



등록특허 10-2781748



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월13일  
(11) 등록번호 10-2781748  
(24) 등록일자 2025년03월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 401/04* (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)  
*A61K 31/4747* (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 401/04* (2013.01)  
*A61K 31/454* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7018782
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월02일  
심사청구일자 2021년09월07일
- (85) 번역문제출일자 2018년07월02일
- (65) 공개번호 10-2018-0094940
- (43) 공개일자 2018년08월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/064854
- (87) 국제공개번호 WO 2017/096323  
국제공개일자 2017년06월08일
- (30) 우선권주장  
62/261,871 2015년12월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현  
JP2001270861 A\*  
JP2010510224 A\*  
US20150315201 A1\*  
WO2014017659 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 피페리디닐 노시셉틴 수용체 화합물

**(57) 요 약**

본 발명은 신경학적 질환 및 병태의 치료에 유용한 신규한 피페리디닐 함유 노시셉틴 수용체 리간드 화합물 및 약제학적 조성물로서, 그러한 리간드가 병태의 부작용을 중재하는, 신규한 피페리디닐 함유 노시셉틴 수용체 리간드 화합물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 그러한 신경학적 질환 및 병태는, 예를 들어, 급성 및 만성 통증, 물질남용/의존증, 알코올 중독, 불안, 우울증, 수면 장애, 위장 장애, 신장 장애, 심혈관 질환, 및 파킨슨 질환을 포함한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4747* (2013.01)

*A61P 25/16* (2018.01)

*A61P 9/00* (2018.01)

*C07D 471/04* (2022.08)

(73) 특허권자

**메이어, 마이클**

미국, 캘리포니아 94401, 샘 샌마테이오, 엔. 텔라  
웨어 826

**조니간, 브이., 블레이**

미국, 캘리포니아 94086, 써니베일 아칼렌 드라이  
브 아파트먼트 29, 471

**야스다, 테니스**

미국, 캘리포니아 95008, 짐 엘더 드라이브 캠프밸  
56

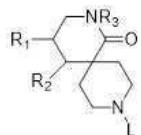
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식(I)의 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.



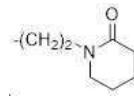
(1)

상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

R<sub>3</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(S)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)NHCH<sub>3</sub>,



, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>HN- , 아릴, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬이고;

L은 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 치환된 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로헤테로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 치환된 사이클로

헤테로알킬, , 또는 로 치환되어 있는 사이클로헥실이고,

상기 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 사이클로알킬 및 치환된 사이클로헤테로알킬의 치환기는 -R<sup>a</sup>, 할로, -O-, =O, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S-, =S, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, =NR<sup>b</sup>, =N-OR<sup>b</sup>, 트리할로메틸, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N-OR<sup>b</sup>, -N-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>), -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>-OR<sup>b</sup>, -C(S)R<sup>b</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(S)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -OC(S)R<sup>b</sup>, -OC(O)O<sup>-</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(S)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)O<sup>-</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NCN)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(S)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(S)NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NCN)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup> 및 -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>로 이루어진 군에서 선택되는 1종이상이고,

R<sup>a</sup>는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고,

R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 R<sup>a</sup>이고,

R<sup>c</sup>는 각각 독립적으로 R<sup>b</sup> 이거나, 2개의 R<sup>c</sup>가 그들이 결합한 질소원자와 함께 4 내지 7원의 사이클로헤테로알킬을 형성하거나, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 동일 또는 상이한 추가 헤테로원자

를 포함할 수 있는 아릴기에 축합된 시클로헵테로알킬을 형성한다.

## 청구항 2

삭제

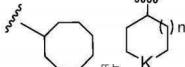
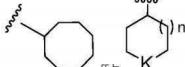
## 청구항 3

청구항 1에 있어서,

L은 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬, ( $C_3-C_8$ ) 치환된 사이클로알킬, ( $C_3-C_8$ ) 사이클로헵테로알킬 또는 ( $C_3-C_8$ ) 치환된 사이클로헵테로알킬인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

## 청구항 4

청구항 3에 있어서,

 L은  또는  이고, n은 0, 1 또는 2이고, K는  $-NR_{31}-$  또는  $-O-$ 이고,  $R_{31}$ 은 수소인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

## 청구항 5

청구항 1에 있어서,

 L이 치환된 사이클로헥실, 또는 로 치환되어 있는 사이클로헥실인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

## 청구항 6

청구항 5에 있어서,

 L은 이고, 여기에서, Z는 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헵테로알킬, 치환된 헵테로알킬, 헵테로아릴, 치환된 헵테로아릴, 헵테로아릴알킬 또는 치환된 헵테로아릴알킬이고; U는 수소 또는 알킬이고,

상기 알킬 또는 치환된 알킬의 치환기는  $-R^a$ , 할로,  $-O-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S-$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NR^b$ ,  $=N-OR^b$ , 트리 할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N-OR^b$ ,  $-N-NR^cR^c$ ,  $-NR^bS(O)_2R^b$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^bR^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2NR^cNR^c$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^b-OR^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(NCN)NR^cR^c$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(NCN)OR^b$ ,  $-NR^bS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(S)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(S)NR^bC(O)R^a$ ,  $-NR^bS(O)_2OR^b$ ,  $-NR^bS(O)_2R^b$ ,  $-NR^bC(NCN)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  및  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 로 이루어진 군에서 선택되는 1종이상이고,

$R^a$ 는 독립적으로 알킬, 헵테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헵테로아릴 또는 헵테로아릴알킬이고,

$R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $R^a$ 이고,

$R^c$ 는 각각 독립적으로  $R^b$  이거나, 2개의  $R^c$ 가 그들이 결합한 질소원자와 함께 4 내지 7원의 시클로헵테로알킬을 형성하거나, 또는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 동일 또는 상이한 추가 헵테로원자

를 포함할 수 있는 아릴기에 축합된 시클로헵테로알킬을 형성하는 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

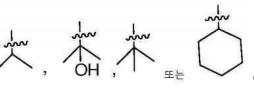
### 청구항 7

청구항 6에 있어서,

Z는 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

### 청구항 8

청구항 7에 있어서,

Z는  또는 이고, U는 수소인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

### 청구항 9

청구항 5에 있어서,

L이 로 치환되어 있는 사이클로헥실인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.

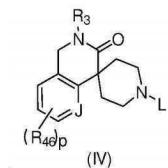
### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

청구항 1에 있어서,

화합물이 화학식(IV)의 화합물인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.



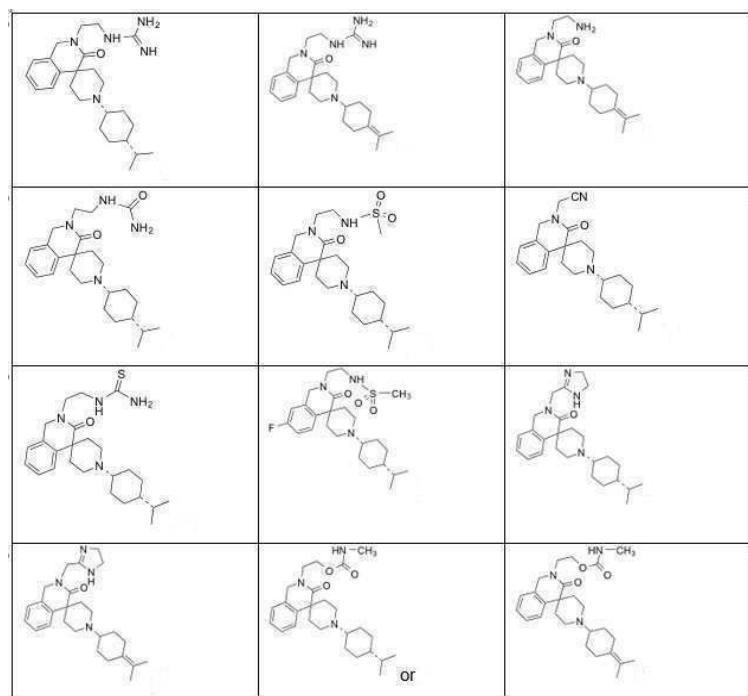
상기 식에서,

J는  $-\text{CH}-$  또는  $-\text{N}-\text{O}-$ 이고,  $\text{R}_{46}$ 은 알킬, 할로,  $-\text{OR}_{47}$ ,  $-\text{NHR}_{48}$ ,  $-\text{CF}_3$  또는  $-\text{CN}$ 이고; p는 0 내지 4의 정수이고;  $\text{R}_{47}$ 은 수소, 알킬,  $-(\text{CO})\text{NR}_{49}\text{R}_{50}$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{NR}_{51}\text{R}_{52}$ 이고;  $\text{R}_{48}$ ,  $\text{R}_{49}$ ,  $\text{R}_{50}$ ,  $\text{R}_{51}$  및  $\text{R}_{52}$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

### 청구항 12

청구항 1에 있어서,

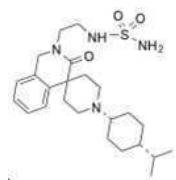
하기 화학식에서 선택되는 화합물인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.



청구항 13

청구항 1에 있어서,

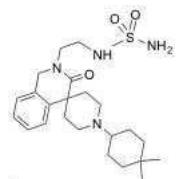
하기 화학식의 화합물인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.



청구항 14

청구항 1에 있어서,

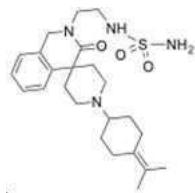
하기 화학식의 화합물인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.



청구항 15

청구항 1에 있어서,

하기 화학식의 화합물인 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물.



청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

청구항 1의 화합물 또는 청구항 1의 화합물과 약제학적으로 혼용되는 비히클(vehicle)을 포함하는 환자의 약물남용 및 의존증(substance abuse and dependence) 치료 또는 방지용 조성물.

청구항 20

청구항 1의 화합물 또는 청구항 1의 화합물과 약제학적으로 혼용되는 비히클(vehicle)을 포함하는 환자의 약물남용 및 의존증(substance abuse and dependence)을 치료 또는 방지하기 위한 노시셉틴 수용체 조절용 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

연방정부 후원 연구에 관한 언급

[0002]

본 발명은 U.S. Department of Human Health and Services, National Institutes of Health에 의해서 수여된 허여 번호 R01DA014026, R01DA027811, R43NS070664, R43HL115984, HHSN275201300005C 및 HHSN275201500005C하에 정부 지원이 이루어졌다. 연방정부는 본 발명에 특정의 권리를 갖는다.

[0003]

35 U.S.C. § 119(e)하의 우선권

[0004]

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 2015년 12월 2일자 출원된 미국 가특허 일련번호 제62/261,871호의 우선권을 주장하며, 본원에서는 상기 출원의 전체 내용이 참고로 포함된다.

[0005]

본원에서는 노시셉틴 수용체(nociceptin receptor)를 조절하는 신규한 화합물 및 이의 약제학적 조성물이 제공된다. 그러한 화합물은 급성 및 만성 통증, 물질남용/의존증(substance abuse/dependence), 알코올 중독, 불안(anxiety), 우울증(depression), 수면 장애(sleep disorder), 위장 장애, 신장 장애(renal disorder), 심혈관 질환(cardiovascular disorder)의 치료, 및 파킨슨 질환(Parkinson's disease)의 치료 및/또는 방지에 유용할 수 있다.

#### 배경 기술

[0006]

이전에 오피오이드 수용체-유사 수용체(ORL1, XOR1 및 LC132)로 일컬어졌던 NOP 수용체는 오피오이드 수용체 패밀리에 속하고, 뮤(mu), 델타(delta) 및 카파(kappa) 오피오이드 수용체에 상동성이 뉴클레오티드 및 아미노산을 가지고 있다. 그러나, NOP 수용체는, 오피오이드 수용체에 대해서 예상될 수 있는 바와 같이, 높은 친화성으로 오피에이트 리간드와 결합하지 않는다. NOP에 대한 내인성 17-아미노산 웹티드 리간드, 노시셉틴 또는 오르파닌(orphanin) FQ(N/OFQ), 뮤, 델타, 및 카파 오피오이드 수용체에 대한 불량한 친화성.

