0191] (1R,3S)-3-(3-([5-(메톡시피라진-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트;
- [0192] (1R,3S)-3-(3-([5-(메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트;
- [0193] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트;
- [0194] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트(이성질체 A);
- [0195] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트(이성질체 B);
- [0196] (1R,3S)-3-(3-([5-(메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 tert-부틸카바메이트;
- [0197] (1R,3S)-3-(3-([3-(메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트;
- [0198] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트;
- [0199] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트;
- [0200] (1R,3S)-3-(3-([3-(메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트;
- [0201] (1R,3S)-3-(3-([1,2-옥사졸-5-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트;
- [0202] (1R,3S)-3-(3-([1,2-옥사졸-3-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 tert-부틸카바메이트; 및
- [0203] (1R,3S)-3-(3-([5-(메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로부틸)카바메이트.
- [0204] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:
- [0205] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트; 및
- [0206] (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트.
- [0207] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0208] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유리 염기의 형태의 (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트를 제공한다.
- [0209] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 염의 형태의 (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트를 제공한다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트 일수화물(형태 1)을 제공한다. 일부 상기 실시양태에서, 일수화물(형태 1)은 하기를 포함하는 분말 X-선 회절(PXRD) 패턴(2 θ)을 특징으로 한다:
- [0211] (a) 표 1의 피크($^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$)로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 이상의 피크; (b) 10.4, 11.7, 12.9, 18.2 및 $24.2^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 피크; (c) 10.4, 11.7, 12.9, 18.2 및 $24.2^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 2개의 피크; (d) 10.4, 11.7, 12.9, 18.2 및 $24.2^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 3개의 피

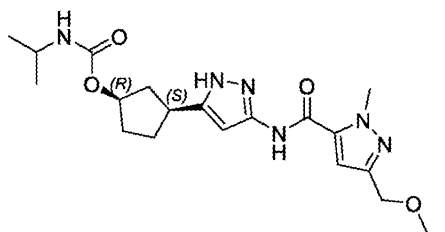
크; (e) 10.4, 11.7, 12.9, 18.2 및 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 4개의 피크; (f) 10.4, 11.7, 12.9, 18.2 및 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ의 피크; (g) 10.4 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ의 피크, 및 11.7, 12.9, 18.2 및 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; (h) 11.7 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ의 피크, 및 10.4, 12.9, 18.2 및 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; (i) 12.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ의 피크, 및 10.4, 11.7, 18.2 및 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; (j) 18.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ의 피크, 및 10.4, 11.7, 12.9 및 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; (k) 24.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ의 피크, 및 10.4, 11.7, 12.9 및 18.2 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; 또는 (l) 도 2에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 2θ값의 피크.

[0212] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기의 형태의 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트를 제공한다.

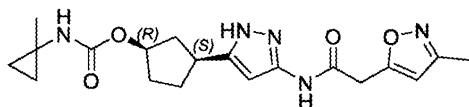
[0214] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 염의 형태의 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트를 제공한다.

[0215] 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0216]

[0217] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0218]

[0219] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CDK2의 선택적 억제제이고, 즉 이는 다른 효소 표적에 비해 CDK2에 대해 낮은 억제 상수(예를 들어 K_i 또는 IC_{50})를 갖는다. 신생 데이터는 GSK3β 억제제가 위장 독성과 관련된 수 있음을 시사하고, 이는 일부 CDK 억제제에서 관찰되었다. GSK3β 대비 CDK2의 선택적 억제제인 화합물은 더 높은 투여량의 가능성, 연속 투여 섭생법의 사용, 및/또는 전체 치료의 연장된 시간 개선된 안전성 프로파일, 개선된 투여 일정(예를 들어 투여량 감소 또는 투여 휴약기에 대한 필요성을 감소시킴으로써), 및/또는 증진된 전체 효능을 제공할 수 있다. 유사하게, CDK2의 선택적 억제제는 CDK6의 억제와 관련된 것으로 보고된 특정 혈액학적 독성의 감소된 위험을 가질 수 있다.

[0220] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CDK1 대비 CDK2에 대해 선택적이다. 일부 상기 실시양태에서, 화합물은 CDK1 대비 CDK2에 대해 적어도 10배 선택성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물은 CDK1 대비 CDK2에 대해 적어도 20배 선택성을 나타낸다. 구체적 실시양태에서, 화합물은 CDK1 대비 CDK2에 대해 적어도 30배 선택성을 나타낸다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6 대비 CDK2에 대해 선택적이다. 일부 상기 실시양태에서, 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6 대비 CDK2에 대해 적어도 10배 선택성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6 대비 CDK2에 대해 적어도 20배 선택성을 나타낸다. 구체적 실시양태에서, 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6 대비 CDK2에 대해 적어도 30배 선택성을 나타낸다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 GSK3β 대비 CDK2에 대해 선택적이다. 일부 상기 실시양태에서, 화합물은 GSK3β 대비 CDK2에 대해 적어도 10배 선택성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물은 GSK3β 대비

CDK2에 대해 적어도 20배 선택성을 나타낸다. 구체적 실시양태에서, 화합물은 GSK3 β 대비 CDK2에 대해 적어도 30배 선택성을 나타낸다.

- [0223] "약학 조성물"은 활성 성분으로서 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구 약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 2개 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 추가적 항암 치료제를 추가로 포함한다.
- [0224] 한 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 2개 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 추가적 항암 치료제를 추가로 포함한다. 일부 상기 실시양태에서, 조합은 부가 항암 효과, 부가 효과보다 큰 항암 효과 또는 상승작용 항암 효과를 제공한다.
- [0226] 용어 "부가"는, 2개의 화합물, 성분 또는 표적화된 제제의 조합의 결과가 개별적으로 화합물, 성분 또는 표적화된 제제 각각의 합보다 크지 않음을 의미하도록 사용된다.
- [0227] 용어 "상승작용" 또는 "상승작용성"은 2개의 화합물, 성분 또는 표적화된 제제의 조합의 결과가 개별적으로 화합물, 성분 또는 표적화된 제제 각각의 합보다 큼을 의미하도록 사용된다. 치료 중인 질병, 질환 또는 장애에서 이러한 개선은 "상승작용성" 효과이다. "상승작용성 양"은 "상승작용성"이 본원에 정의된 바와 같은, 상승작용성 효과를 야기하는 2개의 화합물, 성분 또는 표적화된 제제의 조합의 양이다.
- [0228] 1 또는 2개의 성분 사이의 상승작용성 상호작용을 결정하기 위해, 효과에 대한 성분 각각의 효과의 최적 범위 및 절대 투여량 범위는 명확하게 치료를 필요로 하는 환자에서 다양한 투여량 범위 및/또는 투여량 비의 성분의 투여에 의해 측정될 수 있다. 그러나, 시험관내 모델 또는 생체내 모델에서 상승작용의 관찰은 인간 및 기타 종에서의 효과를 예측할 수 있고, 시험관내 모델 생체내 모델은 본원에 기재된 바와 같이 상승작용성 효과를 측정하도록 존재한다. 또한, 이러한 연구의 결과는 예컨대 약동학적 및/또는 약역학적 방법의 적용에 의해 효과 투여량 및 혈장 농도 비 범위, 및 인간 및 기타 종에서 필요한 절대 투여량 및 혈장 농도를 예측하는 데 사용될 수 있다.
- [0229] 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 본 발명의 화합물의 모든 언급은 이의 염, 용매화물, 수화물 및 복합체, 및 이의 염의 용매화물, 수화물 및 복합체, 예컨대 이의 다형체, 입체 이성질체 및 동위원소 표지된 버전의 언급을 포함한다.
- [0230] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 본원에 제공된 화학식 중 하나의 화합물의 산 부가 염 또는 염기 부가 염의 형태로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 개시된 화학식의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다.
- [0231] 예를 들어, 자연에서 염기성인 본 발명의 화합물은 다양한 무기 산 및 유기 산을 사용하여 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염이 동물에 대한 투여에 약학적으로 허용되어야 하지만, 실제로는 본 발명의 화합물을 반응 혼합물로부터 약학적으로 허용되지 않은 염으로서 초기에 단리한 후에, 이를 알칼리 시약에 의한 처리에 의해 유리 염기 화합물로 간단히 다시 전환시킨 후에 유리 염기를 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 것이 흔히 바람직하다. 본 발명의 염기 화합물의 산 부가 염은 수성 용매 매질 또는 적합한 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올에서 염기 화합물을 실질적으로 동등한 양의 선택된 무기산 또는 유기 산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 용매의 증발 후에, 목적하는 고체 염이 수득된다. 또한, 목적하는 산 염은 적절한 무기 산 또는 유기 산을 용액에 첨가함으로써 유리 용매 중의 유리 염기의 용액으로부터 침전될 수 있다.
- [0232] 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가 염을 제조하는 데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가 염, 즉 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)](즉 파모에이트) 염을 형성하는 것이다.

- [0233] 염의 예는 비제한적으로 아세테이트, 아크릴레이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트(예컨대 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트 및 메톡시벤조에이트), 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이설파이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부틴-1,4-다이오에이트, 칼슘 에테데이트, 칼실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클라불라네이트, 시트레이트, 데카노에이트, 다이하이드로클로라이드, 이수소 포스페이트, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에틸석시네이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헵타노에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, γ -하이드록시부티레이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 이소티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메타포스페이트, 메탄-설포네이트, 메틸설페이트, 일수소 포스페이트, 무케이트, 납실레이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 페닐프로피오네이트, 프탈레이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로판설포네이트, 프로피오네이트, 프로피올레이트, 피로포스페이트, 피로설페이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 수베리이트, 석시네이트, 설페이트, 설포네이트, 설파이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오도드 및 발레레이트 염을 포함한다.
- [0234] 적합한 염의 예시적 예는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 일차, 이차 또는 삼차 아민, 및 환형 아민, 예컨대 피페리딘, 모폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함한다.
- [0235] 염기성 잔기, 예컨대 아미노 기를 포함하는 본 발명의 화합물은 전술된 산에 더하여 다양한 아미노산을 사용하여 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다.
- [0236] 대안적으로, 자연에서 산성인 유용한 화합물은 다양한 약리학적으로 허용되는 양이온을 사용하여 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다. 이들 염은 모두 통상적 기술에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 약학적으로 허용되는 염기 염을 제조하는 데 시약으로서 사용되는 화학적 염기는 비독성 염기 염을 형성하는 것이다. 이들 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 무기 염기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(일차, 이차 또는 삼차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등에 의한 유리 산의 처리에 의해 제조될 수 있다. 또한, 염은 해당하는 산성 화합물을 목적하는 약리학적으로 허용되는 양이온을 함유하는 수용액으로 처리한 후에, 생성된 용액을 바람직하게는 감압 하에 건조 상태로 증발시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 이는 또한 산성 화합물의 저급 알칸올 용액 및 목적하는 알칼리 금속 알콕사이드를 함께 혼합한 후에, 이전과 동일한 방식으로 생성된 용액을 건조 상태로 증발시킴으로써 제조될 수 있다. 각각의 경우, 바람직하게는 반응의 완료 및 목적하는 최종 생성물의 최대 수율을 보장하기 위해 시약의 화학양론적 양이 사용된다.
- [0237] 자연에서 산성인 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염기 염을 제조하는 데 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물을 사용하여 비독성 염기 염을 형성하는 것이다. 이러한 비독성 염기 염은 비제한적으로 약리학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예를 들어 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어 칼슘 및 마그네슘)으로부터 유도된 것, 암모늄 또는 수용성 아민 부가 염, 예컨대 N-메틸글루카민-(메글루민) 및 저급 알칸올암모늄, 및 약학적으로 허용되는 유기 아민의 기타 염기를 포함한다.
- [0238] 또한, 산 및 염기의 헤미 염(예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염)이 형성될 수 있다.
- [0239] 적합한 염의 리뷰를 위해, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법, 및 염 및 유리 염기 형태의 상호 전환 방법은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0240] 본 발명의 염은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 적절하게 화합물 및 목적하는 산 또는 염기의 용액을 함께 혼합함으로써 용이하게 제조될 수 있다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고 여과에 의해 수집될 수 있거나, 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 염에서 이온화도는 완전하게 이온화된 것에서부터 이온화되지 않은 것까지 다양할 수 있다.
- [0241] 염기성 작용기를 갖는 유리 염기 형태의 본 발명의 화합물이 화학양론적 과량의 적절한 산에 의해 처리함으로써 산 부가 염으로 전환될 수 있음이 당업자에게 이해될 수 있다. 본 발명의 화합물의 산 부가 염은 화학양론적 과량의 적합한 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트 또는 나트륨 하이드록사이드에 의해 전형적으로 수성 용매의 존재

하에 및 약 0℃ 내지 100℃의 온도에서 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 재전환될 수 있다. 유리 염기 형태는 통상적 방법, 예컨대 유기 용매에 의한 추출에 의해 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 산 부가 염은 염의 차등적 용해도, 휘발성 또는 산의 산도를 이용함으로써 또는 적절하게 부하된 이온 교환 수지에 의해 처리함으로써 교환될 수 있다. 예를 들어, 교환은 본 발명의 화합물의 염과 출발 염의 산 성분보다 낮은 pK의 약간의 화학양론적 과량의 산의 반응에 의해 수행될 수 있다. 이러한 전환은 전형적으로 약 0℃와 상기 절차에 대한 매질로서 사용되는 용매의 비점 사이의 온도에서 수행된다. 유사한 교환은 전형적으로 유리 염기 형태의 중개를 통해 염기 부가 염을 사용하여 가능하다.

[0242] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 용매 또는 물이 단단히 결합한 경우, 복합체는 습도와 독립적으로 명확한 화학양론을 가질 수 있다. 그러나, 용매 또는 물이 약하게 결합된 경우, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 좌우될 것이다. 이러한 경우, 비화학양론이 표준일 수 있다. 용어 '용매화물'은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기재하는 데 본원에서 사용된다. 용매가 물인 경우 용어 '수화물'이 사용된다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소로 치환된(예를 들어 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO) 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0243] 또한, 복합체, 예컨대 포접 화합물, 약물-호스트 포접 복합체가 본 발명의 범위 내에 포함되되, 여기서 전술된 용매화물과 대조적으로 약물 및 호스트는 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재한다. 또한, 화학양론적 또는 비화학양론적 양일 수 있는 2개 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 약물의 복합체가 포함된다. 생성된 복합체는 이온화되지 않거나 이온화되거나 부분적으로 이온화될 수 있다. 이러한 복합체의 리뷰를 위해, 문헌[J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975)]을 참조하고, 이의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0244] 또한, 본 발명은 본원에 제공된 화학식의 화합물의 전구 약물에 관한 것이다. 따라서, 자체로 적은 약리학적 활성을 갖거나 갖지 않는 본 발명의 화합물의 특정 유도체는 환자에게 투여될 때 예를 들어 가수분해 절단에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 '전구 약물'로 지칭된다. 전구 약물의 사용에 대한 추가적 정보는 문헌['Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella)] 및 ['Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있고, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0245] 본 발명에 따른 전구 약물은, 예를 들어 그 개시내용이 전문으로 본원에 참고로 포함된 문헌["Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재된 바와 같이, 예를 들어 본 발명의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 '전구 잔기(pro-moiety)'로 당업자에게 공지된 특정 잔기에 의해 대체함으로써 제조될 수 있다.

[0246] 본 발명에 따른 전구 약물의 몇몇 비제한적인 예는 하기를 포함한다:

[0247] (i) 화합물이 예를 들어 수소가 (C₁-C₈)알킬로 대체된 카복시산 작용기(-COOH) 또는 이의 에스터를 함유하는 경우;

[0248] (ii) 화합물이 예를 들어 수소가 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸 또는 포스페이트 에터 기로 대체된 알코올 작용기(-OH) 또는 이의 에터를 함유하는 경우; 및

[0249] (iii) 화합물이 예를 들어 하나 또는 둘 모두의 수소가 적합한 대사 불안정 기, 예컨대 아미드, 카바메이트, 우레아, 포스포네이트, 설포네이트 등으로 대체된 일차 또는 이차 아미노 작용기(-NH₂ 또는 -NHR(여기서 R은 H가 아님)) 또는 이의 아미드를 함유하는 경우.

[0250] 상기 예 및 기타 전구 약물 유형의 예에 따른 대체 기의 추가적 예는 전술된 참고문헌에서 찾아볼 수 있다. 마지막으로, 특정 본 발명의 화합물은 자체로 본 발명의 화합물의 전구 약물로서 작용할 수 있다.

[0251] 또한, 본 발명의 범위 내에 본원에 기재된 화학식의 화합물의 대사물, 즉 약물의 투여시 생체내 형성되는 화합물이 포함된다.

[0252] 화학식 I, II 및 III의 사이클로펜틸 고리의 1번 위치 및 3번 위치의 치환기 사이의 syn-관계에 더하여, 본원에 제공된 화학식의 화합물은 R¹, R² 및 R³ 또는 이들 기에 부착된 임의적 치환기로서 정의되는 치환기의 부분으로서 추가적 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 이러한 추가적 비대칭 중심에서, 실선은 그 탄소 원자에서 모든 가능한 입체 이성질체가 포함됨을 나타내는 데 사용되는 반면에, 뿔지 실선 또는 뿔지 점선은 나타낸 이성질체만이 이러한 입체 중심에 포함됨을 나타낸다. 본원의 화학식의 화합물은 하나 초과

유형의 이성질체를 나타내는 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체, 회전 이성질체, 아트로프 이성질체, 형태 이성질체 및 호변 이성질체를 포함할 수 있다.

[0253] 또한, 상대 이온이 광학적으로 활성인(예를 들어 d-락테이트 또는 l-리신) 또는 라세미인(예를 들어 dl-타르트레이트 또는 l-아르기닌) 산 부가 염 또는 염기 부가 염이 포함된다.

[0254] 임의의 라세미체가 결정화될 때, 2개의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 제1 유형은 거울상 이성질체 둘 모두를 등몰량으로 함유하는 하나의 균질한 형태의 결정이 생성된 상기에 언급된 라세미 화합물(트루라세미체)이다. 제2 유형은 각각이 단일 거울상 이성질체를 함유하는 2개의 형태의 결정이 등몰량으로 생성된 라세미 혼합물 또는 콘글로머릿(conglomerate)이다.

[0255] 본 발명의 화합물은 호변 이성질체 및 구조 이성질체의 현상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화합물은 여러 호변 이성질체 형태(예를 들어 엔올 및 이민 형태, 및 케토 및 엔아민 형태), 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 모든 이러한 호변 이성질체 형태는 본 발명의 화합물의 범위 내에 포함된다. 호변 이성질체는 용액에서 호변 이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서, 통상적으로 하나의 호변 이성질체가 우세하다. 하나의 호변 이성질체가 기재될 수 있지만, 본 발명은 제공된 화학식의 화합물의 모든 호변 이성질체를 포함한다.

[0256] 또한, 본 발명의 화합물 일부는 아트로프 이성질체(예를 들어 치환된 바이아틸)를 형성할 수 있다. 아트로프 이성질체는 형태 입체 이성질체이고, 이는 분자의 나머지 부분과의 입체 상호작용의 결과로서 분자의 단일결합 주위의 회전이 방지되거나 크게 감소될 때 발생하고, 단일결합의 양쪽 말단의 치환기는 비대칭이다. 아트로프 이성질체의 상호전환은 예정된 조건 하에 분리 및 단리를 가능하게 하는 데 충분히 느리다. 열적 라세미화에 대한 에너지 장벽은 키랄 축을 형성하는 하나 이상의 결합의 자유 회전에 대한 입체 장애에 의해 결정될 수 있다.

[0257] 본 발명의 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기를 함유하는 경우, 기하 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 주지된 통상적 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0258] 개별적 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적 기술은 적합한 광학 순수 전구체로부터 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 초유체 입체 크로마토그래피(SFC)를 사용한 라세미체(또는 염의 라세미체 또는 유도체)의 분해를 포함한다.

[0259] 대안적으로, 라세미체(또는 라세미 전구체)는 적합한 광학 활성 화합물, 예를 들어 알코올, 또는 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우에는 산 또는 염기, 예컨대 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 하나 또는 둘 모두의 부분입체 이성질체는 당업자에게 주지된 방법에 의해 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환될 수 있다.

[0260] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)는 0 내지 50%, 전형적으로 2 내지 20%의 이소프로판올, 및 0 내지 5%의 알킬아민, 전형적으로 0.1% 다이에틸아민을 함유하는, 탄화수소, 전형적으로 헥산 또는 헵산으로 이루어진 이동상을 갖는 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 사용하여 거울상 이성질체 농축된 형태로 수득될 수 있다. 용리액의 농축은 농축된 혼합물을 제공한다.

[0261] 입체 이성질체 콘글로머릿은 당업자에게 공지된 통상적 기술에 의해 분리될 수 있다; 예를 들어 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)]을 참조하고, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0262] 본원에 기재된 화합물의 거울상 이성질체 순도는 거울상 이성질체 과잉률(ee)에 대해 기술될 수 있고, 이는 샘플이 하나의 거울상 이성질체를 나머지 하나보다 얼마나 많은 양으로 함유하는지를 나타낸다. 라세미 혼합물은 0% ee를 가지는 반면에, 단일의 완전히 순수한 거울상 이성질체는 100% ee를 갖는다. 유사하게, 부분입체 이성질체 순도는 부분입체 이성질체 과잉률(de)에 대해 기술될 수 있다. 본원에 사용된 "거울상 이성질체적으로 순수한" 또는 "실질적으로 거울상 이성질체적으로 순수한"은 화합물의 하나의 거울상 이성질체를 포함하고 화합물의 반대 거울상 이성질체는 실질적으로 미함유하는 화합물을 의미한다. 전형적 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 약 95 중량% 초과와 화합물의 하나의 거울상 이성질체 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 반대 거울상 이성질체, 바람직하게는 약 97 중량% 초과와 화합물의 하나의 거울상 이성질체 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 반대 거울상 이성질체, 보다 바람직하게는 약 98 중량% 초과와 화합물의 하나의 거울상 이성질체 및 약 2 중량% 미만

의 화합물의 반대 거울상 이성질체, 보다 더 바람직하게는 약 99 중량% 초과와 하나의 거울상 이성질체 및 약 1 중량% 미만의 화합물의 반대 거울상 이성질체를 포함한다.

[0263] 또한, 본 발명은 제공된 화학식 중 하나에 언급된 것과 동일하나 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 동위원소 표지된 화합물을 포함한다.

[0264] 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 달리 사용되는 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0265] 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 탄소의 동위원소, 질소의 동위원소, 산소의 동위원소, 인의 동위원소, 불소의 동위원소 및 염소의 동위원소, 예컨대 비제한적으로 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 특정 동위원소 표지된 본 발명의 화합물, 예를 들어 방사선 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소(즉 ^3H) 및 탄소-14(즉 ^{14}C) 동위원소는 이의 제조 용이성 및 검출가능성으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉 ^2H)에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 야기된 치료적 장점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있고, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지되지 않은 시약에 대해 치환함으로써 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0266] 약학 용도를 위해 의도된 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비정형 제품, 또는 이들의 혼합물로서 투여될 수 있다. 이는 예를 들어 방법, 예컨대 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조 또는 증발 건조에 의해 고체 플러그, 분말 또는 분말로서 수득될 수 있다. 마이크로파 또는 라디오 주파수 건조가 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0267] 치료 방법 및 용도

[0268] 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단독으로 또는 다른 치료제 또는 일시적 처방제와 병용으로 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법 및 용도를 추가로 제공한다.

[0269] 한 양태에서, 본 발명은 비정상적 세포 성장의 치료가 필요한 개체에서 비정상적 세포 성장의 치료 방법을 제공하되, 이는 상기 개체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0270] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적 세포 성장의 치료가 필요한 개체에서 비정상적 세포 성장의 치료 방법을 제공하되, 이는 상기 개체에게 소정량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 소정량의 추가적 치료제(예를 들어 항암 치료제)와 병용으로 투여하는 단계를 포함하고, 상기 양들은 함께 상기 비정상적 세포 성장을 치료하는 데 효과적이다.

[0271] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 비정상적 세포 성장의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0272] 추가적 양태에서, 본 발명은 개체에서 비정상적 세포 성장의 치료를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0273] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적 세포 성장의 치료가 필요한 개체에서 비정상적 세포 성장의 치료에서 사용하기 위한 약학 조성물을 제공하되, 상기 약학 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0274] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적 세포 성장의 치료용 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0275] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 비정상적 세포 성장의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0276] 본원에 제공된 방법의 많은 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 암이다. 본 발명의 화합물은 단일 제제로서

투여될 수 있거나 다른 항암 치료제, 특히 특정 암에 적절한 특정 표준 치료제와 병용으로 투여될 수 있다.

- [0277] 일부 실시양태에서, 제공된 방법은 하기 효과 중 하나 이상을 초래한다: (1) 암 세포 증식 억제; (2) 암 세포 침입 억제; (3) 암 세포의 세포자멸 유도; (4) 암 세포 전이 억제; 또는 (5) 혈관신생 억제.
- [0278] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 CDK2에 의해 매개된 장애의 치료 방법을 제공하고, 이는 상기 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 장애, 특히 암을 치료하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0279] 본원에 기재된 화합물, 조성물, 방법 및 용도의 특정 양태 및 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다른 CDK, 특히 CDK1 대비 CDK2에 대해 선택적이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6 대비 CDK2에 대해 선택적이다. 다른 양태 및 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 글리코젠 신타제 키나제 3 베타(GSK3 β) 대비 CDK2에 대해 선택적이다. 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0280] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 암 세포 증식을 억제하는 방법을 제공하고, 이는 상기 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 세포 증식을 억제하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0281] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 암 세포 침입을 억제하는 방법을 제공하고, 이는 상기 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 세포 침입을 억제하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0282] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 암 세포의 세포자멸을 유도하는 방법을 제공하고, 이는 상기 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 세포자멸을 유도하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0283] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 암 세포 전이를 억제하는 방법을 제공하고, 이는 상기 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 세포 전이를 억제하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0284] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 혈관신생을 억제하는 방법을 제공하고, 이는 상기 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 혈관신생을 억제하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0285] 본원에 제공된 방법의 많은 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 암이다. 일부 상기 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 방광암, 자궁암, 전립선암, 폐암(NSCLC, SCLC, 편평 상피 암종 또는 선암종을 포함함), 식도암, 두경부암, 대장암, 신장암(RCC를 포함함), 간암(HCC를 포함함), 췌장암, 위암 또는 갑상선암으로부터 선택된다. 본원에 제공된 방법의 추가적 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 방광암, 자궁암, 전립선암, 폐암, 식도암, 간암, 췌장암 또는 위암이다.
- [0286] 다른 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어 ER-양성/HR-양성, HER2-음성 유방암; ER-양성/HR-양성, HER2-양성 유방암; 삼중 음성 유방암(TNBC); 또는 염증성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 내분비 내성 유방암, 트라스투주맙 내성 유방암, 또는 CDK4/CDK6 억제에 대한 일차 또는 획득 내성을 나타내는 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 진행성 또는 전이성 유방암이다. 전술된 각각의 일부 실시양태에서, 유방암은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다.
- [0287] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는 암이다. 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 개체는 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는 암을 갖는 것으로 확인된다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 암은 유방암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 상기 실시양태에서, 암은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는 유방암 또는 난소암이다. 일부 상기 실시양태에서, 암은 (a) 유방암 또는 난소암이거나; (b) 사이클린 E1(CCNE1) 또는 사이클린 E2(CCNE2)의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하거나; (c) (a) 및 (b) 모두를 충족한다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 제1선 요법으로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 제2선(또는 그 이후) 요법으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 내분비 치료제 및/또는

CDK4/CDK6 억제제에 의한 치료 후에 제2선(또는 그 이후) 요법으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 내분비 치료제, 예를 들어 아로마타제 억제제, SERM 또는 SERD에 의한 치료 후에 제2선(또는 그 이후) 요법으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CDK4/CDK6 억제제에 의한 치료 후에 제2선(또는 그 이후) 요법으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 화학요법 섭생법(예를 들어 탁산 및 백금 제제를 포함함)에 의한 치료 후에 제2선(또는 그 이후) 요법으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 HER2 표적화된 제제, 예를 들어 트라스투주맙에 의한 치료 후에 제2선(또는 그 이후) 요법으로 투여된다.

[0290] 본원에 사용된 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 생화학, 조직학 및/또는 행동 증상을 포함하여 질병, 이의 합병증 및 질병의 발달 동안 나타난 중간 병리학적 표현형에 대해 하나 이상의 유익하거나 바람직하게 영향을 미치는 데 충분한 양이다. 치료적 용도를 위해, "치료 유효량"은 치료 중인 장애의 증상 중 하나 이상의 것을 다소 완화시키는 투여된 화합물의 양을 지칭한다. 암의 치료와 관련하여, 치료 유효량은 하기 효과를 갖는 양을 지칭한다: (1) 종양 크기 감소, (2) 종양 전이 억제(즉 다소 감소, 바람직하게는 중단), (3) 종양 성장 또는 종양 침입 다소 억제(즉 다소 감소, 바람직하게는 중단), (4) 암과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상 다소 완화(또는 바람직하게는 제거), (5) 질병을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 투여량 감소, 및/또는 (6) 또 다른 약제의 효과 증진, 및/또는 (7) 환자에서 질병의 진행 지연.

[0291] 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 유효 투여량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 치료를 달성하는 데 충분한 양이다. 임상적 맥락으로 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 유효 투여량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 함께 달성되지 않거나 달성될 수 있다.

[0292] 암으로 진단받거나 암을 가질 것으로 예상되는 개체에게 적용되는 "종양"은 악성이거나 잠재적으로 악성인 신생물 또는 임의의 크기의 조직 덩어리를 지칭하고, 일차 종양 또는 이차 신생물을 포함한다. 고형 종양은 일반적으로 낭종 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적인 성장 또는 덩어리이다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병(혈액암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다(National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

[0293] "종양 부담" 또는 "종양 부하"는 신체에 걸쳐 분포된 종양 물질의 총량을 지칭한다. 종양 부담은 림프절 및 골수를 포함하여 신체에 걸쳐 암 세포의 전체 수 또는 종양의 전체 크기를 지칭한다. 종양 부담은 당분야에 공지된 다양한 방법, 예컨대 캘리퍼를 사용하거나, 체내에서는 이미지화 기술, 예를 들어 초음파, 골스캔, 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 이미지(MRI) 스캔을 사용하여 결정될 수 있다.

[0294] 용어 "종양 크기"는 종양의 길이 및 너비로서 측정될 수 있는 종양의 전체 크기를 지칭한다. 종양 크기는 당분야에 공지된 다양한 방법, 예를 들어 캘리퍼를 사용하거나 체내에서는 이미지화 기술, 예를 들어 골스캔, 초음파, CR 또는 MRI 스캔을 사용하여 개체로부터 제거 후에 종양의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0295] 본원에 사용된 "개체"는 인간 또는 동물 개체를 지칭한다. 특정 바람직한 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같이 용어 암을 "치료하다" 또는 "치료함"은 하나 이상의 긍정적인 치료적 효과, 예컨대 감소된 수의 암 세포, 감소된 종양 크기, 말초 기관 내로의 감소된 비의 암 세포 침입, 또는 감소된 비의 종양 전이 또는 종양 성장을 달성하여 상기 용어가 적용된 장애 또는 질환 또는 이러한 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 역전하거나 이의 진행을 억제하거나 예방하도록 본 발명의 화합물을 암을 앓거나 암을 앓는 것으로 진단받은 개체에게 투여하는 것을 의미한다. 용어 "치료"는, 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, "치료함"이 바로 위에 정의된 바와 같이 치료함의 작용을 지칭한다. 또한, 용어 "치료함"은 개체의 보조 및 신보조 치료를 포함한다.

[0297] 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 비제한적으로 하기 중 하나 이상을 포함한다: 종양 세포 또는 암 세포 증식 감소(또는 파괴); 전이 세포 또는 종양 세포 억제; 종양 크기 축소 또는 감소; 암의 경감; 암으로부터 야기된 증상 감소; 암을 앓는 개체의 삶의 질 증가; 암을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 투여량 감소; 암의 진행 지연; 암 치유; 암의 하나 이상의 저항 메커니즘 극복; 및/또는 암 환자 생존 연장. 암에 있어서 긍정적인 치료 효과는 많은 방법으로 측정될 수 있다(예를 들어 문헌[W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제와 관련하여(T/C), 국립 암 연구소(NCI) 표준에 따라, 42% 이하의 T/C는 항종양 활성의 최소 수준이다. 10% 미만의 T/C는 고 항종양 활성 수준으로 간주된다(여기서 T/C(%) = 처리군의 종양 종양 부피/대조군의 종양 종양 부피 x

100).

- [0298] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 달성된 치료는 하기 중 임의의 것과 관련하여 정의된다: 부분 반응(PR), 완전 반응(CR), 전체 반응(OR), 무진행 생존율(PFS), 무병 생존율(DFS) 및 전체 생존율(OS). "종양 진행까지의 시간"으로도 지칭되는 PFS는 암이 성장하지 않는 치료 동안 및 후의 시간의 길이를 나타내고, 환자가 CR 또는 PR를 경험하는 시간의 양, 및 환자가 안정적 병변(SD)을 경험하는 시간의 양을 포함한다. DFS는 환자가 여전히 무병인 동안 및 후의 시간의 길이를 지칭한다. OS는 무경험 또는 치료받지 않은 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명의 연장을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합에 대한 반응은 PR, CR, PFS, DFS, OR 또는 OS 중 임의의 것이고, 이는 RECIST(고형 종양 반응 평가 기준) 1.1 반응 기준을 사용하여 평가된다.
- [0299] 본 발명의 임의의 양태의 실시양태가 모든 개체에서 긍정적인 치료 효과를 달성하는 데 효과적이지 않을 수 있지만, 당분야에 공지된 임의의 통계적 시험, 예컨대 스튜던트 t-검정, chi2-검정, Mann 및 Whitney에 따른 U-검정, Kruskal-Wallis 검정(H-검정), Jonckheere-Terpstra-검정 및 Wilcon on-test에 의해 결정된 바와 같이 통계적으로 유의미한 수의 개체에서 그러해야 한다.
- [0300] 용어 "치료 섭생법", "투여 프로토콜" 및 "투여 섭생법"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합된 본 발명의 화합물 각각의 투여의 투여량 및 타이밍을 지칭하는 데 상호교환적으로 사용된다.
- [0301] "개선함"은 조합을 투여받지 않음과 비교하여 본원에 기재된 조합으로 처리시 하나 이상의 증상의 경감 또는 호전을 의미한다. 또한, "개선함"은 증상의 기간의 단축 또는 감소를 포함한다.
- [0302] "비정상적 세포 성장"은, 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 정상적 조절 메커니즘과 관계 없는 세포 성장을 지칭한다(예를 들어 접촉 억제 상실). 비정상적 세포 성장은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있음.
- [0303] 비정상적 세포 성장은 (1) CDK2의 증가된 발현을 나타내는 종양 세포(종양)의 비정상적 성장; (2) 이상 CDK2 활성화에 의해 증식하는 종양의 비정상적 성장; (3) CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는 종양의 비정상적 성장; 및 (4) 내분비 요법, HER2 길항제 또는 CDK4/6 억제에 저항성인 종양의 비정상적 성장을 포함한다.
- [0304] 본원에 사용된 용어 "추가적 항암 치료제"는 본 발명의 화합물 이외에 암의 치료에서 사용될 수 있는 임의의 하나 이상의 치료제를 의미한다. 일부 실시양태에서, 이러한 추가적 항암 치료제는 하기 부류로부터 유도된 화합물을 포함한다: 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 항종양 항생제, 혈관신생 방지제, 토포이소머라제 I 및 II 억제제, 식물 알칼로이드, 호르몬제 및 호르몬 길항제, 성장 인자 억제제, 방사선, 신호 전달 억제제, 예컨대 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제의 억제제, 세포 주기 억제제, 생체 반응 조절제, 효소 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체, 세포 독성, 면역항암제 등.
- [0305] 일부 실시양태에서, 추가적 항암제는 내분비 작용제, 예컨대 아로마타제 억제제, SERD 또는 SERM이다.
- [0306] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 표준 치료제와 병용으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 내분비 요법, 예를 들어 제제, 예컨대 레트로졸(letrozole), 풀베스트란트(fulvestrant), 타목시펜, 엑세메스탄(exemestane) 또는 아나스트로졸(anastrozole)과 병용으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학 치료제, 예를 들어 도세탁셀(docetaxel), 파클리탁셀(paclitaxel), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 카페시타빈(capecitabine), 겐시타빈(gemcitabine) 또는 비노렐빈(vinorelbine)과 병용으로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항-HER2 제제, 예를 들어 트라스투주맙 또는 페르투주맙(pertuzumab)과 병용으로 투여될 수 있다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 추가적 항암제는 혈관신생 방지제, 예를 들어 VEGF 억제제, VEGFR 억제제, TIE-2 억제제, PDGFR 억제제, 안지오펜에틴 억제제, PKC β 억제제, COX-2(사이클로옥시게나제 II) 억제제, 인테그린(알파-v/베타-3), MMP-2(매트릭스-메탈로프로티나제 2) 억제제 및 MMP-9(매트릭스-메탈로프로티나제 9) 억제제이다. 바람직한 혈관신생 방지제는 수니티닙(sunitinib)(Sutent(상표)), 베바시주맙(bevacizumab)(Avastin(상표)), 악시티닙(axitinib)(AG 13736), SU 14813(Pfizer) 및 AG 13958(Pfizer)을 포함한다. 추가적 혈관신생 방지제는 바탈라닙(vatalanib)(CGP 79787), 소라페닙(Nexavar(상표)), 페갑타닙 옥타소듐(pegaptanib octasodium)(Macugen(상표)), 반데타닙(vandetanib)(Zactima(상표)), PF-0337210(Pfizer), SU 14843(Pfizer), AZD 2171(AstraZeneca), 라니비주맙(ranibizumab)(Lucentis(상표)), Neovastat(상표)(AE 941), 테트라티오몰리브다타(tetrathiomolybdata)(Coprexa(상표)), AMG 706(Amgen), VEGF Trap(AVE 0005), CEP 7055(Sanofi-Aventis), XL 880(Exelixis), 텔라티닙(telatinib)(BAY 57-9352) 및 CP-868,596(Pfizer)을 포함한다. 다른

혈관신생 방지제는 엔자스타우린(enzastaurin)(LY 317615), 미도스타우린(midostaurin)(CGP 41251), 페리포신(perifosine)(KRX 0401), 테프레논(teprenone)(Selbex(상표)) 및 UCN 01(Kyowa Hakko)을 포함한다. 혈관신생 방지제의 다른 예는 셀레코싹(celecoxib)(Celebrex(상표)), 파레코싹(parecoxib)(Dynastat(상표)), 데라코싹(deracoxib)(SC 59046), 루미라코싹(lumiracoxib)(Preige(상표)), 발데코싹(valdecoxib)(Bextra(상표)), 로페코싹(rofecoxib)(Vioxx(상표)), 이구라티모드(iguratimod)(Careram(상표)), IP 751(Invedus), SC-58125(Pharmacia) 및 에토리코싹(etoricoxib)(Arcoxia(상표))을 포함한다. 또 다른 혈관신생 방지제는 엑시실린드(exisulind)(Aptosyn(상표)), 살살레이트(salsalate)(Amigesic(상표)), 디플루니잘(diflunisal)(Dolobid(상표)), 이부프로펜(ibuprofen)(Motrin(상표)), 케토프로펜(ketoprofen)(Orudis(상표)), 나부메톤(nabumetone)(Relafen(상표)), 피록시캄(piroxicam)(Feldene(상표)), 나프록센(naproxen)(Aleve(상표), Naprosyn(상표)), 디클로페탁(diclofenac)(Voltaren(상표)), 인도메타신(indomethacin)(Indocin(상표)), 설린탁(sulindac)(Clinoril(상표)), 톨메틴(tolmetin)(Tolectin(상표)), 에토돌락(etodolac)(Lodine(상표)), 케토롤락(ketorolac)(Toradol(상표)) 및 옥사프로진(oxaprozin)(Daypro(상표))을 포함한다. 또 다른 혈관신생 방지제는 ABT 510(Abbott), 아프라타스탁(apratastat)(TMI 005), AZD 8955(AstraZeneca), 인사이클리나이드(incyclinide)(Metastat(상표)) 및 PCK 3145(Procyon)를 포함한다. 또 다른 혈관신생 방지제는 아시트레틴(acitretin)(Neotigason(상표)), 플리티덱신(plitidepsin)(aplidine(상표)), 실렝티드(cilengtide)(EMD 121974), 콤프레타스타틴(combretastatin) A4(CA4P), 펜레티나이드(fenretinide)(4 HPR), 할로푸지논(halofuginone)(Tempostatin(상표)), Panzem(상표)(2-메톡시에스트라다이드), PF-03446962(Pfizer), 레비마스탁(rebimastat)(BMS 275291), 카툼악소맵(catumaxomab)(Removab(상표)), 레날리도미드(lenalidomide)(Revlimid(상표)), 스쿠알라민(squalamine)(EVIZON(상표)), 탈리도미드(thalidomide)(Thalomid(상표)), Ukrain(상표)(NSC 631570), Vitaxin(상표)(MEDI 522) 및 졸레드로닉 애시드(zoledronic acid)(Zometa(상표))를 포함한다.