- [0007] 마우스 내로 내실 내(intracerebroventricularly: i.c.v. 또는 ICV) 주사되는 경우의 N/OFQ는 스트레스-유도된 오피오이드-매개된 항외상 수용의 감쇄로 인한 고온 플레이트 탈출 점핑 잠재성(hot plate escape jumping latency)의 감소 및 꼬리 치기 잠재성(tail flick latency)의 감소를 유도한다. 추가의 연구는 통증-처리 경로에서의 NOP 및 N/OFQ 전구체 단백질 및 mRNA의 존재를 입증하였다.
- [0008] 성장하는 신체의 증거는 N/OFQ-NOP 수용체 시스템이 보상 과정(reward process)과 약물 남용에서 중요한 역할을 한다는 것을 제시한다. 핵 측위(nucleus accumbens), 배쪽 고실 부분(ventral tegmental area), 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex), 외측 시상하부(lateral hypothalamus), 편도(amygdala) 및 종말줄의 베드 핵(bed nucleus of stria terminalis)을 포함한, 약물 보상과 연루되는 부위에 중간 내지 고밀도의 NOP 수용체가 존재한다. N/OFQ의 ICV 투여는 핵 측위에서의 기저 및 약물-자극된 도파민 방출을 억제한다. N/OFQ는 여러가지 일반적인 약물 남용의 보상 특성을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 특히, N/OFQ는 몰핀, 코카인, 암페타민 및 알코올에 의해서 유도된 조건부 장소 선호도(conditioned place preference: CPP)의 습득을 차단할 수 있다.
- [0009] 중간변연 영역에서의 몰핀 CPP에 대한 N/OFQ의 억제 효과 및 몰핀-유도된 도파민 방출의 억제는 N/OFQ가 보상뿐만 아니라 통증과 관련하여 "항-오피오이드" 웨პ티드로서 기능할 수 있음을 제시하고 있다(Ciccocioppo, R., et al., Peptides, 2000, 21(7): 1071-1080). 이들 연구는 약물 중독에서의 NOP 수용체의 연루를 확인시켰고, 약물 남용 약물처리로서의 NOP 효능제의 이용성을 제시하고 있다.
- [0010] 매년, 약 1억 명의 미국 성인이 어떠한 형태의 통증을 겪고 있어서, 매년 생산성 손실 및 치료로 인한 \$5600억 내지 \$6350억의 국가적 비용이 드는 상태이다("Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education and Research; Institute of Medicine of the National Academies, June 2011). 오피오이드 진통제는 상당한 완화를 제공하는 통증 치료의 중심이며 흔히 유일한 치료 옵션이다. 그러나, 오피오이드 진통제(이는, 주로, 뮤 오피오이드 수용체(MOP) 효능제임)는 이들의 장기간 안정성 및 유효성을 방해하고 다른 사회적 질환(처방전이 필요한 진통제의 남용)을 발생시키는, 남용의 가능성이 있고 변비, 구역질(nausea) 및 내성(tolerance)과 같은 많은 라이프스타일 부작용이 많은 통제 물질이다. 따라서, 오피오이드-관련된 부담이 없는 진통제는, 최근 발표된 국가 통증 전략에서 위임되는 바와 같이, 안전하고 효과적인 통증 치료에 대한 큰 필요를 해결하기 위해서 필수적이다(NINDS, Interagency Pain Research Coordinating Committee. National Pain Strategy; NIH NINDS: 2015. [http://iprcc.nih.gov/National\\_Pain\\_Strategy/NPS\\_Main.htm](http://iprcc.nih.gov/National_Pain_Strategy/NPS_Main.htm)).
- [0011] 뮤(mu), 델타(DOP), 카파(KOP)의 오피오이드 수용체 패밀리 및 노시셉틴(NOP) 오피오이드 수용체로부터, KOP 및 DOP 효능제가 또한 진통제로서 조사되었지만, MOP 효능제에 비해서 강한 진통을 나타내지 않으며, 불쾌감(KOP 효능제의 경우)(Wadenberg CNS Drug Rev., 2003, 9(2): 187-198) 및 경련(DOP 효능제의 경우)(Negus et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 270(3): 1025-1034; Negus et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 286(1): 362-375)과 같은 부작용을 나타내면서 불량한 투여량-분리를 나타낸다. 카파-유형 효능제-길항제, 예컨대, 날부핀(nalbuphine), 부토르파놀(butorphanol)이 수십년 동안 임상적으로 사용되었지만, MOP-기반 진통제보다 더 약한 진통제이다.
- [0012] 다른 한편으로, NOP 수용체-표적 리간드가 분명하게, 최근의 개발로부터, 효능적인 진통제로서 떠오르고 있다(Lin et al., ACS Chem. Neurosci., 2013, 4(2): 214-224; Linz et al., J. Pharm. Exp. Ther., 2014, 349(3): 535-548; Lambert et al., Br. J. Anaesthesia, 2015, 114(3): 364-366). NOP 수용체 및 이의 내인성 리간드 N/OFQ는 오피오이드 패밀리의 네 번째 구성원이다. NOP 수용체는 다른 오피오이드 수용체와 동일한 통증 경로에 존재하며, 신경 전달에 대한 일반적인 억제 기능을 갖는다. 통증 및 진통에서의 NOP 수용체의 역할은 NOP 효능제가 몰핀과 같은 뮤 오피오이드 효능제와 유사하지만, 의존성과 호흡 억제와 같은 다른 부담을 보유하지 않는 우수한 진통 잠재성을 가질 수 있다는 것을 제안하는 새로운 데이터를 밝히고 있다(Podlesnik et al., Psychopharmacology, 2011, 213(1):53-60; Sukhtankar et al., Res. Dev. of Opioid-Related Ligand ACS, 2013, 1131:393-416).
- [0013] 비웨პ티드 NOP 효능제의 전신 투여에 의한 연구는 NOP 효능제가 여러 동물 통증 모델, 특히, 신경병성 및 염증성 통증에서 효능적인 항-진통 활성을 갖는다는 것을 밝히고 있다(Khroyan et al., Eur. J. Pharmacol., 2009, 610(1-3):49-54; Khroyan et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2011, 339(2):687-693; Sukhtankar et al., Psychopharmacology, 2014, 231(7):1377-1387). 명백하게는, 비-인간 영장류에서의 연구는 설치류에서의 연구와 비교하여 더욱 유망하고 일관되며, 웨პ티드 NOP 효능제, 예컨대, N/OFQ 및 UFP-112가 척수강으로 투여되는 때의 영장류에서의 척추 항통각수용(spinal antinociception)을 생성시키고(Hu, et al., Pain, 2010, 148(1):107-113), s.c.으로 주어진 비웨პ티드 NOP 효능제 Ro64-6198가 캡사이신-유도된 무해자극통증 및 열적 통

증에 대한 항통각수용을 생성시킴을 나타내고 있다(Podlesnik, et al., Psychopharmacology, 2011, 213(1): 53-60). NOP 효능제의 항통각 잠재성 및 효능은 몰핀의 것과 비견되었지만(Sukhtankar et al., Psychopharmacology, 2014, 231(7):1377-1387), 중요하게는, 가려움증, 호흡 억제 및 유효 투여량에서의 강화 효과가 없었다. 영장류에서의 이들 발견은 "오피오이드 부담이 없는 진통제"에 대한 새로운 접근으로서 NOP 효능제의 임상적 효능을 강하게 지지한다(Lin et al., ACS Chem. Neurosci., 2013, 4(2): 214-224).

[0014] 연구는 이작용성 NOP/mu 오피오이드 효능제가 또한 비-중독성 진통제를 개발하기 위한 새로운 접근을 제공할 수 있음을 밝혔다(Khroyan et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2007, 320(2): 934-943; Khroyan et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2011, 339(2):687-693). 다른 연구는 비펩티드 이작용성 NOP/mu 효능제가 설치류 및 영장류 통증 모델에서의 유력한 항통각 효과를 나타내는 것을 추가로 확인시켰다(Linz et al., J. Pharm. Exp. Ther., 2014, 349(3): 535-548).

[0015] 파킨슨 질환(PD)는 임상적으로는 운동감소/운동불능(hypo/akinesia), 경축(rigidity), 보행 장애(gait disturbance) 및 안정시 떨림(resting tremor) 및 그 밖의 비-운동 증상(non-motor symptom), 예컨대, 우울증 및 인지기능 저하(cognitive decline)을 특징으로 한다. PD는 개인적으로 및 사회적으로 둘 모두 비용이 드는 질환이다. 매년, PD 환자는 건강한 개인보다 상당히 더 많은 비용을 직접 비용(예, 약물 및 입원) 및 간접 비용(예, 무직, 조기 퇴직; 비공식 홈케어)로 소비한다. 따라서, PD 치료의 경제에서, 운동 불능 및 인지 장애를 방지하는 치료가 전체 약물 치료 비용에서의 작은 증가에 의해서 간접 비용에서의 상당한 감소를 제공할 것이다. 도파민 치료에 안정적으로 반응하는 PD 환자(현재 첫 번째 치료에 대한 선택)가, 점점 더 불능을 일으키며, "단 하나"의 FDA-승인된 치료법이 있는, 두 가지의 점진적인 임상 현상, 운동 기복(motor fluctuation) 및 운동이상(불수의 운동)을 점진적으로 전개하는 것으로 장기간 동안 인식되어 왔다. 도파민(DA) 전구체 레보도파(L,3,4-디하이드록시페닐알라닌; L-DOPA)는 PD 치료법의 초석이며, 흔히 현재 COMT 및 MAO 억제제와 함께 주어져서 이의 생체 이용성 및 치료 작용을 확장시키고 있다.

[0016] 그러나, 만성 L-DOPA 치료법은 임상적 효과를 제한하고 환자의 삶의 질을 크게 저하시키는 운동 합병증(운동 기복 및 운동이상)의 궁극적인 출현(약 80%의 환자에서 10년 이내)과 연관되어 있다. 따라서, 운동이상의 발생을 지연시키고/거나 이미 운동이상 환자인 환자에서의 이의 발현을 감쇄시킬 수 있는 약물의 개발이 PD에서의 주요 부합되지 않는 의학적 요구이다. 레보도파-유도된 운동이상(Levodopa-induced dyskinesias: LID)는, 특히, 다른 신경변성 병인(즉, 기억 곤란(memory complaint), 환각(hallucination) 및 동반이환(comorbidities))을 갖는 진행된 PD의 경우에서, 낙상의 위험 및 간병인의 필요에 기여하는, PD 환자에서의 장애 및 사회적 고충의 중요한 원인을 나타낸다(Schrag et al., Mov. Disorders, 2007, 22:938-945). 운동이상에 대한 매우 제한된 치료 선택이 있으며, 유일한 시중 항운동이상 약물, 아만타딘(amantadine), 글루타민 길항제는 불량하고 짧은-지속성 임상 효능이 있다.

[0017] N/OFQ-NOP 수용체 시스템은 뇌 피질 및 피질하 영역에서, 특히, 선조체, 창백핵 및 흑색질(SN) 뉴런, PD에서의 신경변성 변화가 진행중인 영역에서 광범위하게 발현된다. 내인성 N/OFQ는 PD 증상의 발생에 기여하는 것으로 밝혀졌는데, 그 이유는 N/OFQ 수준이 도파민(DA) 세포 손실 또는 DA 전송의 손상 후에 SNr에서 상승되기 때문이다. 그러한 증가는 또한 PD 환자의 CSF에서 관찰된다(Marti, et al., 2010). NOP 수용체 길항제는 PD의 신경변성(6-OHDA 혜미-병변된 래트, MPTP-처리된 마우스 및 짧은 꼬리 원숭이(macaque)) 및 기능성(레서핀 투여된- 또는 할로페리돌-치료된 동물) 모델에서의 파킨슨 증상을 역전시킨다. N/OFQ 유전자의 유전자 결실이 MPTP의 신경독 장용으로부터 마우스를 보호하고 있다. 기계론적 연구는 NOP 길항제의 항파킨슨 작용이 선조체 DA 들킬차단(striatal DA deafferentation)에 의해서 생성된 니그로-시상 뉴런(nigro-thalamic neuron)상에 충격하는 홍분(GLU) 및 억제(GABA) 입력 사이의 불균형의 표준화를 통해서 달성된다는 것을 밝혔다. NOP 길항제는 또한 레보도파의 증상적 효과를 강화시킨다. 따라서, NOP 수용체 길항제는 PD 환자에서의 증상적 및 신경보호적 이익을 제공할 수 있다.

[0018] 다른 한편으로는, NOP 수용체 효능제는 L-DOPA로 도전된 운동이상 래트 및 비인간 영장류에서의 비정상적 불수의 운동(AIMs, LID과 관련된 설치류)의 발현을 감쇄시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, NOP 수용체 리간드는 파킨슨 질환 동물 모델에서의 유망한 효능을 가지고 있다.

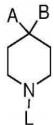
[0019] Ito 등의 국제공보 번호 WO 2005/016913호 및 Spear 등의 국제공보 번호 WO 2014/106238호는 통증 및 CNS 질환에 대한 치료제로서 유용한 NOP 수용체에서 활성을 갖는 화합물을 개시하고 있다. NOP 수용체에서 활성을 갖는 피페리디닐-함유 화합물은 Zaveri 등의 미국 특허출원 제2005/0228023호, Tafesse의 미국특허 제2015/0315201호 및 문헌[Mustazza et al., J. Med. Chem. 2008, 51:1058-1062]에 개시되어 있다. Allen 등의 미국특허 제

2013/0225552호는 PDE10 억제제인 헤테로바이사이클릭 화합물을 개시하고 있다. 그러나, 신규한 NOP 수용체 리간드에 대한 필요가 여전히 있다.

### 발명의 내용

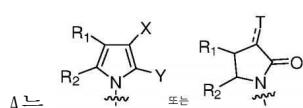
[0020] 본 발명은 신규한 노시셉틴 수용체 화합물을 제공하는 이러한 및 다른 요구를 충족시킨다. 신규한 피페리디닐 노시셉틴 수용체 화합물은 다양한 질환 상태를 치료 및 방지하는데 유용할 수 있다.

[0021] 한 가지 양태로, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다:



(I)

[0023] 상기 식에서,

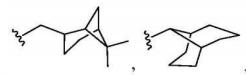


[0024] A는 또는 이고; B는 수소이거나; 대안적으로는, A와 B는 부재하고, 이들이 결합된 탄소 원자는

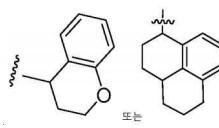
내의 아미드 카르보닐 원자에 인접한 탄소 원자이고; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤�테로아릴을 형성하고; X는 수소, -C=NOR<sub>4</sub>, -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고; Y는 수소, -C=NOR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤�테로알킬, 치환된 헤�테로알킬, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고; T는 =NR<sub>10</sub>; =CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-; -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>-; 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤�테로알킬, 치환된 헤�테로알킬, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고; R<sub>3</sub>은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤�테로알킬, 치환된 헤�테로알킬, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는



치환된 헤�테로아릴알킬이고; 단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 폐닐 고리이고 L은 인 때에, R<sub>3</sub>은 수소 또는 메틸이 아니고; R<sub>4</sub>는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>5</sub>는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>6</sub>은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 OR<sub>15</sub>이고; R<sub>7</sub>은 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>10</sub>은 수소, 알킬, 치환된 알킬, -OR<sub>16</sub> 또는 -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>이고; R<sub>11</sub>은 수소, 알킬, 치환된 알킬, -C(O)R<sub>19</sub> 또는 -CN이고; R<sub>12</sub>는 수소, -C(O)R<sub>20</sub>, 또는 -CN이고; R<sub>13</sub>은 수소 또는 -C(O)R<sub>21</sub>이고; R<sub>14</sub>는 수소 또는 -C(O)R<sub>22</sub>이고; 단, R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub> 둘 모두가 수소는 아니고; R<sub>15</sub>는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>16</sub>은 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>17</sub>은 수소 또는 -C(O)R<sub>23</sub>이고; R<sub>18</sub>은 수소 또는 -C(O)R<sub>24</sub>이고; R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub>은 독립적으로 -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, -OR<sub>27</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 헤�테로알킬 또는 치환된 헤�테로알킬이고; R<sub>21</sub> 및 R<sub>22</sub>는 독립적으로 -NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OR<sub>30</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 헤�테로알킬 또는 치환된 헤�테로알킬이고; R<sub>23</sub> 및 R<sub>24</sub>는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>은 독립적으로, 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; 및 L은 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)



치환된 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로헤테로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 치환된 사이클로헤테로알킬,



이다.

[0025] 본원에서 기재된 화합물의 염, 에스테르, 에놀 에테르, 에놀 에스테르, 용매화물, 수화물, 대사물질 및 프로드러그를 포함한 유도체가 또한 제공된다. 본원에서 기재된 화합물 및 비허클을 포함하는 조성물이 추가로 제공된다.

[0026] 예를 들어, 파킨슨 질환, 심혈관 질환, 위장 장애, 알코올 중독, 급성 및 만성 통증, 불안, 우울증, 통증, 수면장애 및 물질남용/의존증의 증상과 같은 의학적 질환을 치료, 방지 또는 완화시키는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 방법을 실행하는데 있어서, 치료학적 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물이 대상에게 투여된다.

[0027] 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해서 노시셉틴 수용체를 조성하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 방법을 실행하는데 있어서, 치료학적 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물이 투여된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 정의

[0029] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서의 통상의 기술자에 의해서 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 용어에 대한 복수의 정의가 본원에서 존재하면, 달리 언급되지 않는 한, 본 단락에 있는 것이 우선한다.

[0030] 자체 또는 다른 치환체의 일부로서의 "알킬"은 모체 알칸, 알칸 또는 알킨의 단일 탄소 원자로부터의 하나의 수소 원자의 제거에 의해서 유래되는 포화된 또는 불포화된, 분지된, 직쇄 또는 사이클릭 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 알킬 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 예컨대, 에탄일, 에테닐, 에티닐; 프로필, 예컨대, 프로판-1-일, 프로판-2-일, 사이클로프로판-1-일, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 사이클로프로프-1-엔-1-일; 사이클로프로프-2-엔-1-일, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등; 및 부틸, 예컨대, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 2-메틸-프로판-1-일, 2-메틸-프로판-2-일, 사이클로부탄-1-일, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 사이클로부트-1-엔-1-일, 사이클로부트-1-엔-3-일, 사이클로부타-1,3-디엔-1-일, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등; 등을 포함한다. 용어 "알킬"은 특히 어떤 포화도 또는 포화 수준을 갖는 기, 즉, 단일 탄소-탄소 결합을 배타적으로 갖는 기, 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 기, 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 기 및 단일, 이중 및 삼중 탄소-탄소 결합의 혼합을 갖는 기를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 포화 수준이 의도되는 때에, 표현 "알카닐," "알케닐," 및 "알키닐"이 사용된다. 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 20 탄소 원자( $C_1-C_{20}$  알킬)를 포함한다. 다른 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 10 탄소 원자( $C_1-C_{10}$  알킬)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 6 탄소 원자( $C_1-C_6$  알킬)를 포함한다. 용어 "사이클릭 일가 탄화수소 라디칼"은 또한 단일 라디칼 및 3 내지 12 탄소 원자를 갖는 멀티사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 포함한다. 예시적인 멀티사이클릭 사이클로알킬 고리는, 예를 들어, 노르보르닐, 피닐(pinyl), 및 아다만틸을 포함한다.

[0031] 자체 또는 다른 치환체의 일부로의 "알카닐"은 모체 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해서 유래된 포화된 분지된, 직쇄 또는 사이클릭 알킬 라디칼을 나타낸다. 전형적인 알카닐 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 메탄일; 에탄일; 프로판일, 예컨대, 프로판-1-일, 프로판-2-일(이소프로필), 사이클로프로판-1-일, 등; 및 부탄일, 예컨대, 부탄-1-일, 부탄-2-일(sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일(이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일(t-부틸), 사이클로부탄-1-일 등; 등을 포함한다.

[0032] 자체 또는 다른 치환체의 일부로서의 "알케닐"은 모체 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해서 유래된 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화된 분지된, 직쇄 또는 사이클릭 알킬 라디칼을 나타낸다. 기는 그러한 기는 이중 결합(들)에 대해서 시스 또는 트랜스 형태일 수 있다. 전형적인 알케닐 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 에테닐; 프로페닐, 예컨대, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 프로프-2-엔-2-일, 사이클로프로프-1-엔-1-일; 사이클로프로프-2-엔-1-일; 및 부테닐, 예컨대, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 사이클로부트-1-엔-1-일, 사이클로부트-1-엔-3-일, 사이클로부타-1,3-디엔-1-일 등; 등을 포함한다.

[0033] 자체 또는 다른 치환체의 일부로서의 "알키닐"은 모체 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해서 유래된 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화된 분지된, 직쇄 또는 사이클릭 알킬 라디칼을 나타낸다. 전형적인 알키닐 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 에티닐; 프로피닐, 예컨대, 프로프-1-인-1-

일, 프로프-2-인-1-일 등; 및 부티닐, 예컨대, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등; 등을 포함한다.

[0034]

자체 또는 다른 치환체의 일부로서의 "아릴"은 본원에서 정의된 바와 같은 모체 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해서 유래된 일가 방향족 탄화수소 기를 나타낸다. 전형적인 아릴기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아세안트릴렌(aceanthrylene), 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌(acephenanthrylene), 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센(chrysene), 코로넨(coronene), 플루오란텐(fluoranthene), 플루오렌(fluorene), 헥사센(hexacene), 헥사펜(hexaphene), 헥실렌(hexalene), 에이에스-인디센(as-indacene), 에스-인디센(s-indacene), 인단, 인덴(indene), 나프탈렌(나프탈렌), 옥타센(octacene), 옥타펜(octaphene), 옥탈렌(octalene), 오발렌(ovalene), 펜타-2,4-디엔, 펜타센(pentacene), 펜탈렌(pentalene), 펜타펜(pentaphene), 페릴렌(perylene), 페날렌(phenalene), 페난트렌(phenanethrene), 피센(picene), 플레이아텐(pleiadene), 피렌, 피란트렌, 루비센(rubicene), 트리페닐렌, 및 트리나프탈렌 등으로부터 유래된 기를 포함한다. 일부 구체예에서, 아릴기는 6 내지 20 탄소 원자( $C_6$ - $C_{20}$  아릴)를 포함한다. 다른 구체예에서, 아릴기는 6 내지 15 탄소 원자( $C_6$ - $C_{15}$  아릴)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 아릴기는 6 내지 15 탄소 원자( $C_6$ - $C_{10}$  아릴)를 포함한다.

[0035]

자체 또는 다른 치환체의 일부로서의 "아릴알킬"은, 본원에 정의된 바와 같이, 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는  $sp^3$  탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 기로 대체되는 비사이클릭 알킬 기를 나타낸다. 전형적인 아릴알킬기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 및 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함한다. 특이적 알킬 모이어티가 의도되는 때에, 명칭 아릴알카닐, 아릴알케닐 및/또는 아릴알키닐이 사용된다. 일부 구체예에서, 아릴알킬기는( $C_6$ - $C_{30}$ ) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는( $C_1$ - $C_{10}$ ) 알킬이고, 아릴 모이어티는( $C_6$ - $C_{20}$ ) 아릴이다. 다른 구체예에서, 아릴알킬기는( $C_6$ - $C_{20}$ ) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는( $C_1$ - $C_8$ ) 알킬이고 아릴 모이어티( $C_6$ - $C_{12}$ ) 아릴이다. 또 다른 구체예에서, 아릴알킬기는( $C_6$ - $C_{15}$ ) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는( $C_1$ - $C_5$ ) 알킬이고, 아릴 모이어티는( $C_6$ - $C_{10}$ ) 아릴이다.

[0036]

"화합물"은 본원에서 개시되는 화학식에 의해서 포함되는 화합물을 나타내며, 구조식이 본원에서 개시되고 있는 이들 화학식 내의 어떠한 특이적 화합물을 포함한다. 화합물은 이들의 화학적 구조 및/또는 화학적 명칭에 의해서 분류될 수 있다. 화학적 구조와 화학적 명칭이 상충되는 경우에, 화학적 구조가 화합물의 실체를 결정한다. 본원에서 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으며, 그에 따라서, 입체이성질체, 예컨대, 이중-결합 이성질체(즉, 기하이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 화학적 구조는 입체이성질체적으로 순수한 형태(예, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 포함한 예시된 화합물의 모든 가능한 거울상이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은 통상의 기술자에게는 잘 공지된 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 사용하여 이들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 엔올 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 여러 토토머 형태(tautomeric form) 존재할 수 있다. 따라서, 본원에서 도시된 화학적 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 토토머 형태를 포함한다. 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량과는 다른 원자 질량을 갖는 동위원소적으로 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 내로 포함될 수 있는 동위원소의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만,  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$  등을 포함한다. 화합물은 수화된 형태를 포함한 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 또는 비수화된 형태로 및 N-옥사이드로 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수화되거나, 용매화되거나, N-옥사이드로서 존재할 수 있다. 특정의 화합물은 복수의 결정상 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태가 본원에서 고려되는 용도와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 추가로, 화합물의 일부 구조가 예시되는 때에, 팔호는 분자의 나머지에 대한 부분적 구조의 결합점을 나타내는 것을 이해해야 한다.

[0037]

자체로 또는 다른 치환체의 일부로서의 "할로"는 라디칼 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 나타낸다.