[0308]

다른 실시양태에서, 추가적 항암제는 소위 신호 전달 억제제이다(예를 들어 세포 내에서 전달되는 세포 성장, 분화 및 생존의 기본 과정을 통제하는 조절 분자에 의한 수단을 억제함). 신호 전달 억제제는 소분자, 항체 및 안티센스 분자를 포함한다. 신호 전달 억제제는 예를 들어 키나제 억제제(예를 들어 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제) 및 세포 주기 억제제를 포함한다. 보다 구체적으로 신호 전달 억제제는 예를 들어 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, EGF 억제제, ErbB-1(EGFR), ErbB-2, pan erb, IGF1R 억제제, MEK, c-Kit 억제제, FLT-3 억제제, K-Ras 억제제, PI3 키나제 억제제, JAK 억제제, STAT 억제제, Raf 키나제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제, P70S6 키나제 억제제, WNT 경로의 억제제 및 소위 다중 표적화된 키나제 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 약학 조성물과 함께 사용될 수 있는 신호 전달 억제제의 추가적 예는 BMS 214662(Bristol-Myers Squibb), 로나파르닙(lonafarnib)(Sarasar(상표)), 펠리트렉솔(pelitrexol)(AG 2037), 마투주맵(matuzumab)(EMD 7200), 니모투주맵(nimotuzumab)(TheraCIM h-R3(상표)), 파니투무맵(panitumumab)(Vectibix(상표)), 반데타닙(Zactima(상표)), 파조파닙(pazopanib)(SB 786034), ALT 110(Alteris Therapeutics), BIBW 2992(Boehringer Ingelheim) 및 Cervene(상표)(TP 38)을 포함한다. 신호 전달 억제제의 다른 예는 제피티닙(gefitinib)(Iressa(상표)), 세록시맵(cetuximab)(Erbix(상표)), 에를로티닙(erlotinib)(Tarceva(상표)), 트라스투주맵(Herceptin(상표)), 수니티닙(Sutent(상표)), 이마티닙(imatinib)(Gleevec(상표)), 크리조티닙(crizotinib)(Pfizer), 로를라티닙(lorlatinib)(Pfizer), 다코미티닙(dacomitinib)(Pfizer), 보수티닙(bosutinib)(Pfizer), 게다톨리싹(gedatolisib)(Pfizer), 카네르티닙(canertinib)(CI 1033), 페르투주맵(Omnitarg(상표)), 라파티닙(lapatinib)(Tycerb(상표)), 펠리티닙(pelitinib)(EKB 569), 밀테포신(miltefosine)(Miltefosin(상표)), BMS 599626(Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T(Neuvenge(상표)), NeuVax(상표)(E75 암 백신), Osidem(상표)(IDM 1), 무브리티닙(mubritinib)(TAK-165), CP-724,714(Pfizer), 파니투무맵(panitumumab)(Vectibix(상표)), ARRY 142886(Array Biopharm), 에베롤리무스(everolimus)(Certican(상표)), 조타롤리무스(zotarolimus)(Endeavor(상표)), 템시롤리무스(temsirolimus)(Torisel(상표)), AP 23573(ARIAD), VX 680(Vertex), XL 647(Exelixis), 소라페닙(Nexavar(상표)), LE-AON(Georgetown University) 및 GI-4000(Globelimmune)을 포함한다. 다른 신호 전달 억제제는 ABT 751(Abbott), 알보시딕(alvocidib)(flavopiridol), BMS 387032(Bristol Myers), EM 1421(Erimos), 인디실람(indisulam)(E 7070), 셀리시클립(CYC 200), BIO 112(Onc Bio), BMS 387032(Bristol-Myers Squibb), 팔보시클립(palbociclib)(Pfizer) 및 AG 024322(Pfizer)를 포함한다.

[0309]

다른 실시양태에서, 추가적 항암제는 소위 통상적 항종양제이다. 통상적 항종양제는 비제한적으로 호르몬제, 항호르몬제, 안드로겐 작용제, 안드로겐 길항제 및 항에스트로겐 치료제, 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 사일렌싱제 또는 유전자 활성화 제제, 리보뉴클레아제, 프로테오조믹, 토포이소

머라제 I 억제제, 캄프토테신 유도제, 토포이소머라제 II 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제-1(PARP-1) 억제제(예컨대 탈라조파립(talazoparib), 올라파리브(olapariv), 루카파립(rucaparib), 니라파립(niraparib), 이니파립(iniparib), 벨리파립(veliparib)), 마이크로튜블린 억제제, 항생제, 식물 유도된 스펀들 억제제, 백금-배위된 화합물, 유전자 치료제, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 혈관 표적화제(VTA) 및 스타틴(statin)을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 임의적으로 하나 이상의 다른 제제와 병용 요법으로 사용되는 통상적 항종양제의 예는 비제한적으로 글루코코르티코이드, 예컨대 텍사메타손(dexamethasone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손(hydrocortisone) 및 프로그에스틴(progestin), 예컨대 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)(Megace), 미페프리스톤(mifepristone)(RU-486), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM; 예컨대 타목시펜, 랄록시펜(raloxifene), 라소폭시펜(lasofoxifene), 아피목시펜(afimoxifene), 아르족시펜(arzoxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 피스페미펜(fispemifene), 오르멜록시펜(ormeloxifene), 오스페미펜(ospemifene), 테스밀리펜(tesmilifene), 토레피펜(toremifene), 트릴로스탄(trilostane) 및 CHF 4227(Cheisi), 선택적 에스트로겐 수용체 하향 조절제(SERD; 예컨대 폴베스트란트), 엑세메스탄(Aromasin), 아나스트로졸(Arimidex), 아타메스탄(atamestane), 파드로졸(fadrozole), 레트로졸(Femara), 포르메스탄(formestane); 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH; 또한 통상적으로 황체 형성 호르몬 방출 호르몬[LHRH]으로도 지칭됨) 작용제, 예컨대 부세렐린(buserelin)(Suprefact), 고세렐린(goserelin)(Zoladex), 류프로렐린(leuprorelin)(Lupron) 및 트립토렐린(triptorelin)(Trelstar), 아바렐릭스(abarelix)(Plenaxis), 사이프로테론(cyproterone), 플루타미드(flutamide)(Eulexin), 메게스트롤, 닐루타미드(nilutamide)(Nilandron), 오사테론(osaterone), 두타스테리드(dutasteride), 에프리스테리드(epristeride), 피나스테리드(finasteride), 세레노아 레펜즈(Serenoa repens), PHL 00801, 아바렐릭스, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토렐린, 비칼루타미드(bicalutamide); 항안드로젠제, 예컨대 엔잘루타미드(enzalutamide), 아비라테론(abiraterone) 아세테이트, 비칼루타미드(Casodex); 및 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물과 병용으로 사용되는 통상적 항종양제의 다른 예는 비제한적으로 수베롤라닐리드(suberolanilide) 하이드록삼산(SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), 뎀시펩티드(depsi펩티드)(FR901228 또는 FK228), G2M-777, MS-275, 피발로일옥시메틸 부티레이트 및 PXD-101; Onconase(란피르나제(ranpirnase)), PS-341(MLN-341), Velcade(보르테조밐(bortezomib)), 9-아미노캄프토테신, 벨로테칸(belotecan), BN-80915(Roche), 캄프토테신, 디플로모테칸(diflomotecan), 에도테카린(edotecarin), 엑사테칸(exatecan)(Daichi), 기마테칸(gimatecan), 10-하이드록시캄프토테신, 이리노테칸(irinotecan) HCl(Camptosar), 루르토테칸(lurtotecan), Orathecin(루비테칸(rubitecan), Supergen), SN-38, 토포테칸(topotecan), 캄프토테신, 10-하이드록시캄프토테신, 9-아미노캄프토테신, 이리노테칸, SN-38, 에도테카린, 토포테칸, 아클라루비신(aclarubicin), 아드리아마이신(Adriamycin), 아모나피드(amonafide), 암루비신(amrubicin), 안나마이신(annamycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 엘사미트루신(elsamitrucin), 에피루비신(epirubicin), 에토포시드(etoposide), 이다루비신(idarubicin), 갈라루비신(galarubicin), 하이드록시카바미드, 네모루비신(nemorubicin), 노반트론(novantrone)(미톡산트론(mitoxantrone)), 피라루비신(pirarubicin), 픽산트론(pixantrone), 프로카바진(procarbazine), 레베카마이신(rebeccamycin), 소부족산(sobuzoxane), 타플루포시드(tafluposide), 발루비신(valrubicin), Zinecard(텍스라족산(dexrazoxane)), 질소 머스타드 N-옥사이드, 사이클로포스파미드, AMD-473, 알트레타민(altretamine), AP-5280, 아파지쿠온(apaziquone), 브로스타린(brostallicin), 벤다무스틴(bendamustine), 부설판(busulfan), 카보쿠온(carboquone), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 다카바진(dacarbazine), 에스트라무스틴(estramustine), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosfamide), 이포스파미드(ifosfamide), KW-2170, 로무스틴(lomustine), 마포스파미드(mafosfamide), 메클로페타민(mechlorethamine), 멜팔란(melphalan), 미토브로니톨(mitobronitol), 미톨락톨(mitolactol), 미토마이신(mitomycin) C, 미톡사트론(mitoxatrone), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine), 테모졸로미드(temozolomide), 티오테파(thiotepa) 백금-배위된 알킬화 화합물, 예컨대 시스플라틴, Paraplatin(카보플라틴), 에타플라틴(eptaplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 네다플라틴(nedaplatin), Eloxatin(옥살리플라틴(oxaliplatin), Sanofi), 스트렙토조신(streptozocin), 사트라플라틴(satraplatin) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0310] 또 다른 실시양태에서, 추가적 항암제는 소위 다이하이드로폴레이트 리덕타제 억제제(예컨대 메토티렉세이트(methotrexate) 및 NeuTrexin(트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate)), 푸린 길항제(예컨대 6-머캅토프린 리보시드, 머캅토프린, 6-티오구아닌, 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine)(Clolar), 플루다라빈(fludarabine), 넬라라빈(nelarabine) 및 랄티트렉시드(raltitrexed)), 피리미딘 길항제(예컨대 5-플루오로우라실(5-FU), Alimta(프리메트렉시드(premetrexed) 이나트륨, LY231514,

MTA), 카페시타빈(Xeloda(상표)), 시토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside), Gemzar(상표)(젬시타빈, Eli Lilly), Tegafur(UFT Orzel 또는 Uforal, 및 테가파(tegafur), 지메스탯(gimestat) 및 오토스탯(otostat)의 TS-1 조합 포함), 독시플루리딘(doxifluridine), 카르모파(carmofur), 사이타라빈(cytarabine)(예컨대 옥포스페이트(ocfosfate), 포스페이트 스테아레이트, 서방형 및 리프좀 형태), 에노시타빈(enocitabine), 5-아자시티딘(5-azacitidine)(Vidaza), 데시타빈(decitabine) 및 에틴일사이티딘(ethynylcytidine)) 및 기타 항대사물질, 예컨대 에플로니틴(eflornithine), 하이드록시우레아, 류코보린(leucovorin), 놀라트렉시드(nolatrexed)(Thymitaq), 트리아핀(triapine), 트리메트렉세이트(trimetrexate), N-(5-[N-(3,4-다이하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-L-글루탐산, AG-014699(Pfizer Inc.), ABT-472(Abbott Laboratories), INO-1001(Inotek Pharmaceuticals), KU-0687(KuDOS Pharmaceuticals) 및 GPI 18180(Guilford Pharm Inc) 및 이들의 조합이다.

[0311] 통상적 항종양 세포 독성제의 다른 예는 비제한적으로 아브락산(Abraxane)(Abraxis BioScience, Inc.), 베타불린(Batabulin)(Amgen), EPO 906(Novartis), 빈플루닌(Vinflunine)(Bristol-Myers Squibb Company), 악티노마이신(actinomycin) D, 블레오마이신(bleomycin), 미토마이신 C, 네오카르지노스타틴(neocarzinostatin)(Zinostatin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 비노렐빈(Navelbine), 도세탁셀(Taxotere), 오르타탁셀(Ortataxel), 파클리탁셀(예컨대 Taxoprexin, DHA/파클리탁셀 접합체), 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴(Eloxatin), 사트라플라틴, Camptosar, 카페시타빈(Xeloda), 옥살리플라틴(Eloxatin), Taxotere alitretinoin, 칸포스파미드(Canfوسفamide)(Telcyta(상표)), DMXAA(Antisoma), 이반드로닉 애시드(ibandronic acid), L-아스파라기나제, 페가스파르가제(Oncaspar(상표)), Efaproxiral(Efaproxyn(상표) - 방사선 요법), 벅사로텐(bexarotene)(Targretin(상표)), Tesmilifene(DPPE - 세포 독성의 효능을 증진), Theratope(상표)(Biomira), Tretinoin(Vesanoid(상표)), 티라파자민(tirapazamine)(Trizaone(상표)), 모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium)(Xcytrin(상표)) Cotara(상표)(mAb) 및 NBI-3001(Protox Therapeutics), 폴리글루타메이트-파클리탁셀(Xyotax(상표)) 및 이들의 조합을 포함한다. 통상적 항종양제의 추가적 예는 비제한적으로 Advexin(ING 201), TNFerade(GeneVec, 방사선에 대한 반응으로 TNF알파를 발현하는 화합물), RB94(Baylor College of Medicine), Genasense(Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P(CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatin(Lipitor, Pfizer Inc.), Provastatin(Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin(Mevacor, Merck Inc.), Simvastatin(Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin(Lescol, Novartis), Cerivastatin(Baycol, Bayer), Rosuvastatin(Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin(Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, 토르세트라립(torcetrapib) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0312] 다른 실시양태에서, 추가적 항암제는 후생유전자 조절제, 예를 들어 EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL¹/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 또는 BCL6의 억제제이다.

[0313] 추가적 실시양태에서, 추가적 항암제는 면역 조절제, 예컨대 CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1의 억제제(예를 들어 펌브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab) 또는 아벨루맙(avelumab)), LAG-3, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40 또는 CAR-T-세포 요법이다.

[0314] 본원에 사용된 "암"은 비정상적 세포 성장에 의해 야기된 임의의 악성 및/또는 침입성 성장 또는 종양을 지칭한다. 암은 형성하는 세포의 유형의 이름을 따서 명명되는 고형 종양, 혈액암, 골수암 또는 림프계암을 포함한다. 고형 종양의 예는 육종 및 암종을 포함한다. 혈액암은 비제한적으로 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함한다. 또한, 암은 체내 특정 부위에서 기원한 원발성 암, 시작한 부위로부터 체내 다른 부분으로 퍼지는 전이성 암, 관해 후 원래 원발성 암으로부터의 재발, 및 후자와 다른 유형의 이전 암의 병력이 있는 사람에서 새로운 원발성 암인 이차 원발성암을 포함한다.

[0315] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 방광암, 자궁암, 전립선암, 폐암(SCLC 또는 NSCLC를 포함함), 식도암, 간암, 췌장암 또는 위암이다. 일부 상기 실시양태에서, 암은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다.

[0316] 투여량 형태 및 섭생법

[0317] 본 발명의 화합물의 투여는 작용 부위로 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함함), 국소 및

직장 투여를 포함한다.

- [0318] 투여량 섭생법은 최적의 목적하는 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러회의 분할 투여량이 시간에 따라 투여될 수 있거나, 투여량은 치료 상황의 긴급성에 의해 지시될 때 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여량 단위 형태는 치료받을 포유동물 개체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고; 각가의 단위는 필요한 약학 담체와 함께 목적하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다. 본 발명에 투여량 단위 형태에 대한 (a) 화학 치료제의 고유한 특징 및 달성할 특정 치료 효과 또는 예방 효과, 및 (b) 개체에서 치료 감도로 인한 활성 화합물의 합성 기술에 내재하는 제한사항에 영향을 받고 직접적으로 좌우된다.
- [0319] 따라서, 숙련가는 본원에 제공된 개시내용을 기반으로, 투여량 및 투여 섭생법이 치료 분야에 주지된 방법에 따라 조정된다는 것을 이해할 수 있다. 즉 최대 내약 투여량이 용이하게 확립될 수 있고, 환자에게 감지가가능한 치료적 이점을 제공하는 유효량이 또한 환자에게 감지가가능한 치료적 이점을 제공하는 각각의 제제를 투여하기 위한 시간적 필요요건에 따라 결정될 수 있다. 따라서, 특정 투여량 및 투여 섭생법은 본원에서 예시되지만, 이들 예는 본 발명을 실행함에 있어서 환자에게 제공될 수 있는 투여량 및 투여 섭생법을 제한하지 않는다.
- [0320] 투여량 값이 완하시킬 질환의 유형 및 중증도에 따라 변할 수 있고 단일 또는 다중 투여량을 포함할 수 있음에 주목한다. 임의의 특정 개체에 대해, 특정 투여량 섭생법이 시간이 흐름에 따라 개체 요구, 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 이의 전문적 판단에 따라 조정되어야 하고, 본원에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적인 것으로서 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하지 않음이 추가로 이해되어야 한다. 예를 들어, 투여량은 약동학적 또는 약역학적 파라미터에 따라 조정될 수 있고, 이는 임상 효과, 예컨대 독성 효과 및/또는 실험실 값을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 숙련가에 의해 결정된 환자내 투여량-단계적 확대를 포함한다. 화학 치료제의 투여를 위한 적절한 투여량 및 섭생법의 결정은 관련 분야에 주지되어 있고 본원에 개시된 교시가 제공된 후에 숙련가에 의해 포괄되는 것으로 이해될 수 있다.
- [0321] 투여되는 본 발명의 화합물의 양은 치료받는 개체, 장애 또는 질환의 중증도, 투여 속도, 화합물의 성질 및 처방 의사의 재량에 좌우될 것이다. 그러나, 유효 투여량은 단일 또는 분할 투여량으로서 1일에 1 kg 체중 당 약 0.001 내지 약 100 mg 범위, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일이다. 70 kg 인간에서, 이는 약 0.05 내지 약 7 g/일, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 2.5 g/일의 양일 수 있다. 일부 경우에, 전술된 범위의 하한보다 아래의 투여량 수준이 매우 적절할 수 있는 반면에, 다른 경우에, 훨씬 더 많은 투여량이 임의의 유해한 부작용 없이 사용될 수 있되, 이러한 더 많은 투여량은 하루에 걸쳐 투여를 위해 여러 적은 투여량으로 먼저 분할된다.
- [0322] **제형 및 투여 경로**
- [0323] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 담체"는 유기체에게 상당한 자극을 초래하지 않고 생물학적 활성 및 투여되는 화합물의 특성을 제거하지 않는 담체 또는 희석제는 지칭한다.
- [0324] 약학적으로 허용되는 담체는 임의의 통상적 약학 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 담체 및/또는 부형제의 선택은 인자, 예컨대 투여의 특정 모드, 용해도 및 안정성에 대한 담체 또는 부형제의 효과, 및 투여량 형태의 성질 크게 의존적이다.
- [0325] 적합한 약학 담체는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매(예컨대 수화물 및 용매화물)를 포함한다. 약학 조성물은 필요에 따라 추가적 성분, 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 붕괴제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트, 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 비제한적으로 부형제의 예는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 유형의 당 및 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활성이 흔히 정제화 목적을 위해 유용하다. 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있다. 따라서, 상기 물질의 비제한적인 예는 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭서가 경구 투여를 위해 목적되는 경우, 내부의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 및 필요에 따라 유화제 또는 현탁제, 및 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 함께 조합될 수 있다.
- [0326] 약학 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 환약, 분말, 서방형 제형, 용액 또는 현탁액으로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 유화액으로서 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적

합한 형태, 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다.

- [0327] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투여량 형태는 필요에 따라 적합하게 완충될 수 있다.
- [0328] 약학 조성물은 정밀한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태일 수 있다.
- [0329] 본 발명의 화합물의 전달 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업자에게 용이하게 자명할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은 예를 들어 문헌['Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 찾아볼 수 있고, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0330] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 진입하도록 연하를 수반할 수 있거나, 화합물이 입으로부터 직접 혈류 내로 진입하도록 볼 점막 또는 설하 투여가 사용될 수 있다.
- [0331] 경구 투여에 적합한 제형은 고체 제형, 예컨대 정제, 미립자, 액체 또는 분말을 함유하는 캡슐, 로젠지(액체 충전물을 포함함), 추, 멀티- 및 나노-미립자, 젤, 고용체, 리포솜, 필름(점막-접착제를 포함함), 오블(ovule), 스프레이 및 액체 제형을 포함한다.
- [0332] 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐 내 충전제로서 사용될 수 있고, 전형적으로 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 제형은 또한 예를 들어 사체로부터 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.
- [0333] 또한, 본 발명의 화합물은 신속 용해, 신속 붕괴 투여량 형태, 예컨대 개시내용이 전문으로 참고로 포함된 문헌 [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001)]에 기재된 것으로 사용될 수 있다.
- [0334] 정제 투여량 형태의 경우, 투여량에 따라, 약물은 투여량 형태의 1 내지 80 중량%, 보다 전형적으로 투여량 형태의 5 내지 60 중량%를 구성할 수 있다. 약물에 더하여, 정제는 일반적으로 붕괴제를 함유한다. 붕괴제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분, 호화 전분 및 나트륨 알기네이트를 포함한다. 일반적으로, 붕괴제는 투여량 형태의 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량%를 차지할 수 있다.
- [0335] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집 성질을 부여하는 데 사용된다. 적합한 결합제는 미정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐비롤리돈, 호화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 또한, 정제는 희석제, 예컨대 락토스(일수화물, 분무 건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 미정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 칼슘 포스페이트 이수화물을 함유할 수 있다.
- [0336] 또한, 정제는 임의적으로 표면 활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리솔베이트 80, 및 활택제, 예컨대 이산화 규소 및 활석을 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 표면 활성제는 전형적으로 정제의 0.2 내지 5 중량%의 양으로 존재하고, 활택제는 전형적으로 정제의 0.2 내지 1 중량%의 양으로 존재한다.
- [0337] 또한, 정제는 일반적으로 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%의 양으로 존재한다.
- [0338] 다른 통상적인 성분은 산화 방지제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-차폐제를 포함한다.
- [0339] 예시적 정제는 약 80 중량% 이하의 약물, 약 10 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10 중량%의 붕괴제, 및 약 0.25 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.
- [0340] 정제 블렌드는 정제를 형성하도록 직접적으로 또는 물러에 의해 압착될 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부는 대안적으로 정제화 전에 습식-, 건식- 또는 용융-과립화되거나 용융-응고되거나 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고 코팅되지 않거나 코팅될 수 있거나 캡슐화될 수 있다.
- [0341] 정제의 제형화는 문헌["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)]에 상세히 논의되어 있고, 이의 개시내용은 그 전문이

본원에 참고로 포함된다.

- [0342] 경구 투여를 위한 고체 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다.
- [0343] 적합한 변형 방출 제형은 US 6,106,864에 기재되어 있다. 기타 적합한 방출 기술, 예컨대 고 에너지 분산 및 삼투성의 코팅된 입자의 세부사항은 문헌[Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]에서 찾아볼 수 있다. 제어 방출을 달성하기 위한 슈잉검의 사용은 WO 00/35298에 기재되어 있다. 이들 참고문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0344] 또한, 본 발명의 화합물은 직접 혈류로, 근육으로 또는 내부 기관으로 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 방법은 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 투여한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(마이크로 바늘을 포함함) 주사기, 무바늘 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0345] 비경구 제형은 전형적으로 부형제, 예컨대 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는 pH 3 내지 9)를 함유할 수 있는 수용액이나, 일부 적용례에서는 이는 보다 적합하게 멸균 비-수용액으로서, 또는 적합한 비히클, 예컨대 멸균 무발열원 물과 함께 사용하기 위한 건조된 형태로서 제형화될 수 있다.
- [0346] 멸균 조건 하에 예를 들어 동결건조에 의한 비경구 제형의 제조는 당업자에게 주지된 표준 약학 기술을 사용하여 용이하게 달성될 수 있다.
- [0347] 비경구 용액의 제조에 사용된 본 발명의 화합물의 용해도는 적절한 제형화 기술의 사용, 예컨대 용해도 증진제의 혼입에 의해 증가될 수 있다.
- [0348] 비경구 투여를 위한 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 변형 방출을 제공하는 이식된 데포로서 투여를 위한 고체, 반고체 또는 텍스트로픽 액체로서 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 약물-코팅된 스텐트 및 PGLA 마이크로 스피어를 포함한다.
- [0349] 또한, 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막에, 즉 피부로 또는 경피로 국소 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적 제형은 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 분말, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대 및 마이크로 유화액을 포함한다. 또한, 리포솜이 사용될 수 있다. 전형적 담체는 알코올, 물, 미네랄 오일, 유동 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 흡수 증진제가 혼입될 수 있다; 예를 들어 문헌[J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)]을 참조한다. 국소 투여의 다른 방법은 전기 천공, 이온 영동, 음파 영동, 초음파 영동, 및 마이크로 바늘 또는 무바늘(예를 들어 Powderject(상표), Bioject(상표) 등) 주사에 의한 전달을 포함한다. 이들 참고문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0350] 국소 투여를 위한 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다.
- [0351] 또한, 본 발명의 화합물은 비강으로 또는 흡입에 의해, 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로 또는 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 건조 블렌드로, 또는 혼합된 성분 입자, 예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 혼합된 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않는, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 애토마이저(바람직하게는 미세 안개를 생성하도록 전기유체역학을 사용하는 애토마이저) 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이로서 투여될 수 있다. 비강 사용을 위해, 분말은 생체 접착제, 예를 들어 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- [0352] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 애토마이저 또는 네블라이저는 예를 들어 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성제의 분산, 가용화 또는 확장 방출에 적합한 대체제, 용매로서 추진제, 및 임의적 계면활성제, 예컨대 솔비탄 트라이올리에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다.
- [0353] 건조 분말 또는 현탁액 제형에서 사용하기 전에, 약물 제품은 흡입에 의한 전달에 적합한 크기로 미세화된다(전형적으로 5 μm 미만). 이는 임의의 적절한 분쇄 방법, 예컨대 스파이럴 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노 입자를 형성하는 초임계 유체 가공, 고압 균질화 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.
- [0354] 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐(예를 들어 젤라틴 또는 HPMC로부터 제조), 블리스터 및 카트리지는

본 발명의 화합물, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 전분, 및 성능 개질제, 예컨대 1-류신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수물 또는 락토스 일수화물의 형태, 바람직하게는 후자일 수 있다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 솔비톨, 자일리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

[0355] 미세 안개를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 애토마이저에서 사용하기에 적합한 용액 제형은 작동 당 1 μ g 내지 20 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있고, 작동 부피는 1 μ L 내지 100 μ L로 다양할 수 있다. 전형적 제형은 본 발명의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 나트륨 클로라이드를 포함한다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 대안적 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0356] 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 또는 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 나트륨이 흡입/비강내 투여를 위해 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다.

[0357] 흡입/비강내 투여를 위한 제형은 예를 들어 폴리(DL-락트산-코-글리콜산)(PGLA)을 사용하는 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다.

[0358] 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 전형적으로 계량된 투여량, 또는 목적하는 양의 본 발명의 화합물을 함유하는 "퍼프(puff)"를 투여하도록 배열된다. 전체 일일 투여량은 단일 투여량으로, 또는 보다 통상적으로 하루에 걸친 분할 투여량으로 투여될 수 있다.

[0359] 본 발명의 화합물은 좌제, 페서리 또는 관장제의 형태로 직장으로 또는 질로 투여될 수 있다. 코코아 버터가 통상적인 좌제 기재이나, 다양한 대체물이 적절하게 사용될 수 있다.

[0360] 직장/질 투여를 위한 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다.

[0361] 또한, 본 발명의 화합물은 등장성의 pH-조정된 멸균 염수 중의 미세화된 현탁액 또는 용액의 드롭 형태로 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다. 눈 또는 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생분해성(예를 들어 흡수성 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성(예를 들어 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 히알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스, 또는 히드로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어 겔란 검이 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼입될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 이온영동에 의해 전달될 수 있다.

[0362] 눈/귀 투여를 위한 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 지효성 방출, 펄스화 방출, 제어 방출, 표적화 방출 및 프로그램 방출을 포함한다.

[0363] 기타 기술

[0364] 본 발명의 화합물은 전술된 임의의 투여 모드로 사용하도록 용해도, 용해 속도, 맛-차폐, 생체적합성 및/또는 안정성을 개선하기 위해 가용성 거대분자 독립체, 예컨대 사이클로덱스트린 및 이의 적합한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합될 수 있다.

[0365] 약물-사이클로덱스트린 복합체는 예를 들어 일반적으로 대부분의 투여량 형태 및 투여 경로에 유용한 것으로 밝혀졌다. 포접 및 비-포접 복합체 둘 모두가 사용될 수 있다. 약물과의 직접 복합체화에 대한 대안으로서, 사이클로덱스트린은 보조 첨가제로서, 즉 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해 가장 통상적으로 사용되는 것은 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린이고, 이의 예는 WO 91/11172, WO 94/02518 및 WO 98/55148에서 찾아볼 수 있고, 이의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0366] 투여량

[0367] 투여되는 활성 화합물의 양은 치료받는 개체, 장애 또는 질환의 중증도, 투여 속도, 화합물의 성질 및 처방의 사의 재량에 좌우될 수 있다. 그러나, 유효 투여량은 전형적으로 단일 또는 분할 투여량으로서 1일에 1 kg 체중 당 약 0.001 내지 약 100 mg 범위, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 35 mg/kg/일 범위이다. 70 kg 인간의 경우, 이는 약 0.07 내지 약 7000 mg/일, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 2500 mg/일의 양일 수 있다. 일부 경우에, 전술된 범위의 하한보다 아래의 투여량 수준이 매우 적절할 수 있는 반면에, 다른 경우에, 훨씬 더 많

은 투여량이 임의의 유해한 부작용 없이 사용될 수 있되, 이러한 더 많은 투여량은 하루에 걸쳐 투여를 위해 여러 적은 투여량으로 먼저 분할된다.

[0368] **부품 키트**

[0369] 예를 들어, 질병 또는 질환을 치료하기 위한 목적으로 활성 화합물의 조합을 투여하는 것이 바람직할 수 있다는 점을 고려하면, 본 발명의 범위 내에서 2개 이상의 약학 조성물(이 중 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물을 함유함)이 편리하게 조성물의 공동 투여에 적합한 키트의 형태로 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 키트는 2개 이상의 별개의 약학 조성물(이 중 하나 이상이 본 발명의 화합물을 함유함), 및 상기 조성물을 개별적으로 보유하는 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 패키징을 위한 친숙한 블리스터 팩이다.

[0370] 본 발명의 키트는 다양한 투여량 간격으로 개별적인 조성물을 투여하기 위해, 또는 개별적 조성물을 서로 적정하기 위해, 다양한 투여량 형태(예를 들어 경구 및 비경구)를 투여하는 데 특히 적합하다. 준수를 보조하기 위해, 키트는 전형적으로 투여 지시서를 포함하고, 기억 보조물과 함께 제공될 수 있다.

[0371] **병용 요법**

[0372] 본원에 사용된 용어 "병용 요법"은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 추가적 약학 또는 의료 제제(예를 들어 항암제)와 함께 순차적으로 또는 동시에 투여하는 것을 지칭한다.

[0373] 전술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가적 항암제와 병용으로 사용될 수 있다. 특정 종양에서 본 발명의 화합물의 효능은 다른 승인 또는 실험 암 요법, 예를 들어 방사선, 수술 화학 치료제, 표적 요법, 종양에서 이상 조절되는 다른 신호 전달 경로를 억제하는 제제, 및 기타 면역 증진제, 예컨대 PD-1 길항제 등과 병용되어 증진될 수 있다.

[0374] 병용 요법이 사용되는 경우, 하나 이상의 추가적 항암제는 본 발명의 화합물과 함께 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 추가적 항암제는 본 발명의 화합물의 투여 전에 포유동물(예를 들어 인간)에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 추가적 항암제는 본 발명의 화합물의 투여 후에 포유동물에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 추가적 항암제는 본 발명의 화합물과 동시에 포유동물(예를 들어 인간)에게 투여된다.

[0375] 또한, 본 발명은 포유동물(예를 들어 인간)에서 비정상적 세포 성장의 치료를 위한 약학 조성물에 관한 것으로서, 이는 상기에 정의된 본 발명의 화합물(상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함함)을 하나 이상(바람직하게는 1 내지 3개)의 추가적 항암 치료제와 병용으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0376] **합성 방법**

[0377] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 예시적 절차 및 당업자에게 공지된 이의 변형에 따라 제조된다.

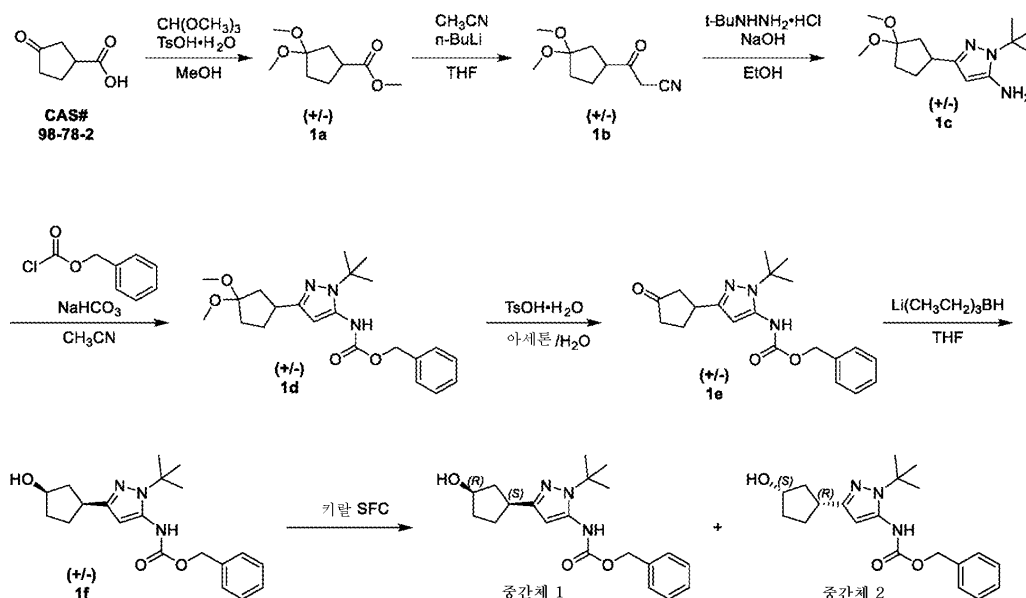
[0378] 하기 약어가 실시예에 걸쳐 사용된다: "Ac"는 아세틸을 의미하고, "AcO" 또는 "OAc"는 아세톡시를 의미하고, "ACN"은 아세토니트릴을 의미하고, "aq"는 수성을 의미하고, "atm"은 대기압을 의미하고, "BOC", "Boc" 또는 "boc"는 N-tert-부톡시카본일을 의미하고, "Bn"은 벤질을 의미하고, "Bu"는 부틸을 의미하고, "nBu"는 노말-부틸을 의미하고, "tBu"는 tert-부틸을 의미하고, "Cbz"는 벤질옥시카본일을 의미하고, "DCM"(CH₂Cl₂)은 메틸렌 클로라이드/다이클로로메탄을 의미하고, "de"는 부분입체 이성질체 과잉률을 의미하고, "DEA"는 다이에틸아민을 의미하고, "DIPEA"는 다이이소프로필에틸 아민을 의미하고, "DMA"는 N,N-다이메틸아세트아미드를 의미하고, "DMAP"는 4-다이메틸아미노피리딘을 의미하고, "DMF"는 N,N-다이메틸 폼아미드를 의미하고, "DMSO"는 다이메틸 설펍사이드를 의미하고, "ee"는 거울상 이성질체 과잉률을 의미하고, "Et"는 에틸을 의미하고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미하고, "EtOH"는 에탄올을 의미하고, "HATU"는 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트를 의미하고, "HOAc" 또는 "AcOH"는 아세트산을 의미하고, "i-Pr" 또는 "iPr"은 이소프로필을 의미하고, "IPA"는 이소프로필 알코올을 의미하고, "Me"는 메틸을 의미하고, "MeOH"는 메탄올을 의미하고, "MS"는 질량 분석을 의미하고, "MTBE"는 메틸 tert-부틸 에터를 의미하고, "Ph"는 페닐을 의미하고, "sat."는 포화를 의미하고, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피를 의미하고, "T3P"는 프로필포스포산 무수물을 의미하고, "TFA"는 트라이플루오로아세트산을 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하고, "TLC"는 박막 크로마토그래피를 의미하고, "Rf"는 체류 분율을 의미하고, "~"은 약을 의미하고, "rt"는 체류 시간을 의미하고, "h"는 시간을 의미하고, "min"은 분을 의미한다.

[0379] 실시예

[0380] 합성 중간체의 제조

[0381] 중간체 1: 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트;

[0382] 중간체 2: 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트



[0383]

[0384] 13℃에서 메탄올(5 L) 중의 (±)-3-옥소사이클로펜탄카복시산(CAS#98-78-2, 900 g, 7.02 mol)의 용액을 각각 함유하는 2개의 평행한 반응을 각각 트라이메틸 오소포메이트(4.47 kg, 42.15 mol, 4.62 L) 및 4-톨루엔설폰산 일수화물(26.72 g, 140.5 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 13℃에서 25시간 동안 교반하였다. 배취 각각을 개별적으로 포화 수성 NaHCO_3 (1 L)으로 켄칭한 후에, 2개의 배취를 합하고 진공 하에 농축하여 메탄올 대부분을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(4 L)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트(2 x 1 L)로 추가로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaCl (3 x 1 L)로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 (±)-메틸 3,3-다이메톡시사이클로펜탄카복시레이트(1a, 2.5 kg, 13.28 mol, 94%)를 연 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 3.67 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 4H).

[0385]

n -부틸리튬 용액(헥산 중의 2.5 M 용액 3.44 L, 8.6 mol)을 -65℃에서 THF를 함유하는 반응기(3 L)에 첨가하였다. 무수 아세토니트릴(453 mL, 353 g, 8.61 mol)을 -55℃ 미만의 내부 온도를 유지하기에 충분히 느리게 적가하였다. 혼합물을 추가적 1시간 동안 -65℃에서 교반하였다. 이어서, THF(1 L) 중의 (±)-메틸 3,3-다이메톡시사이클로펜탄카복시레이트(1a, 810 g, 4.30 mol)의 용액을 -50℃ 미만의 내부 온도를 유지하기에 충분히 느리게 적가하였다. 추가적 1시간 동안 -65℃에서 교반한 후에, 반응 생성물을 물(4 L)로 켄칭하고 수성 HCl (1 M)에 의해 pH 7로 중화시키고 에틸 아세테이트(3 x 3 L)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaCl (2 x 3 L)로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 미가공 (±)-3-(3,3-다이메톡시사이클로펜틸)-3-옥소프로판니트릴(1b, 722 g, 3.66 mol, 85%)을 적색 오일로 수득하고, 이를 추가적 정제 없이 사용하였다.