[0038]

자체로 또는 다른 치환체의 일부로서의 "헵테로알킬", "헵테로알카닐", "헵테로알케닐" 및 "헵테로알키닐"은 탄소 원자 중 하나 이상(및 임의로 어떠한 연관된 수소 원자)가 각각 서로 독립적으로 동일하거나 상이한 헵테로

원자 또는 헤테로방향족 기로 대체되는 각각 알킬, 알카닐, 알케닐 및 알키닐 기를 나타낸다. 탄소 원자를 대체할 수 있는 전형적인 헤테로 원자 또는 헤테로방향족 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)NH-, 및 -S(O)<sub>2</sub>NH- 등 및 이들의 조합물 포함할 수 있다. 헤테로원자 또는 헤테로원자 기는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기의 어떠한 내부 위치에서 대체될 수 있다. 이들 기에 포함될 수 있는 전형적인 헤테로원자 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR<sup>501</sup>R<sup>502</sup>-, =N=N=, -N=N-, -N=N-NR<sup>503</sup>R<sup>404</sup>, -PR<sup>505</sup>-, -P(O)<sub>2</sub>-, -POR<sup>506</sup>-, -O-P(O)<sub>2</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, 및 -SnR<sup>507</sup>R<sup>508</sup>- 등을 포함하고, 여기서, R<sup>501</sup>, R<sup>502</sup>, R<sup>503</sup>, R<sup>504</sup>, R<sup>505</sup>, R<sup>506</sup>, R<sup>507</sup> 및 R<sup>508</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 치환된 사이클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴 알킬이다.

[0039]

자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 "헤테로아릴"은 본원에서 기재된 바와 같이 모체 헤테로방향족 고리 시스템의 단일 원자의 하나의 수소 원자의 제거에 의해서 유래되는 일가 헤테로방향족 라디칼을 나타낸다. 전형적인 헤테로아릴 기는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아크리딘, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 시놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘(perimidine), 페난트리딘(phenantridine), 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 및 잔탄 등으로부터 유래된 기를 포함한다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴 기는 5 내지 20 고리 원자(5-20 원 헤테로아릴)를 포함한다. 다른 구체예에서, 헤테로아릴 기는 5 내지 10 고리 원자(5-10 원 헤테로아릴)를 포함한다. 예시적인 헤테로아릴 기는 푸란, 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 인돌, 피리딘, 피라졸, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸 및 피라진으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0040]

자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 "헤테로아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴 기로 대체되는 비사이클릭 알킬 기를 나타낸다. 특이적 알킬 모이어티가 의도되는 경우에, 명칭 헤테로아릴알카닐, 헤테로아릴알케닐 및/또는 헤테로아릴알키닐이 사용된다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴알킬 기는 6-21 원 헤테로아릴알킬이고, 예를 들어, 헤테로아릴알킬의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬이고, 헤테로아릴 모이어티는 5-15-원 헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, 헤테로아릴알킬은 6-13 원 헤테로아릴알킬이고, 예를 들어, 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬이고 헤테로아릴 모이어티는 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0041]

"모체 방향족 고리 시스템"은 컨쥬게이트된 파이(π) 전자 시스템을 갖는 불포화된 사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 나타낸다. 특히, 고리 중 하나 이상이 방향족이고 고리 중 하나 이상이 포화된 또는 불포화된, 예컨대, 예를 들어, 플루오렌, 인단, 인덴, 페날렌 등인 융합된 고리 시스템이 "모체 방향족 고리 시스템"의 정의내에 포함된다. 전형적인 모체 방향족 고리 시스템은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥실렌, 에이에스-인다센, 에스-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페닐렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등을 포함한다.

[0042]

"모체 헤테로방향족 고리 시스템"은 하나 이상의 탄소 원자(및 임의로 어떠한 연관된 수소 원자)가 각각 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체되는 모체 방향족 고리 시스템을 나타낸다. 탄소 원자를 대체하기 위한 전형적인 헤테로원자는, 이로 한정되는 것은 아니지만, N, P, O, S, Si 등을 포함한다. 특히, 고리 중 하나 이상이 방향족이고, 고리 중 하나 이상이 포화된 또는 불포화된, 예컨대, 예를 들어, 벤조디옥산, 벤조푸란, 크로만, 크로멘, 인돌, 인돌린, 잔탄 등인 융합된 고리 시스템이 "모체 헤테로방향족 고리 시스템"의 정의 내에 포함된다. 전형적인 모체 헤테로방향족 고리 시스템은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아르신돌(arsindole), 카르바졸, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린(cinnoline), 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘(perimidine), 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린(purine), 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 및 잔탄 등을 포함한다.

[0043] "방지하는" 또는 "방지"는 질환 또는 장애에 걸릴 위험의 감소(즉, 질환에 노출될 수 있거나 그러한 질환에 취약할 수 있지만 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않은 환자에서 질환의 임상적 증상 중 적어도 하나가 발생되지 않게 하는)를 나타낸다. 질환 또는 장애를 방지하는 또는 그의 방지를 위한 치료의 적용은 "예방"으로 공지되어 있다. 일부 구체예에서, 본원에서 기재된 화합물은 장기간에 걸친 낮은 장기간 부작용 때문에 우수한 예방을 제공한다.

[0044] "염"은 모체 화합물의 요망되는 약리학적 활성을 보유하는 화합물의 염을 나타낸다. 그러한 염은 (1) 무기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 및 인산 등에 의해서 형성된; 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이아이클로[2.2.2]-옥타-2-엔-1-카르복실산, 글루코헤تون산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 및 뮤콘산 등에 의해서 형성된 산부가염; 또는 (2) 모체 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 금속 이온, 예를 들어, 알칼리금속 이온, 알칼리토금속 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해서 대체되거나; 유기 염기, 예컨대, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 및 N-메틸글루카민 등과 배위되는 때에 형성되는 염을 포함한다.

[0045] 특정된 기 또는 라디칼을 변화시키기 위해서 사용되는 때의 "치환된"은 특정된 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가, 각각 서로 독립적으로, 동일하거나 상이한 치환체(들)로 대체되는 것을 의미한다. 특정된 기 또는 라디칼 내의 포화된 탄소 원자를 치환시키기에 유용한 치환기는, 이로 한정되는 것은 아니지만,  $-R^a$ , 할로,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NR^b$ ,  $=N-OR^b$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N-OR^b$ ,  $-N-NR^cR^c$ ,  $-NR^bS(O)_2R^b$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^bR^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^b-OR^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(NCN)NR^cR^c$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(NCN)OR^b$ ,  $-NR^bS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(S)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(S)NR^bC(O)R^a$ ,  $-NR^bS(O)_2OR^b$ ,  $-NR^bS(O)_2R^b$ ,  $-NR^bC(NCN)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  및  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 를 포함하고, 여기에서,  $R^a$ 는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬이고; 각각의  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $R^a$ , 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴알킬이고; 및 각각의  $R^c$ 는 독립적으로  $R^b$ 이거나, 대안적으로는, 두 개의  $R^c$ 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 아릴 기와 융합된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로헤테로알킬, 치환된 사이클로헤테로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성한다. 특이적 예로서,  $-NR^cR^c$ 는  $-NH_2$ ,  $-NH$ -알킬, N-파롤리디닐 및 N-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0046] 유사하게는, 특정된 기 또는 라디칼 중의 불포화된 탄소 원자를 치환시키기에 유용한 치환기는, 이로 한정되는 것은 아니지만,  $-R^a$ , 할로,  $-O^-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^cR^c$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)O^-$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)O^-$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bS(O)_2OR^a$ ,  $-NR^bS(O)_2R^a$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  및  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 를 포함하고, 여기에서,  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 는 앞서 정의된 바와 같다.

[0047] 헤테로알킬 및 사이클로헤테로알킬 기 중의 질소 원자를 치환시키기에 유용한 치환기는, 이로 한정되는 것은 아

나지만,  $-R^a$ ,  $-O^-$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^cR^c$ , 트리할로메틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-OC(S)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-OC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(S)R^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(S)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  및  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 를 포함하며, 여기에서,  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 는 앞서 정의된 바와 같다.

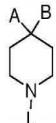
[0048] 다른 특정된 기 또는 원자를 치환하기에 유용한 상기 목록으로부터의 치환기는 본 기술분야의 전문가에게는 자명할 것이다.

[0049] 특정된 기를 치환시키기 위해서 사용되는 치환체는 전형적으로는 상기 특정된 다양한 기로부터 선택된 동일하거나 상이한 기 중 하나 이상으로 추가로 치환될 수 있다.

#### 화합물

[0051] 본 발명은 신경학적 질환 및 병태의 치료에 유용한 신규한 피페리디닐 노시셉틴 수용체 리간드로서, 병태의 부작용을 중재하는 리간드를 제공한다. 그러한 신경학적 질환 및 병태는, 예를 들어, 급성 및 만성 통증, 물질남용/의존증, 알코올 중독, 불안, 우울증, 수면 장애, 위장 장애, 신장 장애, 심혈관 질환, 및 파킨슨 질환을 포함한다.

[0052] 일부 구체예에서, 화학식(I)의 화합물, 이의 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다:



(I)

[0054] 상기 식에서,

[0055] A는

또는

이고; B는 수소이거나; 대안적으로는, A와 B는 부재하고, 이들이 결합된 탄소 원자는

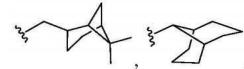
내의 아미드 카르보닐 원자에 인접한 탄소 원자이고;  $R_1$  및  $R_2$ 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤�테로아릴을 형성하고; X는 수소,  $-C=NOR_4$ ,  $-C(O)NR_5R_6$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고; Y는 수소,  $-C=NOR_7$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤�테로알킬, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고; T는  $=NR_{10}$ ,  $=CR_{11}R_{12}-$ ,  $-NR_{13}R_{14}-$ , 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤�테로알킬, 치환된 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고;  $R_3$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤�테로알킬, 치환된 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴알킬 또는



치환된 헤�테로아릴알킬이고; 단,  $R_1$  및  $R_2$ 는 폐닐 고리이고  $L$ 은

인 때에,  $R_3$ 은 수소 또는 메틸이 아니고;  $R_4$ 는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고;  $R_5$ 는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고;  $R_6$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는  $OR_{15}$ 이고;  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고;  $R_8$  및  $R_9$ 는 독립적으로 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고;  $R_{10}$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬,  $-OR_{16}$  또는  $-NR_{17}R_{18}$ 이고;  $R_{11}$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬,  $-C(O)R_{19}$  또는  $-CN$ 이고;  $R_{12}$ 는 수소,  $-C(O)R_{20}$ , 또는  $-CN$ 이고;  $R_{13}$ 은 수소 또는  $-C(O)R_{21}$ 이고;  $R_{14}$ 는 수소 또는  $-C(O)R_{22}$ 이고; 단,  $R_{13}$  및  $R_{14}$  둘 모두가 수소는 아니고;  $R_{15}$ 는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고;  $R_{16}$ 은 수소, 알킬 또는 치환된 알

킬이고; R<sub>17</sub>은 수소 또는 -C(O)R<sub>23</sub>이고; R<sub>18</sub>은 수소 또는 -C(O)R<sub>24</sub>이고; R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub>은 독립적으로 -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, -OR<sub>27</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤�테로알킬이고; R<sub>21</sub> 및 R<sub>22</sub>는 독립적으로 -NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OR<sub>30</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 헤�테로알킬 또는 치환된 헤�테로알킬이고; R<sub>23</sub> 및 R<sub>24</sub>는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고; R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>은 독립적으로, 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고; L은 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 치환된 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로헤테로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 치환된 사이클로헤테로알킬,



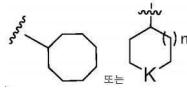
이다.



이다.

[0056] 일부 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, 페닐, 치환된 페닐, 피리딜 또는 치환된 피리딜을 형성한다.

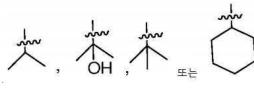
[0057] 일부 구체예에서, L은 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 치환된 사이클로알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)



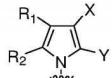
사이클로헤테로아릴이다. 다른 구체예에서, L은 또는 이고, n은 0, 1 또는 2이고, K는 -NR<sub>31</sub>- 또는 -O-이고, R<sub>31</sub>은 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이다. 또 다른 구체예에서, L은 치환된 사이클로헥실 그룹이다. 또



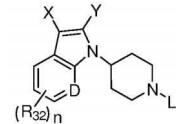
다른 구체예에서, L은 이고, 여기에서, Z는 알킬, 치환된 알킬 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴 알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤�테로알킬, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬 또는 치환된 헤�테로아릴알킬이고; U는 수소, 알킬이거나, 부재한다. 또 다른 구체예에서, Z는 알킬, 치환된 알킬, 헤�테로알킬 또는



치환된 헤�테로알킬이다. 또 다른 구체예에서, Z는 또는 이고, U는 수소이다. 또 다른 구체예에서, Z는 메틸이고, U는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, Z는 이고, U는 부재한다.