[0386]

고체 수산화 나트륨(총 131.4 g, 3.29 mol)을 16℃ 내지 25℃에서 에탄올(3 L) 중의 tert-부틸하이드라진 하이드로클로라이드(409.4 g, 3.29 mol)의 현탁액에 나누어 첨가하였다. 교반을 25℃에서 1시간 동안 계속하였다. 에탄올 중의 미가공 (±)-3-(3,3-다이메톡시사이클로펜틸)-3-옥소프로판니트릴(1b, 540 g, 2.74 mol)의 용액을 25℃에서 첨가한 후에, 혼합물을 75℃ 내부 온도로 가열하고 30시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 미가공 생성물을 적색 오일로 수득하였다. 상기 생성물을 동일하게 제조한 3개의 추가적 배취의 미가공물(각각 540 g의 1b를 사용하여 출발함; 4개의 배취에 대해 총 2.16 kg, 10.96 mol)과 합하고, 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 0 내지 35% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (±)-1-tert-부틸-3-(3,3-다이메톡시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-아민(1c, 1.60 kg, 5.98 mol, 54% 수율)을 적

색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (클로로폼- d) δ = 5.41 (s, 1H), 3.50 (br. s., 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (tt, J =7.9, 9.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, J =8.0, 13.3 Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.83 (dd, J =10.8, 12.8 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

[0387] 벤질 클로로포메이트(563.6 mL, 676.3 g, 3.96 mol)를 아세트니트릴(3.5 L) 중의 (±)-1-tert-부틸-3-(3,3-다이메톡시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-아민(1c, 530 g, 1.98 mol)의 냉각된(0℃ 내지 5℃) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 고체 탄산 수소 나트륨(532.9 g, 6.34 mol)을 나누어 첨가하였다. 교반을 23℃에서 26시간 동안 계속하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 미가공 (±)-벤질 [1-tert-부틸-3-(3,3-다이메톡시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1d, 최대 980 g, 1.98 mol)를 적색 오일로 수득하고, 이를 추가적 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0388] 18℃에서 아세톤(2 L) 및 물(2 L) 중의 미가공 (±)-벤질 [1-tert-부틸-3-(3,3-다이메톡시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1d, 최대 980 g, 1.98 mol)의 용액을 4-톨루엔설폰산 일수화물(48.75 g, 256.3 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 60℃ 내부 온도로 20시간 동안 가열하였다. 진공 하에 농축하여 대부분 아세톤을 제거한 후에, 수성 잔사를 다이클로로메탄(3 x 3 L)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 미가공 적색 오일을 수득하였다. 이러한 미가공 생성물을 동일하게 제조한 2개의 다른 배취의 미가공물(각각은 1.98 mol 1c로부터 유도됨, 3개의 배취에 대해 총 5.94 mol)과 합하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (±)-벤질 [1-tert-부틸-3-(3-옥소사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1e, 1.6 kg)를 황색 고체로 수득하였다. 이러한 고체를 20℃에서 18시간 동안 10:1 페트롤륨 에터/에틸 아세테이트(1.5 L)에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 페트롤륨 에터(2 x 500 mL)로 세척하고, 고체를 진공 하에 건조하여 (±)-벤질 [1-tert-부틸-3-(3-옥소사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1e, 3개의 배취를 합하여 1.4 kg, 3.9 mol, 66%)를 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 9.12 (br. s., 1H), 7.56-7.13 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41-3.27 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.34-2.10 (m, 4H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[0389] THF(1.5 L) 중의 (±)-벤질 [1-tert-부틸-3-(3-옥소사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1e, 320 g, 0.900 mol)의 용액을 진공 하에 탈기하고 건조 질소로 퍼징한 후에(3회 주기), -65℃ 내부 온도로 냉각하였다. 리튬 트라이에틸보로하이드라이드의 용액(THF 중 1.0 M, 1.80 L, 1.80 mol)을, 내부 온도를 -55℃ 미만으로 유지하는 비로 적가한 후에, 교반을 -65℃에서 1.5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 -40℃ 내지 -30℃에서 포화 수성 NaHCO_3 (1.5 L)에 의해 켄칭하였다. 내부 온도를 -10℃ 내지 0℃에서 유지하면서 과산화 수소(30% 수성, 700 g)를 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트(3 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 Na_2SO_3 (2 x 1 L) 및 포화 수성 NaCl (2 x 1 L)로 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 미가공 황색 오일을 수득하였다. 이러한 배취의 미가공 생성물을 정제를 위해 동일하게 제조한 3개의 다른 배취의 미가공물(각각은 0.900 mol 1e로부터 출발, 총 3.60 mol)과 합하였다. 크로마토그래피 전에, 합한 혼합물은 NMR에 의해 약 3.3:1 시스/트랜스 비를 나타냈다. 합한 미가공 생성물을 2회 실리카겔 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (±)-트랜스-벤질 [1-tert-부틸-3-(3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1f, 960 g)를 연황색 고체로 수득하였고, 이를 하기에 기재되는 바와 같이 마쇄에 의해 추가로 정제하였다.

[0390] 1f의 이전 배취를, 1e(총 120 g, 0.34 mol)로부터 출발하는 보다 작은 규모의 반응으로부터 수득하였다. 이러한 배취의 컬럼을 갖는 생성물을 상기 배취의 컬럼을 갖는 생성물(3.60 mol 1e로부터 유도됨, 모든 합한 배취에 대해 총 3.94 mol이 사용됨)과 합하고 10:1 다이클로로메탄/메탄올(1.5 L)에 현탁하고 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 페트롤륨 에터(2 x 500 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조하여 투명 (±)-트랜스-벤질 [1-tert-부틸-3-(3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1f, 모든 합한 배취에 대한 총 수율 840 g, 2.35 mol, 60%)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.07 (br. s., 1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, J =4.5 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 2.88 (quin, J =8.6 Hz, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.43 (m, 1H). MS: 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0391] (±)-트랜스-벤질 [1-tert-부틸-3-(3-하이드록시사이클로펜틸)-1H-피라졸-5-일]카바메이트(1f, 700 g, 1.96 mol)의 거울상 이성질체를 키랄 SFC로 분리하였다.

[0392]

제1 용리 거울상 이성질체 피크의 생성물(310 g 고체)을 메탄올/페트롤륨 에터(1:10, 1 L)에 현탁하고 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 패드를 페트롤륨 에터(2 x 500 mL)로 세척하고, 고체를 진공 하에 건조하여 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(중간체 1, 255 g, 713 mmol, 36%, >99% ee)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.08 (br. s., 1H), 7.58-7.20 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 2.88 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.44 (m, 1H). MS: 358 [M+H] $^+$. 광학 회전 $[\alpha]_D^{25} +3.76$ (c 1.0, MeOH). 키랄 순도: >99% ee, 체류 시간 3.371분. 키랄 SFC 분석을 수행하였다: Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm ID, 3 μm 컬럼, 40℃로 가열됨, 이동상 CO_2 를 사용하는 용리, 구배: 5.5분 동안 0 내지 40% 메탄올+0.05%DEA, 이어서 40%에서 3분 동안 유지; 유속: 2.5 mL/분.

[0393]

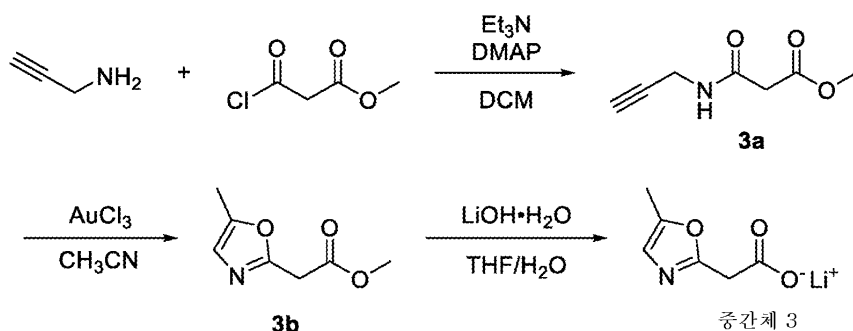
제2 용리 거울상 이성질체 피크의 생성물(300 g 고체)을 메탄올/페트롤륨 에터(1:10, 1 L)에 현탁하고 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 패드를 페트롤륨 에터(2 x 500 mL)로 세척하고, 고체를 진공 하에 건조하여 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(중간체 2, 255 g, 713 mmol, 36%, 94% ee)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.08 (br. s., 1H), 7.55-7.19 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.23-4.07 (m, 1H), 2.88 (quin, J=8.7 Hz, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.44 (m, 1H). MS: 358 [M+H] $^+$. 광학 회전 $[\alpha]_D^{25} -2.43$ (c 1.0, MeOH). 키랄 순도: 94% ee, 체류 시간 3.608분. 키랄 SFC 분석을 수행하였다: Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm ID, 3 μm 컬럼, 40℃로 가열됨, 이동상 CO_2 를 사용하는 용리, 구배: 5.5 분 동안 0 내지 40% 메탄올+0.05%DEA, 이어서 3분 동안 40%에서 유지; 유속: 2.5 mL/분.

[0394]

이전 배치의 제2 용리 거울상 이성질체의 샘플($[\alpha]_D^{25} -3.1$ (c 1.1, MeOH), 96% ee)을 다이클로로메탄/펜탄으로부터 결정화하였다. 결정 구조를 소분자 X-선 결정학으로부터 수득하였고, 이는 (1R,3S) 기하학을 나타냈다. 따라서, 중간체 2의 절대 입체 화학을 분석 방법에서 이의 유사한 광학 회전 및 용리 순서를 기반으로 (1R,3S)로 배정하였다. 따라서, 중간체 2의 거울상 이성질체인 중간체 1은 (1S,3R) 입체 화학으로 배정하였다.

[0395]

중간체 3: (5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세트산



[0396]

[0397]

15℃에서 다이클로로메탄(500 mL) 중의 프로프-2-일-1-아민(25.0 g, 450 mmol)의 용액을 트라이에틸아민(138 g, 1360 mmol) 및 DMAP(5.55 g, 45.4 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 메틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트(74.4 g, 545 mmol)를 30분 동안 적가하였다. 생성된 용액을 15℃에서 16시간 동안 교반한 후, 상기 온도에서 2일 동안 방치하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(60% EtOAc/페트롤륨 에터에 의해 용리)로 정제하여 메틸 3-옥소-3-(프로프-2-인-1-일아미노)프로파노에이트(3a, 47 g, 67%, 90% 순수(NMR))를 연황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ = 7.43 (br s, 1H), 4.09 (dd, J=2.6, 5.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.25 (s, 1H).

[0398]

2개의 평행한 배치를 하기 절차에 따라 운영하였다: 아세토니트릴(300 mL) 중의 메틸 3-옥소-3-(프로프-2-인-1-일아미노)프로파노에이트(3a, 23.5 g, 151 mmol)의 용액을 실온(20℃)에서 금 트라이클로라이드(2.50 g, 8.24 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 70℃로 16시간 동안 어둠에서 가열하였다. 이어서, 2개의 배치를 합하

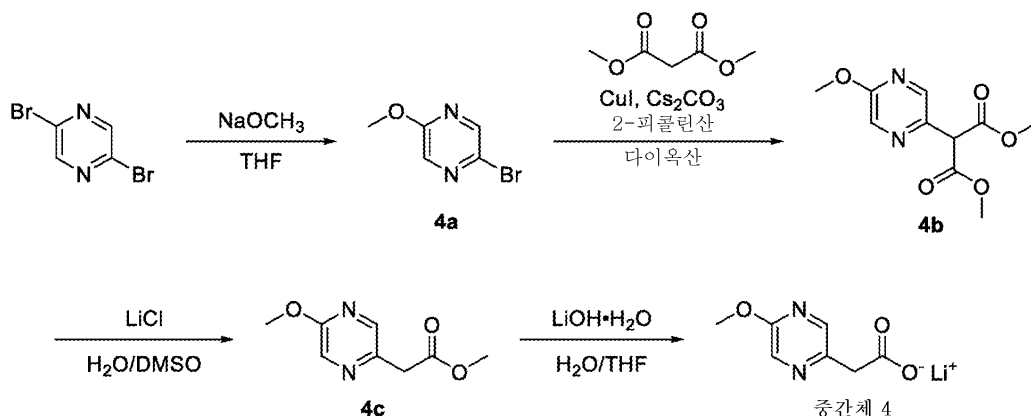
고 여과하여 촉매를 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(40% EtOAc/헥스란올 에터에 의해 용리)로 정제하여 메틸 (5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세테이트(3b, 합한 배취에 대해 26.5 g, 56.5%)를 연황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 6.68 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (d, J=1.3 Hz, 3H).

[0399]

THF(80 mL) 및 물(20 mL) 중의 메틸 (5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세테이트(3b, 26.5 g, 170.8 mmol)의 용액을 수산화 리튬 일수화물(7.17 g, 171 mmol)로 처리하고 실온(25°C)에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분 THF를 제거한 후에, 잔사를 물(25 mL)로 희석하고 다이클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 수층을 농축하여 미가공 생성물(약 26 g)을 수득하고, 이를 EtOAc/MeOH(v/v 10/1)에 의해 마쇄함으로써 추가로 정제하여 리튬 (5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세테이트(중간체 3, 21.7 g, 90%)를 연황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 중수) δ = 6.63 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.22 (d, J=1.0 Hz, 3H).

[0400]

중간체 4: 리튬 (5-메톡시피라진-2-일)아세테이트



[0401]

[0402]

THF(252 mL) 중의 2,5-다이브로모피라진(30.0 g, 126 mmol)의 용액을 0°C로 냉각하였다. 나트륨 메톡사이드(메탄올 중의 25 중량%, 29.0 mL, 27.3 g, 126 mmol)를 18분 동안 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 37시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 플라스크 및 필터 케이크를 소량의 THF로 행구고, 여과액을 진공 하에 농축하여 2-브로모-5-메톡시피라진(4a, 23.80 g, 100%)을 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.20 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0403]

질소-퍼징된 플라스크를 요오드화 구리(I)(2.82 g, 14.8 mmol), 2-피롤리딘산(3.65 g, 29.6 mmol), 세슘 카보네이트(36.2 g, 111 mmol) 및 2-브로모-5-메톡시피라진(4a, 7.00 g, 37.03 mmol)으로 충전하였다. 플라스크를 다시 질소로 퍼징한 후에, 건조 다이옥산(250 mL) 및 다이메틸 말로네이트(22 mL, 192 mmol)를 시린지에 의해 도입하였다. 질소를 용액을 통해 10분 동안 버블링하였다. 혼합물을 100°C에서 36시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 현탁액을 여과하고, 여과액을 오일로 농축하였다. 필터 케이크에 남아있는 고체를 물(150 mL)에 현탁하고, 용액을 서서히 4 M HCl(약 17 mL)로 산성화시켰다. 이러한 용액을 에틸 아세테이트(2 x 150 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 여과액으로부터 수득한 미가공 오일과 합하고, 모두를 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 다이메틸 (5-메톡시피라진-2-일)프로판다이오에이트(4b, 5.94 g, 67%)를 오일로 수득하고, 이를 방치하여 고화시켰다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.23 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).

[0404]

DMSO(51 mL) 및 물(3.4 mL) 중의 다이메틸 (5-메톡시피라진-2-일)프로판다이오에이트(4b, 7.30 g, 30.4 mmol)의 용액을 0°C로 냉각하였다. 고체 리튬 클로라이드(5.15 g, 122 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C로 17시간 동안 가열하였다. 어두운 적색 용액을 에틸 아세테이트(150 mL)와 물(300 mL) 사이에 분배하였다. 수층을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 반포화 수성 NaCl 및 포화 수성 NaCl로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 미가공 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 메틸 (5-메톡시피라진-2-일)아세테이트(4c, 3.86 g, 70%)를 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.18 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1H),

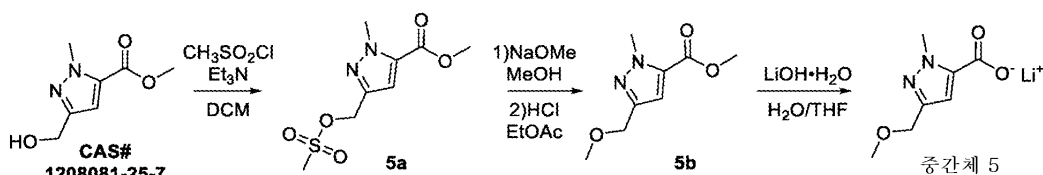
3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

[0405]

THF(42 mL) 및 물(42 mL) 중의 메틸 (5-메톡시피라진-2-일)아세테이트(4c, 3.86g, 21.2 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(889 mg, 21.2 mmol)의 현탁액을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 미반응 에스터가 LCMS에 의해 여전히 존재하는 것으로 나타났고, 따라서 추가적 수산화 리튬 일수화물(50 mg, 1.2 mmol)을 첨가하고, 교반을 25℃에서 6시간 동안 계속하였다. 전환은 여전히 완료되지 않았고, 따라서 훨씬 더 많은 수산화 리튬 일수화물(110 mg, 2.62 mmol; 총 1.049 g, 25 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 30℃로 2시간 동안 가열하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 수성 잔사를 건조 상태로 동결건조하였고, 리튬 (5-메톡시피라진-2-일)아세테이트(중간체 4, 4.272 g, 이론적 질량 3.71 g의 115%)가 수산화 리튬과의 혼합물로서 남겨졌다. ^1H NMR (400MHz, 중수) δ = 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

[0406]

중간체 5: 리튬 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트



[0407]

[0408]

다이클로로메탄(50 mL) 중의 메탄설폰일 클로라이드(11.32 g, 98.8 mmol)의 용액을 다이클로로메탄(250 mL) 중의 메틸 3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트(CAS# 1208081-25-7, 15.0 g, 88.1 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(14.8 g, 115 mmol)의 냉각된(0℃) 혼합물에 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 로 세척하고, 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 메틸 1-메틸-3-([(메틸설폰일)옥시]메틸)-1H-피라졸-5-카복시레이트(5a, 22.6 g, >99%)를 황색 오일로 수득하고, 이를 추가적 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 6.98 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

[0409]

실온에서 메탄올(200 mL) 중의 메틸 1-메틸-3-([(메틸설폰일)옥시]메틸)-1H-피라졸-5-카복시레이트(5a, 22.6 g, 91.0 mmol)의 용액을 소 분량의 고체 나트륨 메톡사이드(9.84 g, 182 mmol)으로 처리하였다. 반응 생성물을 70℃로 30분 동안 가열하였다. TLC는 에스터의 부분적 가수분해를 시사하였고, 재-에스터화하기 위해, 탁한 혼합물을 에틸 아세테이트 중의 4 M HCl (40 mL, 160 mmol)로 산성화시키고, 가열을 70℃에서 5시간 동안 계속하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하여 백색 고체를 남겼다. 이러한 고체를 에틸 아세테이트/페트롤륨 에터(1/3, 3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 상태로 농축한 후에, 잔여 고체를 에틸 아세테이트/페트롤륨 에터(1/3, 100 mL)로 재추출하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 메틸 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트(5b, 14.5 g, 86%, 80% 순수(NMR))를 연황색 액체를 수득하였고, 이를 방치하여 고화시켰다. 유일한 주요 성분: ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 6.83 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

[0410]

THF(150 mL) 및 물(50 mL) 중의 메틸 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트(5b, 14.5 g, 78.7 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(3.47 g, 82.7 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 잔사를 물(100 mL)에 용해시키고 다이클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 폐기하였다. 수층을 농축하고 진공 하에 건조하여 리튬 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트(중간체 5, 12.85 g, 92%)를 황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 6.37 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). MS: 171 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0411]

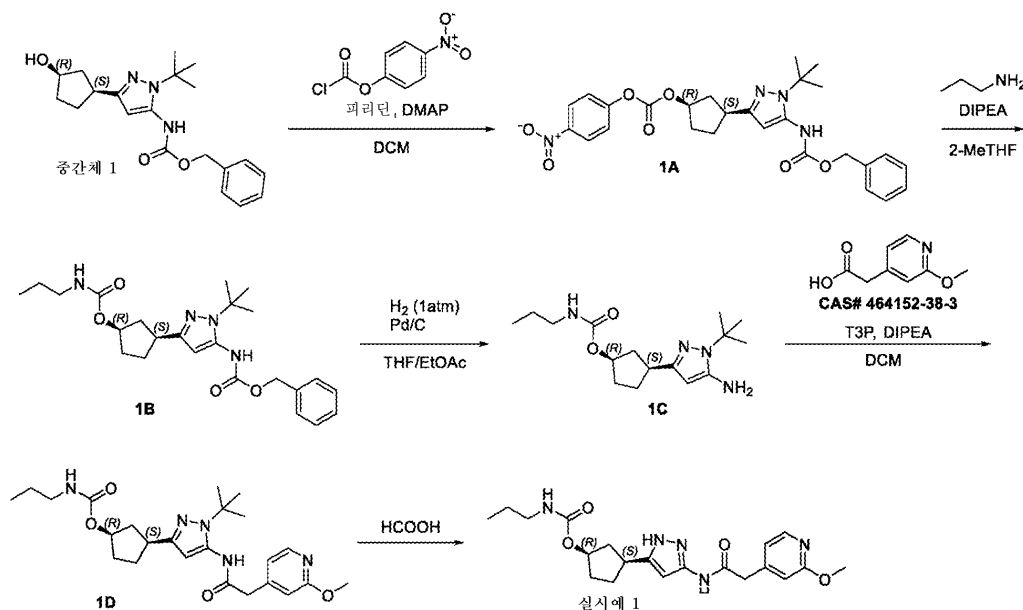
일반적 방법 및 대표적 실시예

[0412]

방법 A

[0413]

실시예 1: (1R,3S)-3-(3-([(2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트



[0414]

[0415]

무수 다이클로로메탄(50 mL) 중의 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(중간체 1, 5.00 g, 14.0 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포메이트(4.23 g, 21.0 mmol)의 실온 용액을 피리딘(3.40 mL, 42.0 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(170 mg, 1.4 mmol)으로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 용액을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(n-헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카본일]아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 7.30 g, 100%)를 고체 포말로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.24-8.14 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 7H), 6.21 (br. s., 1H), 6.06 (br. s., 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.15-2.97 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.09-1.78 (m, 5H), 1.51 (s, 9H). MS: 523 [M+H]⁺.

[0416]

2-메틸테트라하이드로푸란(300 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카본일]아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 36 g, 69 mmol)의 용액을 10°C로 냉각하였다. 다이이소프로필 에틸 아민(26.7 g, 36 mL, 207 mmol) 및 프로판-1-아민(6.11 g, 8.52 mL, 103 mmol)을 첨가하고, 용액을 10°C에서 16시간 동안 교반하였다. 건조 상태로 농축한 후에, 잔사를 에틸 아세테이트(600 mL)로 희석하고 1 M NaOH(4 x 200 mL)로 세척한 후에, 포화 수성 NaCl(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(프로필카바모일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(1B, 30 g, 98%)를 수득하였고, 이를 추가적 정제 없이 사용하였다.

[0417]

에틸 아세테이트(300 mL) 및 THF(150 mL) 중의 Pd/C(50% H₂O, 8 g) 및 미가공 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(프로필카바모일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(1B, 30 g, 68 mmol)의 실온(20°C 내지 25°C) 현탁액을 탈기하고 수소로 퍼징한 후에(3회 주기), 실온에서 수소 별론 하에 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(50 mL) 및 페트콜름 에터(300 mL)로부터 결정화하여 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트(1C, 17.65 g, 84%)를 백색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.00 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.82-4.58 (m, 2H), 2.91 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS: 309 [M+H]⁺. 광학 회전 [α]_D -4.04 (c 0.89, MeOH). 키랄 순도: 98% ee(키랄 분석 SFC).

[0418]

다이클로로메탄(250 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트(1C, 8.65 g, 28.05 mmol), (2-메톡시피리딘-4-일)아세트산(CAS# 464152-38-3, 5.86 g, 33.7 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(14.7 mL, 84.1 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 53.5 g, 84.1 mmol)의 냉각된(10°C) 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 수성 Na₂CO₃(20 mL)으로 켄칭하고 다이클로로메탄(100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 추가 포화 수성 Na₂CO₃(2 x 200 mL) 및 포화 수성 NaCl(100 mL)로 세척하고 무수 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 건조 상태로 농축하였다. 정제

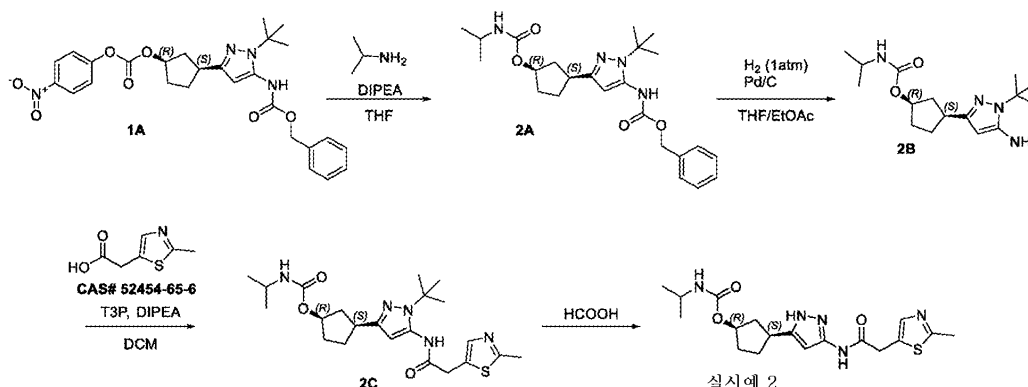
를 위해, 이러한 배치를 유사하게 제조한 2개의 다른 배치(1.0 g 및 8.0 g 1C로부터 유도)와 합하였다(3개의 배치에 대한 총 SM = 17.65 g, 57.23 mmol 1C). 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/페트롤륨 에터에 의해 용리)하여 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트(1D, 합한 배치에 대해 25 g, 95% 수율)를 수득하였다. MS: 458 [M+H]⁺.

[0419]

폼산(50 mL) 중의 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트(1D, 20.5 g, 44.8 mmol)의 용액을 75℃에서 20시간 동안 교반하였다. 정제를 위해, 이러한 배치를 보다 작은 배치(4.50 g, 9.84 mmol 1D로부터 유도됨, 총 25.0 g, 54.6 mmol)와 합하고 건조 상태로 농축하고 분취 HPLC[Phenomenex Gemini C18 250 x 50mm x 10 μm 컬럼; 15분 동안 ACN 중 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)의 구배에 의해 용리; 유속: 110 mL/분]로 정제하여 순수한 (1R,3S)-3-(3-[(2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트(실시예 1, 합한 배치에 대해 16.61 g, 76% 수율)를 담황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 11.62-9.81 (m, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.06 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.24-4.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.19-2.83 (m, 3H), 2.54-2.28 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.54-1.34 (m, 2H), 0.85 (br t, J=7.0 Hz, 3H). MS: 402 [M+H]⁺. 광학 회전 [α]_D +17.1 (c 1.06, MeOH). 키랄 순도: 96% ee(키랄 분석 SFC).

[0420]

실시예 2: (1R,3S)-3-(3-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일 카바메이트



[0421]

[0422]

THF(20 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카보닐]아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 2.00 g, 3.83 mmol), 이소프로필 아민(294 mg, 4.98 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(3.33 mL, 19.1 mmol)의 용액을 10℃에서 4시간 동안 교반하였다. 건조 상태로 농축한 후에, 잔사를 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 용액을 1 M 수산화 나트륨(4 x 50 mL) 및 포화 수성 NaCl(30 mL)로 희석하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 벤질 (1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(프로판-2-일카바모일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일)카바메이트(2A, 1.8 g, 100% 미가공)를 수득하였다.

[0423]

에틸 아세테이트(10 mL) 및 THF(5 mL) 중의 미가공 벤질 (1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(프로판-2-일카바모일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일)카바메이트(2A, 1.8 g, 3.83 mmol) 및 Pd/C(습윤, 200 mg)의 실온(10℃) 현탁액을 탈기하고 수소로 퍼징한 후에, 수소 벌룬 하에 10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 걸정을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC(Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm 컬럼, 아세트니트릴 중 25-45% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 생성물-함유 분획의 동결건조로 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(2B, 1.0 g, 85%)를 황색 오일로 수득하였다. MS: 309 [M+H]⁺.

[0424]

프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중의 50 중량% 용액, 457 g, 0.718 mmol)을 다이클로로메탄(3 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(2B, 80 mg, 0.26 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(92.7 mg, 0.718 mmol) 및 (2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세트산(CAS# 52454-65-6, 45.1 mg, 0.287 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온(10℃)에서 16시간 동안 교반한 후에, 다이클로로메탄(20 mL)과 포화 수성 Na₂CO₃(10 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성

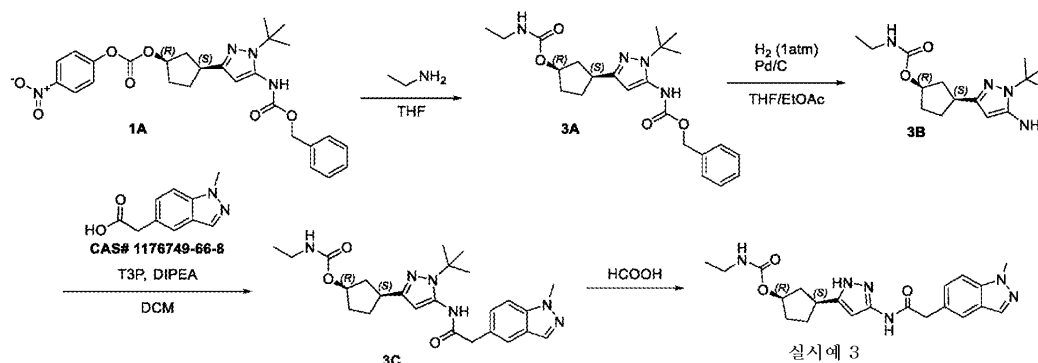
NaCl(10 mL)로 세척하고 나트륨 셀레이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[[2-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(2C, 120 mg, 100% 미가공)를 황색 검으로 수득하였다.

[0425]

미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[[2-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(2C, 120 mg, 0.26 mmol)를 폼산(5 mL)에 용해시키고 75℃에서 20시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC(Xtimate C18 150*25mm*5μm 컬럼, 아세토니트릴 중 12 내지 52% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 생성물-함유 분획의 동결건조로 (1R,3S)-3-(3-[[2-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(실시예 2, 60.35 mg, 58%)를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (br s, 1H), 2.07-1.81 (m, 2H), 1.78-1.44 (m, 3H), 1.03 (br d, J=6.5 Hz, 6H). MS: 392 [M+H]⁺. 키랄 순도: 99% ee(키랄 분석 SFC).

[0426]

실시예 3: (1R,3S)-3-(3-[[2-(2-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트



[0427]

[0428]

THF(20 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[[2-(벤질옥시)카보닐]아미노]-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 2.5 g, 4.8 mmol) 및 에틸아민(1.08 g, 23.9 mmol)의 용액을 30℃에서 3시간 동안 교반하고 건조 상태로 농축하고, 잔사를 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시켰다. 용액을 유기층이 무색이 될 때까지 수성 NaOH로 세척한 후에(5 x 5 mL), 물(5 mL) 및 포화 수성 NaCl(5 mL)로 세척하고 나트륨 셀레이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 벤질 (1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(에틸카바모일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일)카바메이트(3A, 2.0 g, 97%, >80% 순수(LCMS))를 무색 오일로 수득하였다. MS: 429 [M+H]⁺, 451 [M+Na]⁺.

[0429]

미가공 벤질 (1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(에틸카바모일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일)카바메이트(3A, 2.0 g, 4.7 mmol)를 에틸 아세테이트(30 mL) 및 THF(10 mL)에 용해시키고, 용액을 탈기하고, 10%Pd/C 촉매(습윤, 200 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 수소 벌룬 하에 실온(10℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 에틸 카바메이트(3B, 1.15 g, 84%)를 연황색 검으로 수득하고, 이를 방치하여 고화시켜 연황색 고체를 수득하였다. MS: 295 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 5.43 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.99 (quin, J=8.5 Hz, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H). 키랄 순도: >98% ee(키랄 분석 SFC).

[0430]

프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 0.485 mL, 0.815 mmol)을 다이클로로메탄(5 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트(3B, 80.0 mg, 0.272 mmol), 2-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세트산(CAS# 1176749-66-8, 59.1 mg, 0.311 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(0.142 mL, 0.815 mmol)의 실온(10℃) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 후에, 다이클로로 메탄(5 mL)과 물(3 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 Na₂CO₃(2 x 3 mL), 포화 수성 NH₄Cl(2 x 3

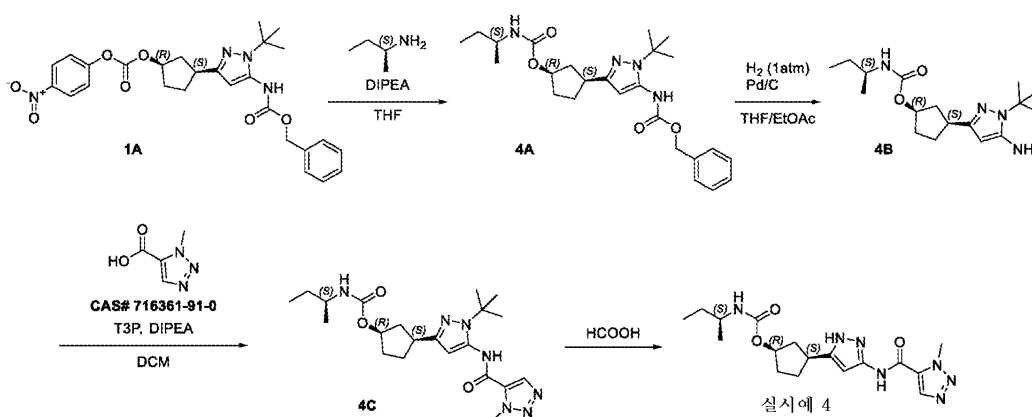
mL), 물(2 mL) 및 포화 수성 NaCl(2 mL)로 세척한 후에, 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트(3C, 127 mg, 100% 미가공)를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 489 [M+Na]⁺.

[0431]

폼산(6 mL) 중의 미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트(3C, 127 mg, 0.272 mmol)의 용액을 75°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축한 후에, 분취 HPLC(DuraShell 150*25mm*5 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 24 내지 44% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 생성물-함유 분획의 동결건조 후에, (1R,3S)-3-(3-[(1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트(실시예 3, 52.39 mg, 47%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: 411 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.4, 8.7 Hz, 1H), 7.02 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.10-2.85 (m, 3H), 2.43 (td, J=6.9, 14.0 Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.74-1.49 (m, 3H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H). 키랄 순도: 99% ee(키랄 분석 SFC).

[0432]

실시예 4: (1R,3S)-3-(3-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)카본일]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트



[0433]

[0434]

THF(300 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카본일]아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 22.0 g, 42.1 mmol), (S)-(+)-sec-부틸아민(4.00 g, 54.7 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(36.7 mL, 211 mmol)의 용액을 10°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하였다. 용액을 1 M 수성 NaOH(4 x 200 mL) 및 포화 수성 NaCl(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 벤질 {3-[(1S,3R)-3-[(2S)-부탄-2-일카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1-tert-부틸-1H-피라졸-5-일}카바메이트(4A, 18 g, 94%, 약 80% 순수(LCM S))를 수득하였다. MS: 479 [M+Na]⁺.

[0435]

에틸 아세테이트(200 mL) 및 THF(100 mL) 중의 미가공 벤질 {3-[(1S,3R)-3-[(2S)-부탄-2-일카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1-tert-부틸-1H-피라졸-5-일}카바메이트(4A, 18 g, 39 mmol)의 실온(10°C) 용액을 탈기하고 Pd/C 촉매(습윤, 5 g)로 처리하였다. 현탁액을 수소 빌론 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축하였다. 정제를 위해, 이러한 배취를 4A(20 g)로부터 동일한 방법으로 유도한 미가공물의 제2 배취와 합하고(모든 배취에 대해 총 38 g, 83 mmol) 분취 HPLC(Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 30 내지 50% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 동결건조 후에, (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(4B, 합한 배취에 대해 20.1 g, 75%)를 수득하였다. MS: 323 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 6.86 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.82-4.49 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 9H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H). 광학 회전 [α]_D +4.0 (c 1.3, MeOH). 키랄 순도: 98% de(키랄 분석 SFC).

[0436]

프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 592 mg, 0.93 mmol)을 다이클로로메탄(5 mL)

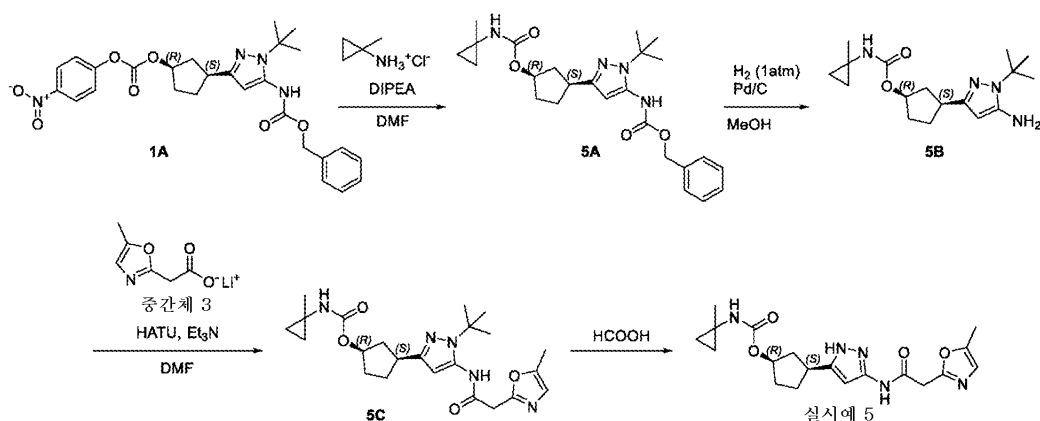
중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(4B, 100 mg, 0.310 mmol), 1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-카복시산(CAS# 716361-91-0, 59.1 mg, 0.465 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(120 mg, 0.93 mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반한 후에, 포화 수성 Na₂CO₃ 및 포화 수성 NaCl로 세척하고 나트륨 셀레이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)카보닐]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(4C, 130 mg, 97%)를 황색 검으로 수득하였다. MS: 432 [M+H]⁺, 454 [M+Na]⁺.

[0437]

폼산(3 mL) 중의 미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)카보닐]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(4C, 130 mg, 0.301 mmol)의 용액을 75℃에서 6일 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하였고, 잔사를 분취 HPLC(DuraShell 150*25mm*5 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 10 내지 51% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 동결건조 후에, (1R,3S)-3-(3-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)카보닐]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(실시예 4, 27.67 mg, 24%)를 담황색 고체로 수득하였다. MS: 376 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.32 (br s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.90 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.00 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.36 (br s, 2H), 3.29-2.99 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.01 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (br t, J=7.4 Hz, 3H). 키랄 순도: >98% de (키랄 분석 SFC).

[0438]

실시예 5: (1R,3S)-3-(3-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트



[0439]

[0440]

DMF(80 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카보닐]아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 9.50 g, 18.2 mmol), 1-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드(2.93 g, 27.2 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(10.0 mL, 58.2 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)와 물(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물(2 x 300 mL), 2 M 수성 Na₂CO₃(300 mL) 및 포화 수성 NaCl(300 mL)로 세척한 후에, 나트륨 셀레이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로프로필)-카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(5A, 6.28 g, 76%)를 고체로 수득하였다. MS: 455 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 7.45-7.30 (m, 5H), 6.30 (br. s., 1H), 6.10 (br. s., 1H), 5.20 (s, 2H), 5.15 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 3.08 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.35 (br. s., 3H), 0.74 (br. s., 2H), 0.58 (br. s., 2H).

[0441]

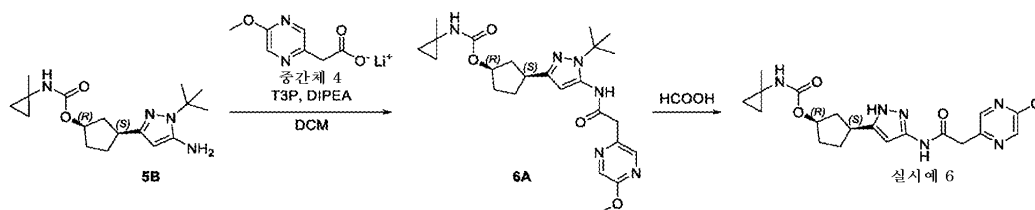
메탄올(200 mL) 중의 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로프로필)-카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(5A, 6.28 g, 13.8 mmol) 및 10% Pd/C(620 mg)의 혼합물을 실온(20℃)에서 수소 별론 하에 18시간 동안 교반하였다. 현탁액을 Celite 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 플라스크 및 필터 패드를 추가적 메탄올로 행군 후에, 합한 여과액을 농축하여 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5B, 4.42 g, 100% 미가공)를 포말-유사 고체로 수득하였다. MS: 321 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 5.06 (br. s., 1H), 3.14-2.97 (m, 1H), 2.58-2.37 (m,

1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 2.00-1.69 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 10H), 1.31 (s, 3H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H).

[0442] DMF(100 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5B, 4.00 g, 12.5 mmol), 리튬 (5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세테이트(중간체 3, 3.52 g, 24.9 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 14.2 g, 37.3 mmol) 및 트라이에틸아민(5.30 mL, 38.0 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 추가로 물(2 x 200mL) 및 포화 수성 NaCl(200 mL)로 세척하였다. 합한 수층을 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 순수하지 않은 생성물(5.50 g 고체)을 수득하였다. 이러한 순수하지 않은 물질을 실리카겔 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 재정제하여 순수한 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5C, 4.22 g, 76%)를 고체로 수득하였다. MS: 444 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.78 (s, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.78 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.83 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.27 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 2H).