[0058] 일부 구체예에서, A는 이다. 다른 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 페닐, 치환된 페닐, 피리딜 또는 치환된 피리딜을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 화학식(II)의 화합물이 제공된다:

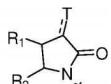


(II)

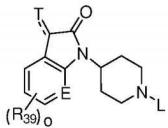
[0059] 상기 식에서,

[0060] D는 -CH- 또는 -N-이고, R<sub>32</sub>는 알킬, 할로, -OR<sub>33</sub>, -NHR<sub>34</sub>, -CF<sub>3</sub> 또는 -CN이고; n은 0 내지 4의 정수이고; R<sub>33</sub>은 수소, 알킬, -(CO)NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>이고; R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub> 및 R<sub>38</sub>은 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 또 다른 구체예에서, X는 수소, -C=NOR<sub>4</sub>, -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로알킬 또는 치

환된 헤테로알킬이고; Y는 수소,  $-C=NOR_7$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이다. 또 다른 구체예에서, X는 수소이고; Y는  $-C=NOR_7$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이다. 또 다른 구체예에서, X는  $-C=NOR_4$ ,  $-C(O)NR_5R_6$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이고; Y는 수소이다. 또 다른 구체예에서, X는  $-C=NOR_4$ ,  $-C(O)NR_5R_6$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬이고; Y는  $-C=NOR_7$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ , 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이다.



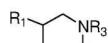
[0062] 일부 구체예에서, A는

이다. 다른 구체예에서, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 폐닐, 치환된 폐닐, 피리딜 또는 치환된 피리딜을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 화학식(III)의 화합물이 제공된다:


(III)

[0063] 상기 식에서,

[0065] E는  $-CH-$  또는  $-N-$ 이고, R<sub>39</sub>는 알킬, 할로,  $-OR_{40}$ ,  $-NHR_{41}$ ,  $-CF_3$  또는  $-CN$ 이고; o는 0 내지 4의 정수이고; R<sub>40</sub>은 수소, 알킬,  $-(CO)NR_{42}R_{43}$  또는  $-SO_2NR_{44}R_{45}$ 이고; R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> 및 R<sub>45</sub>는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.



[0066] 일부 구체예에서, A와 B는 부재하고, 이들이 결합된 탄소 원자는 내의 아미드 카르보닐 원자에 인접한 탄소 원자이다. 다른 구체예에서, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 폐닐, 치환된 폐닐, 피리딜 또는 치환된 피리딜을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 화학식(IV)의 화합물이 제공된다:



(IV)

[0068] 상기 식에서,

[0069] J는  $-CH-$  또는  $-N-$ 이고, R<sub>46</sub>은 알킬, 할로,  $-OR_{47}$ ,  $-NHR_{48}$ ,  $-CF_3$  또는  $-CN$ 이고; p는 0 내지 4의 정수이고; R<sub>47</sub>은 수소, 알킬,  $-(CO)NR_{49}R_{50}$ ,  $-SO_2NR_{51}R_{52}$ 이고; R<sub>48</sub>, R<sub>49</sub>, R<sub>50</sub>, R<sub>51</sub> 및 R<sub>52</sub>은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0070] 표 1은 화학식(II)의 화합물을 예시하고 있다. 일부 구체예에서, 사이클로헥실 고리 상의 1,4-치환체는 서로에 대해서 시스이다.

[0071]

표 1:

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
1		(E/Z)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde oxime	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.7 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.65 (dq, J = 9.6, 2.1 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.31 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.56-1.93 (m, 9H), 1.43 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 0.94 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
2		(E/Z)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde O-methyl oxime	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.25 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.20 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.57 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.79-1.52 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
3		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methanamine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.61 (dq, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.24, (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.42 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
4		1-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)-N-methylmethanamine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.20 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.80 - 1.35 (m, 10H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
5		(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methanamine	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.54 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 7H), 1.54 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0072]

- (E/Z)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-카르브알데하이드 옥심
- (E/Z)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-카르브알데하이드 O-메틸 옥심
- 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄아민
- 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-N-메틸메탄아민
- (5-플루오로)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄아민

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
6		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methanamine	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (br, 2H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.58 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
7		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)-2-(phenylamino)acetonitrile	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.30 (m, 8H), 1.13 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
8		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indole	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.19 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.57 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.18 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.49 (m, 13H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
9		1-cyclopropyl-N-(cyclopromylmethyl)-N-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methylmethanamine	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.62 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.21 (dt, J = 11.6, 1.6 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (m, 8H), 0.50 (m, 4H), 0.10 (q, J = 5.6 Hz, 4H)
10		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)ethan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ NMR (300) = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.4 (br, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.29 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50-1.88 (m, 11H), 1.4 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0078]

- [0079] 6. (1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-5메틸-1H-인돌-2-일)메탄아민
- [0080] 7. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-(페닐아미노)아세토니트릴
- [0081] 8. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-(파롤리딘-1-일 메틸)-1H-인돌
- [0082] 9. 1-사이클로프로필-N-(사이클로프로필메틸)-N-((1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄아민
- [0083] 10. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-아민

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
11		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)ethyl sulfamate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.28 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.27 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.92 (d, J = 5.1 Hz, 6H)
12		N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)acetamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76-1.50 (m, 10H), 1.42 (m, 2H), 1.19 (m, 1H) 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
13		N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)propionamide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.62 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.79 - 1.51 (m, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
14		N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)pivalamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.72 (bs, 1H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.16 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.61 (dq, J = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (dt, J = 11.6, 1.8 Hz, 2H), 1.82 - 1.49 (m, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.15 (m, 1H) 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
15		N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)methanesulfonamide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.61 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

- [0084]
- [0085] 11. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 세파메이트
- [0086] 12. N-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)아세트아미드
- [0087] 13. N-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)프로피온아미드
- [0088] 14. N-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)페발아미드

[0089]

## 15. N-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)메탄설폰아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
16		N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.15 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.58 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.84 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
17		benzyl ((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 5H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.90 (br, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.56 (dq, <i>J</i> = 12.1, 3.7 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.11 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.82 – 1.53 (m, 12H), 1.15 (m, 1H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
18		benzyl ((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-5-methyl-1H-indole-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.54 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.78 – 1.49 (m, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
19		benzyl ((5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dt, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.50 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 7H), 1.52 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
20		ethyl ((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.79 (br, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (m, 3H), 3.18 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.60 (dq, <i>J</i> = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.21 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.88 – 1.34 (m, 10H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)

[0090]

## 16. N-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)-4-메틸 벤젠설폰아미드

[0091]

## 17. 벤질 ((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0092]

## 18. 벤질 ((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-5-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0093]

## 19. 벤질 ((5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0094]

## 20. 벤질 ((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0095]

20. 에틸 ((1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
21		2-amino-N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)-3-methylbutanamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 15.1, 6.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 15.1, 6.1 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.88 – 1.38 (m, 14H), 1.16 (m, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
22		2-acetamido-N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)-3-methylbutanamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 15.2, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.86 – 1.32 (m, 12H), 1.15 (m, 1H), 1.01 – 0.88 (m, 12H)
23		<i>N</i> -((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)furan-3-carboxamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.84 (br, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.13 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.58 (dt, <i>J</i> = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 12H), 1.83 – 1.31 (m, 6H), 1.14 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
24		<i>N</i> -((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-yl)methyl)nicotinamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dt, <i>J</i> = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.18 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.27 (br, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.35 (m, 11H), 1.13 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
25		2-(cis-4-(4-(hydroxymethyl)-1H-indole-1-yl)pyperidin-1-yl)cyclohexylpropanol-2-ol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 2.19 – 1.85 (m, 7H), 1.58 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)

[0096]

21. 2-아미노-*N*-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)-3-메틸부탄아미드

[0098]

22. 2-아세트아미노-*N*-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)-3-메틸부탄아미드

[0099]

23. *N*-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)푸란-3-카르복스아미드

[0100]

24. *N*-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)니코틴아미드

[0101]

25. 2-(시스-4-(4-(2-(하이드록시)메틸)-1H-인돌-1-일)파페리딘-1-일)사이클로헥실)프로판올-2-올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
26		(1-(4,4-dimethylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.65 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.44 (dt, J = 11.6, 1.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.99 (br, 1H), 1.91 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.23 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H)
27		(1-(1-(trans-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-phenalen-1-yl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.60 (l, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 5H), 2.48 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.74-2.10 (m, 9H), 1.35 (m, 2H)
28		(1-(1-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.65 (m, 5H), 2.81-2.54 (m, 1H), 2.46 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 1.69 (m, 8H), 1.32 (dq, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H)
29		(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.41 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.47-1.73 (m, 8H), 1.38 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (d, J = 5.1 Hz, 6H)
30		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.61 (dq, J = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.70 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
31		1-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.07 (br, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 13H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0102]

26. (1-(1-(4,4-디메틸사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올

27. (1-(1-(트랜스-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올

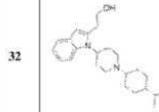
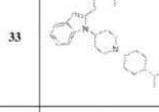
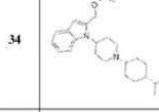
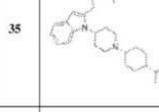
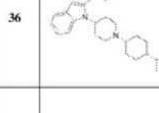
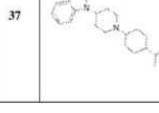
28. (1-(1-(4-프로판-2-일리텐)사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올

29. (5-플루오로-1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올

30. (1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올

[0108]

## 31. 1-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
32		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.94 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.51–1.87 (m, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.92 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
33		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethyl acetate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02–7.15 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.21 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (dq, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 11.7, 1.8 Hz, 2H), 2.08 (m, 5H), 1.55–1.88 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
34		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl acetate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.20 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.62 (dq, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (dt, J = 11.7, 1.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.50–1.90 (m, 12H), 1.40 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
35		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl pivalate	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.31 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.64 (m, 5H), 1.43 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
36		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl valinate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.32 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.80–1.35 (m, 13H), 1.17 (m, 1H), 1.00–0.87 (m, 12H)
37		2-(4-chlorophenyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-1H-indole	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.69 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.30 (sept, J = 3.4 Hz, 1H), 2.05 (dt, J = 11.6, 1.6 Hz, 2H), 1.82 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 2H), 1.75–1.60 (m, 5H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.21–1.11 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0109]

## 32. 2-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올

[0110]

## 33. 2-(1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 아세테이트

[0111]

## 34. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 아세테이트

[0112]

## 35. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 피발레이트

[0113]

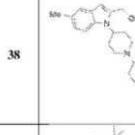
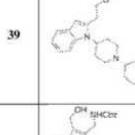
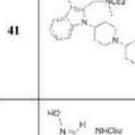
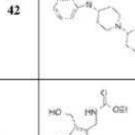
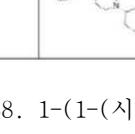
## 36. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 발리네이트

[0114]

## 36. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 발리네이트

[0115]

## 37. 2-(4-클로로페닐)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
38		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-5-methyl-1H-indol-2-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.60 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.26 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.88 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz, 2H), 1.78 – 1.53 (m, 8H), 1.41 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
39		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethyl pivalate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (dq, <i>J</i> = 12.0, 3.6 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.88 – 1.52 (m, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
40		benzyl ((3-(hydroxymethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	R <sub>1</sub> = 0.25 (30:70:3 drops EtOAc:Hexanes:NH <sub>3</sub> OH (aq), UV, I <sub>2</sub> )
41		benzyl ((3-(hydroxymethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.26 (br, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (qd, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.78 – 1.44 (m, 9H), 1.39 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
42		benzyl ((3-((E/Z)-(hydroxyamino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.15 (m, 2H), 5.35 (br, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.48 (br, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.65 (q, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.83 – 1.47 (m, 10H), 1.40 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
43		ethyl ((3-(hydroxymethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (br, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.28 – 4.08 (m, 3H), 3.20 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.63 (dq, <i>J</i> = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 1.87 – 1.51 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)

[0116]

[0117] 38. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-5-메틸-1H-인돌-2-일)메탄올

[0118] 39. 2-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 피발레이트

[0119] 40. 벤질 ((3-(하이드록시메틸)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0120] 41. 벤질 ((3-(하이드록시메틸)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트

[0121] 42. 벤질 ((3-((E/Z)-(하이드록시아미노)메틸)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0122] 43. 에틸 ((3-(하이드록시메틸)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
44		<i>N</i> -(3-(( <i>E/Z</i> )-hydroxymethyl)-1-(1-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)prop-1-en-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (br, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 5.30 (br, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.22 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.73 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.40 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
45		<i>N</i> -((3-hydroxymethyl)-1-(1-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)prop-1-en-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)acetamide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (br, 1H), 5.40 (br, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.62 (dq, <i>J</i> = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.80 – 1.50 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
46		<i>N</i> -(3-(( <i>E/Z</i> )-hydroxymethyl)-1-(1-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)prop-1-en-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)acetamide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.12 (dt, <i>J</i> = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 6.11 (br, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.71 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 6H), 1.65 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
47		<i>N</i> -((3-hydroxymethyl)-1-(1-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)prop-1-en-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 (m, 3H), 3.15 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.57 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.21 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.85 – 1.50 (m, 10H), 1.40 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
48		<i>N</i> -(3-(( <i>E/Z</i> )-hydroxymethyl)-1-(1-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)prop-1-en-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.12 (br, 1H), 4.39 (m, 3H), 3.17 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.62 (dq, <i>J</i> = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.28 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.95 – 1.55 (m, 10H), 1.43 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
49		(2-aminomethyl)-1-(1-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)prop-1-en-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.21 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.61 (q, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 3H), 1.82 – 1.40 (m, 11H), 1.17 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)

[0123]

[0124]

44. 에틸 ((3-((*E/Z*)-(하이드록시아미노)메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0125]

45. *N*-((3-(하이드록시메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0126]

46.