[0443] 폼산(50 mL) 중의 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5C, 4.20 g, 9.47 mmol)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 농축하여 대부분 폼산을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(200 mL)와 나트륨 바이카보네이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 수층을 추가 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 건조 상태로 농축하였다. 고체 잔사를 2회 에틸 에터(30 mL)로 마쇄하여 (1R,3S)-3-(3-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(실시예 5, 1.93 g, 53%)를 고체로 수득하였다. MS: 388 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br. s., 1H), 10.59 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.79 (s, 2H), 3.14-2.93 (m, 1H), 2.44 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (d, J=0.7 Hz, 3H), 1.99 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br. s., 2H), 0.49-0.42 (m, 2H).

[0444] 실시예 6: (1R,3S)-3-(3-[(5-메톡시피라진-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트



[0445]

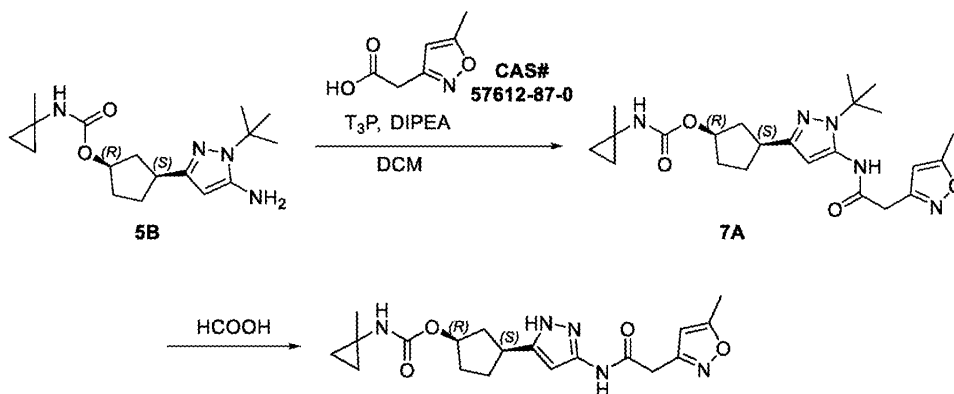
[0446] 다이클로로메탄(10.0 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5B, 150.0 mg, 0.468 mmol), 리튬 (5-메톡시-피라진-2-일)아세테이트(중간체 4, 118 mg, 0.702 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(182 mg, 1.40 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 447 mg, 0.702 mmol)의 용액을 40℃에서 30시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 수성 NaHCO₃(8 mL)으로 켄칭하고 다이클로로메탄(3 x 8 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl(15 mL)로 세척하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(5-메톡시피라진-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(6A, 100 mg, 45%, 81% 순수(LCMS))를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 471 [M+H]⁺.

[0447] (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(5-메톡시피라진-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(6A, 100 mg, 0.213 mmol)를 폼산(5 mL)에 용해시키고 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축하고, 잔사를 분취 HPLC(DuraShell 150*25mm*5 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 26 내지 46% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 동결건조 후에, (1R,3S)-3-(3-[(5-메톡시피라진-2-

일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(실시예 6, 15.55 mg, 18%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: 415 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.97 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.57 (br s, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H). 키랄 순도: 99% ee(키랄 분석 SFC).

[0448]

실시예 7: (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트



실시예 7

[0449]

[0450]

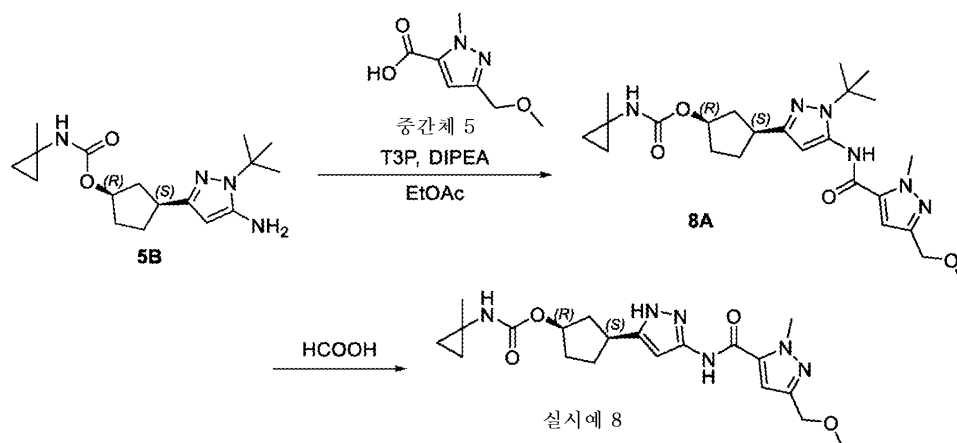
다이클로로메탄(5.0 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5B, 78 mg, 0.24 mmol), (5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세트산(CAS#57612-87-0, 51.5 mg, 0.365 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(0.130 mL, 0.730 mmol) 및 프로필포스포산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 0.435 mL, 0.730 mmol)의 용액을 30℃ 내지 35℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 수성 NaHCO₃(5 mL) 및 포화 수성 NaCl(5 mL)로 세척하고 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(7A, 95 mg, 88%)를 검으로 수득하였다. MS: 444 [M+H]⁺.

[0451]

미가공 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(7A, 95 mg, 0.21 mmol)를 폼산(5.0 mL)에 용해시키고 75℃로 15시간 동안 가열하였다. 샘플을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(30 mL)에 용해시키고 포화 수성 NaHCO₃(10 mL)으로 세척하고 건조하고 여과하고 농축하였다. 미가공 생성물을 분취 HPLC(Agela Durashell C18 150*25mm 5μ 컬럼, 아세토니트릴 중 18 내지 58% 물(0.05% 수산화 암모늄을 함유)에 의해 정제)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(실시예 7, 39.71 mg, 50%)를 베이지색 고체로 수득하였다. MS: 388 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.36-6.03 (m, 2H), 4.97 (br s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.15-2.87 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.54 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br s, 2H), 0.49-0.43 (m, 2H). 키랄 순도: >99% ee(키랄 분석 SFC).

[0452]

실시예 8: (1R,3S)-3-[3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카본일]아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트



[0453]

[0454]

에틸 아세테이트(80 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(5B, 5.47 g, 17.1 mmol) 및 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시산(중간체 5, 4.36 g, 25.6 mmol)의 용액을 다이이소프로필에틸 아민(9.00 mL, 52.4 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 10.9 g, 10.0 mL, 31.4 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS가 반응이 완료되지 않음을 나타냈기 때문에, 혼합물을 50℃로 3시간 동안 가열하였으나, LCMS는 여전히 불완전 전환을 나타냈다. 실온으로 냉각한 후에, 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)와 탈이온수(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(80 mL)에 용해시켰다. 추가적 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시산(중간체 5, 2.90 g, 17.1 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(9.00 mL, 52.4 mmol) 및 T3P(10.0 mL, 33.6 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고; 물(200 mL), 포화 수성 NaHCO₃(200 mL) 및 포화 수성 NaCl(200 mL)로 세척하고; 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-[1-tert-부틸-5-({3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일}카본일)아미노)-1H-피라졸-3-일]사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(8A, 4.83 g, 60%)를 포말-유사 고체로 수득하였다. MS: 473 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 7.71 (br. s., 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.23 (br. s., 1 H), 5.12 (br. s., 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.18 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.03-3.16 (m, 1 H), 2.41 (br. s., 1 H), 1.97-2.11 (m, 1 H), 1.87 (m, J=5.9 Hz, 4 H), 1.63 (s, 9 H), 1.33 (s, 3 H), 0.73 (br. s., 2 H), 0.52-0.61 (m, 2 H).

[0455]

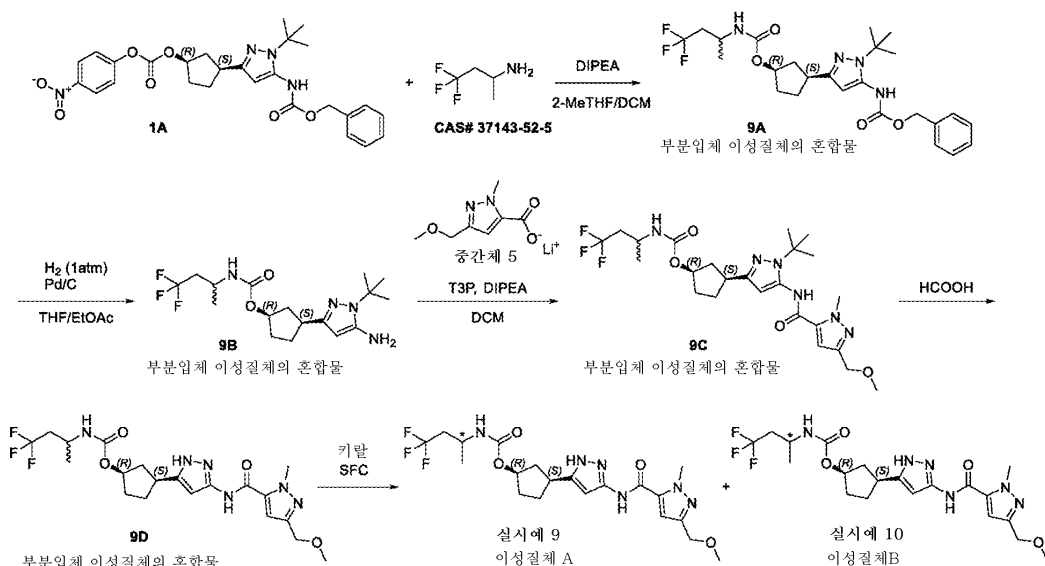
폼산(50 mL) 중 (1R,3S)-3-[1-tert-부틸-5-({3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일}카본일)아미노)-1H-피라졸-3-일]사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(8A, 4.77 g, 10.1 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후에, 대부분 폼산을 진공 하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(200 mL)와 포화 수성 NaHCO₃(200 mL) 사이에 분배하였다. 수층을 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 0 내지 10% 메탄올에 의해 용리)로 정제하여 백색 고체(3.15 g)를 수득하였다. 이러한 고체를 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재결정화하여 (1R,3S)-3-[3-({3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일}카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(실시예 8, 2.90 g, 69%)를 결정질 고체로 수득하였다. MS: 417 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.20 (br. s., 1 H), 10.69 (s, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.41 (br. s., 1 H), 4.99 (br. s., 1 H), 4.33 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.00-3.13 (m, 1 H), 2.41-2.49 (m, 1 H), 1.97-2.10 (m, 1 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.59 (br. s., 1 H), 1.24 (s, 3 H), 0.60 (br. s., 2 H), 0.47 (br. s., 2 H).

[0456]

실시예 9: (1R,3S)-3-[3-({3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일}카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A

[0457]

실시예 10: (1R,3S)-3-[3-({3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일}카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B



[0458]

[0459]

2-메틸테트라하이드로푸란(40 mL) 및 다이클로로메탄(20 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-([벤질옥시]카보닐)아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로헥센 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 2.5 g, 4.8 mmol), 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-아민(CAS# 37143-52-5, 900 mg, 5.5 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(4.17 mL, 23.9 mmol)의 용액을 40℃ 내지 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(150 mL)와 1 N 수성 수산화 나트륨(2 x 50 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl(60 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤럼 에터 중 15 내지 30% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바모일]옥시]사이클로헥센]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(9A, 부분입체 이성질체의 혼합물, 2.0 g, 82%, 79% 순수(LCMS))를 황색 오일로 수득하였다. MS: 511 [M+H]⁺.

[0460]

벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바모일]옥시]사이클로헥센]-1H-피라졸-5-일}카바메이트 혼합물(9A, 2.0 g, 3.9 mmol)을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 THF(20 mL)에 용해시키고, 10% Pd/C 촉매(50% 습윤, 650 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 벌룬으로부터 수소로 충전하고 20℃ 내지 25℃에서 수소 벌룬 하에 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로헥센 (4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바메이트(9B, 부분입체 이성질체의 혼합물, 1.4 g, 95%, 76% 순수(LCMS))를 황색 오일로 수득하였다. MS: 377 [M+H]⁺.

[0461]

다이클로로메탄(10 mL) 중의 미가공 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로헥센 (4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바메이트(9B, 225 mg, 0.598 mmol), 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트(중간체 5, 173 mg, 0.897 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(232 mg, 1.79 mmol)의 냉각된(0℃) 용액을 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 1.14 g, 1.79 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 20℃로 가온하고 36시간 동안 교반한 후에, 40℃로 90시간 동안 가온하였다. 혼합물을 다이클로로메탄과 반포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-[1-tert-부틸-5-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐)아미노]-1H-피라졸-3-일]사이클로헥센 (4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바메이트(9C, 부분입체 이성질체의 혼합물, 300 mg, 95%)를 황색 김으로 수득하였다. MS: 529 [M+H]⁺.

[0462]

폼산(10 mL) 중의 미가공 (1R,3S)-3-[1-tert-부틸-5-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐)아미노]-1H-피라졸-3-일]사이클로헥센 (4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바메이트(9C, 300 mg, 0.57 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 분취 HPLC(DuraShell 150*25mm*5 μm 컬럼, 아세트오닐트릴 중 32% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 동결건조 후에, (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로헥센 (4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일)카바메이트(9D, 부분입체 이성질체의 혼합물, 45 mg, 17%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: 473 [M+H]⁺.

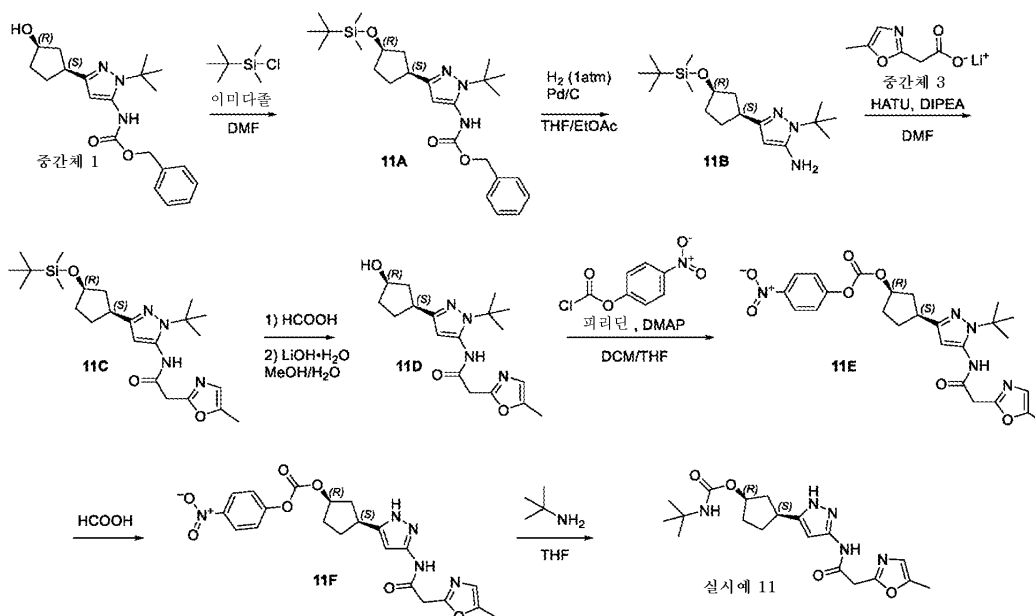
[0463] 부분입체 이성질체 혼합물 9D를 키랄 분취 SFC(Phenomenex-Amylose-1 250mm*30mm 5 μ m 컬럼, CO₂ 중 40% 에탄올 (+0.1%NH₃H₂O)에 의해 용리)에 의해 분리하여 실시예 9(피크 1, 12.26 mg, 27%, 99% de) 및 실시예 10(피크 2, 11.53 mg, 26%, 98% de)을 백색 고체로 수득하였다. 각각의 분자의 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트의 키랄 중심의 절대 입체 화학을 결정되지 않았다.

[0464] 실시예 9: (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 ξ)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.25 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.46 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 3H), 1.13 (d, J=6.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ = -62.57 (s, 3F). MS: 473 [M+H]⁺. 광학 회전: [α]_D -2 (c 0.1, MeOH). 키랄 순도: 99% de. 키랄 SFC/MS 분석을 수행하였다: Chiralpak AD-3 (150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m) 컬럼, CO₂중 40% 에탄올 (+0.05% DEA)에 의해 용리, 유속: 2.5 mL/분, 35 $^{\circ}$ C, 압력 설정: 1500 psi. 이러한 조건 하에, 본 피크는 3.372분의 체류 시간을 가졌다.

[0465] 실시예 10: (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 ξ)-4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.25 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.24 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.16-4.91 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (td, J=7.0, 13.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.13 (d, J=6.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ = -62.56 (s, 3F). MS: 473 [M+H]⁺. 광학 회전: [α]_D +10 (c 0.1, MeOH). 키랄 순도: 98% de. 키랄 SFC/MS 분석을 수행하였다: Chiralpak AD-3 (150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m) 컬럼, CO₂중 40% 에탄올(+0.05% DEA)에 의해 용리, 유속: 2.5 mL/분, 35 $^{\circ}$ C, 압력 설정: 1500 psi. 이러한 조건 하에, 본 피크는 4.123분의 체류 시간을 가졌다.

[0466] 방법 B

[0467] 실시예 11: (1R,3S)-3-(3-({[5-메틸-1,3-옥사졸-2-일]아세틸}아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 tert-부틸 카바메이트



[0468]

[0469] 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(중간체 1, 20 g, 56 mmol) 및 이미다졸(5.71 g, 83.9 mmol)을 초음파 처리에 의해 DMF(200 mL)에 용해시켰다. 용액이 실온을 유지하는 동안에, tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(11.0 g, 72.7 mmol)를 나누어 첨가하였다. 첨가를 완료한 후

에, 투명 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(500 mL)와 포화 수성 NaCl(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]-옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(11A, 26 g, 99%)를 무색 오일로 수득하였다. MS: 472 [M+H]⁺.

[0470] 미가공 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]-옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(11A, 26 g, 55 mmol)를 에틸 아세테이트(100 mL) 및 THF(100 mL)에 용해시켰다. Pd/C(50% 습윤, 4 g)를 첨가하고, 용액을 탈기하고 25℃에서 수소 벌룬 하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 미가공 1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-아민(11B, 19 g, >99%)을 연황색 오일로 수득하였다. MS: 338 [M+H]⁺.

[0471] DMF(150 mL) 중의 미가공 1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-아민(11B, 5.00 g, 14.8 mmol), 리튬 (5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세테이트(중간체 3, 3.14 g, 21.3 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(5.74 g, 44.4 mmol)의 실온(25℃) 용액에 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로-포스페이트(HATU, 8.45 g, 22.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 1시간 동안 가열한 후에, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고 순차적으로 물(150 mL) 및 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(페트물류 에터 중 30% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드(11C, 5.5 g, 81%, 77% 순수(LCMS))를 황색 오일로 수득하였다. MS: 461 [M+H]⁺.

[0472] 폼산(50 mL) 중의 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드(11C, 5.5 g, 11.9 mmol)의 용액을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 용액을 건조 상태로 농축하고, 연황색 오일성 잔사를 메탄올(20 mL)에 용해시켰다. 여기에 물(10 mL) 중의 수산화 리튬 일수화물(2.50 g, 59.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 용액을 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시키고 물(10 mL) 및 포화 수성 NaCl(10 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 3% 메탄올에 의해 용리)로 정제하여 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드(11D, 3.8 g, 92%, 79% 순수(LCMS))를 연황색 오일로 수득하였다. MS: 347 [M+H]⁺.

[0473] 다이클로로메탄(40 mL) 및 THF(40 mL) 중의 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세트아미드(11D, 3.8 g, 11 mmol), DMAP(134 mg, 1.10 mmol), 피리딘(2.60 g, 32.9 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포메이트(4.42 g, 21.9 mmol)의 현탁액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(200 mL)에 용해시키고 포화 수성 NH₄Cl(100 mL) 및 포화 수성 NaCl로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트물류 에터 중 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[[5-메틸-1,3-옥사졸-2-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(11E, 5.0 g, 89%, 89% 순수(LCMS))를 황색 오일로 수득하였다. MS: 512 [M+H]⁺.

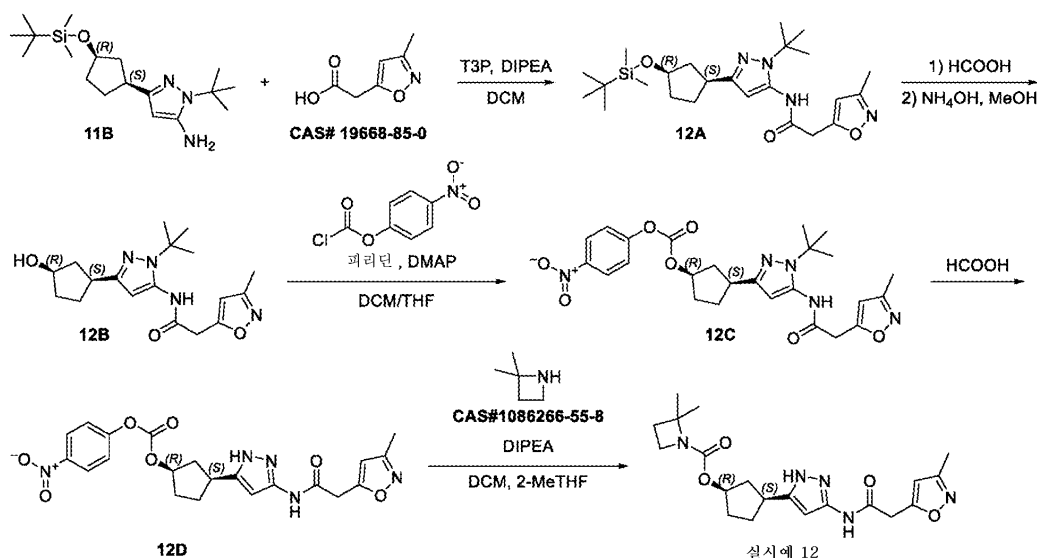
[0474] 폼산(30 mL) 중의 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[[5-메틸-1,3-옥사졸-2-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(11E, 5.0 g, 9.8 mmol)의 용액을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분 폼산을 제거한 후에, 잔사를 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시키고 포화 수성 NaHCO₃(2 x 15 mL), 물(15 mL) 및 포화 수성 NaCl(15 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 실리카겔 크로마토그래피(페트물류 에터 중 80% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-[[5-메틸-1,3-옥사졸-2-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(11F, 1.7 g, 38%)를 연황색 고체로 수득하였다. MS: 456 [M+H]⁺.

[0475] THF(30 mL) 중의 (1R,3S)-3-(3-[[5-메틸-1,3-옥사졸-2-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(11F, 4.00 g, 8.78 mmol) 및 tert-부틸아민(6.42 g, 87.8 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 다이클로로메탄(80 mL)에 용해시키고 1 M NaOH(2 x

20 mL) 및 포화 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 3% 메탄올에 의해 용리)로 정제하여 순수하지 않은 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 tert-부틸카바메이트(실시예 11, 2.3 g, 67%, 73% 순수(HPLC))를 수득하였다. 제2 배취의 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(11F, 1.50 g, 3.29 mmol)를 tert-부틸아민 (10 mL)에 용해시키고 40 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 이렇게 수득한 미가공 생성물을 상기 제1 배취의 순수하지 않은 생성물(2.3 g)과 합하고(양 배취에서 총 12.08 mmol 11F가 소비됨), 분취 HPLC(Phenomenex Gemini C18 250x50 mm, 10 µm 컬럼, ACN 중 3 내지 45% 물(+0.05% NH₄OH)에 의해 용리)로 추가로 정제하였다. 순수한 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 tert-부틸카바메이트(실시예 11, 합한 배취에 대해 2.23 g, 47%)를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.87-6.63 (m, 2H), 6.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.25 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H). MS: 390 [M+H]⁺. 광학 회전 [α]_D +3.5 (c 0.8, MeOH). 키랄 순도: 98% ee(키랄 분석 SFC).

[0476]

실시예 12: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트



[0477]

[0478]

프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 4.41 g, 6.93 mmol)을 다이클로로메탄(10 mL) 중의 1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-((tert-부틸(다이메틸)실릴)옥시)사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-아민 (11B, 780 mg, 2.31 mmol), 3-메틸-5-이속사졸아세트산(CAS# 19668-85-0, 489 mg, 3.47 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(1.23 mL, 6.93 mmol)의 냉각된(0 °C) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30 °C에서 1시간 동안 교반한 후에, 다이클로로메탄과 반포화 Na₂CO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-((tert-부틸(다이메틸)실릴)옥시)사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세트아미드(12A, 1.1 g)를 무색 오일로 수득하였다. MS: 461 [M+H]⁺.

[0479]

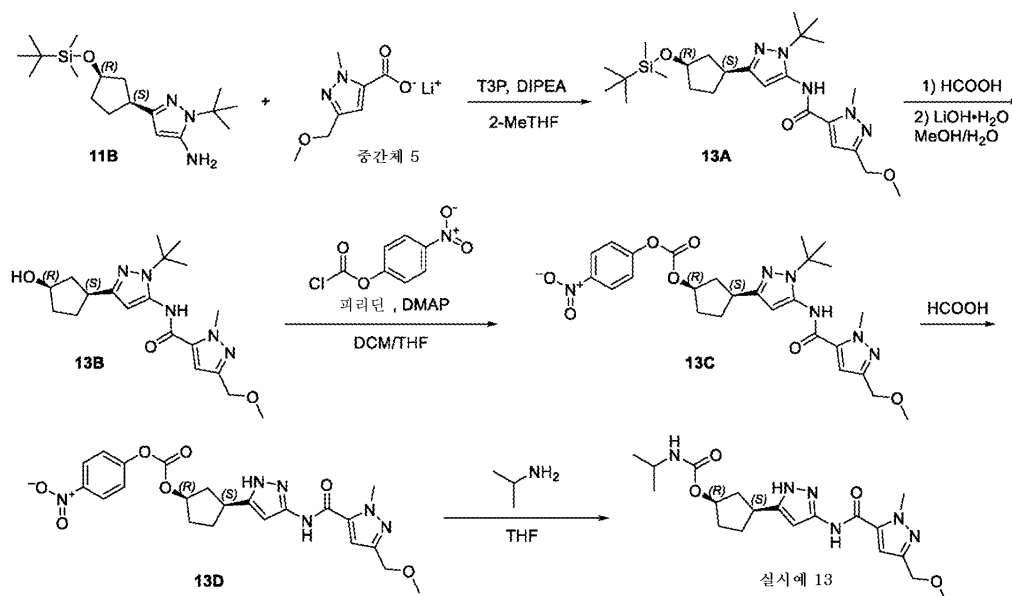
폼산(15 mL) 중의 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-((tert-부틸(다이메틸)실릴)옥시)사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세트아미드(12A, 1.1 g)의 용액을 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후에, 실온에서 밤새 방치하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 메탄올(30 mL) 및 수성 NH₄OH(10 mL)에 용해시키고, 용액을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(1/10 메탄올/다이클로로메탄에 의해 용리)로 정제하여 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세트아미드(12B, 1.0 g)를 연황색 오일로 수득하였다. MS: 347 [M+H]⁺.

[0480] 다이클로로메탄(30 mL) 및 THF(30 mL) 중의 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세트아미드(12B, 1.0 g)의 용액을 DMAP(70.5 mg, 0.577 mmol), 피리딘(1.14 g, 14.4 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포메이트(1.16 g, 5.77 mmol)로 처리하였다. 생성된 현탁액을 20 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시키고, 용액을 순차적으로 포화 수성 NH₄Cl(15 mL) 및 포화 수성 NaCl(15 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 50% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(12C, 1.3 g)를 수득하였다. MS: 512 [M+H]⁺.

[0481] 폼산(20 mL) 중의 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(12C, 1.3 g)의 용액을 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 대부분 폼산을 진공 하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시키고, 용액을 순차적으로 포화 수성 NaHCO₃(2 x 15 mL), 물(15 mL) 및 포화 수성 NaCl(15 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 80% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(12D, 11B를 기반으로 5개의 단계에 걸쳐 850 mg, 81%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: 456 [M+H]⁺.

[0482] 다이클로로메탄(1 mL) 및 2-메틸테트라하이드로푸란(1 mL) 중의 (1R,3S)-3-(3-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(12D, 60 mg, 0.13 mmol), 2,2-다이메틸아제티딘(CAS#1086266-55-8, 13.5 mg, 0.158 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(102 mg, 0.79 mmol)의 용액을 15°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 농축하고, 잔사를 분취 HPLC(Xbridge 150*30mm*10 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 17 내지 57% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)에 의해 정제하였다. 동결건조 후에, (1R,3S)-3-(3-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트(실시예 12, 28.21 mg, 53%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: 402 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 10.62 (br s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 3.64 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.41 (dt, J=6.7, 15.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 6H). 키랄 순도: 99% ee(키랄 분석 SFC).

[0483] 실시예 13: (1R,3S)-3-[3-([3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트



[0484]

[0485] 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 50.3 g, 79.1 mmol)을 2-메틸테트라하이드로푸란(100.0 mL) 중의 1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-{[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-아

민(11B, 8.90g, 26.4 mmol), 리튬 3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복시레이트(중간체 5, 5.83 g, 34.3 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(10.2 g, 79.1 mmol)의 실온(26℃) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상기 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축한 후에, 잔사를 다이클로로메탄(150 mL)에 용해시키고, 용액을 순차적으로 물(2 x 30 mL), 포화 수성 NaHCO₃(2 x 30 mL) 및 포화 수성 NaCl(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-{{tert-부틸(다이메틸)실릴}옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드(13A, 12.9 g, 100%)를 오일로 수득하였다. MS: 490 [M+H]⁺.

[0486]

미가공 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-{{tert-부틸(다이메틸)실릴}옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드(13A, 12.9 g, 26.3 mmol)를 톨산(80 mL)에 용해시키고 실온(27℃)에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 메탄올(80 mL)에 용해시켰다. 물(15 mL) 중의 수산화 리튬 일수화물(3.43 g, 81.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온(27℃)에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드(13B, 8.0 g, 78%)를 황색 검으로 수득하였다. MS: 376 [M+H]⁺.

[0487]

다이클로로메탄(80 mL) 및 THF(80 mL) 중의 N-{1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}-3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드(13B, 8.0 g, 21 mmol)의 용액을 DMAP(260 mg, 2.13 mmol), 피리딘(5.06 g, 63.9 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포에이트(8.59 g, 42.6 mmol)로 처리하였다. 생성된 황색 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 45% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-[1-tert-부틸-5-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-3-일]사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(13C, 10.6 g, 92%)를 연갈색 검으로 수득하였다. MS: 541 [M+H]⁺.

[0488]

톨산(80 mL) 중의 (1R,3S)-3-[1-tert-부틸-5-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-3-일]사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(13C, 10.6 g, 19.6 mmol)의 용액을 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(150 mL)에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃에 의해 중화시켰다. 유기층을 물(30 mL) 및 포화 수성 NaCl(30 mL)로 세척하고 나트륨 카보네이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(13D, 8.5 g, 90%, 86% 순수(LCMS))를 연황색 유리로 수득하였다. MS: 485 [M+H]⁺.

[0489]

THF(30 mL) 중의 미가공 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(13D, 1.7 g, 3.5 mmol) 및 2-프로필아민(1.04 g, 17.5 mmol)의 실온(27℃) 용액을 6시간 동안 교반하였다. 용액을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 13D(1.7 g, 3.5 mmol)로부터 유도된 제2 배취의 잔사와 합하여(합한 2개의 배취에 대해 총 6.27 mmol 13D가 소비됨) 미가공 생성물(3.2 g)을 수득하였다. 이러한 생성물을 분취 HPLC(Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 15 내지 45% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 동결건조 후에, (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카보닐}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트(실시예 13, 2.06 g, 78%)를 백색 결정질 고체로 수득하였고, 이는 원소 분석을 기반으로 일수화물(형태 1)인 것으로 밝혀졌다. MS: 405 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.23 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.57 (qd, J=6.6, 13.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.03 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.03 (br d, J=6.3 Hz, 6H). 광학 회전 [α]_D +4.8 (c 1.0, MeOH). 키랄 순도: >99% ee(키랄 분석 SFC). Anal. Calcd for C₁₉H₂₈N₆O₄·H₂O: C, 54.02; H, 7.16; N, 19.89. Found: C, 53.94; H, 7.22; N, 19.81. 상기 백색 결정질 고체(500 mg)를, 용해될 때까지 가열한 후에, 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 방치하여 9:1 H₂O/CH₃CN(2 mL)으로부터 재결정화시켰다. 18시간 동안, 보다 큰 결정의 일수화물(형태 1)이 형성되었다. 이러한 물질의 선택된 결정의 단결정 X-선 회절은 도 1의 구조를 제공하였다.

[0490] 상기에서 일수화물(형태 1)로 제조한 결정질 고체를 분말 X-선 회절(PXRD)에 의해 추가로 특성규명하였다.

[0491] 기계 분말 X-선 회절

[0492] 분말 X-선 회절 분석을 Cu 방사선원을 갖춘 Bruker AXS D8 Advance 회절계를 사용하여 수행하였다. 최절된 방사선을 전동 슬릿을 갖춘 LYNXEYE_EX 검출기에 의해 검출하였다. 일차 및 이차는 모두 2.5 슬릿 슬릿을 갖췄다. X-선 튜브 전압 및 암페어를 각각 40 kV 및 40 mA로 설정하였다. 데이터를 단계 당 1.0초의 스캔 속도를 사용하여 Theta-Theta 각도계에서 록트(locked) 커플 스캔으로 3.0 내지 40.0 ° 2-Theta의 Cu K-알파 파장에서 0.01°의 증분량으로 수집하였다. 샘플을 실리콘 저 백그라운드 샘플에 배치에 의해 준비하였다. 데이터를 Bruker DIFFRAC Plus 소프트웨어를 사용하여 수집하고 분석하였다. PXRD 데이터 파일을 피크 탐색 전에 처리하지 않았다. EVA 소프트웨어의 피크 탐색 알고리즘을 적용하여 1의 역치값을 사용하여 예비 피크 배정을 수행하였다. 유효성을 보장하기 위해, 수동으로 조정하였다; 자동화된 배정의 결과를 시각적으로 확인하였고, 피크 위치를 피크 최대값에 대해 조정하였다. 3% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 일반적으로 선택하였다. 분해되지 않거나 노이즈에 일치하는 피크는 선택하지 않았다. USP에 언급된 PXRD의 피크 위치와 관련된 전형적 오차는 최대 +/- 0.2° 2-Theta이다(USP-941).

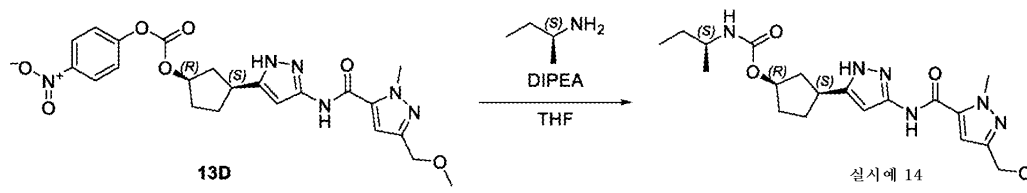
[0493] 실시예 13(형태 1 일수화물)의 PXRD 패턴이 도 2에 도시되어 있다. 실시예 13의 화합물(형태 1 일수화물)에 대한 PXRD 피크 목록 및 상대 강도 데이터(2-Theta °)는 하기 표 1에 제공된다:

표 1

각 (2-세타 °) ± 0.2 °2θ	상대 강도 (%)	각 (2-세타 °) ± 0.2 °2θ	상대 강도(%)
3.9	19.5%	25.0	25.9%
9.1	18.3%	25.7	8.3%
10.4	96.5%	26.0	10.1%
11.7	64.3%	26.3	15.1%
12.9	41.4%	26.6	8.4%
16.0	15.5%	27.0	5.0%
18.2	100.0%	27.6	21.3%
18.6	14.4%	28.2	31.7%
19.4	38.1%	28.9	5.2%
19.6	20.3%	30.4	6.8%
20.0	10.5%	31.1	7.8%
20.3	20.6%	31.5	9.9%
20.6	43.0%	33.9	11.6%
20.8	26.1%	35.1	3.3%
21.0	23.7%	35.8	3.0%
22.2	20.6%	36.6	7.1%
22.7	3.4%	37.6	3.9%
23.5	22.9%	38.3	5.2%
24.2	64.0%		

[0494]

[0495] 실시예 14: (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트



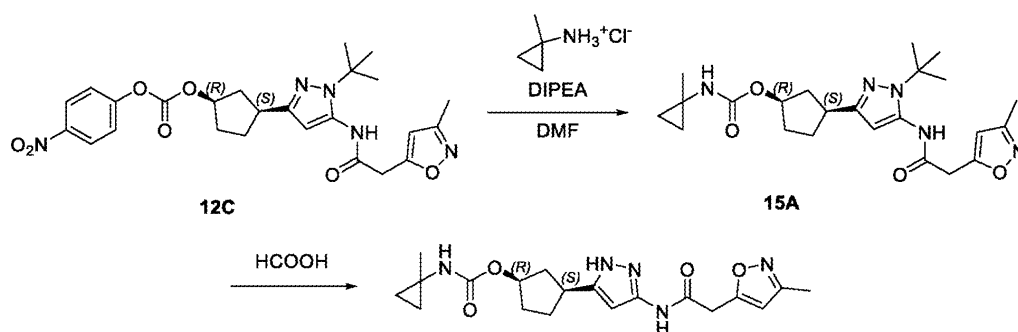
[0496]

[0497]

THF(100 mL) 중의 미가공 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(13D, 5.5 g, 11 mmol), (S)-(+)-sec-부틸아민(1.49 g, 13.6 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(4.40 g, 34.1 mmol)의 용액을 실온(30℃)에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 분취 HPLC(Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm 컬럼, 아세토니트릴 중 25 내지 45% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-[3-({[3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(실시예 14, 3.50 g, 74%)를 연황색 고체로 수득하였다. MS: 419 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.23 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H). 광학 회전 [α]_D +16.6 (c 2.05, MeOH). 키랄 순도: >99% ee(키랄 분석 SFC).

[0498]

실시예 15: (1R,3S)-3-(3-({[3-(메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트



[0499]

[0500]

DMF(10.7 mL) 중의 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-({[3-(메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(12C, 1.64 g, 3.2 mmol)의 용액을 1-메틸사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드(516 mg, 4.8 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(1.7 mL, 9.6 mmol)에 의해 처리하였다. 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 60℃에서 교반한 후에, 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석한 후에, 용액을 탈이온수(20 mL)으로 세척하고 2 M 수성 Na₂CO₃(20 mL)으로 세척하고 포화 수성 NaCl(20 mL)로 세척하였다. 합한 수층을 에틸 아세테이트(30 mL)에 의해 역추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-({[3-(메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸-사이클로프로필)카바메이트(15A, 1.58 g, 82%)를 오일로 수득하였다.

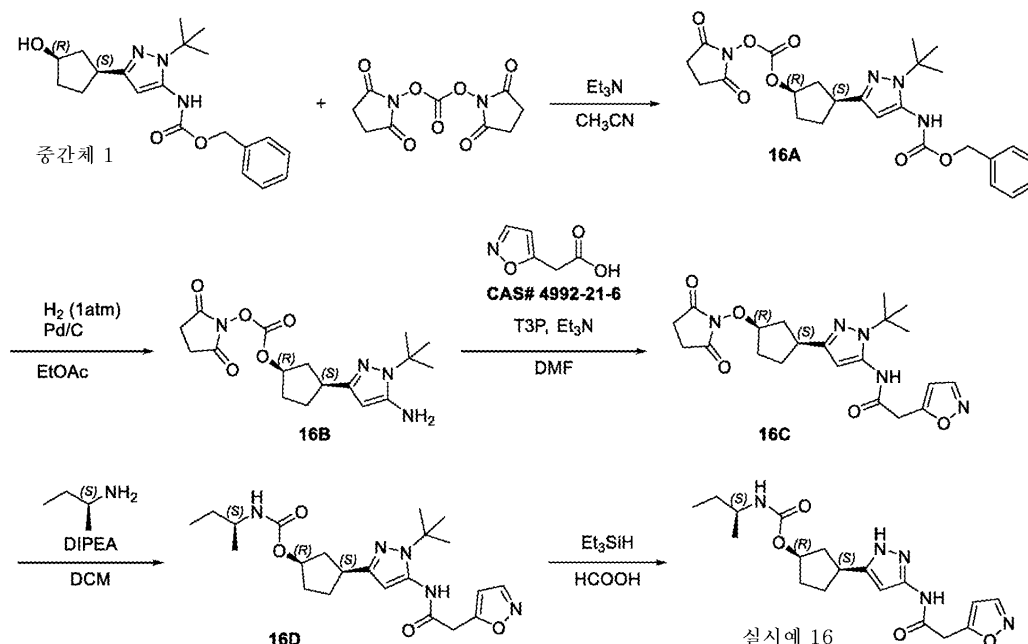
[0501]

폼산(10 mL) 중의 (1R,3S)-3-(1-tert-부틸-5-({[3-(메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸 (1-메틸-사이클로프로필)카바메이트(15A, 1.50 g, 3.4 mmol)의 용액을 100℃ 오일욕에서 1시간 동안 가열하였다. 대부분 폼산을 진공 하에 제거하였다. 잔사를 포화 수성 NaHCO₃(30 mL)으로 처리한 후에, 에틸 아세테이트(150 mL, 이어서 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 40% 이소프로판올에 의해 용리)로 정제하여 백색 고체(960 mg)를 수득하였다. 이러한 고체를 아세토니트릴(20 mL) 및 물(10 mL)에 용해시키고, 용액을 밤새 동결건조하여 백색 고체(796 mg)를 수득하였다. 동결건조된 물질을 에틸 아세테이트(28 mL)에 현탁하고, 60℃ 오일욕에서 1시간 동안 교반하고, 추가적 3시간 동안 교반하면서 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 건조하여

(50℃, 10 mmHg) (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트(실시예 15 565 mg, 41%)를 백색 고체로 수득하였다. MS: 388 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.14-2.94 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br s, 2H), 0.49-0.42 (m, 2H). 광학 회전 [α]_D +10.0° (c 0.2, MeOH).