*N*-((3-((*E/Z*)-(하이드록시아미노)메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0127]

47. *N*-((3-(하이드록시메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)-4-메틸벤젠설폰아미드

[0128]

48. *N*-((3-((*E/Z*)-(하이드록시아미노)메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)-4-메틸벤zen설폰아미드

[0129]

49. (2-(아미노메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
50		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-2-(methylamino)methyl-1H-indol-2-ylmethanol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.58 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (dt, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.78-1.51 (m, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
51		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indol-2,3-dimethanol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.25 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.52-1.89 (m, 9H), 1.43 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
52		3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-2-ylmethanol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.80 (bs, 3H), 2.58 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 2.35 (sept, J = 3.6 Hz, 1H), 2.24 (dt, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
53		2-(hydroxymethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-3-carboxamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.75 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 5.90 (br, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.60 (dq, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 1.64 (m, 8H), 1.41 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
54		(E/Z)-2-(hydroxymethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde oxime	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.6 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.14 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.82 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.75-1.33 (m, 10H), 1.12 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
55		2-(3-(hydroxymethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)pyperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethyl pivalate	R <sub>f</sub> = 0.40 (60:40:3 drops EtOAc:Hexanes:NH <sub>3</sub> OH (aq.), UV, I <sub>2</sub> )

[0130]

50. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-((메틸아미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메탄올

[0131]

51. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2,3-일)디메탄올

[0132]

52. 3-(아미노메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올

[0133]

53. 2-(하이드록시메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복스아미드

[0134]

54. (E/Z)-2-(하이드록시메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심

[0135]

55. 2-(3-(하이드록시메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 피발레이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
56		2-(3-(E/Z)-(hydroxymimo)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethyl pivalate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.24 (m, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.47 – 2.23 (m, 3H), 1.93 – 1.52 (m, 10H), 1.42 (m, 2H), 1.20 (m, <i>J</i> = 5.2 Hz, 10H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
57		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethyl pivalate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.89 – 1.50 (m, 11H), 1.42 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.16 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
58		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.58 – 2.23 (m, 6H), 1.79 – 1.32 (m, 11H), 1.14 (m, 1H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
59		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-methylsulfonamido(methyl)-1H-indol-2-yl)ethyl pivalate	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.34 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 2.77 (s, 4H), 2.62 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.88–1.58 (m, 8H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 10H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
60		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-methylsulfonamido(methyl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.29 (m, 2H), 1.83 – 1.40 (m, 13H), 1.18 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
61		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indole	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.51–1.78 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.9 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
62		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indole-3-carboxamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.78 (br, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.28 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.75–1.52 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)

[0137]

[0138] 56. 2-(3-((E/Z)-(하이드록시아미노)메틸)-1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)  
에틸 피발레이트

[0139] 57. 2-(3-(아미노메틸)-1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 피발레이트

[0140] 58. 2-(3-(아미노메틸)-1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올

[0141] 59. 2-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-메틸설폰아미도메틸)-1H-인돌-2-일)에틸 피발레이트

[0142] 60. 2-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-메틸설폰아미도메틸)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올

[0143] 61. 1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌

[0144]

62. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복스아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
63		3-azidomethyl-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indole	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.78 – 1.51 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
64		3-(indolin-1-ylmethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indole	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 6.88 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (t, 1H), 3.28 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.37–2.24 (m, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.77–1.51 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
65		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolin-1-ylmethyl)-1H-indole	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.27 (m, 3H), 2.04 (m, 5H), 1.82 – 1.48 (m, 12H), 1.40 (m, 2H), 1.15 m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
66		(R)-1-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)pyrrolin-3-ol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.74 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.45 – 1.94 (m, 11H), 1.78 – 1.51 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
67		1-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)azetidin-3-ol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.44 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (m, 3H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.12 – 1.89 (m, 3H), 1.76 – 1.47 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
68		1-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)piperidin-4-ol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.19 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 4H), 2.15 – 1.91 (m, 5H), 1.78 – 1.48 (m, 11H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)

[0145]

[0146] 63. 3-아지도메틸-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌

[0147] 64. 3-(인돌린-1-일메틸)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌

[0148] 65. 1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(파롤린-1-일메틸)-1H-인돌

[0149] 66. (R)-1-((1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)파롤린-3-올

[0150] 67. 1-((1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)아제티딘-3-올

[0151]

68. 1-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)페페리딘-4-올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
69		1-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)iperidin-4-amine	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : $\delta$ 7.53 (dd, $J = 2.4, 4.2$ Hz, 2H), 7.13 (br s, 1H), 4.24-4.21 (m, 3H), 3.48 (q, $J = 5.1, 10.5$ Hz, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H), 0.94-0.88 (m, 6H).
70		2-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)aminoethan-1-ol	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : $\delta$ 7.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.10 (s, 4H), 1.72-1.61 (m, 7H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.15 (s, 1H), 0.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H).
71		<i>N</i> -((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)carbamothioylbenzamide	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : $\delta$ 10.81 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 5.7, 13.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.55-7.39 (m, 4H), 7.3 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.0 (br s, 1H), 2.72 ( $J = 8.1, 2H$ ), 2.53 (q, $J = 8.4, 9.6$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J = 9.9, 19.5$ Hz, 4H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.43 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.26-1.20 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H).
72		1-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)thiourea	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : $\delta$ 7.61 (br s, 1H), 7.37 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.24 (S, 2H), 7.11 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.22 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 5H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.14 (br s, 1H), 0.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H).
73		phenyl (E)-N'-cyano-N-((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl)carbamimidate	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : $\delta$ 7.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 5.4, 14.4$ Hz, 3H), 6.39 (br s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.65 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4.24 (br s, 1H), 3.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J = 10.2, 19.8$ Hz, 3H), 2.04 (t, $J = 11.4$ Hz, 4H), 1.72-1.59 (m, 7H), 1.37 (q, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 2H), 1.16 (br s, 1H), 0.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H).

[0152]

[0153] 69. 1-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)페페리딘-4-아민

[0154] 70. 2-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)아미노)에탄-1-올

[0155] 71. *N*-(((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)카르바모티오일)벤즈아미드

[0156] 72. 1-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)티오우레아

[0157] 73. 페닐(E)-N'-시아노-*N*-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)카르bam이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
74		(Z)-2-cyano-1-((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methylguanidine	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : δ 7.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 7.09 (t, $J = 4.8$ , 1H), 5.84 (br s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.78 (br s, 1H), 2.63 (br s, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.90 (br s, 4H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44 (br s, 2H), 1.22 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H).
75		benzyl (2-cyano-(((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methylamino)-2-oxoethyl)carbamate	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : δ 7.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.32 (s, 5H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 1.73 (br s, 2H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.17-1.16 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H).
76		2-(ethylamino)-N-((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methylacetamido	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : δ 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.71-2.44 (m, 9H), 2.11 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.88-1.64 (m, 5H), 1.408 (q, $J = 10.2$ , 13.2 Hz, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.07 (t, 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).
77		2-diethylamino-N-((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methylacetamido	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : δ 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.10 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 5.1$ , 10.8 Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.28 (br s, 2H), 2.98 (d, 13.5 Hz, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.39 (br s, 2H), 2.27 (m, 2.20 (m, 2H), 2.13 (br s, 3H), 1.77-1.68 (m, 6H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.20-1.19 (m, 1H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).
78		N-((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methyl-5-(oxo-2-phenyl)-5-(ethylenediamino)pentanamide	$\text{H}^1\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ : δ 7.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.21 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.7 (br s, 1H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.13 (p, $J = 4.8$ , 12, 17.1 Hz, 2H), 2.61-2.60 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.83-1.799 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 3.9$ Hz, 5H), 1.61-1.33 (m, 5H), 1.16 (1H), 0.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 6H).

[0158]

[0159] 74. (Z)-2-시아노-1-((1-(1-시스-4-օ]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)구아니딘

[0160] 75. 벤질 (2-시아노-(((1-(1-시스-4-օ]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트

[0161] 76. 2-(에틸아미노)-N-((1-(1-시스-4-օ]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)아세트아미도

[0162] 77. 2-(디에틸아미노)-N-((1-(1-시스-4-օ]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)아세트아미도

[0163] 78. N-((1-(1-시스-4-օ]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)-5-((옥소-2-페닐-1  $\lambda^3$ -에틸리덴)아미노)펜탄아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
79		5-amino-N-((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipеридин-4-yl)-1H-indol-3-yl)methylpentanamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.57 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.56-2.5 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.78-1.51 (m, 11H), 1.45-1.31 (m, 4H), 1.29-1.16 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
80		2-amino-5-guanidino-N-((1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipеридин-4-yl)-1H-indol-3-yl)methylpentanamide	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 3.6, 10.8 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 3.83 (br s, 1H), 3.066 (br s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.28 (d, J = 13.5, 2H), 2.16 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.70 (br s, 2H), 1.54 (br s, 4H), 1.41-1.35 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.85 (d, J = 4.8 Hz, 6H).
81		(E/Z)-1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipеридин-4-yl-1H-indol-3-carbaldehyde oxime	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , Major Isomer): δ 10.8 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.41 (d, J = 6.0, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.46 (t, J = 7.8, 2H), 2.23 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 0.91 (d, J = 5.1, 6H); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , Minor Isomer): δ 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.22 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.55-1.80 (m, 7H), 1.43 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.91 (d, J = 5.1 Hz, 6H)
82		(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipеридин-4-yl)-1H-indol-3-yl)methanol	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.15 (d, 8.7 J = Hz, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 9, 18.3 Hz, 4H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.61 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.58-1.56 (m, 6H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.26 (br s, 1H), 1.02 (br s, 1H), 0.86 (dd, J = 4.8, 6.9 Hz, 6H).

[0164]

79. 5-아미노-N-((1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)펜탄아미드

[0166]

80. 2-아미노-5-구아니디노-N-((1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메틸)펜탄아미드

[0167]

81. (E/Z)-1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보알데하이드 옥심

[0168]

82. (1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
83		(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)methanamine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.077 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.27 (br s, 1H), 2.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.71(br s, 2H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.38 (dd, J = 9.3, 18.3 Hz, 4H), 1.097 (s, 1H), 0.858 (d, J = 5.1 Hz, 6H).
84		1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl-1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylmethanamine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.73 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.61-5.43 (m, 6H), 4.87 (s, 1H), 4.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.18-1.99 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.14 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 5.1 Hz, 6H).
85		N-benzyl-1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl-1H-indol-3-yl)methanamine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.32-2.18 (m, 4H), 2.06-2.07 (m, 5H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.55-1.54 (m, 3H), 1.39 (br s, 2H), 1.71-1.15 (br s, 1H), 0.89 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
86		2-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl-1H-indol-3-yl ethan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 4H), 1.78-1.36 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
87		3-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl-1H-indol-3-ylpropan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 6H), 1.90 (p, J = 5.4 Hz, 2H), 1.78-1.52 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, J = 4.8 Hz, 6H)
88		2-(5-fluoro-1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1H-indol-3-ylethan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.25 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.41 (m, 4H), 1.16 (m, 1H), 0.91 (d, J = 5.1 Hz, 6H)

[0169]

83. (1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄올

84. 1-(1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-N,N-디 메틸메탄아민

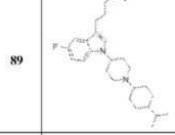
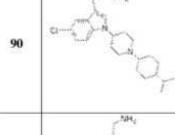
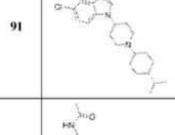
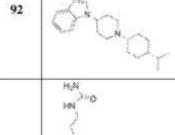
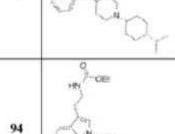
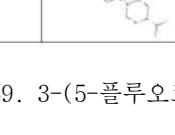
85. N-벤질-1-(1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄아민

86. 2-(1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민

87. 3-(1-(1-시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민

[0175]

88. 2-(5-플루오로-1-(1-시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
89		3-(5-fluoro-1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-ylpropan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (dt, <i>J</i> = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.40 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.83 (p, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.75-1.36 (m, 11H), 1.16 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
90		2-(5-chloro-1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)ethan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.56 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.74 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.04 (m, 5H), 1.83 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 1.75-1.48 (m, 7H), 1.42 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
91		3-(5-chloro-1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)propan-1-amine	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.54 (m, 1H), 7.24 ( <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.24 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.05 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 10H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
92		<i>N</i> -(2-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)acetamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.60 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.32 (br, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.58 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.20 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 8H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
93		2-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)ethylurea	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.60 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.50 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
94		ethyl (2-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)ethyl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.70 (br, 1H), 4.13 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 8H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)