[0502] 방법 C

[0503] 실시예 16: (1R,3S)-3-(3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트



[0504]

[0505] 트라이에틸아민(4.7 mL, 33.4 mmol)을 무수 아세트니트릴(50 mL) 중의 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(중간체 1, 5.97 g, 16.7 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각한 후에, N,N'-다이석신이미딜 카보네이트(8.56 g, 33.4 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후에, 냉각을 제거하고, 혼합물을 실온(23℃)에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS는 미반응 출발 알코올이 여전히 존재하였음을 나타냈고, 따라서 추가적 N,N'-다이석신이미딜 카보네이트(2.36 g; 총 10.92 g, 42.63 mmol) 및 트라이에틸 아민(2.8 mL; 총 7.5 mL, 54 mmol)을 첨가하였고, 교반을 실온에서 추가적 5시간 동안 계속하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(150 mL) 및 탈이온수(100 mL)로 희석하였다. 생성된 유화액을 흡인 여과하여 백색 고체를 제거하였다. 여과액 층을 분리하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 행구고, 행군 것을 사용하여 추가적으로 수층을 추출하였다. 합한 유기 추출물을 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 20 내지 70% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-((2,5-다이옥소피롤리딘-1-일)옥시)카본일}옥시)-사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(16A, 4.5 g, 54%)를 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 7.42-7.34 (m, 5H), 6.24 (br. s., 1H), 6.13 (br. s., 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.57 (ddd, J=6.7, 8.4, 14.8 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.59 (s, 9H). MS: 499 [M+H]⁺.

[0506]

에틸 아세테이트(150 mL) 중의 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-((2,5-다이옥소피롤리딘-1-일)옥시)카본일}옥시)-사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(16A, 3.5 g, 7.0 mmol) 및 10% Pd/C(1.2 g)의 용액을 수소 벌룬 하에 실온(23℃)에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 Celite 패드를 통해 여과하고, 필터 패드를 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 행구고, 합한 여과액을 농축하여 미가공 1-((1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸)옥시)-카본일}옥시)피롤리딘-2,5-다이온(16B)을 수득하고, 이를 후속 단계에 바로 사용하였

다. MS: 365 [M+H]⁺.

[0507]

미가공 1-[(1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜틸]옥시}-카본일]옥시]피롤리딘-2,5-다이온(16B, 최대 7.0 mmol)을 DMF(20 mL)에 용해시키고, 1,2-옥사졸-5-일아세트산(CAS# 4992-21-6, 1.4 g, 11 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), 11 mL의 EtOAc 중 50 중량% 용액, 14 mmol)을 첨가하고, 용액을 0℃로 질소 하에 냉각하였다. 트라이에틸 아민(3.5 mL, 25 mmol)을 20℃ 미만으로 내부 온도를 유지하도록 충분히 서서히 10분 동안 적가하였다. 냉각을 제거하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(2x) 및 포화 수성 NaCl(1x)로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 30 내지 100% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 N-(1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(2,5-다이옥소피롤리딘-1-일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일)-2-(1,2-옥사졸-5-일)아세트아미드(16C, 2.46 g, 74%)를 백색 포말로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ = 8.35 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.16 (td, J=8.8, 17.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.56 (s, 9H). MS: 474 [M+H]⁺.

[0508]

다이클로로메탄(3.5 mL) 중의 N-(1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-[(2,5-다이옥소피롤리딘-1-일)옥시]사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일)-2-(1,2-옥사졸-5-일)아세트아미드(16C, 158 mg, 0.334 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(0.15 mL, 0.91 mmol) 및 (S)-(+)-sec-부틸아민(50 μL, 0.50 mmol)의 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(10 mL)으로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃(2 x 3 mL), 탈이온수(3 mL), 포화 수성 NH₄Cl(3 mL) 및 포화 수성 NaCl(3 mL)로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조하고 여과하고 건조 상태로 농축하여 미가공 (1R,3S)-3-{1-tert-부틸-5-[(1,2-옥사졸-5-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-3-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(16D, 115.0 mg, 80%)를 황색 젤로 남겼다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.79 (s, 1H), 8.50 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.95 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.95 (quin, J=8.5 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS: 432 [M+H]⁺.

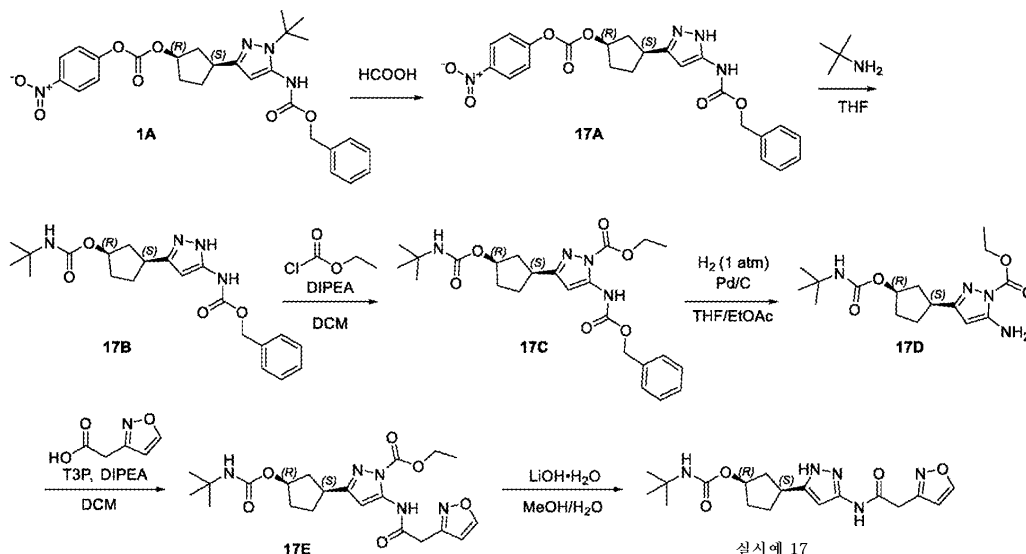
[0509]

미가공 (1R,3S)-3-{1-tert-부틸-5-[(1,2-옥사졸-5-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-3-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(16D, 115.0 mg, 0.2665 mmol)를 폼산(6.0 mL) 및 트라이에틸실란(1.5 mL)에 용해시키고 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 2상 혼합물의 층을 분리하였다. 상부 트라이에틸실란 층을 폐기하였다. 하부 산 층을 건조 상태로 농축하고 아세토니트릴에 용해시키고 다시 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 추가로 진공 하에 건조하여 미가공 생성물을 왁스질 갈색 고체(109.9 mg)로 수득하였다. 아세토니트릴(5 mL)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하고 기건하여 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트(실시예 16, 42.1 mg, 42%)를 회백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 3.91 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS: 376 [M+H]⁺.

[0510]

방법 D

[0511] 실시예 17: (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-3-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 tert-부틸카바메이트



[0512]

[0513] 폼산(30 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카보닐]아미노)-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일}사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(1A, 5.00 g, 9.57 mmol)의 용액을 75℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 50 내지 70% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카보닐]아미노)-1H-피라졸-3-일}사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(17A, 3.6 g, 81%, 82% 순수(LCMS))를 연황색 고체로 수득하였다. MS: 467 [M+H]⁺.

[0514]

THF(40 mL) 중의 (1R,3S)-3-(5-[(벤질옥시)카보닐]아미노)-1H-피라졸-3-일}사이클로펜틸 4-니트로페닐 카보네이트(17A, 2.2 g, 4.7 mmol) 및 tert-부틸아민(1.38 g, 18.9 mmol)의 혼합물을 실온(29℃)에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 90% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 벤질 (3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-5-일)카바메이트(17B, 1.5 g, 79%)를 연황색 유리로 수득하였다. MS: 401 [M+H]⁺.

[0515]

에틸 클로로포메이트(970 mg, 8.94 mmol)를 다이클로로메탄(30 mL) 중의 벤질 (3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-5-일)카바메이트(17B, 1.50 g, 3.75 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(1.45 g, 11.2 mmol)의 실온(29℃) 용액에 나누어 첨가한 후에, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 수성 NH₄Cl(3 x 5 mL) 및 포화 수성 NaCl(5 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 에틸 5-[(벤질옥시)카보닐]아미노-3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-1-카복시레이트(17C, 2.0 g, >99%)를 연황색 검으로 수득하고, 이를 추가적 정제 없이 사용하였다. MS: 473 [M+H]⁺.

[0516]

미가공 에틸 5-[(벤질옥시)카보닐]아미노-3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-1-카복시레이트(17C, 2.0 g, 4.2 mmol(순수한 경우))를 에틸 아세테이트(15 mL) 및 THF(15 mL)에 용해시켰다. 10% Pd/C 촉매(200 mg)를 첨가하고 탈기하고 수소 별론 하에 실온(29℃)에서 1.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하여 촉매를 제거하고, 여과액을 건조 상태로 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트, 이어서 다이클로로메탄 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 에틸 5-아미노-3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-1-카복시레이트(17D, 900 mg, 63%, 56%(17A로부터))를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 339 [M+H]⁺.

[0517]

실온(29℃)에서 다이클로로메탄(10 mL) 중의 에틸 5-아미노-3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-1-카복시레이트(17D, 250 mg, 0.739 mmol), 다이이소프로필에틸 아민(286 mg, 2.22 mmol) 및 1,2-옥사졸-3-일아세트산(CAS# 57612-86-9, 113 mg, 0.887 mmol)의 용액을 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 1.41 g, 2.22 mmol)로 처리한 후에, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄(10 mL)으로 희석한 후에, 물(5 mL), 포화 수성 NaHCO₃(2 x 5 mL), 포화 수성 NH₄Cl(5 mL) 및 포화 수성 NaCl(5 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 에틸 3-

{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]-사이클로펜틸}-5-[(1,2-옥사졸-3-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-1-카복시레이트(17E, 331 mg, 100%)를 갈색 검으로 수득하였다. MS: 448 [M+H]⁺.

[0518]

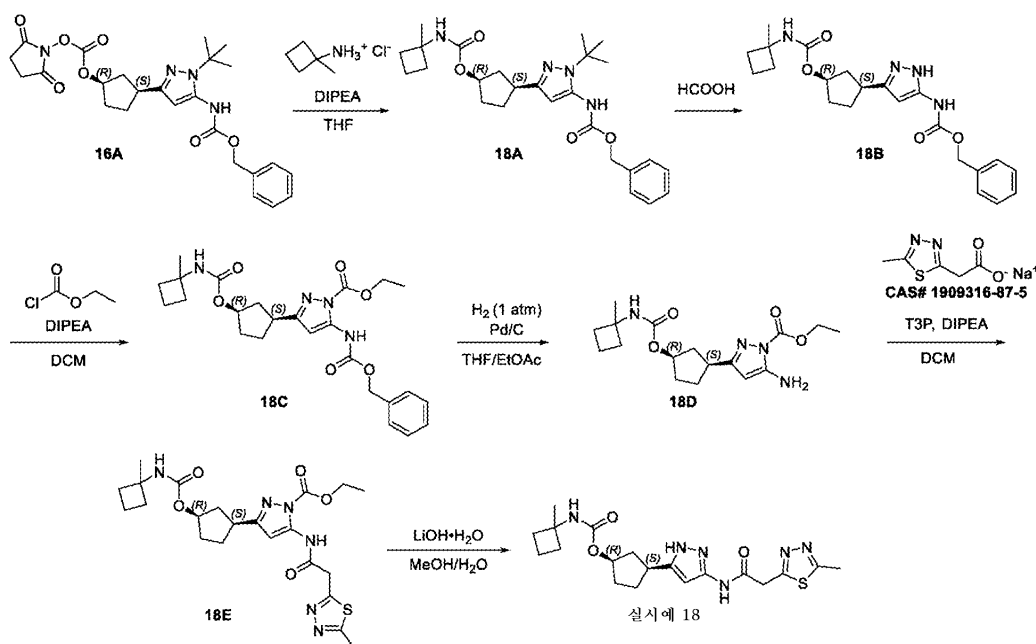
이러한 미가공 에틸 3-{(1S,3R)-3-[(tert-부틸카바모일)옥시]사이클로펜틸}-5-[(1,2-옥사졸-3-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-1-카복시레이트(17E, 331 mg, 0.739 mmol)를 메탄올(5 mL)에 용해시키고, 물(1 mL) 중의 수산화리튬 일수화물(93.1 mg, 2.22 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온(30℃)에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 밤새 방치한 후에, 건조 상태로 농축하였다. 잔사를 메탄올(3 mL)에 용해시키고 여과하고, 여과액을 분취 HPLC(YMC-Actus Triart C18 150*30 5μ 컬럼, 아세토니트릴 중 20 내지 50% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 생성물-함유 분획의 동결건조 후에, (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-3-일아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 tert-부틸카바메이트(실시예 17, 74.84 mg, 27%, 99% ee(키랄 분석 SFC))를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02 (quin, J=8.7 Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H). MS: 376 [M+H]⁺.

[0519]

방법 E

[0520]

실시예 18: (1R,3S)-3-{3-[(5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로부틸)카바메이트



[0521]

[0522]

THF(15 mL) 중의 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-{[(2,5-다이옥소피롤리딘-1-일)옥시]카본일}옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-5-일}카바메이트(16A, 1.20 g, 2.41 mmol), 1-메틸사이클로부틸아민 하이드로클로라이드(CAS# 174886-05-6, 439 mg, 3.61 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(1.56 g, 12.0 mmol)의 용액을 실온(32℃)에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔사를 다이클로로메탄(25 mL)에 용해시켰다. 용액을 물(2 x 5 mL), 포화 수성 NH₄Cl(5 mL) 및 포화 수성 NaCl(5 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하였다. 미가공 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-{[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-5-일}카바메이트(18A, 920 mg, 82%)를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 469 [M+H]⁺.

[0523]

벤질 {1-tert-부틸-3-[(1S,3R)-3-{[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-5-일}카바메이트(18A, 920 mg, 1.96 mmol)를 폼산(10 mL)에서 75℃에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(20 mL)과 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(페트롤륨 에터 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트에 의해 용리)로 정제하여 벤질 {3-[(1S,3R)-3-{[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시]사이클로펜틸}-1H-피라졸-5-일}카

바메이트(18B, 500 mg, 62%)를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 435 [M+Na]⁺.

[0524] 에틸 클로로포메이트(197 mg, 1.82 mmol)를 다이클로로메탄(15 mL) 중의 벤질 {3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-5-일}카바메이트(18B, 500 mg, 1.21 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(470 mg, 3.64 mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온(35℃)에서 4시간 동안 교반한 후에, 포화 수성 NH₄Cl(2 x 5 mL) 및 포화 수성 NaCl(5 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 에틸 5-[(벤질옥시)카본일]아미노-3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-1-카복시레이트(18C, 560 mg, 95%, 80% 순수(NMR))를 연황색 유리로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 9.50 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.33-7.32 (m, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17 (br. s., 1H), 4.51 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 8H), 1.47 (t, J=7.2 Hz, 4H), 1.44 (s, 3H). MS: 485 [M+H]⁺; 507 [M+Na]⁺.

[0525] 에틸 아세테이트(10 mL) 및 THF(10 mL) 중의 미가공 에틸 5-[(벤질옥시)카본일]아미노-3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-1-카복시레이트(18C, 560 mg, 1.16 mmol) 및 Pd/C 촉매(습윤, 50 중량%, 150 mg)의 현탁액을 탈기하고 다시 수소로 충전한 후에, 수소 별론 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축하여 미가공 에틸 5-아미노-3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-1-카복시레이트(18D, 430 mg, 100% 미가공)를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 351 [M+H]⁺; 373 [M+Na]⁺.

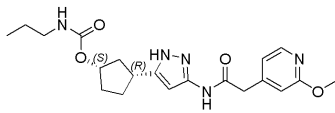
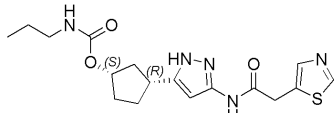
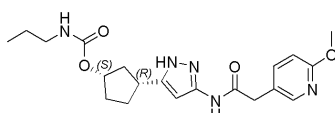
[0526] 미가공 에틸 5-아미노-3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-1H-피라졸-1-카복시레이트(18D, 100.0 mg, 0.285 mmol) 및 나트륨 2-(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아세테이트(CAS# 1909316-87-5, 77.6 mg, 0.428 mmol)를 실온(35℃)에서 다이클로로메탄(10 mL)에 현탁하였다. 다이이소프로필에틸 아민(184 mg, 1.43 mmol) 및 프로필포스폰산 무수물(T3P(등록상표), EtOAc 중 50 중량% 용액, 545 mg, 0.856 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 35℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3 mL), 포화 수성 NH₄Cl(2 x 3mL) 및 포화 수성 NaCl(3 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트로 건조하고 여과하고 농축하여 미가공 에틸 3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-5-[(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아세틸]아미노-1H-피라졸-1-카복시레이트(18E, 140 mg, 100% 미가공)를 연황색 검으로 수득하였다. MS: 513 [M+Na]⁺.

[0527] 메탄올(5 mL) 및 물(1 mL) 중의 미가공 에틸 3-[(1S,3R)-3-[(1-메틸사이클로부틸)카바모일]옥시}사이클로펜틸]-5-[(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아세틸]아미노-1H-피라졸-1-카복시레이트(18E, 140 mg, 0.285 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(35.9 mg, 0.856 mmol)의 혼합물을 실온(35℃)에서 30분 동안 교반한 후에, 밤새 방치하였다. 현탁액을 농축하고(약 3 mL), 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 분취 HPLC(DuraShell 150*25mm*5μm 컬럼, 아세토니트릴 중 27 내지 47% 물(0.05% 수산화 암모늄 v/v)에 의해 용리)로 정제하였다. 생성물-함유 분획의 동결건조 후에, (1R,3S)-3-(3-[(5-메틸-1,3,4-티아다이하졸-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로부틸)카바메이트(실시에 18, 30.89 mg, 26%, >99% ee(키랄 분석 SFC))를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.14 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 1.99 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.57 (br s, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H). MS: 419 [M+H]⁺.

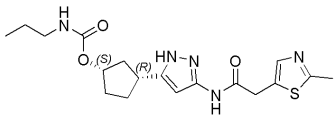
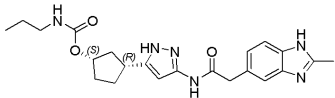
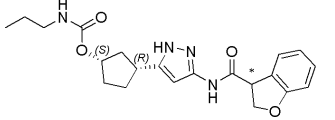
[0528] 추가적 본 발명의 화합물을 본원에 예시된 방법의 변형에 의해 제조할 수 있었다. 키랄 출발 반응물이 이용가능한 경우, 화합물을 이의 구조에 대해 (R) 및 (S) 라벨로 표시된 공지된 절대 배열을 갖는 단일 입체 이성질체로 제조하고 분리하였다. 라세미 출발 반응물이 사용된 경우, 화합물을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 합성한 후에, 특성구명 및 시험 전에 적절한 키랄 분취 HPLC 또는 SFC 방법에 의해 단일 입체 이성질체로 분리하였다. 이들 경우에, 공지된 입체 중심을 웬지 결합으로 그리고 (R) 및 (S) 라벨로 표시하고; 미공지 입체 중심은 별 표시된 반듯한 결합으로 그리고, 설명이 표 2에 포함되어 있다. 절대 입체 화학이 아닌 상대 입체 화학이 공지된 경우, (R) 및/또는 (S) 표지 없이 별 표시된 웬지 결합으로 그리고, 설명이 표 2에 포함되어 있다.

[0529] 선택된 화합물 및 이의 해당 특징 데이터를 하기 표 2에 제공한다.

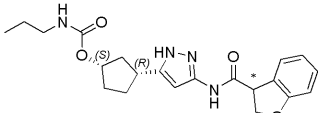
표 2

실시예 번호 (방법)	구조; IUPAC 명칭; 입체 화학 노트	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR (ppm); ¹⁹ F NMR (ppm); 광학 회전; 키랄 HPLC/SFC 조건
19 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	402.3	¹ H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 11.32-10.73 (m, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.03 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.17 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 3H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.00 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.84 (br t, J=7.3 Hz, 3H)
20 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	378.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.91 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.81(t, J=7.4 Hz, 3H)
21 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	402.3	¹ H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 9.93 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 8.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.62-6.49 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H),

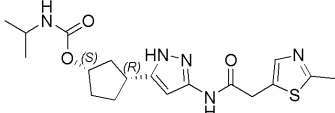
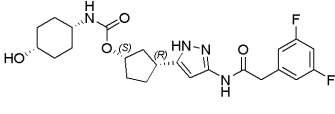
[0530]

	일)사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		3.93 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.20-3.01 (m, 3H), 2.46 (ddd, J=6.8, 8.7, 14.9 Hz, 1H), 2.15-2.06(m, 1H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 3H)
22 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	392.3	¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 10.24 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H)
23 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((2-메틸-1H-benz이미다조-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	425.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.34-11.82 (m, 2H), 10.46 (br s, 1H), 7.62-7.27 (m, 2H), 7.20-6.92 (m, 2H), 6.41-6.13 (m, 1H), 5.16-4.78 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.90 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.90-0.69 (m, 3H)
24 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((3ξ)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일카본일)아미노)-1H-	399.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.02 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.78 (dd,

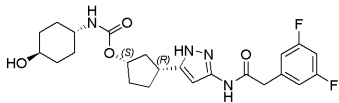
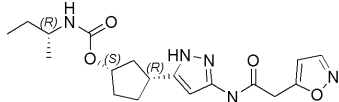
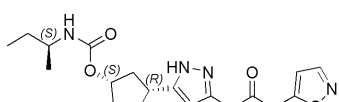
[0531]

	피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 다이하이드로벤조퓨란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		J=6.3, 8.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.89 (q, J=6.7 Hz, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.79(t, J=7.4 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ -42.0 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 6.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
25 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((3S)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 다이하이드로벤조퓨란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	399.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.03 (br t, J=5.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.78 (dd, J=6.3, 8.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=6.3, 9.3 Hz, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.89 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H)

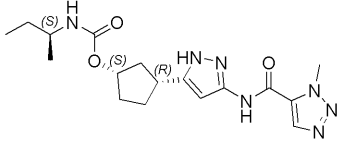
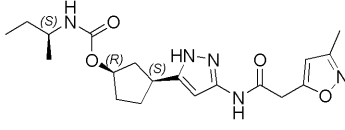
[0532]

			$[\alpha]_D^{25} +39.3$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 6.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
26 (A)	 (1S,3R)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	392.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.55 (br t, J=13.7 Hz, 1H), 1.02 (br d, J=6.3 Hz, 6H)
27 (B)	 (1S,3R)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (S/S-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨;	463.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.02 (br d, J=6.3 Hz, 2H), 6.97 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.96 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 5H), 1.41 (br

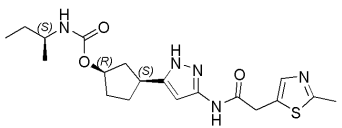
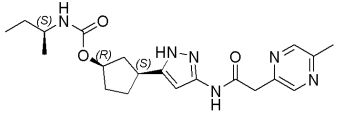
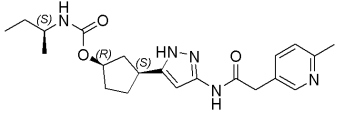
[0533]

	사이클로헥실 고리는 메조이다 - <i>N,O-시스이다.</i>		d, J=10.3 Hz, 4H)
28 (B)	 (1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-((3,5- 다이플루오로페닐)아세틸)아미노)-1<i>H</i>- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (<i>트랜스</i>-4- 하이드록시사이클로헥실)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨; 사이클로헥실 고리는 메조이다 - <i>N,O-트랜스.</i>	463.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.16- 7.07 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.92 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.53 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22- 3.13 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.86 (ddd, J=2.8, 6.7, 9.9 Hz, 1H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.59- 1.50 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 4H)
29 (C)	 (1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5- 일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일}사이클로펜틸 (2<i>R</i>)-부탄-2- 일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	376.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.88 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.05- 1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.50 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.80 (br t, J=7.4 Hz, 3H) [α] _D ²⁵ +3.6(c 0.11, MeOH)
30 (C)		376.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.88 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30

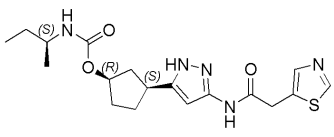
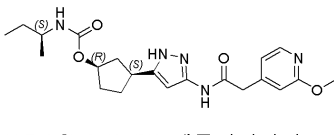
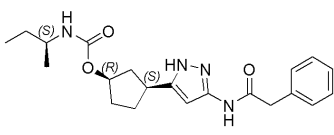
[0534]

	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		(s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.36 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H) [α] _D ²⁵ -15.0 (c 0.11, MeOH)
31 (A)	 (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[(1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)카본일]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	376.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.33 (br s, 1H), 11.15 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.91 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3H)
32 (A)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	390.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 6.89 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H)

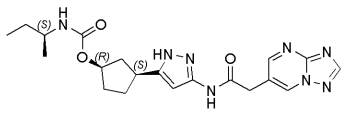
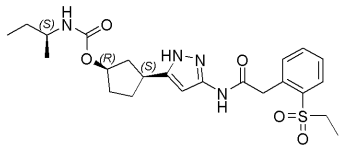
[0535]

33 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((2S)-부탄-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	406.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.34 (br s, 1H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H)
34 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((5S)-5-메틸피라진-2-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	401.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.47 (d, J=13.6 Hz, 2H), 6.88 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H)
35 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((6S)-6-메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	400.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=8.0Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.60-1.50

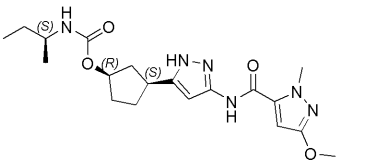
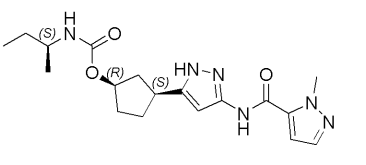
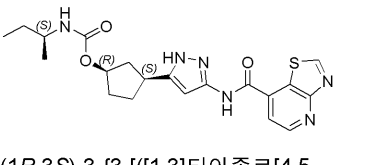
[0536]

	모든 입체 중심은 공지됨		(m, 1H), 1.32 (td, J=7.1, 11.1 Hz, 2H), 0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3H)
36 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	392.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.88 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.07-1.81 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H)
37 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	416.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.98-6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (br s, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 3H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H)
38 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(페닐아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트	385.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.87 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.45 (td,

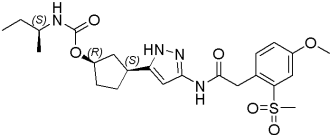
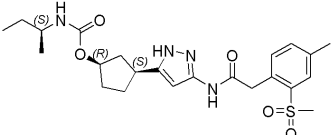
[0537]

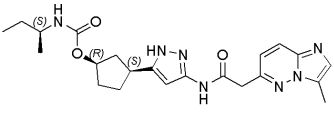
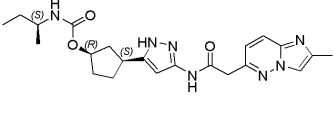
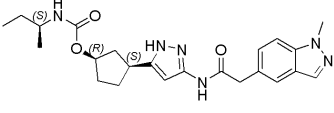
	2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		J=7.2, 14.0 Hz, 1H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H)
39 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[[[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	427.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.71-8.56 (m, 1H), 6.94-6.72 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.42 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.15-2.91 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 3H), 1.45- 1.22 (m, 2H), 1.06-0.89 (m, 3H), 0.85-0.68 (m, 3H)
40 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(2-(에틸설포닐)페닐)아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	477.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.04-7.85 (m, 1H), 7.70 (dt, J=1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 6.87 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.37-3.29 (m, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 2H), 1.77-1.48 (m, 3H), 1.42- 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.99 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3H)

[0538]

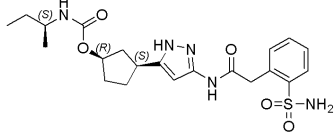
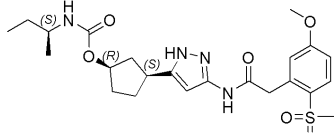
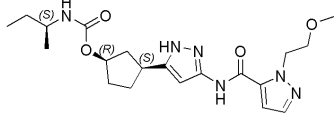
41 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	405.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.24 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 6.89 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br d, J=4.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H)
42 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	375.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.39 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 6.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.05 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.58-0.44 (m, 2H), 0.16 (d, J=6.6 Hz, 3H), -0.04 (t, J=7.4 Hz, 3H)
43 (A)	 (1R,3S)-3-{3-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-7-일카본일)아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-부탄-	429.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.40 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.93 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.92 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H),

[0539]

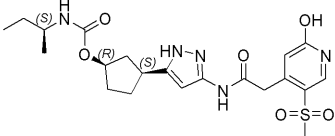
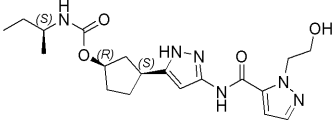
	2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		1.97-1.85 (m, 1H), 1.77 (br d, J=9.8 Hz, 2H), 1.66 (br t, J=14.1 Hz, 1H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H)
44 (A)	 (1R,3S)-3-[3-({[4-메톡시-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	493.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.25 (dd, J=2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.98 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.77 (br t, J=7.3 Hz, 3H)
45 (A)	 (1R,3S)-3-[3-({[4-메틸-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	477.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.88 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.33 (br dd, J=6.9, 11.2 Hz, 2H), 0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H)

46 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸이미다조[1,2- b]피리다진-6-일)아세틸)아미노}-1H- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄- 2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	440.4	¹ H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 10.72 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 7.84 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.66 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.19 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.56- 2.43 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 3H), 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3H)
47 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸이미다조[1,2- b]피리다진-6-일)아세틸)아미노}-1H- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-부탄- 2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	440.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06-1.80 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.99 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.78 (br t, J=7.3 Hz, 3H)
48 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-인다졸-5- 일)아세틸)아미노}-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2S)-부탄-2- 일카바메이트	439.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.11-2.92 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.04-1.91

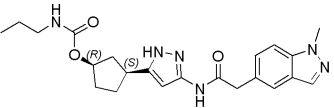
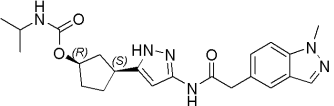
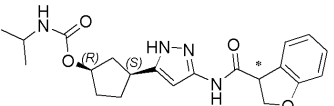
[0541]

	모든 입체 중심은 공지됨		(m, 1H), 1.85(br d, J=5.8 Hz, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.98 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.77 (br t, J=7.2 Hz, 3H)
49 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((2S)- 설파모일페닐)아세틸)아미노)-1H- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄- 2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	463.8	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.25-11.99 (m, 1H), 10.67-10.42 (m, 1H), 7.91 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.56 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.46 (br s, 4H), 6.88 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.34 (br s, 2H), 0.99 (br s, 3H), 0.79 (br s, 3H)
50 (A)	 (1R,3S)-3-[3-((5-메톡시-2- (메틸설포닐)페닐)아세틸)아미노)-1H- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄- 2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	492.9	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17-6.99 (m, 2H), 6.87 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.44 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 2.08-1.79 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.99 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.78 (br t, J=7.4 Hz, 2H)
51		419.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.24 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.90

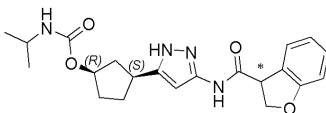
[0542]

(A)	(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[1-(2-메톡시에틸)-1<i>H</i>- 피라졸-5-일]카본일}아미노)-1<i>H</i>- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2<i>S</i>)-부탄- 2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		(br d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.69 (br t, <i>J</i>=5.6 Hz, 2H), 3.66 (br t, <i>J</i>=5.6 Hz, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.03 (br d, <i>J</i>=7.0 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.44-1.22 (m, 2H), 1.00 (br d, <i>J</i>=6.5 Hz, 3H), 0.80 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)
52 (A)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[2-하이드록시-5-(메틸설폰일)피리딘-4- 일]아세틸}아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (2<i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	479.9	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.52-11.80 (m, 2H), 10.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.89 (br d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.39 (br s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.87 (br d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.34 (br dd, <i>J</i>=6.9, 11.4 Hz, 2H), 1.00 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 3H)
53 (A)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[1-(2-하이드록시에틸)- 1<i>H</i>-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1<i>H</i>- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2<i>S</i>)-부탄- 2-일카바메이트	405.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.25 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1H), 6.92 (br d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.87 (t, <i>J</i>=5.5 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i>=6.3 Hz, 2H), 3.70 (q, <i>J</i>=5.9 Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H),

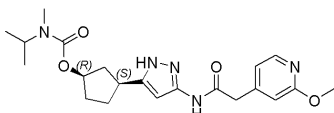
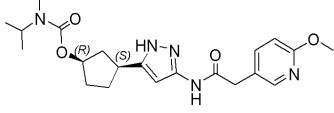
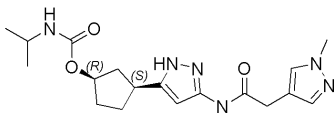
[0543]

	모든 입체 중심은 공지됨		1.80-1.70 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H)
54 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	425.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.88 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.97 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H)
55 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	425.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=1.4, 8.7 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.06-3.99 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.44 (td, J=7.2, 13.9 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.08-0.96 (m, 6H)
56 (A)		399.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=7.5

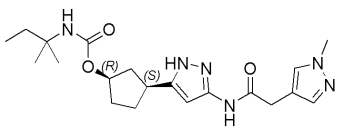
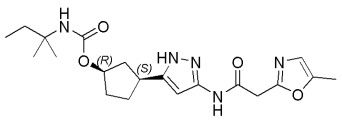
[0544]

	(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-([(3<i>ξ</i>)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일카본일]아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 다이하이드로벤조퓨란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		Hz, 1H), 6.87-6.74 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.79 (dd, J=6.1, 8.7 Hz, 1H), 4.65 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=6.1, 9.4 Hz, 1H), 3.56 (br dd, J=6.8, 13.3 Hz, 1H), 3.04 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 3H), 1.02 (br d, J=5.8 Hz, 6H) $[\alpha]_D^{25}$ -50 (c 0.12, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
57 (A)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-([(3<i>ξ</i>)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일카본일]아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 다이하이드로벤조퓨란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	399.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.87-6.74 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.79 (dd, J=6.0, 8.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=6.4, 9.4 Hz, 1H), 3.65-3.47 (m, 1H), 3.04 (br d, J=8.0Hz, 1H), 2.44 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 2.08-1.80 (m, 2H), 1.79-1.47 (m, 3H), 1.11-0.88 (m, 6H) $[\alpha]_D^{25}$ +47 (c 0.4, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak

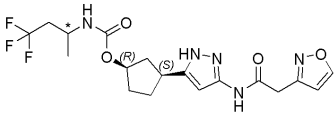
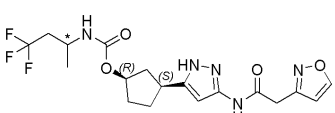
[0545]

			AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO ₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
58 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 메틸(프로판-2- 일)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	416.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.37-4.01 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.61 (br s, 3H), 2.46-2.26 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.93- 1.81 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 0.99 (br d, J=6.5 Hz, 6H)
59 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 메틸(프로판-2- 일)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	416.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.31-4.00 (m, 1H), 3.85- 3.77 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.08 (quin, J=7.9 Hz, 1H), 2.61 (br s, 3H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.79- 1.61 (m, 3H), 0.99 (br d, J=6.6 Hz, 6H)
60 (A)		375.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.04 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H),

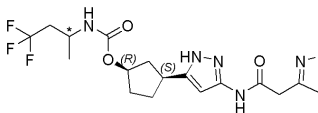
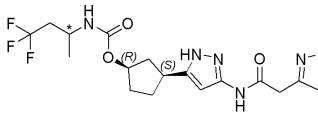
[0546]

	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		4.98 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (br dd, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.09-1.79 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 3H), 1.02 (br d, J=6.5 Hz, 6H)
61 (B)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2-메틸부탄-2-일)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	[M+Na] + 424.8	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.56 (br d, J=7.5 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H), 0.74 (t, J=7.4 Hz, 3H)
62 (B)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2-메틸부탄-2-일)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	404.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.74 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.03(quin, J=8.6 Hz, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.25 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.56 (q, J=7.2 Hz, 3H), 1.13(s, 6H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H)

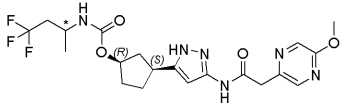
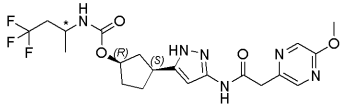
[0547]

63 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-3-일)사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	430.2	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.12 (s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.19 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.99 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.10 (br d, J=6.5 Hz, 3H) [α]_D²⁰ -2.85 (c 0.117, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: 수중 22-52% CH₃CN (0.05% 수산화 암모늄 v/v); 유속: 25mL/분
64 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-3-일)사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-	430.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.11 (br d, J=6.8 Hz, 3H) [α]_D²⁵ +8.12 (c 0.197, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Xtimate

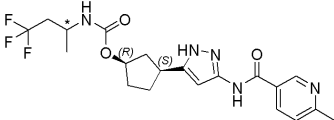
[0548]

	일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		C18 150*25mm*5μm; 이동상: 수중 22-52% CH₃CN (0.05% 수산화 암모늄 v/v); 유속: 25mL/분
65 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로헥센틸 [(2S)-4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	443.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.04 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.19 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.99 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.5 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -3.56 (c 0.15, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분
66 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로헥센틸 [(2S)-4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	443.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.04 (br dd, J=5.9, 9.4 Hz, 1H), 10.36 (br s, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.31-6.22 (m, 1H), 6.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.93-

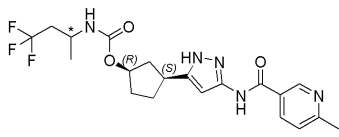
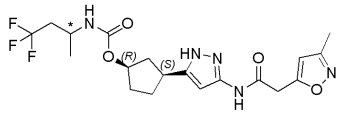
[0549]

	트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		1.83 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.5 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +2.73$ (c 0.22, MeOH); 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분
67 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메톡시피라진-2- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4- 트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	471.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.17 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91- 1.83 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 3H) $[\alpha]_D^{25} -1.67$ (c 0.12, MeOH); 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA), 유속: 2.5mL/분
68 (A)		471.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H),

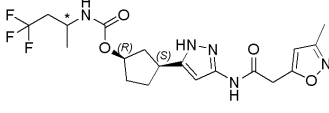
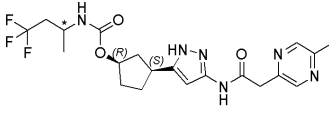
[0550]

	(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[[5-메톡시피라진-2-일]아세틸]아미노]-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		7.19 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (dt, J=1.3, 8.3 Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 3H) $[\alpha]_D^{25} +6.67$ (c 0.11, MeOH); 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA), 유속: 2.5mL/분
69 (A)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[[6-메틸피리딘-3-일]카본일]아미노]-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	440.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.3Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.5 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} -2$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 구배: CO₂ 중 40% IPA (0.1%

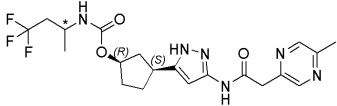
[0551]

			Ethanol(아민); 유속: 2.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
70 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메틸피리딘-3-일)카본일]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	440.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.23 (br d, J=8.5Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 3.83 (td, J=7.0, 14.2 Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (br s, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.04 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.13 (d, J=6.5 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +8$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 구배: CO ₂ 중 40% IPA (0.1% Ethanol(아민); 유속: 2.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
71 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트	444.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.14 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 3.94-3.69 (m, 3H), 3.14-2.93 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3H)