[0176]

- [0177] 89. 3-(5-플루오로-1-(1-시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민
- [0178] 90. 2-(5-클로로-1-(1-시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민
- [0179] 91. 3-(5-클로로-1-(1-시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민
- [0180] 92. *N*-(2-1-(1-시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트아미드
- [0181] 93. 2-(1-(1-시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에틸)우레아

[0182]

94. 에틸 (2-(1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
95		1-(2-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)ethyl)thiourea	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.58 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.23 (br, 1H), 5.68 (br, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.45-2.07 (m, 8H), 1.80-1.52 (m, 7H), 1.43 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
96		1-(3-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)propyl)thiourea	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.26 (br, 1H), 5.66 (br, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 6H), 1.77-1.55 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
97		(E)-3-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)acrylonitrile	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 7.77 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 5.74 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.26 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.42 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
98		(Z)-3-(1-(1-cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)acrylonitrile	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ, 8.39 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 5.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.41 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
99		5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde oxime	
100		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde O-methyl oxime	
101		5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde O-methyl oxime	

[0183]

[0184]

95. 1-(2-(1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에틸)티오우레아

[0185]

96. 1-(3-(1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)프로필)티오우레아

[0186]

97. (E)-3-(1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아크릴로니트릴

[0187]

98. (Z)-3-(1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아크릴로니트릴

[0188]

99. 5-플루오로-1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심

[0189]

100. 1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 O-메틸 옥심

[0190]

101. 5-플루오로-1-(1-시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 O-메틸 옥심

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
102		1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde oxime	
103		1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde O-methyl oxime	
104		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde oxime	
105		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde O-methyl oxime	
106		1-(1-(cis-4-tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde oxime	
107		1-(1-(cis-4-tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde oxime	
108		1-(1-(cis-4-tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde oxime	
109		2-(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-3-yl)ethan-1-amine	
110		3-(2-aminoethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-ol	

[0191]

- [0192] 102. 1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심
- [0193] 103. 1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 O-메틸 옥심
- [0194] 104. 1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-카르브알데하이드 옥심
- [0195] 105. 1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-카르브알데하이드 O-메틸 옥심
- [0196] 106. 1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심
- [0197] 107. 1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-5-플루오로-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심
- [0198] 108. 1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-카르브알데하이드 옥심
- [0199] 109. 2-(5-플루오로-1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민

[0200]

110. 3-(2-아미노에틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-5-올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
111		3-(2-aminoethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl sulfamate	
112		2-(3-isopropoxy-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethan-1-amine	
113		3-(2-aminoethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl carbamate	
114		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)ethan-1-amine	
115		2-(1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethan-1-amine	
116		3-(2-aminoethyl)-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl sulfamate	
117		2-(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3-b]pyridin-3-yl)ethan-1-amine	
118		2-(1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethan-1-amine	

[0201]

- [0202] 111. 3-(2-아미노에틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-5-일 설파메이트
- [0203] 112. 2-(5-이소프로포록시-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민
- [0204] 113. 3-(2-아미노에틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-5-일 카르바메이트
- [0205] 114. 2-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)에탄-1-아민
- [0206] 115. 2-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민
- [0207] 116. 3-(2-아미노에틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-5-일 설파메이트
- [0208] 117. 2-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)에탄-1-아민

[0209]

118. 2-(1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
119		2-(1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrrol(2,3-b)pyridin-3-yl)ethan-1-amine	
120		3-(2-aminoethyl)-1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl sulfamate	
121		3-(azetidin-1-ylmethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indole	
122		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(piperidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indole	
123		3-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indole	
124		1-(1-(1-(1-(1-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methyl)piperidin-2-one)	
125		5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indole	
126		1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indole	

[0210]

119. 2-(1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)에탄-1-아민120. 3-(2-아미노에틸)-1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-5-일 설파메이트121. 3-(아제티딘-1-일메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌122. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페페리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌123. 3-((4,5-디하이드로-1*H*-인돌-2-일)메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌124. 1-((1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)메틸)페페리딘-2-온125. 5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌

[0218]

126. 1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌

No.	Structure*	IUPAC Name	NMR (300 or 400 MHz) or TLC
127		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole[2,3- <i>b</i> ]pyridine	
128		1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole[2,3- <i>b</i> ]pyridine	
129		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl sulfonate	
130		1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indole	
131		1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole[2,3- <i>b</i> ]pyridine	
132		1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indole	
133		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl carbamate	
134		1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-5-yl methylcarbamate	

[0219]

127. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[0220]

128. 1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[0221]

129. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-5-일 설파메이트

[0222]

130. 1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌

[0223]

131. 1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[0224]

132. 1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-5-플루오로-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌

[0225]

133. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-5-일 카르바메이트

[0226]

134. 1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-5-일 메틸카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
135		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
136		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl carbamate	
137		(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
138		(5-fluoro-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
139		(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
140		(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl carbamate	
141		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl sulfonate	
142		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethyl sulfonate	

[0228]

- [0229] 135. (1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0230] 136. (1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸 카르바메이트
- [0231] 137. (5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0232] 138. (5-플루오로-1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0233] 139. (1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0234] 140. (1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸 카르바메이트
- [0235] 141. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에틸 설피메이트
- [0236] 142. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에틸 설피메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
143		2-(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl sulfamate	
144		2-(5-fluoro-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl sulfamate	
145		2-(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl sulfamate	
146		2-(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-pyridin-2-yl)ethyl sulfamate	
147		<i>N</i> -(2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl)aminosulfonamide	
148		<i>N</i> -(2-(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-pyridin-2-yl)ethyl)aminosulfonamide	
149		<i>N</i> -(2-(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl)aminosulfonamide	

[0237]

143.

2-(5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에틸  
설파메이트

[0239]

144. 2-(5-플루오로-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)  
에틸 설파메이트

[0240]

145. 2-(1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)  
에틸 설파메이트

[0241]

146. 2-(1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)  
에틸 설파메이트

[0242]

147. *N*-(2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에틸)아미노설폰아미드

[0243]

148. *N*-(2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에틸)아미노설פון아미드

[0244]

149. *N*-(2-(5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)  
에틸)아미노설פון아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
150		<i>N</i> -(2-(5-fluoro-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethylaminosulfonamide	
151		<i>N</i> -(2-(1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethylaminosulfonamide	
152		<i>N</i> -(2-(1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)ethylaminosulfonamide	
153		<i>N</i> -(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanesulfonamide	
154		<i>N</i> -(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)methanesulfonamide	
155		<i>N</i> -(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanesulfonamide	
156		<i>N</i> -(5-fluoro-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanesulfonamide	

[0245]

[0246] 150. *N*-(2-(5-플루오로-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에틸)아미노설폰아미드

[0247]

151. *N*-(2-(1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에틸)아미노설폰아미드

[0248]

152. *N*-(2-(1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에틸)아미노설폰아미드

[0249]

153. *N*-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)메탄설폰아미드

[0250]

154. *N*-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)메탄설폰아미드

[0251]

155. *N*-(5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)메탄설폰아미드

[0252]

156. *N*-(5-플루오로-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)메탄설폰아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
157		<i>N</i> -(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanesulfonamide	
158		<i>N</i> -(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)methanesulfonamide	
159		<i>N</i> -(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methylacetamide	
160		<i>N</i> -(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)methylacetamide	
161		<i>N</i> -(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methylacetamide	
162		<i>N</i> -(5-fluoro-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methylacetamide	
163		<i>N</i> -(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methylacetamide	

[0253]

[0254]

157. *N*-(1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메탄설폰아미드

[0255]

158. *N*-(1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)메탄설폰아미드

[0256]

159. *N*-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)아세트아미드

[0257]

160. *N*-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)아세트아미드

[0258]

161. *N*-(5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0259]

162. *N*-(5-플루오로-1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0260]

163. *N*-(1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)아세트아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
164		<i>N</i> -(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)methylacetamide	
165		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethan-1-ol	
166		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)ethan-1-ol	
167		2-(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethan-1-ol	
168		2-(5-fluoro-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethan-1-ol	
169		2-(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethan-1-ol	
170		2-(1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)ethan-1-ol	

[0261]

[0262] 164. *N*-(1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)아세트아미드

[0263]

165. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에탄-1-올

[0264]

166. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에탄-1-올

[0265]

167. 2-(5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에탄-1-올

[0266]

168. 2-(5-플루오로-1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에탄-1-올

[0267]

169. 2-(1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)에탄-1-올

[0268]

170. 2-(1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에탄-1-올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
171		ethyl ((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-ylmethyl)carbamate	
172		ethyl ((1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-ylmethyl)carbamate	
173		ethyl ((5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
174		ethyl (1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
175		ethyl (1-(1-(4-(propen-2-ylidene)cyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
176		ethyl ((1-(1-(4-(but-3-en-2-ylidene)cyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-yl)methyl)carbamate	
177		benzyl ((3-(hydroxylimino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3- <i>b</i> ]pyridin-2-ylmethyl)carbamate	
178		benzyl ((5-fluoro-3-(hydroxylimino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)ipiperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	

[0269]

[0270] 171. 에틸 ((1-(1-(시스-4-이)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0271] 172. 에틸 ((1-(1-((1s,4s)-4-이)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-b]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

[0272] 173. 에틸 ((5-플루오로-1-(1-(시스-4-이)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0273] 174. 에틸 ((5-플루오로-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0274] 175. 에틸 ((1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0275] 176. 에틸 ((1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-1-일메틸)-1*H*-페롤로[2,3-b]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

[0276] 177. 벤질 ((3-((하이드록시)이미노)메틸)-1-(시스-4-이)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-b]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

[0277] 178. 벤질 ((5-플루오로-3-((하이드록시)이미노)메틸)-1-(시스-4-이)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
179		benzyl ((3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
180		benzyl ((1-(1-(4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
181		benzyl ((1-(1-(4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-2-yl)methyl)carbamate	
182		benzyl ((5-fluoro-1-(1-(4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
183		benzyl ((3-((methoxymino)methyl)-1-(1-(4-(methoxymino)methyl-1-(1-(4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
184		benzyl ((1-(1-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)peridin-4-yl)-3-((hydroxymino)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-2-yl)methyl)carbamate	
185		benzyl ((1-(1-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)peridin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)carbamate	
186		benzyl ((3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(4-(hydroxymino)methyl-1-(1-(4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-2-yl)methyl)carbamate	

[0278]

179. 벤질 ((3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0280]

180. 벤질 ((1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0281]

181. 벤질 ((1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

[0282]

182. 벤질 ((5-플루오로-1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0283]

183. 벤질 ((3-((메톡시이미노)메틸)-1-(1-(4-프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0284]

184. 벤질 ((1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페리딘-4-일)-3-((하이드록시이미노)메틸)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

[0285]

185. 벤질 ((1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페리딘-4-일)-5-플루오로-3-((메톡시이미노)메틸)-1*H*-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0286]

186. 벤질 ((3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
187		benzyl ((5-fluoro-3-((hydroxylimino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	
188		<i>N</i> -((3-((hydroxylimino)methyl)-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)acetamide	
189		benzyl ((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxylimino)methyl)-1H-pyrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl)carbamate	
190		benzyl ((1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxylimino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	
191		benzyl ((5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxylimino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl)carbamate	
192		<i>N</i> -((3-((methoxylimino)methyl)-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl)acetamide	
193		<i>N</i> -((1-(1-(cis-4-tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-3-((methoxylimino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl)acetamide	
194		2-(hydroxymethyl)-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde oxime	

[0287]

187. 벤질 ((5-플루오로-3-((하이드록시아미노)메틸)-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0289]

188. *N*-((3-((하이드록시아미노)메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0290]

189. 벤질 ((1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-((메톡시아미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0291]

190. 벤질 ((1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-((메톡시아미노)메틸)-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)메틸)카르바메이트

[0292]

191. 벤질 ((5-플루오로-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-((메톡시아미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트

[0293]

192. *N*-((3-((하이드록시아미노)메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0294]

193. *N*-((1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-5-플루오로-3-((메톡시아미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸)아세트아미드

[0295]

194. 2-(하이드록시메틸)-1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
195		(5-fluoro-3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(4-(isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
196		(5-fluoro-3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfamate	
197		(5-fluoro-3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfamate	
198		(5-fluoro-3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
199		(5-fluoro-3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
200		(5-fluoro-3-((hydroxymino)methyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl carbamate	
201		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1H-pyrotol[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl carbamate	
202		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)iperidin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	