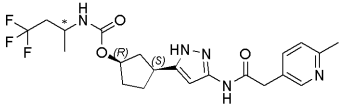
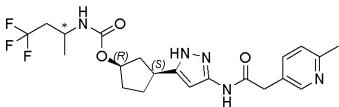
[0552]

	트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		$[\alpha]_D^{25} -1.0$ (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% IPA (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 7mL/분 컬럼 온도 40 °C
72 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	444.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 2H), 1.79-1.51 (m, 3H), 1.12 (d, J=6.5 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +1.0$ (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% IPA (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 7mL/분 컬럼 온도 40 °C
73 (B)		455.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.64-10.53 (m, 1H), 8.50-8.42 (m, 2H), 7.18

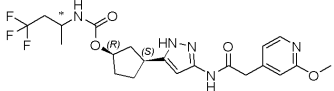
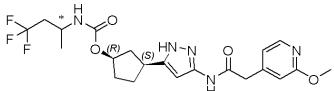
[0553]

	(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.57 (dt, J=5.0, 9.0 Hz, 1H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} -1.82^\circ$ (c 0.11, MeOH) 2개 중 피크 1; 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C
74 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	455.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =12.09 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.46 (d, J=13.6 Hz, 2H), 7.20 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 3H), 3.02 (quin, J=8.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +6.67$ (c 0.12, MeOH) 2개 중 피크 2; 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C

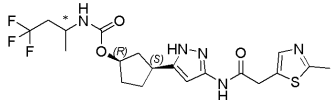
[0554]

75 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메틸피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로넨틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	454.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.17-11.90 (m, 1H), 10.62-10.49 (m, 1H), 8.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.1, 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 6H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.55 (dt, J=4.8, 9.3 Hz, 1H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H) [α]_D²⁵ +4.44 (c 0.120, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% EtOH (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 7mL/분; 컬럼 온도 40 °C
76 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메틸피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로넨틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B	454.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.25-11.76 (m, 1H), 10.73-10.48 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.18 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 6H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 3H) [α]_D²⁵ +5.56 (c 0.108, MeOH)

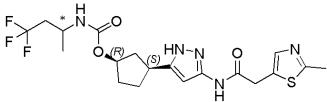
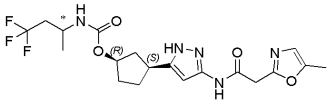
[0555]

	단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		2개 중 피크 2: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% EtOH (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 7mL/분; 컬럼 온도 40 °C
77 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸]아미노)-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4- 트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	470.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.17 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 3H), 2.05- 1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.52 (m, 3H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H) [α]_D²⁵ +2.98 (c 0.134, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% IPA (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 6.5mL/분; 컬럼 온도 40 °C
78 (B)		470.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.19 (br d,

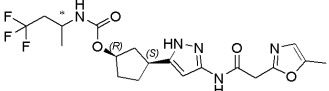
[0556]

	(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		J=8.5 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.91-3.75 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.49-2.27 (m, 3H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +8.0$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% IPA (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 6.5mL/분; 컬럼 온도 40 °C
79 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	460.2	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.86-3.73 (m, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H) ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ = -62.57 (br s, 3F); $[\alpha]_D^{25} +3$ (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: SS

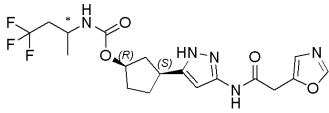
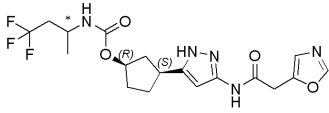
[0557]

			WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% EtOH (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 7mL/분; 컬럼 온도 40 C
80 (B)	 (1R,3S)-3-(3-([(2R)-1,3-ethylol-5-yl]thio)아미노}-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	460.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.08- 2.97 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3H) ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ = -62.55 (br s, 3F); [α]_D²⁵ +12 (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: SS WHELK-O1 (250mm*50mm,10μm); 이동상: CO₂ 중 35% EtOH (0.1% NH₃.H₂O); 유속: 7mL/분; 컬럼 온도 40 °C
81 (A)		444.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.12 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 7.18 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.99 (br d,

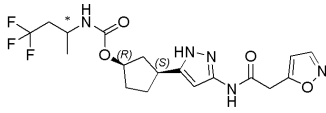
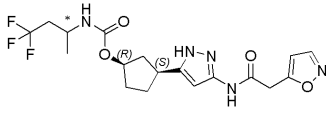
[0558]

	(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노]-1<i>H</i>-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		J=2.0 Hz, 1H), 3.83 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.10 (br d, J=6.6 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ -1.91 (c 0.115, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
82	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노]-1<i>H</i>-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	444.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 7.20 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 3H), 2.25 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.7 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ +1.74 (c 0.115, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분;

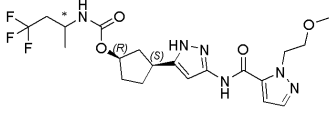
[0559]

			컬럼 온도 35 °C
83 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,3-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	430.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.17 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 3H), 2.00 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.88 (dt, J=2.9, 6.5 Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.7 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -1.82 (c 0.11, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
84 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,3-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-	430.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.00 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.03 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.89 (ddd, J=2.9, 6.6, 9.7 Hz, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.12 (br d, J=6.6 Hz, 3H) [α]_D²⁵ +8.60 (c 0.31, MeOH)

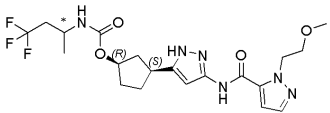
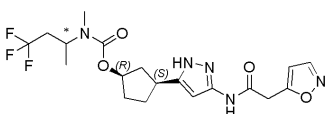
[0560]

	트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
85 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	430.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.14 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (td, J=7.1, 13.7 Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -4 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1; 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
86 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	430.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.14 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 3H), 2.00 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H),

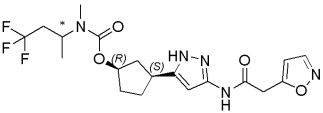
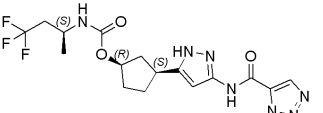
[0561]

	트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		1.75-1.63 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.5 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +12$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2; 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
87 (A)	 (1R,3S)-3-[(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]카본일]아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	473.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =12.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.69 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.84 (quind, J=6.7, 13.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.63 (ddd, J=4.5, 9.3, 13.8 Hz, 1H), 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} -7.27$ (c 0.11, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.1% Ethanol아민); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 40 °C

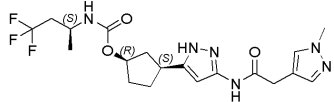
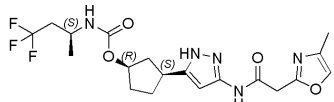
[0562]

88 (A)	 (1R,3S)-3-[3-({[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	473.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.26 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.23 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.01 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.83 (td, J=7.1, 13.6 Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.5 Hz, 3H) [α]_D²⁵ +7.22 (c 0.12, MeOH); 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.1% Ethanol아민); 유속: 2.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
89 (A)	 (1R,3S)-3-[3-[(1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 메틸[(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A	444.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.52-4.31 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.01 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 1.88 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.10 (d, J=7.0Hz, 3H) [α]_D²⁵ -10 (c 0.1, MeOH)

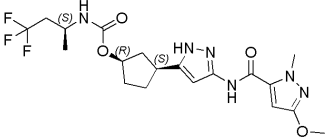
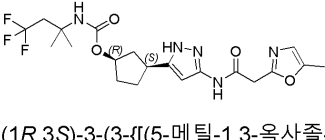
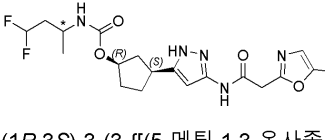
[0563]

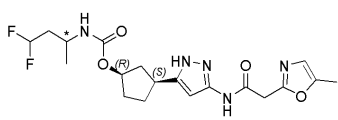
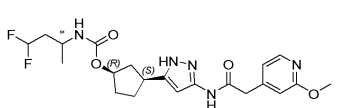
	단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
90 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5- 일)아미노]-1H-피라졸-5- 일}사이클로펜틸 메틸[(2S)-4,4,4- 트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	444.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.08 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.45- 2.38 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.01 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 1.86 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.10 (br dd, J=6.9, 15.2 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -4 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
91 (B)	 (1R,3S)-3-{3-[(1-메틸-1H-1,2,3- 옥사졸-5-일)아미노]-1H-피라졸-5- 일}사이클로펜틸 메틸[(2S)-4,4,4- 트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4,4- 트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	430.2	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.31 (br. s., 1H), 11.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92-3.75 (m,

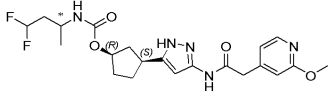
[0564]

	트라이아졸-5-일)카본일]아미노}-1<i>H</i>- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>)- 4,4,4-트라이플루오로부탄-2- 일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		1<i>H</i>), 3.15-3.00 (m, 1<i>H</i>), 2.47-2.24 (m, 3<i>H</i>), 2.04 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1<i>H</i>), 1.89 (d, <i>J</i>=5.4 Hz, 1<i>H</i>), 1.73 (t, <i>J</i>=8.1 Hz, 2<i>H</i>), 1.60 (br s., 1<i>H</i>), 1.13 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 3<i>H</i>) ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -62.58 (s, 3F)
92 (A)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4- 일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>)-4,4,4- 트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	443.4	¹<i>H</i> NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i>₄) δ 7.54 (s, 1<i>H</i>), 7.42 (s, 1<i>H</i>), 6.35 (br s., 1<i>H</i>), 5.09 (br s., 1<i>H</i>), 3.89-4.02 (m, 1<i>H</i>), 3.86 (s, 3<i>H</i>), 3.53 (s, 2<i>H</i>), 3.07-3.22 (m, 1<i>H</i>), 2.45-2.54 (m, 1<i>H</i>), 2.17-2.44 (m, 2<i>H</i>), 2.10 (d, <i>J</i>=6.97 Hz, 1<i>H</i>), 1.72- 2.01 (m, 4<i>H</i>), 1.21 (d, <i>J</i>=6.60 Hz, 3<i>H</i>) $[\alpha]_D^{22} +10.0$ (c 0.3, MeOH)
93 (A)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[(4-메틸-1,3-옥사졸-2- 일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>)-4,4,4- 트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	444.1	¹<i>H</i> NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 12.12 (s, 1<i>H</i>), 10.63 (s, 1<i>H</i>), 7.71 (s, 1<i>H</i>), 7.21 (br d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1<i>H</i>), 6.28 (s, 1<i>H</i>), 4.99 (br s, 1<i>H</i>), 3.86- 3.81 (m, 1<i>H</i>), 3.80 (s, 2<i>H</i>), 3.08- 2.99 (m, 1<i>H</i>), 2.47-2.34 (m, 3<i>H</i>), 2.05 (d, <i>J</i>=1.0 Hz, 3<i>H</i>), 2.00 (br d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1<i>H</i>), 1.88 (br s, 1<i>H</i>), 1.69 (br dd, <i>J</i>=10.8, 15.6 Hz, 2<i>H</i>), 1.55 (br s, 1<i>H</i>), 1.11 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 3<i>H</i>) $[\alpha]_D^{25} +12.41$ (c 0.145, MeOH);

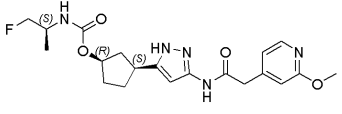
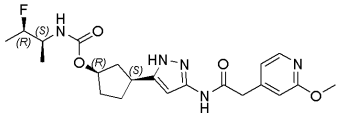
[0565]

94 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카본일)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로헥센틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	459.3	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.25 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (td, J=6.9, 13.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.7 Hz, 3H)
95 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로헥센틸 (4,4,4-트라이플루오로-2-메틸부탄-2-일)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	458.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.74 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.25 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.27 (s, 6H)
96 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로헥센틸 [(2S)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	426.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.12 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.18-5.84 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25

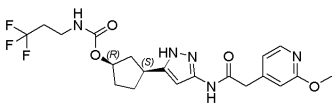
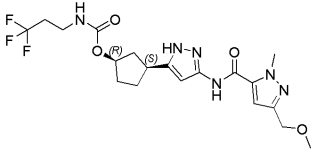
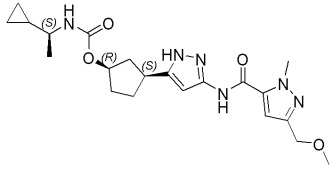
	일)사이클로펜틸 [(2<i>g</i>)-4,4- 다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4- 다이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	(d, J=1.0 Hz, 3H), 2.06-1.82 (m, 4H), 1.78-1.51 (m, 3H), 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ -4 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C
97 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-([(5-메틸-1,3-옥사졸-2- 일)아세틸]아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2<i>g</i>)-4,4- 다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체, 4,4- 다이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	426.3 ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.13 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.18-5.83 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25 (d, J=1.3 Hz, 3H), 2.06-1.81 (m, 4H), 1.78-1.52 (m, 3H), 1.08 (br d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ +18 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C
98 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-([(2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸]아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2<i>g</i>)-4,4- 다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체, 4,4- 다이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	452.4 ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.11 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.1, 5.1 Hz,

	일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4- 다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 4,4- 다이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.18-5.83 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.04-1.80 (m, 4H), 1.77-1.49 (m, 3H), 1.07 (br d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} -4^\circ$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
99 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2<i>ξ</i>)-4,4- 다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 4,4- 다이플루오로부탄-2- 일]카바메이트에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	452.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.1, 5.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.17-5.84 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (td, J=6.8, 13.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.05- 1.80 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 3H), 1.07 (br d, J=6.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25} +18$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH

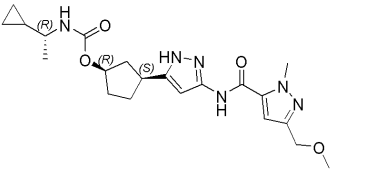
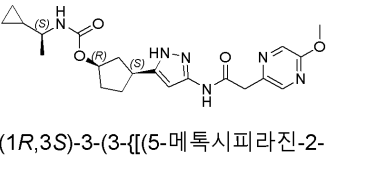
[0568]

			(0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
100 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>)-1-플루오로프로판-2-일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	420.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.30 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 4.18 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.02 (br d, J=6.7 Hz, 3H)
101 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	434.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.17 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.99 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 4.66-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.48 (m, 3H), 3.16-2.93 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.78-1.48 (m, 3H), 1.31-1.09 (m, 3H), 1.04 (br d, J=6.6 Hz, 3H)

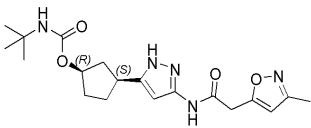
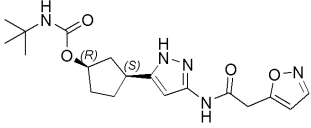
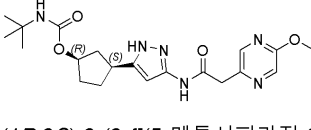
[0569]

102 (B)	 (1R,3S)-3-[3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	456.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H)
103 (B)	 (1R,3S)-3-[3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	459.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.25 (d, J=1.3 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.31 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.15-4.92 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 3H), 2.13-1.84 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 3H)
104 (B)	 (1R,3S)-3-[3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카본일)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	431.4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.52 (br d, J=1.7 Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.73 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 1H)

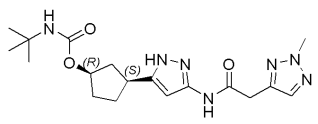
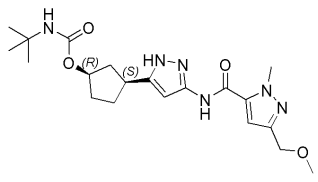
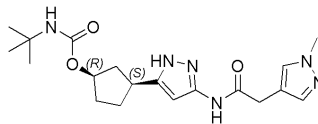
[0570]

	피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(1S)-1- 사이클로프로필에틸]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		3H), 0.81 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 0.40-0.28 (m, 2H), 0.24 (br dd, J=4.2, 8.8 Hz, 1H), 0.09 (qd, J=4.8, 9.3 Hz, 1H)
105 (B)	 (1R,3S)-3-[3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸- 1H-피라졸-5-일]카본일)아미노)-1H- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(1R)-1- 사이클로프로필에틸]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	431.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.85-10.66 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.14-2.88 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.02 (td, J=7.3, 15.1 Hz, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.12-1.03 (m, 3H), 0.89-0.72 (m, 1H), 0.42-0.19 (m, 3H), 0.14-0.00 (m, 1H)
106 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메톡시피라진-2- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일]사이클로펜틸 [(1S)-1- 사이클로프로필에틸]카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	429.3	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.00 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.47- 2.39 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.07 (br d, J=6.4 Hz, 3H), 0.77 (br s, 1H), 0.34 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 0.31- 0.25 (m, 1H), 0.22 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 0.11-0.00 (m, 1H)

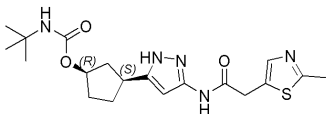
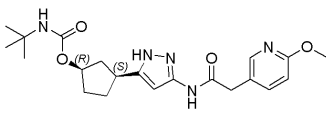
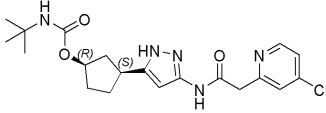
[0571]

107 (D)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사줄-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	389.9	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.68-10.62 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.96 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.68 (br t, J=8.1 Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)
108 (D)	 (1R,3S)-3-(3-((1,2-옥사줄-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	376.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.03 (quin, J=8.5 Hz, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H) $[\alpha]_D^{25} +8.20$ (c 0.13, MeOH);
109 (D)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	M+Na ⁺ 438.9	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.18 (s, 9H)

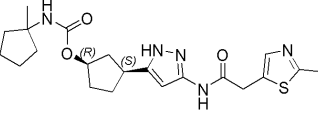
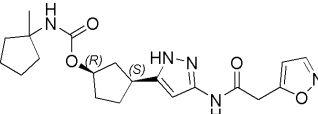
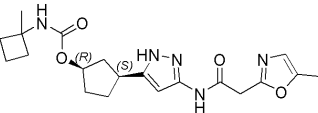
[0572]

110 (D)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸-2H-1,2,3- 트리아졸-4-일)아세틸)아미노)-1H- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i>- 부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	390.4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.75- 1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H)
111 (B)	 (1R,3S)-3-[3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸- 1H-피라졸-5-일)카본일)아미노]-1H- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i>- 부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	419.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ =12.23 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.42 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.94- 1.82 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.21 (s, 9H)
112 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-피라졸-4- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일]사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트	M+Na ⁺ 410.9	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H)

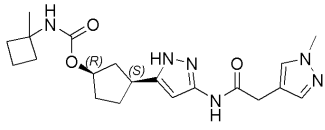
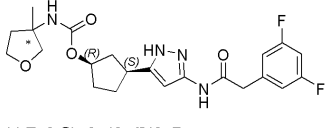
[0573]

	모든 입체 중심은 공지됨		
113 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세트틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	406.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.55 (br t, J=13.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H)
114 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세트틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	416.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.27 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.44 (td, J=7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)
115 (D)	 (1R,3S)-3-(3-((4-클로로피리딘-2-일)아세트틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	420.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.04 (br s, 1H), 10.67-10.48 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, J=2.0, 5.3 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.34-6.22 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H)

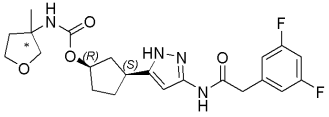
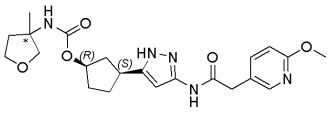
[0574]

116 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로펜틸)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	432.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.68 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 5H), 1.42 (br dd, J=6.3, 11.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H)
117 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로펜틸)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	402.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.69 (br s, 2H), 1.55 (br d, J=14.7 Hz, 5H), 1.41 (br s, 2H), 1.25 (s, 3H)
118 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로부틸)카바메이트	402.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.74 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.25 (d, J=1.0 Hz, 5H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.56 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H)

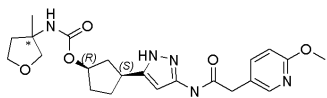
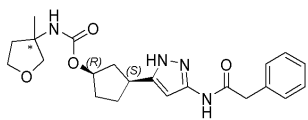
[0575]

	모든 입체 중심은 공지됨		
119 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세틸)아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로부틸)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	M+Na ⁺ 422.9	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.20 (br s, 2H), 1.98 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.70 (br d, J=8.3 Hz, 4H), 1.56 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H)
120 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	M+Na ⁺ 470.9	¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 8.23 (br s, 1H), 6.87 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 6.75 (dt, J=2.2, 8.9 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.17 (quin, J=8.0 Hz, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 5H), 1.47 (s, 3H) [α]_D²⁵ +16.67 (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C

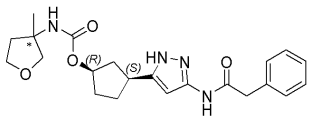
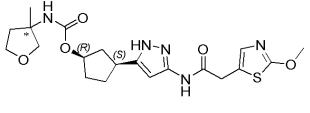
[0576]

121 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로헥틸 [(3ξ)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	M+Na⁺ 470.9	¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 8.16 (br s, 1H), 6.87 (br d, J=6.0 Hz, 2H), 6.50 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 5.29-5.10 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.17 (quin, J=7.9 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.24 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.48 (s, 3H) [α]_D²⁰ +12 (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
122 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노}-1H-피라졸-5-일)사이클로헥틸 [(3ξ)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A	444.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.72 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.02 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H) [α]_D²⁰ +17 (c 0.2, MeOH)

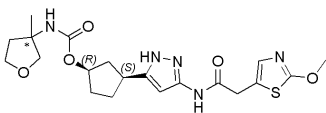
[0577]

	단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C.
123 (B)	 (1R,3S)-3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세트아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	444.4	¹H NMR (400MHz, 클로로폼-d) δ = 8.16 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.04-3.83 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.44 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 2.24 (br d, J=5.4 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.95-1.80 (m, 5H), 1.47 (s, 3H) [α]_D²⁰ +11 (c 0.2, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C.
124 (A)	 (1R,3S)-3-((페닐아세트아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3S)-3-	413.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.30 (d, J=4.3 Hz, 4H), 7.23 (qd, J=4.2, 8.3 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.81 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.18-

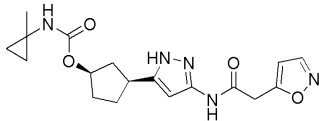
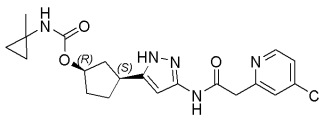
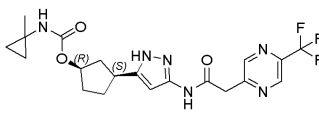
[0578]

	메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		2.09 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.30 (s, 3H) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 구배: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
125 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(페닐아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(3S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	413.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.38-7.13 (m, 6H), 6.28 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.80 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 3.71 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.14 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 1.98 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 구배: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분 컬럼 온도 40 °C
126 (D)	 (1R,3S)-3-(3-[(2-메톡시-1,3-티아졸-5-	450.3	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (br d, J=7.6Hz, 1H),

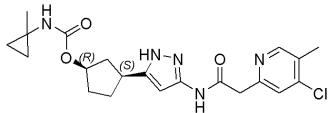
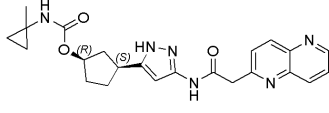
[0579]

	일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(3<i>ξ</i>)-3- 메틸테트라하이드로푸란-3- 일]카바메이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		3.76-3.68 (m, 4H), 3.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.48- 2.42 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.87 (br dd, J=6.4, 10.1 Hz, 1H), 1.77-1.64 (m, 3H), 1.57 (br s, 1H), 1.31 (s, 3H) $[\alpha]_D^{25} +4$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
127 (D)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시-1,3-티아졸-5- 일)아세틸]아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(3<i>ξ</i>)-3- 메틸테트라하이드로푸란-3- 일]카바메이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 메틸테트라하이드로푸란에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	450.3	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (br d, J=7.6Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.48- 2.42 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.91- 1.83 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.31 (s, 3H) $[\alpha]_D^{25} +6$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05%

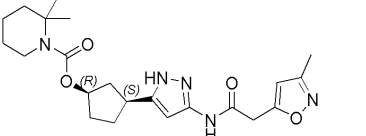
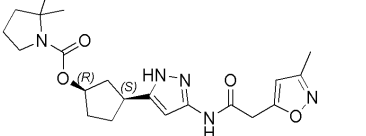
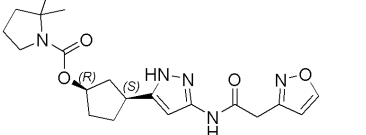
[0580]

			DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
128 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	374.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.53 (br s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br s, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H)
129 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(4-클로로피리딘-2-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	418.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.02 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.97 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.57 (br s, 2H), 0.50-0.43 (m, 2H)
130 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	453.3	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.40-6.15 (m, 1H), 5.10-4.85 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.97 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H)

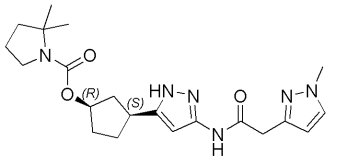
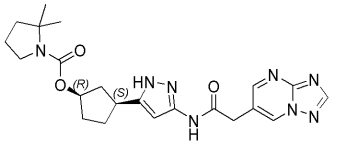
[0581]

	일]사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨		1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.56 (br s, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)
131 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((4-클로로-5- 메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1H- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	432.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 3H), 1.97 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.57 (br s, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)
132 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,5-나프티리딘-2- 일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5- 일}사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트 모든 입체 중심은 공지됨	435.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.97 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=5.4, 8.4 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.33 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.97 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.56 (br s, 2H), 0.43 (br s, 2H)

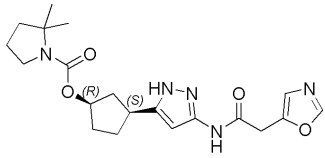
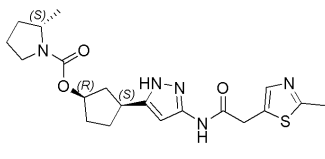
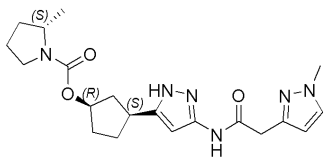
[0582]

133 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸피페리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	430.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (br d, J=3.8 Hz, 2H), 3.07 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.64 (dt, J=4.3, 8.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.31 (s, 6H)
134 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	416.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.24-12.02 (m, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.09 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 7H), 1.33-1.22 (m, 6H)
135 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸피페리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	402.2	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, T=80°C) δ = 11.90 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.34 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.14 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m,

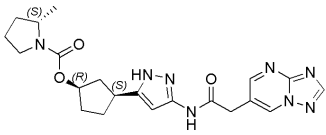
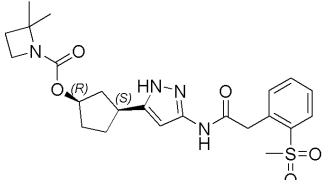
[0583]

	일}사이클로펜틸 2,2- 다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨		¹H), 1.84-1.62 (m, 7H), 1.31 (s, 6H)
136 (A)	 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 2,2-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	415.2	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.22-11.91 (m, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.15-4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.06 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.00 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 1.94-1.58 (m, 9H), 1.37-1.21 (m, 6H)
137 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[[[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 2,2-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	453.2	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.13-4.89(m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.26 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 7H), 1.35-1.19 (m, 6H)

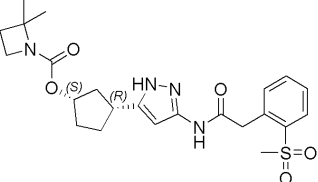
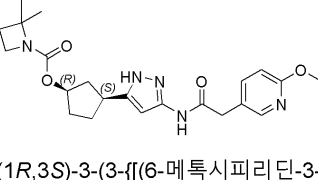
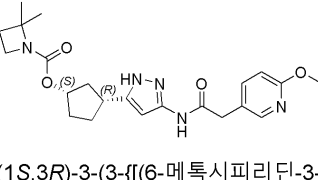
[0584]

138 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1,3-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 2,2-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	402.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.23-12.01 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.12-4.87 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.06 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.81-1.58 (m, 7H), 1.34-1.21 (m, 6H)
139 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	418.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (br s, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 7H), 1.48 (br s, 1H), 1.14-0.98 (m, 3H)
140 (A)	 (1R,3S)-3-{3-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 2,2-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	401.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.24 (br s, 2H), 3.07 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.42 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 2.12-

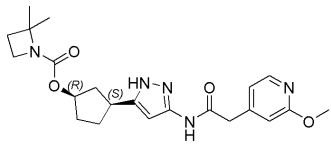
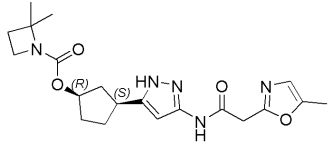
[0585]

	일)사이클로펜틸 (2S)-2- 메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨		1.58 (m, 8H), 1.49 (br s, 1H), 1.13-0.98 (m, 3H)
141 (A)	 (1R,3S)-3-{3- [[[1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리미딘- 6-일아세틸]아미노]-1H-피라졸-5- 일}사이클로펜틸 (2S)-2- 메틸피롤리딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	438.9	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.90-3.68(m, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.01 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 1.95-1.58 (m, 7H), 1.45 (br s, 1H), 1.13-0.94 (m, 3H)
142 (B)	 (1R,3S)-3-[3-({2- (메틸설폰일)페닐}아세틸)아미노]-1H- 피라졸-5-일]사이클로펜틸 2,2- 다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	475.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 10.59 (br s, 1H), 7.96 (dd, J=1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 3.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.77-1.56 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 6H)

[0586]

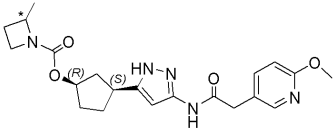
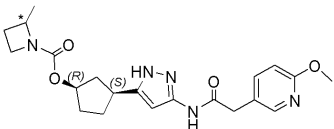
143 (B)	 (1S,3R)-3-[3-({2-(메틸설폰일)페닐}아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	475.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 10.58 (br s, 1H), 7.96 (dd, J=1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.34 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.28 (d, J=9.5Hz, 3H)
144 (B)	 (1R,3S)-3-(3-({6-메톡시피리딘-3-일}아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	428.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.62 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H), 1.76-1.54 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 6H)
145 (B)	 (1S,3R)-3-(3-({6-메톡시피리딘-3-일}아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	428.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.06-4.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63 (t, J=7.7

[0587]

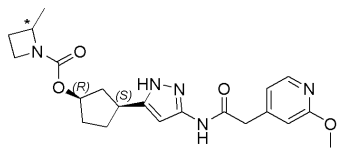
	일)사이클로펜틸 2,2- 다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨		Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.62 (br dd, J=4.9, 9.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.28 (d, J=8.3 Hz, 3H)
146 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	428.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 10.57 (br s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.08-4.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.54 (m, 4H), 3.06 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 4H), 1.77-1.55 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 6H)
147 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	402.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.61 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br d, J=19.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (br d, J=6.8Hz, 1H), 3.64 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 3.07 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12-1.81 (m, 4H), 1.79-1.52 (m, 3H), 1.45-1.22 (m, 6H)

[0588]

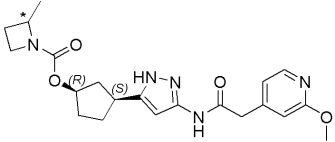
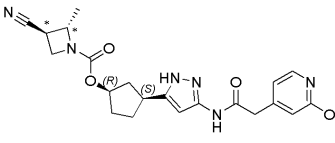
148 (B)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(1H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	401.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.02 (br d, J=2.2 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (dt, J=3.2, 7.5 Hz, 1H), 3.64 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.42 (dt, J=8.0, 15.1 Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 6H)
149 (B)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(2H</i> -옥사피리딘-4-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	428.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.99 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 1.85 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.59 (dt, J=4.4, 9.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.3 Hz, 3H)
150 (B)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(3H</i> -옥사피리딘-4-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨	401.9	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.13 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.41 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 1.87 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.76-1.65

	알)사이클로펜틸 (2S,4S)-2,4- 다이메틸아제티딘-1-카복시레이트 모든 입체 중심은 공지됨		(m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.30-1.21 (m, 6H)
151 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2S)-2-메틸아제티딘- 1-카복시레이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 2- 메틸아제티딘에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	414.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.06-4.88 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29- 2.18(m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.24 (br s, 3H) [α]_D²⁵ +15.0 (c 0.12, MeOH) 2개 중 피크 1 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C
152 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2S)-2-메틸아제티딘- 1-카복시레이트 - 이성질체 B	414.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.20 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 2.39 (br dd, J=6.8, 14.1 Hz, 1H),

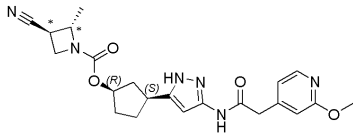
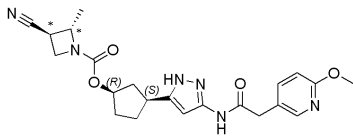
[0590]

	일)사이클로펜틸 (2S)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 2-메틸아제티딘에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음		2.22 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.24 (br s, 3H) $[\alpha]_D^{25} -21.15^\circ$ (c 0.104, MeOH) 2개 중 피크 2 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C
153 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2S)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 2-메틸아제티딘에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	414.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.0, 5.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.06-4.89 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.24 (br s, 3H) $[\alpha]_D^{25} +17.40$ (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C

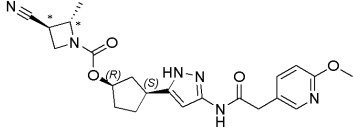
[0591]

154 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로헥틸 (2S)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 2-메틸아제티딘에서 키랄 중심의 절대 배열은 결정되지 않음	414.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.0, 5.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.07 (quin, J=8.1 Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.24 (br d, J=4.3 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -33.15 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm×3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분 컬럼 온도 40 °C
155 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로헥틸 (2R*,3S*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A	439.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.41 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.07 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 2.39 (td, J=7.3, 14.4 Hz, 1H), 1.99 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 3H), 1.33 (br d, J=4.0 Hz, 3H) [[α]_D²⁵ -10 (c 0.1, MeOH)

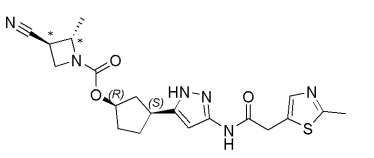
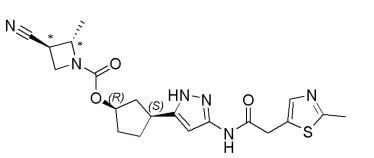
[0592]

	단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리 상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임		2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분; 컬럼 온도 40 °C
156 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2R*,3S*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리 상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임	439.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.3, 5.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.40 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.07 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.00 (q, J=7.7 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.33 (br d, J=6.0 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -8 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×3mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 2mL/분; 컬럼 온도 40 °C
157 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2R*,3S*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리 상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임	439.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.40 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H),

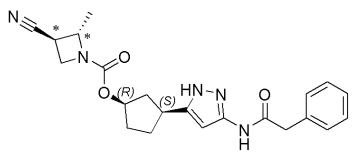
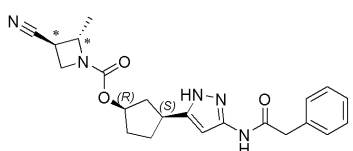
[0593]

	일)사이클로펜틸 (2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임		3.53 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.07 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.32 (br d, J=5.8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ -8 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
158 (B)	 (1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노}-1<i>H</i>-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임	439.4	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.41 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.02-3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.06 (quin, J=8.0 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.99 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.80-1.56 (m, 3H), 1.32 (br s, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ -10 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C

[0594]

159 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2S*,3R*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리 상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임	429.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.41 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.08 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.34 (br d, J=6.0 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -6 (c 0.1, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
160 (B)	 (1R,3S)-3-(3-((2S*,3R*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리 상의 메틸 및 시아노 기는	429.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.42 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.08 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (td, J=7.3, 14.4 Hz, 1H), 2.00 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.40-1.39 (m, 1H), 1.34 (br d, J=5.3 Hz, 2H) [α]_D²⁵ -10 (c 0.1, MeOH)

[0595]

	트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임		2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO ₂ 중 40% IPA (0.05% DEA); 유속: 2.5mL/분; 컬럼 온도 35 °C
161 (B)	 (1R,3S)-3-{3-[(페닐아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S*,3R*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임	408.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =12.06 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 4.99 (br d, J=2.8 Hz, 1H), 4.41 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.06 (quin, J=8.2 Hz, 1H), 2.47-2.32 (m, 1H), 1.99 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 3H), 1.32 (br s, 3H) [α]_D²⁵ -16.3 (c 0.11, MeOH) 2개 중 피크 1: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 4mL/분; 컬럼 온도 40 °C
162 (B)	 (1R,3S)-3-{3-[(페닐아세틸)아미노]-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2S*,3R*)-3-시아노-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B 단일 입체 이성질체; 아제티딘 고리상의 메틸 및 시아노 기는 트랜스이나, 이들 기의 절대 입체 화학은 미정임	408.3	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =12.06 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.40 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.07 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.99 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.32 (br d, J=5.8 Hz, 3H) [α]_D²⁵ -7.27 (c 0.12, MeOH) 2개 중 피크 2: 컬럼: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm; 이동상: CO₂ 중 40% EtOH (0.05% DEA); 유속: 4mL/분; 컬럼 온도 40 °C

[0596]

[0597]

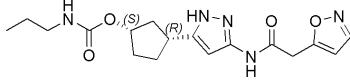
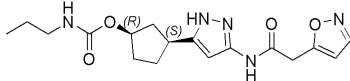
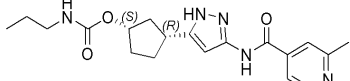
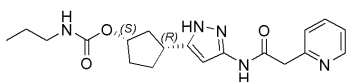
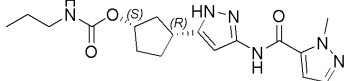
[0598]

추가적 본 발명의 화합물을 본원에 예시된 방법의 변형에 의해 제조하였고 표 3에 나타낸다.

표 3

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
163		361.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
164		361.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
165		361.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1 <i>H</i> -이미다조 1-4-일아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
166		362.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1,3-옥사졸-5-일아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
167		362.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,3-옥사졸-5-일아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트

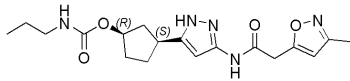
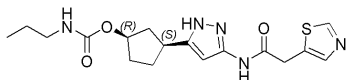
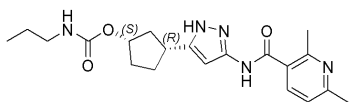
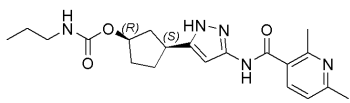
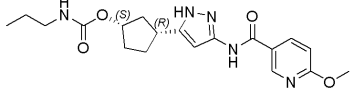
[0599]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
168		362.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트
169		362.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트
170		372.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(2-메틸피리딘-4-일)카본일]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트
171		372.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(피리딘-2-일)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트
172		375.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1,3-다이메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로필카바메이트

[0600]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
173		375.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,3-다이메틸-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)카본일)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
174		375.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1,3-다이메틸-1 <i>H</i> - 피라졸-4-일)카본일)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
175		376.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((2-메틸-1,3- 옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
176		376.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((2-메틸-1,3- 옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
177		376.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((3-메틸-1,2- 옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트

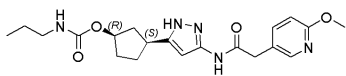
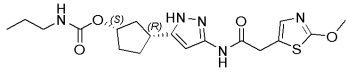
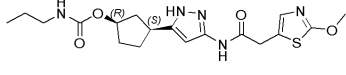
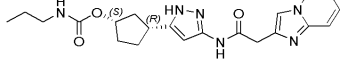
[0601]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
178		376.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
179		378.09	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1,3-티아졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
180		386.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2,6-다이메틸피리딘-3-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
181		386.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2,6-다이메틸피리딘-3-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
182		388.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트

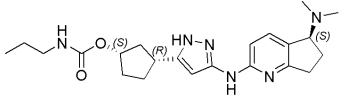
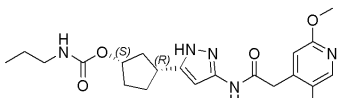
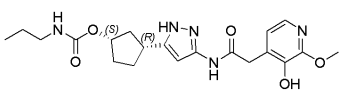
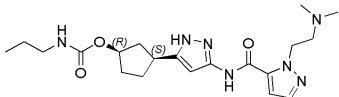
[0602]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
183		388.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
184		388.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
185		392.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
186		402.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((5-메톡시피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
187		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트

[0603]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
188		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
189		408.1	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((2-메톡시-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
190		408.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((2-메톡시-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
191		411.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((이미다조[1,2- <i>a</i>]피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트

[0604]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
192		413.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((5 <i>S</i>)-5-((다이메틸아미노)-6,7- 다이하이드로-5 <i>H</i> - 사이클로펜타[<i>b</i>]피리딘-2- 일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
193		418.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((5-하이드록시-2- 메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
194		418.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((3-하이드록시-2- 메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 프로필카바메이트
195		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-((1-2- (다이메틸아미노)에틸]-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일}카본일)아미노]-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로필카바메이트

[0605]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
196		428.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-벤조티아졸-7-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
197		430.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(2-(아미노에톡시)페닐)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
198		[M+Na] ⁺ 452.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(4-(2-아미노에톡시)페닐)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
199		431.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(3-메틸이미다조[2,1- <i>b</i>][1,3]티아졸-6-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
200		445.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(2,3-다이메틸이미다조[2,1- <i>b</i>][1,3]티아졸-6-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트

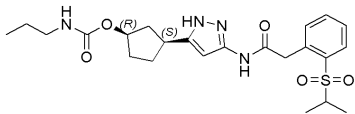
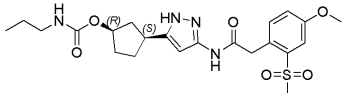
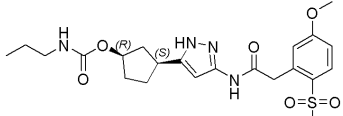
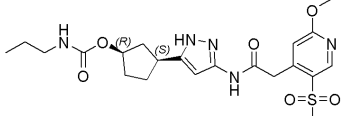
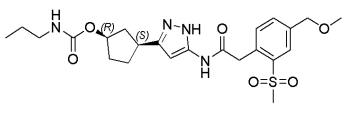
[0606]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
201		448.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(ξ- 메틸설폰이미도일)- 페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸- 5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트 - 이성질체 A
202		448.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(ξ- 메틸설폰이미도일)- 페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸- 5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트 - 이성질체 B
203		449.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-({[2- (메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
204		449.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2- 설파모일페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
205		463.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2- (에틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트

[0607]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
206		463.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-메틸-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
207		463.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-메틸-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
208		464.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-메틸-5-(메틸설폰일)피리딘-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
209		463.8	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(메틸설폰아미드)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
210		475.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(사이클로프로필설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트

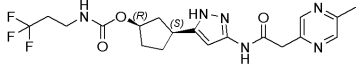
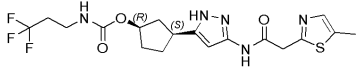
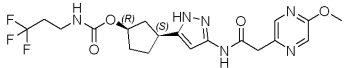
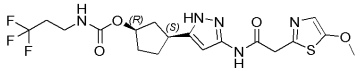
[0608]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
211		477.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(프로판-2-일설포닐)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
212		479.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-메톡시-2-(메틸설포닐)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
213		479.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-메톡시-2-(메틸설포닐)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
214		480.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-메톡시-5-(메틸설포닐)피리딘-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트
215		493.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[5-({[4-(메톡시메틸)-2-(메틸설포닐)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]사이클로펜틸 프로필카바메이트

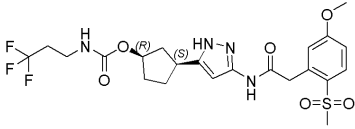
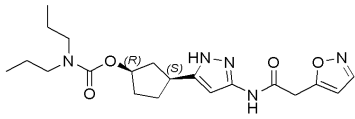
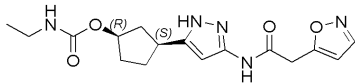
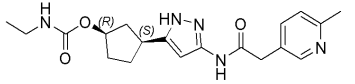
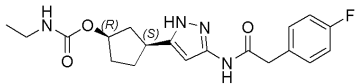
[0609]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
216		429.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
217		430.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-((2-메틸-2 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
218		430.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
219		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-((1,3-티아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트

[0610]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
220		441.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[5-메틸피라진-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
221		446.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[5-메틸-1,3-티아졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
222		457.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[5-메톡시피라진-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
223		462.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[5-메톡시-1,3-티아졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트

[0611]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
224		533.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[5-메톡시-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (3,3,3-트라이플루오로프로필)카바메이트
225		403.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1,2-옥사졸-5-일아세틸}아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 다이프로필카바메이트
226		347.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1,2-옥사졸-5-일아세틸}아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 에틸카바메이트
227		372.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[6-메틸피리딘-3-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 에틸카바메이트
228		375.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[4-플루오로페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 에틸카바메이트

[0612]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
229		378.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트
230		387.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메톡시페닐)-아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트
231		388.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트
232		388.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트
233		393.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트
234		414.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1,3-벤조티아졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸카바메이트

[0613]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
235		413.8	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-벤조티아졸-7-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 에틸카바메이트
236		361.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
237		386.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(6-메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
238		389.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(4-플루오로페닐)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
239		392.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트

[0614]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
240		401.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메톡시페닐)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
241		402.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
242		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
243		402.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
244		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트

[0615]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
245		407.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3,5- 다이플루오로페닐]아세틸]- 아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 에틸(메틸)카바메이트
246		384.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5- 일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일}사이클로펜틸 (2,2- 다이플루오로에틸)카바메이트
247		408.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[6-메틸피리딘-3- 일]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2,2- 다이플루오로에틸)카바메이트
248		411.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[4- 플루오로페닐]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2- 다이플루오로에틸)카바메이트
249		414.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2-메틸-1,3- 티아졸-5-일]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2- 다이플루오로에틸)카바메이트

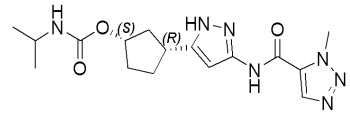
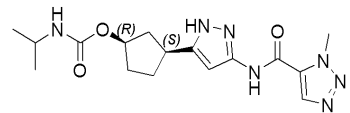
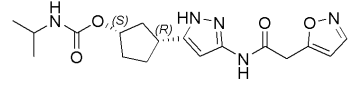
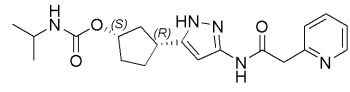
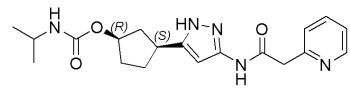
[0616]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
250		423.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[4-메톡시페닐]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2-다이플루오로에틸)카바메이트
251		424.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2-메톡시피리딘-4-일]아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2-다이플루오로에틸)카바메이트
252		424.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[6-메톡시피리딘-3-일]아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2-다이플루오로에틸)카바메이트
253		429.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3,5-다이플루오로페닐]아세틸]-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2-다이플루오로에틸)카바메이트
254		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2-메틸-1,3-티아졸-5-일]아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2,2,2-트라이플루오로에틸)카바메이트

[0617]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
255		442.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2,2,2-트라이플루오로에틸)카바메이트
256		374.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 메틸카바메이트
257		360.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 카바메이트
258		376.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 부틸카바메이트
259		376.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 부틸카바메이트
260		361.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -이미다조 1-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트

[0618]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
261		362.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)카보닐)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로헥틸 프로판-2-일카바메이트
262		362.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)카보닐)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로헥틸 프로판-2-일카바메이트
263		362.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로헥틸 프로판-2-일카바메이트
264		372.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((피리딘-2-일)아세틸)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로헥틸 프로판-2-일카바메이트
265		372.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((피리딘-2-일)아세틸)아미노-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로헥틸 프로판-2-일카바메이트

[0619]

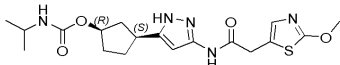
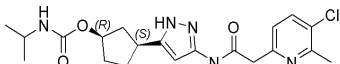
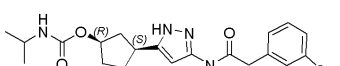
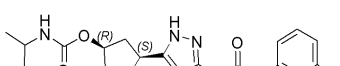
실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
266		375.3	(1S,3R)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세틸)아미노-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
267		375.3	(1R,3S)-3-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)아세틸)아미노-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
268		376.4	(1S,3R)-3-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
269		376.3	(1R,3S)-3-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
270		376.4	(1S,3R)-3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트

[0620]

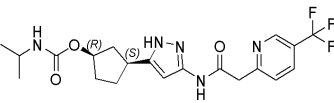
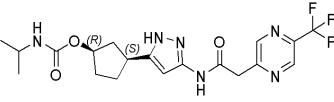
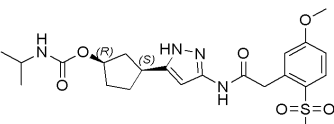
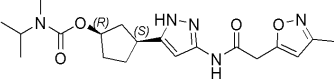
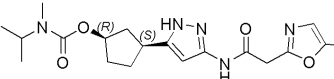
실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
271		376.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메틸-1,3- 옥사졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
272		376.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((4-메틸-1,3- 옥사졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
273		392.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메틸-1,3- 티아졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
274		392.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((4-메틸-1,3- 티아졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
275		401.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((4- 메톡시페닐)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트

[0621]

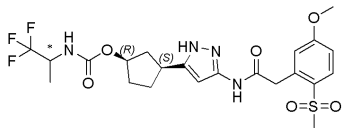
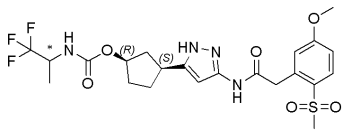
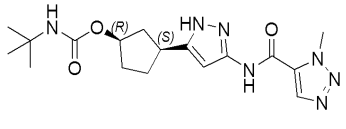
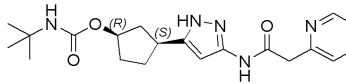
실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
276		402.3	(1R,3S)-3-(3-[[[(5-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
277		403.4	(1R,3S)-3-(3-[[[(5-메톡시피라진-2-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
278		405.3	(1R,3S)-3-[3-({[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]카본일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
279		407.4	(1R,3S)-3-(3-[[[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
280		408.3	(1R,3S)-3-(3-[[[(5-메톡시-1,3-티아졸-2-일)아세틸]아미노]-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
281		408.3	(1R,3S)-3-(3-[[2-메톡시-1,3-티아졸-5-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
282		419.9	(1R,3S)-3-(3-[[5-클로로-6-메틸피리딘-2-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
283		428.4	(1R,3S)-3-{3-[[1,3-벤조티아졸-4-일]아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
284		427.8	(1R,3S)-3-{3-[[1,3-벤조티아졸-7-일]아세틸]아미노}-1H-피라졸-5-일}사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
285		432.5	(1R,3S)-3-(3-[[2,5-다이메톡시피리딘-4-일]아세틸]아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트

[0623]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
286		440.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-({[5-((트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 프로판-2- 일카바메이트
287		441.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-({[5-((트라이플루오로메틸)피라진-2- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 프로판-2- 일카바메이트
288		479.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-({[5-메톡시-2- (메틸설포닐)페닐]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 프로판-2-일카바메이트
289		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-({[3-메틸-1,2- 옥사졸-5-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]사이클로펜틸 메틸(프로판-2-일)카바메이트
290		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([3-({[5-메틸-1,3- 옥사졸-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]사이클로펜틸 메틸(프로판-2-일)카바메이트

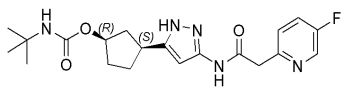
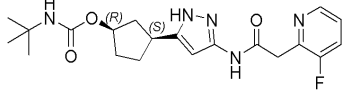
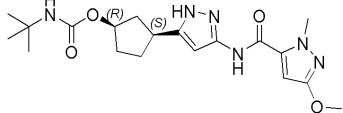
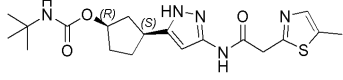
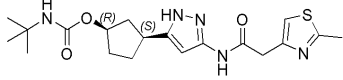
[0624]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
291		533.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[5-메톡시-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
292		533.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[5-메톡시-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
293		376.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일]카본일}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
294		386.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[피리딘-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트

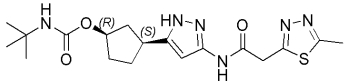
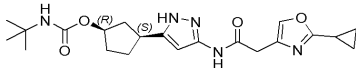
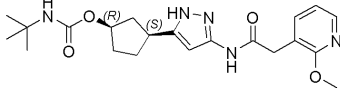
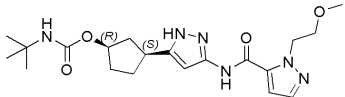
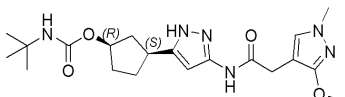
[0625]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
295		390.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
296		390.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
297		390.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
298		391.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
299		401.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트

[0626]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
300		404.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-플루오로피리딘-2-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
301		404.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-플루오로피리딘-2-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
302		405.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
303		406.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-티아졸-2-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
304		406.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-4-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트

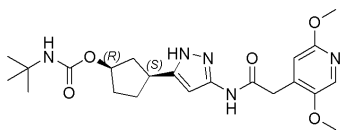
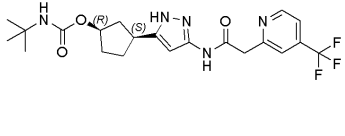
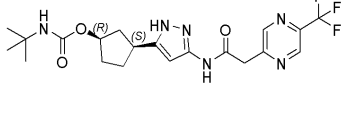
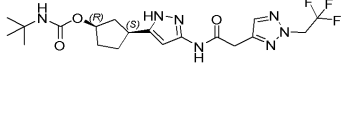
[0627]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
305		407.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
306		416.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-사이클로프로필-1,3-옥사졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
307		416.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
308		419.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-((1-(2-메톡시에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
309		419.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트

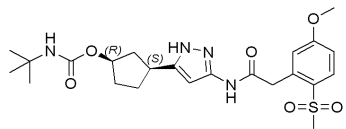
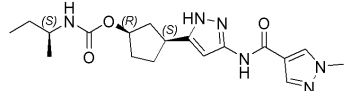
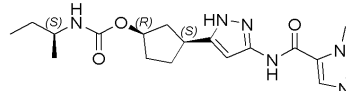
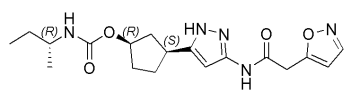
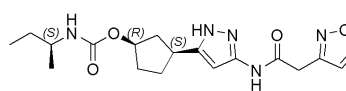
[0628]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
310		420.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-클로로피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
311		422.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시-1,3-티아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
312		433.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-클로로-6-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
313		433.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-클로로-4-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
314		436.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-((4-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트

[0629]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
315		446.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(2,5-다이메톡시피리딘-4-일)아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
316		454.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
317		455.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
318		458.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-4-일)아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트

[0630]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
319		493.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-({[5-메톡시-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 <i>tert</i> -부틸카바메이트
320		375.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]카본일}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
321		375.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1-메틸-1 <i>H</i> -이미다조 1-5-일]카본일}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
322		376.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1,2-옥사졸-5-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>R</i>)-부탄-2-일카바메이트
323		376.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[1,2-옥사졸-3-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트

[0631]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
329		389.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> - 이미다조 1-5-일)아세틸]아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
330		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-2 <i>H</i> -1,2,3- 트리아아졸-4-일)아세틸]아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
331		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3- 트리아아졸-4-일)아세틸]아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
332		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,2- 옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)- 부탄-2-일카바메이트
333		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3- 옥사졸-2-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)- 부탄-2-일카바메이트

[0633]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
334		391.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
335		400.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리딘-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
336		401.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메틸피라진-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
337		403.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1,5-다이메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
338		403.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1,3-다이메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트

[0634]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
339		404.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-에틸-2 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
340		404.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
341		406.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-티아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
342		406.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
343		406.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-1,3-티아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트

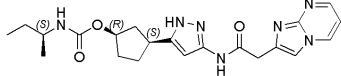
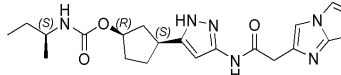
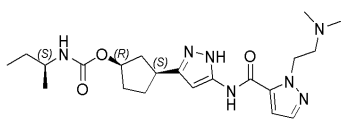
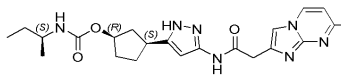
[0635]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
344		407.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3,4-티아다리아졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
345		416.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
346		416.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
347		417.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
348		417.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트

[0636]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
349		417.3	(1R,3S)-3-[(3-{(1S)-1-[(2S)-부탄-2-일카바메이트]-1H-피라졸-4-일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트
350		418.2	(1R,3S)-3-[(3-{(1S)-1-[(2S)-부탄-2-일카바메이트]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트
351		419.4	(1R,3S)-3-[(3-{(1S)-1-[(2S)-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트
352		420.3	(1R,3S)-3-[(3-{(1S)-1-[(2,4-다임ethyl-1,3-티아졸-5-일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트
353		422.4	(1R,3S)-3-[(3-{(1S)-1-[(5-메톡시-1,3-티아졸-2-일}아미노)-1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2S)-부탄-2-일카바메이트

[0637]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
354		426.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(이미다조[1,2- a]피리미딘-2-일아세틸)아미노]- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
355		431.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(이미다조[2,1- b][1,3]티아졸-6-일아세틸)아미노]- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
356		432.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{5-[(1- (다이메틸아미노)에틸]-1- 피라졸-5-일}카본일)아미노]-1 <i>H</i> - 피라졸-3-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)- 부탄-2-일카바메이트
357		440.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(7- 메틸이미다조[1,2- <i>a</i>]피리미딘-2- 일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트

[0638]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
358		446.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2,5- 다이메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트
359		446.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2- 메틸이미다조[2,1- <i>b</i>][1,3,4]티아다리아졸-6- 일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트
360		454.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5- (트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트
361		454.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1-oxo-2,3- 다이하이드로-1 <i>H</i> -iso 인돌-4- 일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트

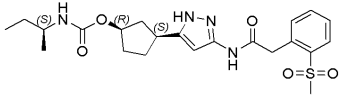
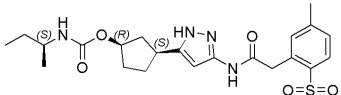
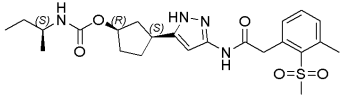
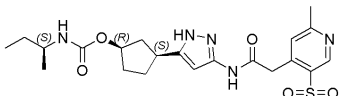
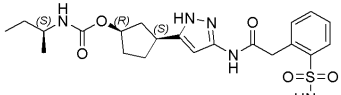
[0639]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
362		455.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[6-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
363		455.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
364		456.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-(다이메틸카바모일)-페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
365		457.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트

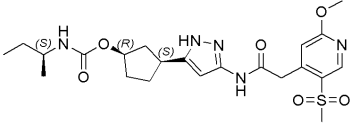
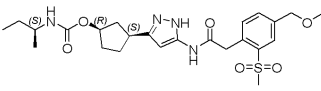
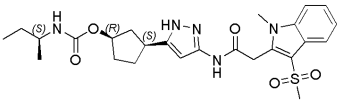
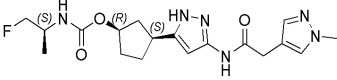
[0640]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
366		458.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(2,2,2- 트라이플루오로에틸)-1 <i>H</i> -1,2,3- 트리아졸-4-일]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
367		460.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2- 에틸이미다조[2,1- <i>b</i>][1,3,4]티아다리아졸-6- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트
368		462.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(ξ - 메틸설포니미도일)- 페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸- 5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트 - 이성질체 A
369		462.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(ξ - 메틸설포니미도일)- 페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸- 5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트 - 이성질체 B

[0641]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
370		463.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-((메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
371		477.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-메틸-2-((메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
372		477.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[3-메틸-2-((메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
373		478.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-메틸-5-((메틸설폰일)피리딘-4- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2- 일카바메이트
374		477.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-((메틸설파모일)페닐]아세틸}아미 노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트

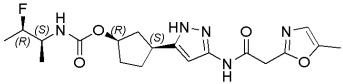
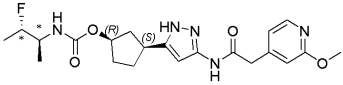
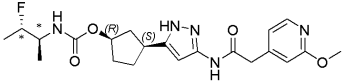
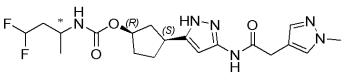
[0642]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
375		494.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-메톡시-5-(메틸설폰일)피리딘-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
376		507.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[5-({[4-(메톡시메틸)-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
377		516.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-메틸-3-(메틸설폰일)-1 <i>H</i> -인돌-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-부탄-2-일카바메이트
378		393.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-플루오로프로판-2-일]카바메이트

[0643]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
379		394.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-플루오로프로판-2-일]카바메이트
380		407.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트
381		407.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
382		407.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B

[0644]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
383		408.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트
384		434.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
385		434.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
386		425.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-4,4-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A

[0645]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
387		425.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(1</i> -메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-4,4-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
388		436.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(6</i> -메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-3,3-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
389		436.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(6</i> -메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-3,3-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
390		442.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(2</i> -메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-3,3-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A

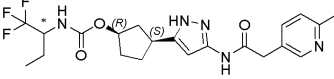
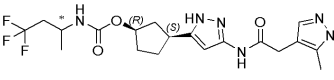
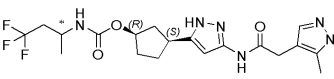
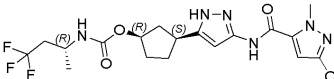
[0646]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
391		442.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-3,3-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
392		452.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-3,3-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
393		452.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-3,3-다이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
394		443.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>R</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트

[0647]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
395		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>R</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트
396		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
397		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
398		454.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A

[0648]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
399		454.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[6-메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
400		457.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[1,5-다이메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
401		457.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[1,5-다이메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
402		459.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3-메톡시-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>R</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트

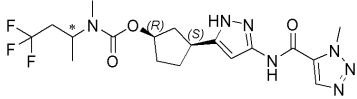
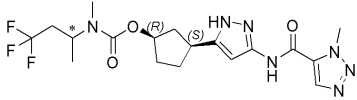
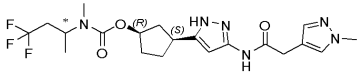
[0649]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
403		460.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2ξ)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
404		460.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2ξ)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
405		470.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2ξ)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
406		470.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2ξ)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B

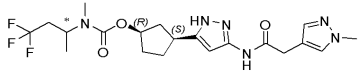
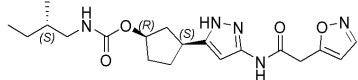
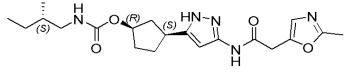
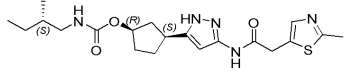
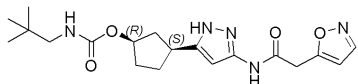
[0650]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
407		471.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(프로판-2-일)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
408		471.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(프로판-2-일)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
409		486.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{5-[(1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
410		486.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{5-[(1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B

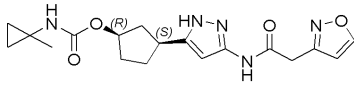
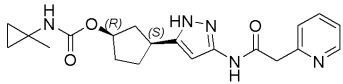
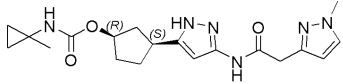
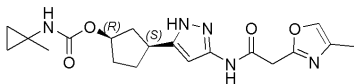
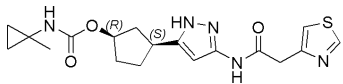
[0651]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
411		444.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)카본일)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 메틸[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A
412		444.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)카본일)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 메틸[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
413		457.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 메틸[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 A

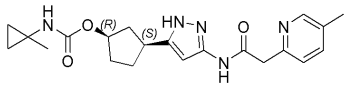
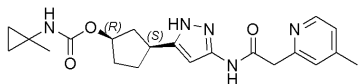
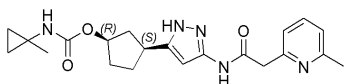
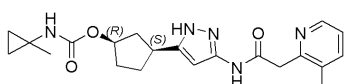
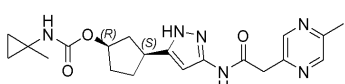
[0652]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
414		457.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 메틸[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-트라이플루오로부탄-2-일]카바메이트 - 이성질체 B
415		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-메틸부틸]카바메이트
416		404.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-메틸부틸]카바메이트
417		420.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-메틸부틸]카바메이트
418		390.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2,2-다이메틸프로필)카바메이트

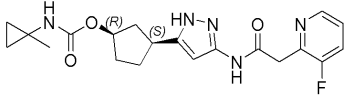
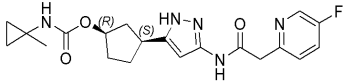
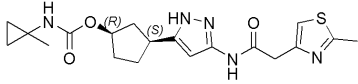
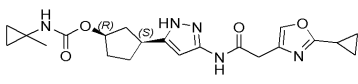
[0653]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
419		374.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
420		384.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(피리딘-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
421		387.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
422		388.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
423		390.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-티아졸-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트

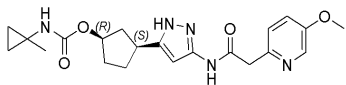
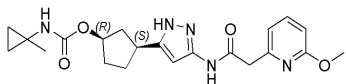
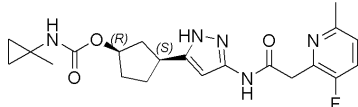
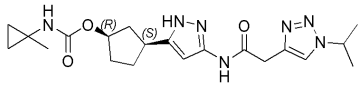
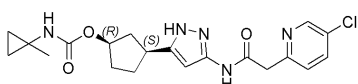
[0654]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
424		398.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
425		398.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
426		398.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
427		398.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
428		399.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트

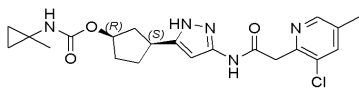
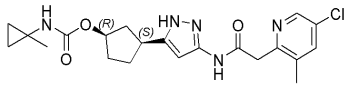
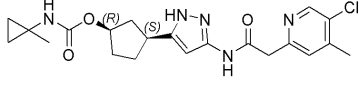
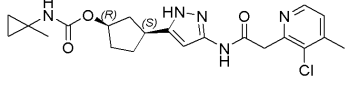
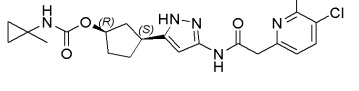
[0655]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
429		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3- 플루오로피리딘-2- 일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트
430		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[5- 플루오로피리딘-2- 일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트
431		404.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2-메틸-1,3- 티아졸-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트
432		414.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2- 사이클로프로필-1,3-옥사졸-4- 일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트

[0656]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
433		414.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메톡시피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
434		414.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((6-메톡시피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
435		416.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
436		416.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-([1-(프로판-2-일)-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-4-일]아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
437		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-클로로피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트

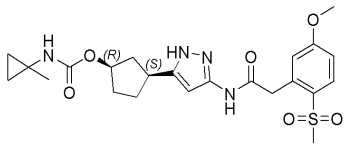
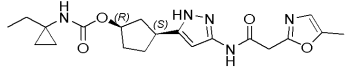
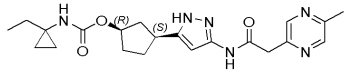
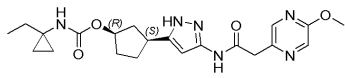
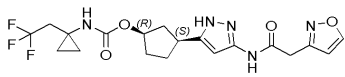
[0657]

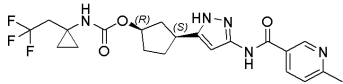
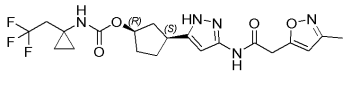
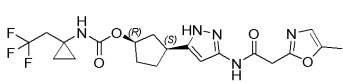
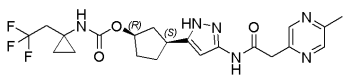
실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
438		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-클로로-5-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
439		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-클로로-3-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
440		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-클로로-4-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
441		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-클로로-4-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
442		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-클로로-6-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트

[0658]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
443		434.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-((다이플루오로메틸)피리딘-2- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트
444		452.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-((트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트
445		452.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-((트라이플루오로메틸)피리딘-2- 일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트
446		456.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(2,2,2- 트라이플루오로에틸)-1 <i>H</i> -1,2,3- 트리아졸-4-일]아세틸}아미노)- 1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (1- 메틸사이클로프로필)카바메이트

[0659]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
447		491.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-({[5-메톡시-2-(메틸설폰일)페닐]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-메틸사이클로프로필)카바메이트
448		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-({[5-메틸-1,3-옥사졸-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-에틸사이클로프로필)카바메이트
449		413.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-({[5-메틸피라진-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-에틸사이클로프로필)카바메이트
450		429.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-({[5-메톡시피라진-2-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (1-에틸사이클로프로필)카바메이트
451		442.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-옥사졸-3-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
452		452.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메틸피리딘-3-일)카본일]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트
453		456.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트
454		456.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트
455		467.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트

[0661]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
456		483.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트
457		485.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-((3-((메톡시메틸)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)사이클로프로필]카바메이트
458		374.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 사이클로부틸카바메이트
459		403.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-((5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 (1-메틸사이클로부틸)카바메이트

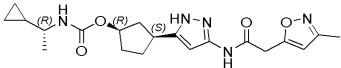
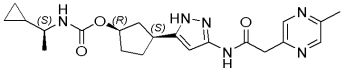
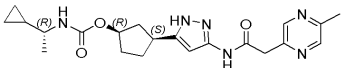
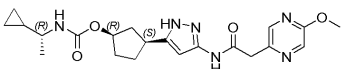
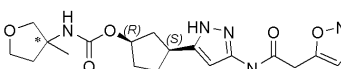
[0662]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
460		387.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(1,2-옥사졸-5-일아세틸)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 사이클로펜틸카바메이트
461		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(1,2-옥사졸-5-일아세틸)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-메틸사이클로펜틸]카바메이트
462		416.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(2-메틸-1,3-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-메틸사이클로펜틸]카바메이트
463		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-메틸사이클로펜틸]카바메이트

[0663]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
464		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-메틸사이클로펜틸]카바메이트
465		374.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (사이클로프로필메틸)카바메이트
466		388.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>S</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트
467		388.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>R</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트
468		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 [(1 <i>S</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트

[0664]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
469		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(1 <i>R</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트
470		413.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(1 <i>S</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트
471		413.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(1 <i>R</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트
472		429.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(1 <i>R</i>)-1-사이클로프로필에틸]카바메이트
473		404.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>S</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A

[0665]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
474		404.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-([(1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3ξ)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
475		418.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3ξ)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
476		418.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3ξ)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
477		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3ξ)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A

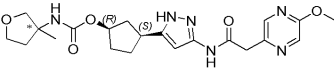
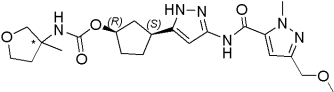
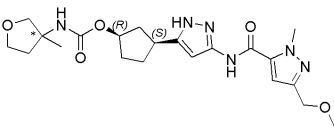
[0666]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
478		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
479		433.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
480		433.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
481		434.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A

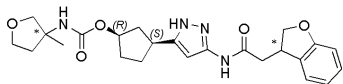
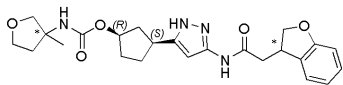
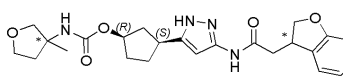
[0667]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
482		434.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
483		442.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메톡시페닐)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
484		442.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메톡시페닐)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
485		445.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A

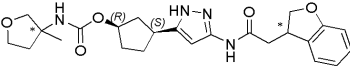
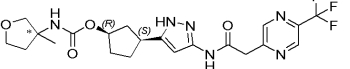
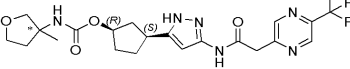
[0668]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
486		445.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
487		447.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
488		447.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((3-(메톡시메틸)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B

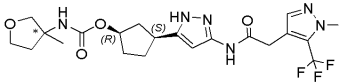
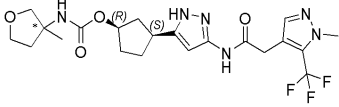
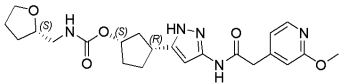
[0669]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
489		455.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3 <i>S</i>)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>S</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
490		455.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3 <i>S</i>)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>S</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
491		455.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3 <i>S</i>)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>S</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 C

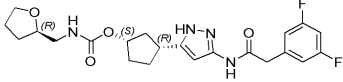
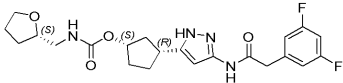
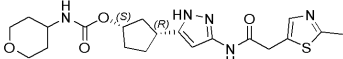
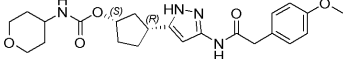
[0670]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
492		455.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3 <i>ξ</i>)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 D
493		483.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-(((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
494		483.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-(((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B

[0671]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
495		485.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 A
496		485.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3 <i>ξ</i>)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일]카바메이트 - 이성질체 B
497		444.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-({[2-메톡시피리딘-4-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-테트라하이드로푸란-2-일메틸]카바메이트

[0672]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
498		449.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[[(3,5-다이플루오로페닐)-아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>R</i>)-테트라하이드로푸란-2-일메틸]카바메이트
499		449.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[[(3,5-다이플루오로페닐)-아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-테트라하이드로푸란-2-일메틸]카바메이트
500		434.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일카바메이트
501		443.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[[(4-메톡시페닐)-아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일카바메이트

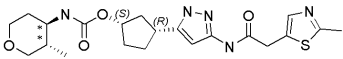
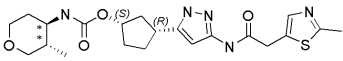
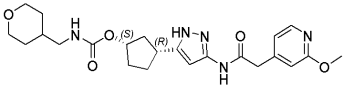
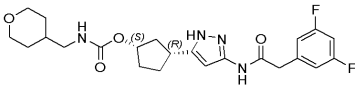
[0673]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
502		443.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((4-메톡시페닐)- 아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4- 일카바메이트
503		444.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4- 일카바메이트
504		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4- 일카바메이트
505		449.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3,5- 다이플루오로페닐)- 아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4- 일카바메이트

[0674]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
506		431.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (4-메틸테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)카바메이트
507		431.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (4-메틸테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)카바메이트
508		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (4-메틸테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)카바메이트
509		[M+Na] ⁺ 486.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (4-메틸테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)카바메이트

[0675]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
510		448.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i> [*])-3-메틸테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일]카바메이트 - 이성질체 A
511		448.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(3 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i> [*])-3-메틸테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일]카바메이트 - 이성질체 B
512		458.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일메틸)카바메이트
513		463.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일메틸)카바메이트

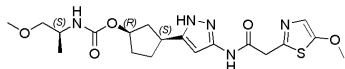
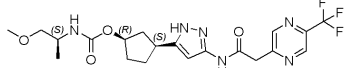
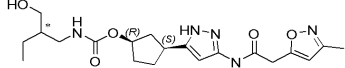
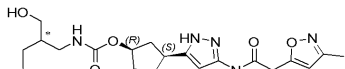
[0676]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
514		496.4	(1S,3R)-3-[(6-((트라이플루오로메틸)피리딘-3- 일]아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (테트라하이드로-2H-피란-4- 일메틸)카바메이트
515		463.4	(1S,3R)-3-(3-[(3,5- 다이플루오로페닐)아세틸]아미노} -1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3ξ)-테트라하이드로-2H-피란-3- 일메틸]카바메이트 - 이성질체 A
516		463.3	(1S,3R)-3-(3-[(3,5- 다이플루오로페닐)아세틸]아미노} -1H-피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(3ξ)-테트라하이드로-2H-피란-3- 일메틸]카바메이트 - 이성질체 B
517		401.4	(1R,3S)-3-{5- [(페닐아세틸)아미노]-1H-피라졸- 3-일]사이클로펜틸 [(2S)-1- 메톡시프로판-2-일]카바메이트

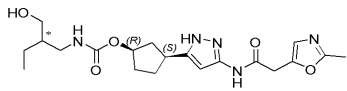
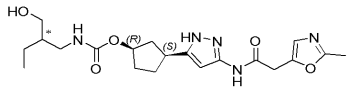
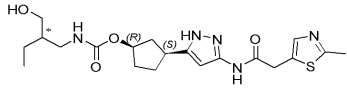
[0677]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
518		421.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메톡시-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-메톡시프로판-2-일]카바메이트
519		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-메톡시프로판-2-일]카바메이트
520		433.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-메톡시프로판-2-일]카바메이트
521		435.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[5-((3-(메톡시메틸)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)카본일)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-3-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-메톡시프로판-2-일]카바메이트

[0678]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
522		438.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시-1,3-티아졸-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-메톡시프로판-2-일]카바메이트
523		471.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-((5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-1-메톡시프로판-2-일]카바메이트
524		420.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A
525		420.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B

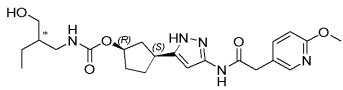
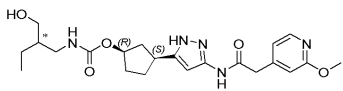
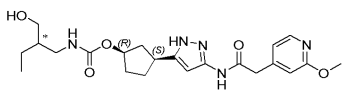
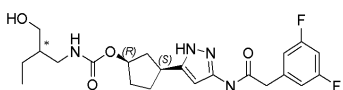
[0679]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
526		420.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A
527		420.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B
528		436.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>S</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A

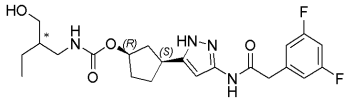
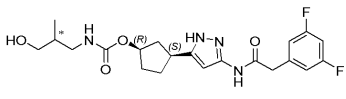
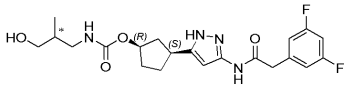
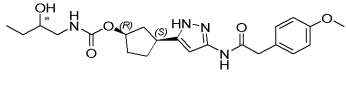
[0680]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
529		436.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3- 티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)- 2- (하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B
530		445.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4- 메톡시페닐)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)- 2- (하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A
531		445.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4- 메톡시페닐)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)- 2- (하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B
532		446.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3- 일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2- (하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A

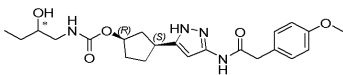
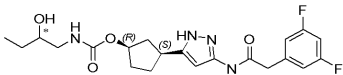
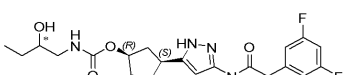
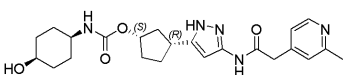
[0681]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
533		446.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[6-메톡시피리딘-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B
534		446.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A
535		446.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[2-메톡시피리딘-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B
536		451.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 A

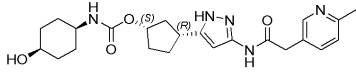
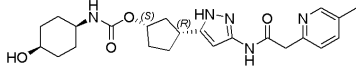
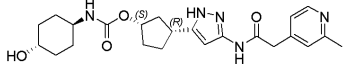
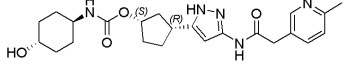
[0682]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
537		451.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-(하이드록시메틸)부틸]카바메이트 - 이성질체 B
538		437.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-3-하이드록시-2-메틸프로필]카바메이트 - 이성질체 A
539		437.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-3-하이드록시-2-메틸프로필]카바메이트 - 이성질체 B
540		431.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(4-메톡시페닐)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-하이드록시부틸]카바메이트 - 이성질체 A

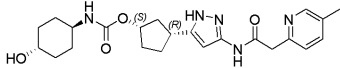
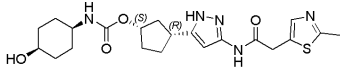
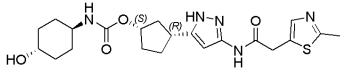
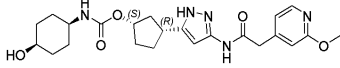
[0683]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
541		431.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[4-메톡시페닐]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-하이드록시부틸]카바메이트 - 이성질체 B
542		437.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3,5-다이플루오로페닐]아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-하이드록시부틸]카바메이트 - 이성질체 A
543		437.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3,5-다이플루오로페닐]아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(2 <i>ξ</i>)-2-하이드록시부틸]카바메이트 - 이성질체 B
544		442.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[2-메틸피리딘-4-일]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (s/s-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트

[0684]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
545		442.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[6-메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시/스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
546		442.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[5-메틸피리딘-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시/스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
547		442.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[2-메틸피리딘-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
548		442.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[6-메틸피리딘-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트

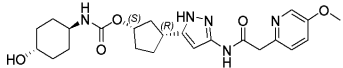
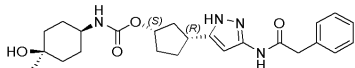
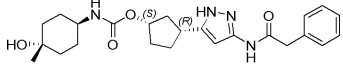
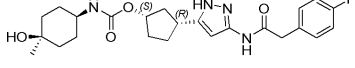
[0685]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
549		442.4	(1S,3R)-3-(3-((5-메틸피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
550		448.4	(1S,3R)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
551		448.4	(1S,3R)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
552		458.3	(1S,3R)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트

[0686]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
553		458.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
554		458.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((5-메톡시피리딘-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
555		458.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
556		458.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트

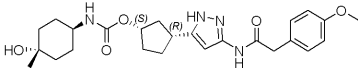
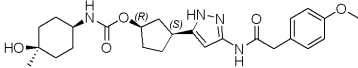
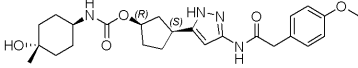
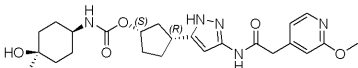
[0687]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
557		458.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-[[5-메톡시피리딘-2-일]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트
558		441.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-[[페닐아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
559		441.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-[[페닐아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
560		459.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-[[4-플루오로페닐]아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트

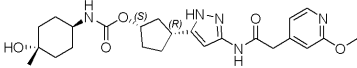
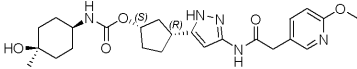
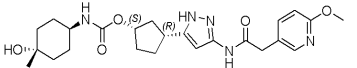
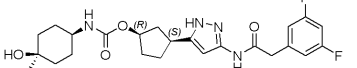
[0688]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
561		459.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((4-플루오로페닐)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
562		462.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
563		462.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
564		471.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((4-메톡시페닐)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트

[0689]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
565		471.3	(1S,3R)-3-(3-((4- 메톡시페닐)아세틸)아미노)-1H- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4- 메틸사이클로헥실)카바메이트
566		471.3	(1R,3S)-3-(3-((4- 메톡시페닐)아세틸)아미노)-1H- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스- 4-하이드록시-4- 메틸사이클로헥실)카바메이트
567		471.3	(1R,3S)-3-(3-((4- 메톡시페닐)아세틸)아미노)-1H- 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4- 메틸사이클로헥실)카바메이트
568		472.4	(1S,3R)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (시스-4- 하이드록시-4- 메틸사이클로헥실)카바메이트

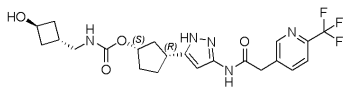
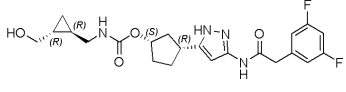
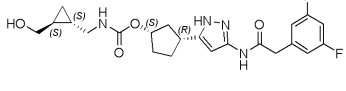
[0690]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
569		472.4	(1S,3R)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
570		472.4	(1S,3R)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
571		472.4	(1S,3R)-3-(3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
572		477.3	(1R,3S)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)아미노)-1H-피라졸-5-일)사이클로펜틸 (시스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트

[0691]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
573		477.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (트랜스-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바메이트
574		437.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2-하이드록시-2-메틸프로필)카바메이트
575		449.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(1 <i>S</i> ,3-하이드록시사이클로부틸)메틸]카바메이트
576		449.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[(3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 [(트랜스-3-하이드록시사이클로부틸)메틸]카바메이트

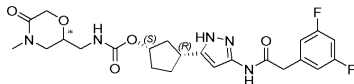
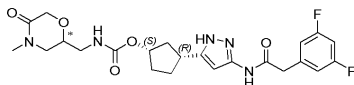
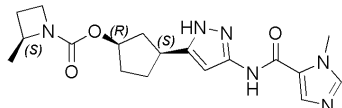
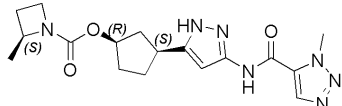
[0692]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
577		482.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-({[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]아세틸}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]사이클로펜틸 [(<i>트랜스</i> -3-하이드록시사이클로부틸)메틸]-카바메이트
578		449.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-다이플루오로페닐)아세틸}-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 {{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필}메틸}카바메이트
579		449.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-다이플루오로페닐)아세틸}-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 {{(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필}메틸}카바메이트

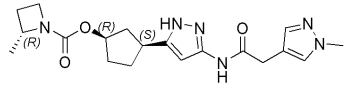
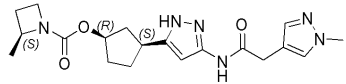
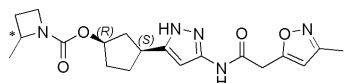
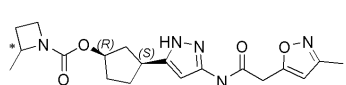
[0693]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
580		482.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[[3-[[6-((트라이플루오로메틸)피리딘-3- 일]아세틸)아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 {(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2- (하이드록시메틸)사이클로프로필 메틸}카바메이트
581		499.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[[(2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸]아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 [(1- 아세틸피페리딘-4- 일)메틸]카바메이트
582		504.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[[(3,5- 다이플루오로페닐)아세틸]- 아미노]-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 [(1- 아세틸피페리딘-4- 일)메틸]카바메이트

[0694]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
583		492.1	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 {(2 <i>S</i>)-4-메틸-5-옥소모폴린-2-일}메틸}카바메이트 - 이성질체 A
584		492.0	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 {(2 <i>S</i>)-4-메틸-5-옥소모폴린-2-일}메틸}카바메이트 - 이성질체 B
585		372.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -이미다조 1-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
586		374.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)카본일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트

[0695]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
587		386.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
588		408.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
589		388.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>ξ</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A
590		388.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>ξ</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B

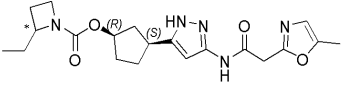
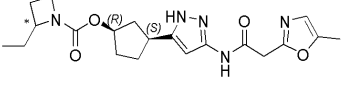
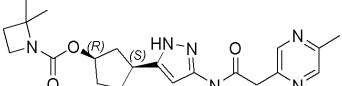
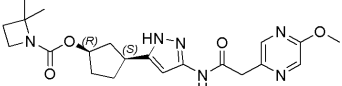
[0696]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
591		399.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
592		415.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
593		417.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[[1-(2-메톡시에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
594		417.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[[1-(2-메톡시에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]카본일}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트

[0697]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
595		417.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-({[3-(메톡시메틸)-1- 메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]카본일}아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2- 메틸아제티딘-1-카복시레이트
596		430.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{{[1-{2- (다이메틸아미노)에틸}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]카본일}아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)- 2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
597		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{{[3-메틸-1,2- 옥사졸-5-일]아세틸}아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2- 에틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A
598		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{{[3-메틸-1,2- 옥사졸-5-일]아세틸}아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일]사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2- 에틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B

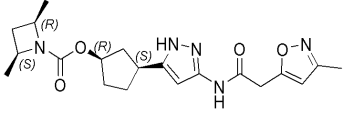
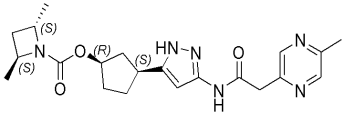
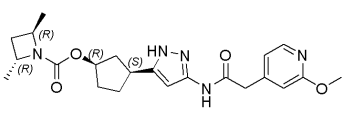
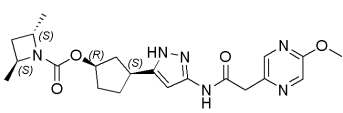
[0698]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
599		402.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2ξ)-2-에틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A
600		402.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2ξ)-2-에틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B
601		413.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
602		429.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시피라진-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트

[0699]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
603		416.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-에틸-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 A
604		416.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-에틸-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트 - 이성질체 B
605		401.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
606		402.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트

[0700]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
607		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
608		413.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
609		428.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
610		429.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메톡시피라진-2-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트

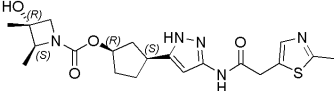
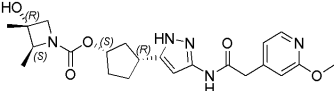
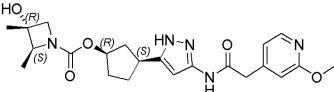
[0701]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
615		430.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[6-메톡시피리딘-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
616		430.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[6-메톡시피리딘-3-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
617		435.0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3,5-다이플루오로페닐)아세틸]-아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
618		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트

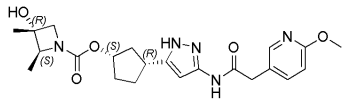
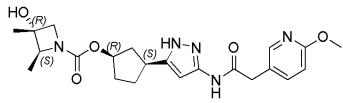
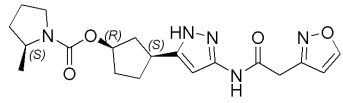
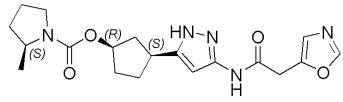
[0703]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
619		443.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((2-메톡시피리딘-4-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
620		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
621		443.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복시레이트
622		418.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-(((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-하이드록시-2,3-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트

[0704]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
623		434.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-1,3- 티아졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> - 피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-하이드록시-2,3- 다이메틸아제티딘-1- 카복시레이트
624		444.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- 하이드록시-2,3- 다이메틸아제티딘-1- 카복시레이트
625		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4- 일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5- 일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- 하이드록시-2,3- 다이메틸아제티딘-1- 카복시레이트

[0705]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
626		444.3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-하이드록시-2,3-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
627		444.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((6-메톡시피리딘-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-하이드록시-2,3-다이메틸아제티딘-1-카복시레이트
628		388.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,2-옥사졸-3-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
629		388.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((1,3-옥사졸-5-일)아세틸)아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트

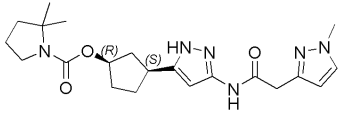
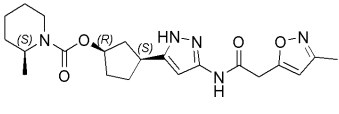
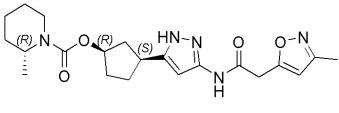
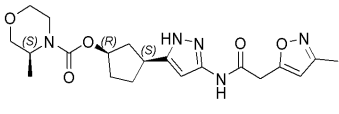
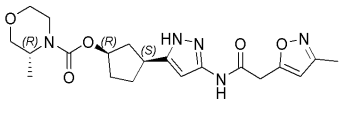
[0706]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
630		398.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(피리딘-2-일)아세틸]아미노}-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
631		401.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
632		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
633		401.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>R</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
634		402.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아세틸]아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일}사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트

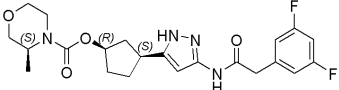
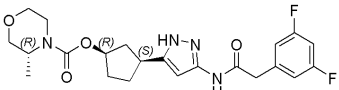
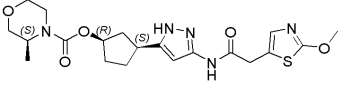
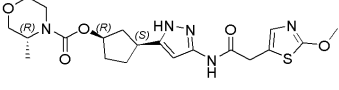
[0707]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
635		402.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((5-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
636		402.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-1,3-옥사졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
637		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-1,3-티아졸-2-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피롤리딘-1-카복시레이트
638		416.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트

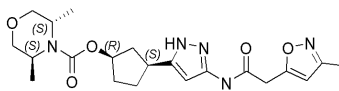
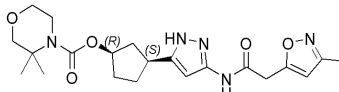
[0708]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
639		415.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-3-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 2,2-다이메틸피롤리딘-1-카복시레이트
640		415.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>S</i>)-2-메틸피페리딘-1-카복시레이트
641		416.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (2 <i>R</i>)-2-메틸피페리딘-1-카복시레이트
642		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>S</i>)-3-메틸모폴린-4-카복시레이트
643		418.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>R</i>)-3-메틸모폴린-4-카복시레이트

[0709]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
644		449.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>S</i>)-3-메틸모폴린-4-카복시레이트
645		449.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3,5-다이플루오로페닐)아세틸)-아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>R</i>)-3-메틸모폴린-4-카복시레이트
646		450.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>S</i>)-3-메틸모폴린-4-카복시레이트
647		450.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시-1,3-티아졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>R</i>)-3-메틸모폴린-4-카복시레이트

[0710]

실시예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺	IUPAC 명칭
648		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-다이메틸모폴린-4-카복시레이트
649		432.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아세틸)아미노)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)사이클로펜틸 3,3-다이메틸모폴린-4-카복시레이트

[0711]

[0712]

생화학 분석

[0713]

CDK2/사이클린 E1 전장 이동성 변화 분석

- [0714] CDK2/사이클린 E1 분석의 목적은 형광 기반 미세유체 이동성 변화 분석을 사용하여 소분자 억제제의 억제(% 억제, K_{iapp} 및 K_i 값)를 평가하는 것이다. CDK2/사이클린 E1 전장은 ATP로부터 ADP의 생산에 촉매 작용하며, 이는 기질 펩티드 FL-펩티드-18(5-FAM-QSPKKG-CONH₂, CPC Scientific, Sunnyvale, CA)(서열번호 1)로의 포스포릴 이동을 수반한다. 이동성 변화 분석은 키나제 반응 후에 형광 표지된 펩티드를 전기영동에 의해 분리한다(기질 및 포스포릴화된 생성물). 기질 및 생성물 둘 모두를 측정하고, 이들 값의 비를 사용하여 LabChip EZ 리더에 의해 기질에서 생성물로의 전환율(%)을 생성하였다. 야생형 CDK2/야생형 전장 사이클린 E1 효소 복합물을 사내에서 생산하고(baculoviral expression, LJIC-2080/LJIC-2103), 50:1의 CDK2:CDK7 비(농도 mg/mL)를 갖는 CDK7/사이클린 H1/Mat1 효소 복합물에 의해 10 mM MgCl₂ 및 5 mM ATP의 존재 하에 실온에서 1시간 동안 포스포릴화시켰다. 전형적 반응 용액(50 μ L 최종 반응 부피)은 2% DMSO($\pm$ 억제제), 4 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 150 μ M ATP(ATP K_m = 67.4 μ M), 0.005% Tween-20, 3 μ M FL-펩티드-18 및 0.36 nM (촉매 적임 활성 부위) 포스포릴화된 야생형 전장 CDK2/사이클린 E1 효소 복합물을 25 mM HEPES 완충제(pH 7.15) 내에서 함유하였다. 반응 혼합물에서 실온에서 효소 및 억제제의 15분 예비-배양 후에 분석을 ATP의 첨가에 의해 개시하였다. 반응을 50 μ L의 80 mM EDTA의 첨가에 의해 실온에서 45분 후에 중단하였다. K_i 값을 효소 농도를 변수로 사용하는 Morrison 밀접-결합 경쟁 억제식에 대한 데이터의 피트로부터 결정하였다^{1, 2}.
- [0715] GSK3 β (GSK3 β) 이동성 변화 분석
- [0716] GSK3 β 분석의 목적은 형광 기반 미세유체 이동성 변화 분석을 사용하여 소분자 억제제의 억제(% 억제, K_{iapp} 및 K_i 값)를 평가하는 것이다. GSK3 β 는 ATP로부터 ADP의 생산에 촉매 작용하며, 이는 기질 펩티드 FL-펩티드-15(5-FAM-KRREILSRRPpSYR-COOH, CPC Scientific, Sunnyvale, CA)(서열번호 2)로의 포스포릴 이동을 수반한다. 이동성 변화 분석은 키나제 반응 후에 형광 표지된 펩티드를 전기영동에 의해 분리한다(기질 및 포스포릴화된 생성물). 기질 및 생성물 둘 모두를 측정하고, 이들 값의 비를 사용하여 LabChip EZ 리더에 의해 기질에서 생성물로의 전환율(%)을 생성하였다. 활성 GSK3 β (H350L)를 Upstate/Millipore로부터 구매하였다. 전형적 반응 용액(50 μ L 최종 반응 부피)은 2% DMSO($\pm$ 억제제), 4 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 40 μ M ATP(ATP K_m = 9.43 μ M), 0.005% Tween-20, 2 μ M FL-펩티드-15 및 0.6 nM GSK3 β 를 25 mM HEPES 완충제(pH 7.5) 내에 함유하였다. 반응 혼합물에서 실온에서 효소 및 억제제의 15분 예비-배양 후에 분석을 ATP의 첨가에 의해 개시하였다. 반응을 50 μ L의 80 mM EDTA의 첨가에 의해 실온에서 30분 후에 중단하였다. K_i 값을 효소 농도를 변수로 사용하는 Morrison 밀접-결합 경쟁 억제식에 대한 데이터의 피트로부터 결정하였다. 문헌[Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286]; [Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate KI values for tight-binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67]을 참조한다.
- [0717] CDK4/사이클린 D₁ 이동성 변화 분석
- [0718] CDK4/사이클린 D₁ 분석의 목적은 형광 기반 미세유체 이동성 변화 분석을 사용하여 소분자 억제제의 존재 하에 억제(% 억제, K_{iapp} 및 K_i 값)를 평가하는 것이다. CDK4/사이클린 D₃은 ATP로부터 ADP의 생산에 촉매 작용하며, 이는 기질 펩티드 5-FAM-Dyrktide(5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK)(서열번호 3)로의 포스포릴 이동을 수반한다. 이동성 변화 분석은 키나제 반응 후에 형광 표지된 펩티드를 전기영동에 의해 분리한다(기질 및 포스포릴화된 생성물). 기질 및 생성물 둘 모두를 측정하고, 이들 값의 비를 사용하여 LabChip EZ 리더에 의해 기질에서 생성물로의 전환율(%)을 생성하였다. 전형적 반응 용액은 2% DMSO($\pm$ 억제제), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3.5 mM ATP, 0.005% TW-20, 3 μ M 5-FAM-Dyrktide, 3 nM (활성 부위) 활성화된 CDK4/사이클린 D₁을 40 mM HEPES 완충제(pH 7.5) 내에 함유하였다.
- [0719] 반응 혼합물에서 22°C에서 효소 및 억제제의 18분 예비-배양 후에, 활성화된 CDK4/사이클린 D₁(2007 E1/2008 +P04)의 억제제 K_i 결정을 ATP의 첨가에 의해 개시하였다(50 μ L 최종 반응 부피). 반응을 50 μ L의 30 mM EDTA의 첨가에 의해 195분 후에 중단하였다. 효소 농도를 변수로서 사용하는 모리슨 식에 대한 억제제 농도 피트의 함수로서 분수 속도의 플롯으로부터 K_i 를 결정하였다.

- [0720] CDK6/사이클린 D₃ 이동성 변화 분석
- [0721] CDK6/사이클린 D₃ 분석의 목적은 형광 기반 미세유체 이동성 변화 분석을 사용하여 소분자 억제제의 존재 하에 억제(% 억제, K_{iapp} 및 K_i 값)를 평가하는 것이다. CDK6/사이클린 D₃은 ATP로부터 ADP의 생산에 촉매 작용하며, 이는 기질 펩티드 5-FAM-Dyrktide(5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK)(서열번호 3)로의 포스포릴 이동을 수반한다. 이동성 변화 분석은 키나제 반응 후에 형광 표지된 펩티드를 전기영동에 의해 분리한다(기질 및 포스포릴화된 생성물). 기질 및 생성물 둘 모두를 측정하고, 이들 값의 비를 사용하여 LabChip EZ 리더에 의해 기질에서 생성물로 전환율(%)을 생성하였다. 전형적 반응 용액은 2% DMSO(± 억제제), 2% 글리세롤, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3.5 mM ATP, 0.005% Tween 20(TW-20), 3 μM 5-FAM-Dyrktide, 4 nM (활성 부위) 활성화된 CDK6/사이클린 D₃을 40 mM HEPES 완충제(pH 7.5) 내에 함유하였다.
- [0722] 반응 혼합물에서 22°C에서 효소 및 억제제의 18분 예비-배양 후에, 활성화된 CDK6/사이클린 D₃(LJIC-2009G1/2010 +P04)의 억제제 K_i 결정을 ATP의 첨가에 의해 개시하였다(50 μL 최종 반응 부피). 반응을 50 μL의 30 mM EDTA의 첨가에 의해 95분 후에 중단하였다. 효소 농도를 변수로서 사용하는 모리슨 식에 대한 억제제 농도 피트의 함수로서 분수 속도의 플롯으로부터 K_i 를 결정하였다.
- [0723] CDK4 및 CDK6 이동성 변화 분석에 의해 생성된 밀접-결합 억제제 데이터를 피팅하기 위해, 식 및 원리는 문헌 [Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286]; 및 [Murphy, D. J. (2004) and Determination of accurate K_i values for tight-binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67]으로부터 유도되었다.
- [0724] 생물학적 활성 데이터
- [0725] 대표적인 본 발명의 화합물의 생물학적 활성 데이터를 하기 표 4에 제공한다.

표 4

실시예 번호	CDK2/사이클린 E ₁ Ki (nM)	GSK3 Ki (nM)
1	0.55	26.18
2	0.31	40.43
3	0.34	10.04
4	0.10	109.99
5	0.40	39.40
6	0.38	32.29
7	0.61	
8	0.50	666.56
9	1.14	>95.31
10	0.25	100.53
11	0.32	36.21
12	0.13	4.86
13	1.16	537.81
14	0.27	293.53
15	0.17	29.30
16	0.37	51.67
17	0.33	65.76
18	0.17	
19	0.17	20.83

[0726]

20	0.21	27.85
21	0.25	4.20
22	0.23	>190.72
23	0.11	2.45
24	0.26	20.55
25	2.70	135.07
26	0.21	13.69
27	0.24	3.57
28	0.18	4.50
29	0.16	19.73
30	0.16	20.55
31	0.16	45.12
32	0.36	35.67
33	0.17	26.35
34	0.33	31.21
35	0.22	12.49
36	0.17	21.26
37	0.19	23.39
38	0.18	69.70
39	0.14	23.95
40	0.24	64.47
41	0.20	342.89

[0727]

42	0.05	34.42
43	0.04	45.43
44	0.21	47.75
45	0.11	61.35
46	0.18	20.56
47	0.11	10.16
48	0.17	9.58
49	0.19	
50	0.17	116.87
51	0.20	54.01
52	0.20	10.91
53	0.10	45.70
54	0.24	9.25
55	0.10	10.37
56	0.25	42.81
57	3.54	
58	0.21	9.86
59	0.15	2.89
60	0.33	92.52
61	0.11	42.27
62	0.21	24.01
63	1.25	

[0728]

64	0.14	18.73
65	2.21	
66	0.17	17.88
67	1.50	
68	0.36	16.30
69	4.26	
70	0.35	31.34
71	1.01	33.82
72	0.15	12.81
73	2.31	
74	0.30	13.21
75	0.26	9.59
76	0.10	4.96
77	0.39	19.72
78	0.15	8.90
79	0.54	16.46
80	0.15	8.85
81	1.48	32.94
82	0.19	12.61
83	0.69	33.29
84	0.10	12.03
85	1.06	

[0729]

86	0.25	12.89
87	1.32	
88	0.15	
89	0.85	
90	0.23	2.36
91	0.09	28.14
92	0.10	16.59
93	0.22	7.64
94	0.15	
95	0.25	32.23
96	2.05	
97	0.39	18.00
98	0.33	21.59
99	0.09	
100	0.43	41.69
101	0.28	20.91
102	0.39	9.90
103	1.37	>47.63
104	0.17	>47.63
105	0.47	>47.63
106	0.76	
107	0.19	27.09

[0730]

108	0.15	38.75
109	0.68	39.20
110	0.29	
111	0.38	771.75
112	0.15	40.19
113	0.16	11.10
114	0.19	5.65
115	0.23	
116	0.13	8.86
117	0.14	15.91
118	0.22	17.78
119	0.13	19.28
120	0.09	34.89
121	0.08	19.36
122	0.22	12.73
123	0.13	8.87
124	0.19	80.65
125	0.34	
126	0.27	26.56
127	0.23	20.12
128	0.15	55.36
129	0.20	31.57

[0731]

130	0.25	
131	0.20	
132	0.19	
133	0.11	7.00
134	0.12	7.12
135	0.19	11.72
136	0.22	8.22
137	0.09	6.07
138	0.23	7.06
139	0.21	8.48
140	0.19	15.27
141	0.08	5.75
142	0.22	17.74
143	0.25	15.82
144	0.10	1.26
145	0.12	0.95
146	0.07	3.47
147	0.25	6.87
148	0.24	5.57
149	0.06	5.58
150	0.25	8.35
151	0.15	3.89

[0732]

152	1.06	
153	0.22	9.15
154	1.77	
155	0.13	1.63
156	2.21	
157	1.86	
158	0.17	0.78
159	3.63	
160	0.15	1.72
161	0.15	5.93
162	3.01	
163	0.32	16.64
164	0.72	44.74
165	2.28	
166	0.40	24.29
167	1.40	33.85
168	0.36	25.84
169	1.63	29.63
170	1.37	>190.72
171	1.73	18.22
172	1.20	101.69
173	2.29	>190.72

[0733]

174	3.00	>95.33
175	0.82	39.66
176	2.50	46.08
177	0.43	19.04
178	1.10	21.38
179	0.54	13.50
180	0.81	>95.33
181	3.91	>190.72
182	0.82	90.62
183	3.68	>95.33
184	1.35	>95.33
185	0.71	13.02
186	1.03	9.64
187	4.59	23.93
188	0.44	9.32
189	0.38	11.41
190	0.81	26.12
191	3.33	
192	0.70	>190.72
193	0.41	
194	0.80	
195	4.39	

[0734]

196	1.44	
197	0.49	>190.72
198	0.28	52.14
199	3.45	
200	2.87	
201	1.91	
202	1.85	
203	0.29	34.19
204	1.13	
205	0.76	97.69
206	1.22	>95.33
207	0.66	
208	3.18	
209	1.21	
210	3.80	
211	4.87	
212	0.67	77.19
213	0.32	183.00
214	0.37	131.31
215	1.26	
216	0.86	28.16
217	2.22	

[0735]

218	2.09	30.64
219	3.81	
220	3.26	
221	1.73	
222	2.93	
223	2.33	
224	0.31	
225	2.67	
226	3.72	131.65
227	1.21	18.92
228	1.84	
229	2.06	
230	1.55	48.59
231	1.18	15.57
232	1.54	34.13
233	0.85	43.44
234	4.11	
235	2.33	
236	3.16	
237	0.64	5.23
238	1.13	14.73
239	1.15	9.44

[0736]

240	0.73	16.08
241	1.04	13.36
242	0.81	9.70
243	0.75	5.35
244	0.57	3.70
245	0.53	19.18
246	3.29	
247	1.36	12.15
248	2.41	
249	2.32	
250	1.62	27.37
251	1.83	
252	1.39	10.56
253	1.26	28.80
254	2.17	
255	1.69	
256	2.58	
257	4.20	
258	0.74	10.69
259	0.68	17.38
260	2.89	
261	1.00	121.36

[0737]

262	0.64	>47.63
263	0.52	31.91
264	1.83	
265	1.91	
266	0.39	32.63
267	3.02	
268	0.97	
269	1.68	
270	0.86	39.88
271	1.57	
272	2.63	40.85
273	3.08	
274	2.62	
275	0.49	53.15
276	0.64	33.09
277	0.98	
278	0.52	56.69
279	0.32	53.18
280	2.12	
281	0.33	24.42
282	2.34	
283	4.60	

[0738]

284	0.60	
285	3.97	
286	4.14	
287	2.26	
288	0.39	
289	0.49	10.63
290	1.45	
291	0.43	>47.63
292	0.86	
293	0.85	>95.31
294	0.62	31.97
295	0.38	56.13
296	0.30	
297	1.17	
298	0.68	72.02
299	0.26	29.89
300	0.65	
301	0.55	
302	0.50	
303	0.33	
304	1.41	
305	0.52	

[0739]

306	1.09	
307	0.73	
308	0.30	89.06
309	1.55	
310	0.69	
311	0.36	
312	0.43	
313	0.63	
314	0.41	40.58
315	0.65	132.72
316	1.30	
317	0.26	45.99
318	0.53	
319	0.39	123.24
320	2.95	
321	0.63	>190.68
322	0.93	81.21
323	1.07	74.13
324	0.54	94.28
325	0.81	54.02
326	1.17	72.42
327	0.44	57.75

[0740]

328	1.77	
329	1.02	107.07
330	0.55	85.98
331	1.49	
332	1.05	61.28
333	0.41	63.16
334	1.60	
335	0.41	23.86
336	0.39	53.47
337	0.58	94.93
338	1.58	94.40
339	0.66	
340	2.24	
341	0.64	
342	0.74	40.03
343	0.77	26.14
344	0.58	
345	2.66	
346	0.26	10.74
347	0.37	45.60
348	0.59	54.15
349	0.40	57.31

[0741]

350	3.45	
351	2.77	
352	0.82	58.42
353	0.50	29.47
354	3.74	
355	1.13	18.13
356	0.67	148.05
357	4.08	
358	1.65	
359	0.39	28.46
360	1.46	
361	0.94	25.61
362	0.84	
363	0.35	52.03
364	0.82	59.92
365	2.08	
366	1.79	
367	0.27	23.52
368	0.41	
369	0.84	
370	0.28	50.81
371	0.32	160.53

[0742]

372	0.85	114.62
373	0.47	74.30
374	0.32	10.83
375	0.31	115.98
376	0.40	99.35
377	1.14	
378	0.83	
379	3.05	
380	0.63	
381	3.11	
382	0.77	74.18
383	1.34	43.17
384	1.24	
385	0.52	25.86
386	0.66	45.93
387	0.30	
388	2.34	36.88
389	0.83	18.31
390	3.74	
391	1.38	37.96
392	3.14	
393	0.97	34.05

[0743]

394	0.42	42.71
395	1.43	
396	2.10	139.07
397	1.87	155.22
398	0.65	44.11
399	0.47	68.80
400	1.29	
401	0.34	32.95
402	1.54	
403	1.76	76.11
404	1.38	84.27
405	1.37	97.90
406	1.81	73.33
407	1.16	
408	0.29	17.91
409	4.15	
410	0.42	55.54
411	2.58	
412	0.19	
413	0.44	14.69
414	0.42	3.44
415	1.48	26.45

[0744]

416	2.27	
417	0.81	12.56
418	2.69	
419	0.36	
420	0.54	
421	0.94	
422	0.55	
423	0.60	
424	0.51	14.40
425	1.05	
426	0.53	17.04
427	1.78	
428	0.40	30.11
429	1.15	
430	1.14	
431	1.19	
432	1.25	
433	0.50	17.12
434	0.48	39.83
435	1.49	
436	3.30	
437	0.51	15.87

[0745]

438	2.50	
439	2.37	
440	1.47	
441	1.42	
442	0.37	
443	0.36	
444	1.41	
445	0.60	
446	1.70	
447	0.36	>47.63
448	0.29	
449	0.39	
450	0.38	
451	0.46	
452	0.51	
453	0.29	
454	0.48	
455	0.47	21.28
456	0.38	
457	0.38	
458	3.07	
459	0.32	

[0746]

460	1.62	39.91
461	1.75	
462	1.74	
463	0.55	28.32
464	2.63	
465	1.95	
466	1.02	
467	1.20	
468	0.35	
469	0.31	
470	0.83	
471	1.43	
472	1.17	
473	0.36	66.25
474	0.44	
475	0.83	23.95
476	0.45	30.89
477	1.04	59.19
478	1.13	
479	0.89	
480	2.01	
481	0.53	44.64

[0747]

482	0.55	36.16
483	0.32	
484	0.32	30.32
485	1.41	
486	1.46	
487	0.67	>47.63
488	1.40	
489	3.71	
490	3.68	
491	3.87	
492	2.39	
493	0.98	156.95
494	1.02	53.29
495	1.79	
496	2.25	
497	4.38	
498	4.28	
499	2.55	
500	2.36	
501	1.43	12.54
502	3.71	
503	2.13	

[0748]

504	3.64	
505	1.60	
506	0.76	77.63
507	3.69	
508	1.46	
509	0.50	30.23
510	0.19	13.98
511	1.52	4.74
512	3.20	
513	3.19	
514	2.78	
515	1.25	11.30
516	3.24	
517	1.29	
518	1.43	
519	0.56	
520	2.88	
521	1.95	
522	3.05	
523	2.49	
524	1.69	10.88
525	1.24	7.01

[0749]

526	3.95	
527	2.63	
528	1.11	3.60
529	0.73	3.92
530	2.03	
531	1.51	
532	0.89	2.97
533	0.77	1.41
534	0.85	4.63
535	1.21	3.80
536	2.07	
537	1.34	10.73
538	2.72	
539	2.35	
540	2.65	
541	1.85	
542	2.41	
543	1.96	
544	0.54	1.96
545	0.39	2.20
546	1.85	3.51
547	0.61	3.62

[0750]

548	0.39	2.10
549	0.90	3.24
550	0.36	3.12
551	0.34	2.94
552	0.29	2.41
553	0.41	1.90
554	1.76	5.11
555	0.37	3.58
556	0.46	1.85
557	1.01	2.60
558	0.41	18.59
559	1.44	8.58
560	0.60	9.84
561	1.80	
562	0.43	4.85
563	1.80	4.35
564	0.37	10.07
565	1.24	4.07
566	0.79	37.61
567	1.61	
568	0.41	5.12
569	1.25	4.31

[0751]

570	0.35	3.29
571	1.08	2.28
572	0.37	24.23
573	0.83	14.08
574	4.07	
575	2.28	
576	1.99	
577	3.36	
578	3.64	
579	2.41	
580	3.38	
581	2.62	
582	2.23	
583	2.71	
584	3.84	
585	2.57	
586	0.88	51.55
587	2.77	
588	0.75	
589	0.59	18.16
590	2.86	
591	1.67	

[0752]

592	2.27	
593	2.21	
594	0.62	14.35
595	1.52	
596	1.75	
597	0.54	20.86
598	0.78	16.39
599	1.38	
600	2.12	
601	0.39	7.32
602	0.30	
603	0.07	13.82
604	0.08	5.00
605	0.32	9.89
606	0.63	11.50
607	1.90	
608	1.11	
609	4.81	
610	1.04	
611	1.67	13.94
612	0.45	8.01
613	2.98	

[0753]

614	1.66	6.58
615	1.99	
616	0.28	4.05
617	0.27	7.18
618	0.78	8.57
619	0.42	5.75
620	3.91	
621	0.36	2.77
622	4.00	
623	1.17	6.31
624	4.18	16.26
625	0.45	4.97
626	4.73	
627	0.51	2.76
628	0.92	20.77
629	0.40	10.58
630	1.43	
631	1.12	11.78
632	0.36	12.67
633	2.11	
634	0.99	14.37
635	0.53	16.29

[0754]

636	0.83	
637	1.47	
638	0.28	14.94
639	0.47	6.34
640	0.48	13.27
641	0.59	14.45
642	1.37	10.33
643	1.84	
644	0.33	8.71
645	0.37	7.23
646	1.03	5.18
647	1.08	3.39
648	0.47	12.25
649	0.31	9.20

[0755]

[0756] 선택된 화합물에 대한 추가적 생물학적 데이터를 하기 표 5에 제공한다.

표 5

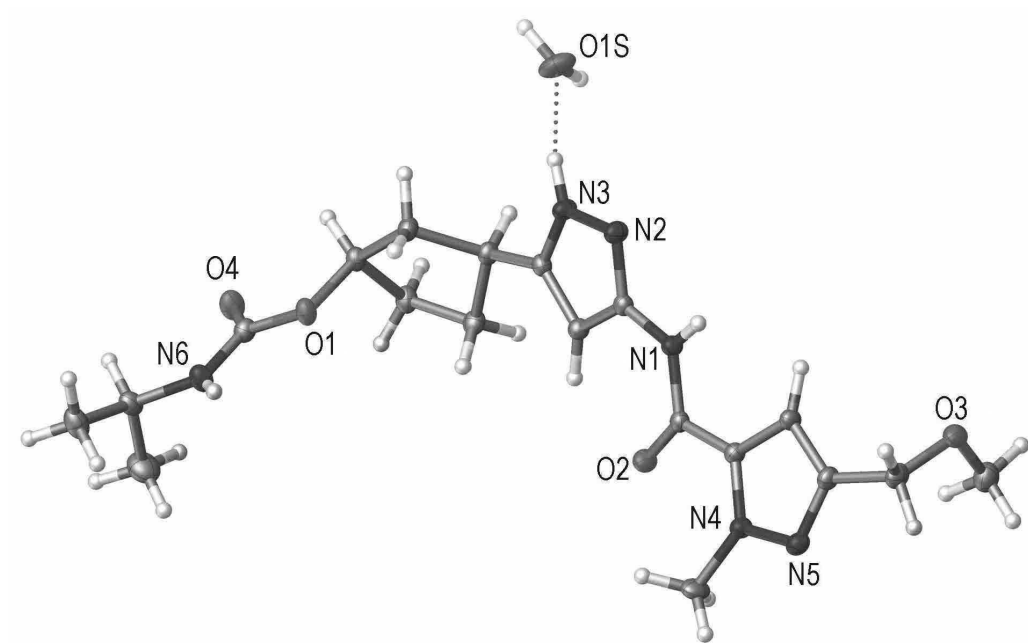
실시에 번호	생화학 분석	Ki (nM)
13	CDK1/사이클린 A ₂	110
13	CDK4/사이클린 D ₁	238
13	CDK6/사이클린 D ₃	465
13	CDK9	177
15	CDK1/사이클린 A ₂	16.4
15	CDK4/사이클린 D ₁	26.6
15	CDK6/사이클린 D ₃	58.6
15	CDK9	6.3

[0757]

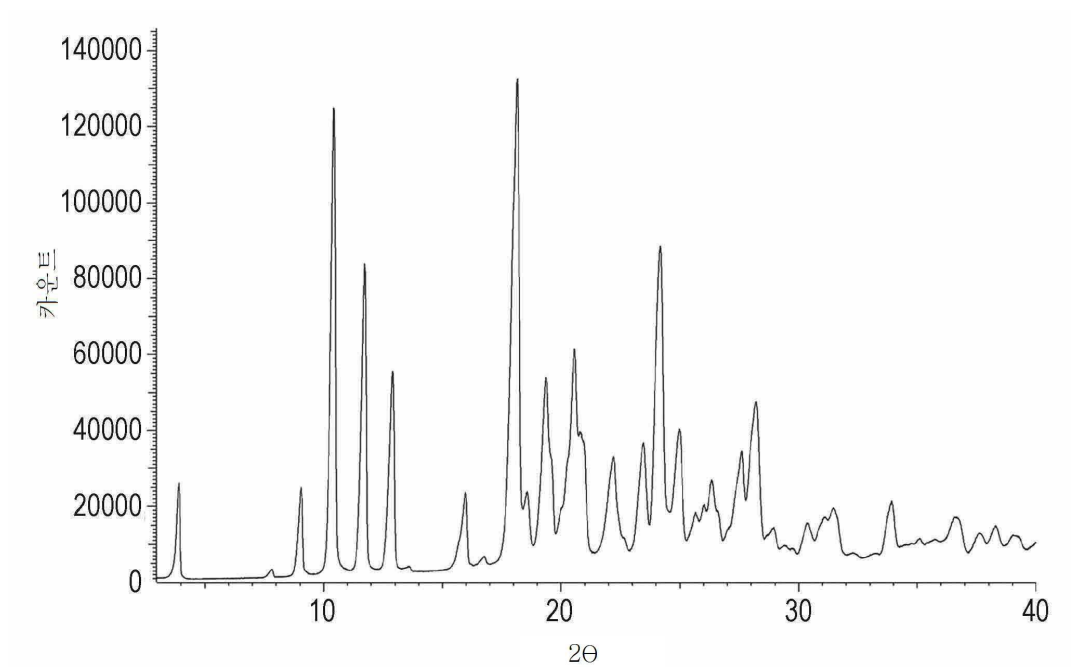
[0758] 본원에 인용된 모든 공개문헌 및 특허출원은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 첨부된 청구항의 의도 및 범위를 벗어나지 않고 특정 변화 및 변형이 있을 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Pfizer Inc.

<120> 3-CARBONYLAMINO-5-CYCLOPENTYL-1H-PYRAZOLE COMPOUNDS HAVING INHIBITORY ACTIVITY ON CDK2

<130> PC72484A
 <140> PCT/IB2020/050653
 <141> 2020-01-28
 <150> US62/799,455
 <151> 2019-01-31
 <150> US62/959,042
 <151> 2020-01-09
 <160> 3
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-FAM labeled Glutamine
 <220><
 221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Glycine carboxamide
 <400> 1
 Gln Ser Pro Lys Lys Gly
 1 5
 <210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-FAM labeled Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Phosphorylated on Serine
 <400> 2

Lys Arg Arg Glu Ile Leu Ser Arg Arg Pro

1 5 10

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213

> Artificial

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 5-FAM labeled Arginine

<400> 3

Arg Arg Arg Phe Arg Pro Ala Ser Pro Leu Arg Gly Pro Pro Lys

1 5 10 15