[0296]

- [0297] 195. (5-플루오로-3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0298] 196. (5-플루오로-3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 설피메이트
- [0299] 197. (3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 설피메이트
- [0300] 198. (3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0301] 199. (5-플루오로-3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0302] 200. (3-((하이드록시이미노)메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-2-일)메틸 카르바메이트
- [0303] 201. (1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-2-일)메틸 카르바메이트
- [0304] 202. (1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
203		(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
204		(5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfamate	
205		(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfamate	
206		(5-fluoro-3-((methoxymino)methyl)-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
207		(1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-3-((methoxymino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl sulfamate	
208		(1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((methoxymino)methyl)-1H-indol-2-yl)methyl carbamate	
209		(1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((hydroxymino)methyl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)methyl carbamate	
210		2-(3-(aminomethyl)-5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol	
211		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol	

[0305]

- [0306] 203. (5-플루오로-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0307] 204. (5-플루오로-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸 셀파메이트
- [0308] 205. (1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸 셀파메이트
- [0309] 206. (5-플루오로-3-((메톡시이미노)메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0310] 207. (1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)피페리딘-4-일)-5-플루오로-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸 셀파메이트
- [0311] 208. (1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)피페리딘-4-일)-3-((메톡시이미노)메틸)-1H-인돌-2-일)메틸 카르바메이트
- [0312] 209. (1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)피페리딘-4-일)-3-((하이드록시이미노)메틸)-1H-피롤[2,3-b]피페리딘-2-일)메틸 카르바메이트
- [0313] 210. 2-(3-(아미노메틸)-5-플루오로-1-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올

[0314]

211. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)에탄-1-올

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
212		<i>N</i> -(1-(2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methyl)methanesulfonamide	
213		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethyl sulfamate	
214		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethyl carbamate	
215		2-(3-(aminomethyl)-5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethyl carbamate	
216		2-(5-fluoro-3-(methylsulfonamidoethyl)-1-(1-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)ethyl carbamate	
217		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethyl carbamate	
218		2-(3-(aminomethyl)-5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethanol	
219		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethyl carbamate	

[0315]

212. N-((2-(2-하이드록시에틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)메틸)메탄설폰아미드

[0317]

213. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)에틸 설파메이트

[0318]

214. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)에틸 카르바메이트

[0319]

215. 2-(3-(아미노메틸)-5-플루오로-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)에틸 카르바메이트

[0320]

216. 2-(5-플루오로-3-(메틸설폰아미도메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-인돌-2-일)에틸 카르바메이트

[0321]

217. 2-(3-(아미노메틸)-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에틸 카르바메이트

[0322]

218. 2-(3-(아미노메틸)-5-플루오로-1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에탄-1-올

[0323]

219. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-2-일)에틸 카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz) 또는 TLC
220		2-(3-(aminomethyl)-5-fluoro-1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-2-yl)ethyl sulfamate	
221		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(methylsulfonamidomethyl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethyl carbamate	
222		2-(1-(1-(cis-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(methylsulfonamidomethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl carbamate	
223		2-(3-(methylsulfonamidomethyl)-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethyl carbamate	
224		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indol-2-yl)ethyl alcohol	
225		2-(1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(methylsulfonamidomethyl)-1H-indol-2-yl)ethyl carbamate	
226		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indol-2-yl)ethyl sulfamate	
227		2-(3-(aminomethyl)-1-(1-(cis-4-(tert-butyl)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrrol[2,3-b]pyridin-2-yl)ethyl sulfamate	

[0324]

- [0325] 220. 2-(3-(아미노메틸)-5-플루오로-1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 설파메이트
- [0326] 221. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-3-(메틸설폰아미도메틸)-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-2-일)에틸 카르바메이트
- [0327] 222. 2-(1-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-3-(메틸설폰아미도메틸)-1H-인돌-2-일)에틸 카르바메이트
- [0328] 223. 2-(3-(메틸설폰아미도메틸)-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-2-일)에틸 카르바메이트
- [0329] 224. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)파페리딘-4-일)-5-플루오로-1H-인돌-2-일)에탄-1-올
- [0330] 225. 2-(1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)파페리딘-4-일)-3-(메틸설폰아미도메틸)-1H-인돌-2-일)에틸 카르바메이트
- [0331] 226. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)파페리딘-4-일)-5-플루오로-1H-인돌-2-일)에틸 설파메이트
- [0332] 227. 2-(3-(아미노메틸)-1-(1-(시스-4-(3차-부틸)사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-파롤로[2,3-b]파리딘-2-일)에틸 설파메이트
- [0333] 표 2는 화학식(III)의 화합물을 예시하고 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로헥실 고리 상의 1,4-치환체는 서로 시스이다.

[0334]

표 2:

No.	Structure <sup>a</sup>	IUPAC Name	NMR (300 or 400 MHz)
228		(Z)-3-(hydroxyimino)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pip eridin-4-ylindolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.4 (1H, s), 8.00 (1H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7.40 (1H, t, <i>J</i> = 9 Hz), 7.18 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz), 7.05 (1H, t, <i>J</i> = 6 Hz), 4.00–4.02 (1H, m), 3.06 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 2.24–2.36 (3H, m), 2.08 (2H, t, <i>J</i> = 12 Hz), 1.52–1.69 (7H, m), 1.31–1.44 (4H, m), 1.06 (1H, s), 0.85 (6H, d, <i>J</i> = 6 Hz).
229		(Z)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piper idin-4-yl)-3-(methoxyimino)indolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.48–2.32 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.78–1.50 (m, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, 6H)
230		<i>N'</i> -(Z)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylideneacetohydrazide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.58 (br, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.42 (m, 5H), 2.30 (m, 3H), 1.80–1.46 (m, 9H), 1.39 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
231		(Z)-3-((3-(aminoxy)propoxy)imin o)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pip eridin-4-ylindolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (br, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.15–1.92 (m, 4H), 1.74–1.48 (m, 7H), 1.46–1.28 (m, 4H), 1.09 (m, 1H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
232		(Z)-3-((2-hydroxyethoxyimino)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pip eridin-4-ylindolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.85 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.03 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.08 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.73–1.27 (m, 11H), 1.07 (m, 1H), 0.85 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
233		methyl 2-((Z)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylideneacetate	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.14–1.78 (m, 6H), 1.76 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.28 (m, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 6H)
234		2-((Z)-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylideneacetamido	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.92 (br, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.23 (m, 1H), (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.46–2.28 (m, 3H), 2.20 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.74–1.48 (m, 10H), 1.39 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)

[0335]

228. (Z)-3-(하이드록시아미노)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)인돌린-2-온

229. (Z)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-3-(메톡시아미노)인돌린-2-온

230. *N'*-(Z)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세토하이드라지드

231. (Z)-3-((3-օ아미노옥시)프로포시)아미노)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)인돌린-2-온

232. (Z)-3-((2-하이드록시에톡시)아미노)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)인돌린-2-온

233. 메틸 2-((Z)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세테이트

[0342]

234. 2-((Z)-1-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세트아미도

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
235		5-((Z)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-oxopentanamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.78 (br, 1H), 5.59 (br, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.72 (q, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.14 (m, 5H), 1.65 (m, 10H), 1.40 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
236		2-((Z)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylidene)acetonitrile	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.19 ( <i>J</i> , <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 1.78 – 1.49 (m, 7H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
237		<i>N</i> -(1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetamido	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.28 (m, 3H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.01 – 2.71 (m, 2H), 2.13 – 1.86 (m, 9H), 1.74 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
238		ethyl (1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.05 – 2.70 (m, 2H), 2.16 – 1.86 (m, 5H), 1.75 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
239		1-(1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)-3-methylurea	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.40 – 2.10 (m, 4H), 1.88 – 1.31 (m, 13H), 1.14 (s, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
240		<i>N</i> -(1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)isobutyramide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.52 – 2.27 (m, 3H), 2.18 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.80 – 1.47 (m, 10H), 1.40 (m, 2H), 1.23 (m, 7H), 0.90 (d, 6H)
241		2-(1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetic acid	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.28 (br, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 3H), 6.93 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.10 – 2.75 (m, 7H), 2.05 – 1.40 (m, 11H), 1.22 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 6H)
242		methyl 2-(1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)ipip eridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetate	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.13 – 2.80 (m, 3H), 2.13 – 1.91 (m, 6H), 1.77 (m, 3H), 1.56 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)

[0343]

235. 2-((Z)-1-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)-4-옥소펜탄아미드

236. 2-((Z)-1-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세토니트릴

237. N-1-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도

238. 에틸 (1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)카르바메이트

239. 1-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-3-메틸우레아

240. N-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)이소부티르아미드

241. 2-(1-((1s,4s)-4-ο]소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트산

[0351]

242. 메틸 2-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 및 400 MHz)
243		ethyl 2-(1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylacetate	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.30 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.12 – 2.30 (m, 4H), 2.12 – 1.90 (m, 6H), 1.77 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.10 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
244		isopropyl 2-(1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylacetate	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.37 – 7.20 (m, 3H), 7.05 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.10 – 2.82 (m, 4H), 2.14 – 1.90 (m, 6H), 1.77 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.07 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 0.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
245		2-(1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylacetamido	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (br, 1H), 5.42 (br, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 2.19 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 8H), 1.52 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
246		3-(2-(1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)propanamide	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.39 – 3.20 (m, 3H), 2.96 – 2.72 (m, 5H), 2.31 (2H, t, <i>J</i> = 1.8 Hz), 2.13 – 1.88 (m, 6H), 1.76 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H)
247		2-(1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)pyridin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl-N-methoxyacetamide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.31 (1H, td, <i>J</i> = 8, 4 Hz), 7.10 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.02 (1H, t, <i>J</i> = 8 Hz), 6.83 (1H, s), 4.21 – 4.26 (1H, m), 3.13 (2H, d, <i>J</i> = 6 Hz), 2.99 – 2.45 (3H, m), 2.18 (2H, t, <i>J</i> = 12 Hz), 1.59 – 1.71 (7H, m), 1.56 (9H, s), 1.34 – 1.52 (4H, m), 1.13 (1H, s), 0.89 (6H, d, <i>J</i> = 8 Hz)
248		2-(5-fluoro-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl-N-methoxyacetamide	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 2.96 – 2.74 (m, 4H), 2.10 – 1.86 (m, 6H), 1.75 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
249		2-(1-(4,4-dimethylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl-N-methoxyacetamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.30 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.40 (br, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 5H), 1.68 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.23 (m, 2H), 0.90 (s, 6H)

[0352]

243. 에틸 2-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트

244. 이소프로필 2-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트

245. 2-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도

246. 3-(2-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도)프로판아미드

247. 2-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-메톡시아세트아미드

248. 2-(5-플루오로-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-메톡시아세트아미드

[0359]

249. 2-(1-(1-(4,4-디메틸사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-메톡시아세트아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
250		<i>N</i> -hydroxy-2-(1-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylacetamido	<sup>1</sup> H NMR ( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) δ 7.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.80 – 2.20 (m, 7H), 1.67 (m, 9H), 1.39 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, 6H)
251		2-(1-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl- <i>N</i> -methylacetohydrazide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) δ 7.92 (br, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.82 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.45 – 2.15 (m, 3H), 2.19 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 7H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, 6H)
252		<i>N</i> -acetyl-2-(1-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylacetohydrazide	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) δ 9.71 (br, 1H), 8.83 (br, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 2.17 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.77 – 1.46 (m, 9H), 1.38 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
253		<i>N</i> -(benzyloxy)-2-(1-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylacetamido	<sup>1</sup> H NMR ( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) δ 9.20 (br, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.28 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 4.94 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.78 – 2.45 (m, 4H), 2.33 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.84 – 1.48 (m, 9H), 1.36 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
254		3-(2-hydroxyethyl)-1-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (DSMO-de) δ 10.15 (br, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.60 – 3.12 (m, 8H), 2.82 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.58 (m, 8H), 1.48 – 1.14 (m, 5H), 0.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
255		<i>N</i> -(2-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)ethylacetamido	<sup>1</sup> H NMR (DSMO-de) δ 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.50 – 3.00 (m, 12H), 1.98 (m, 2H), 1.79 – 1.58 (m, 12H), 1.38 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
256		(2 <i>S</i> )-2-amino-5-guanidino- <i>N</i> -(2-(1-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)ethylpentanamide	<sup>1</sup> H NMR ( <i>CD<sub>3</sub>OD</i> ) δ 7.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.40 – 3.20 (m, 10H), 2.86 (m, 2H), 2.17 – 1.50 (m, 19H), 1.26 (m, 2H), 0.96 (d, 6H)

[0360]

- [0361] 250. *N*-하이드록시-2-(1-(1-((1*s*,4*s*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도
- [0362] 251. 2-(1-((1*s*,4*s*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-*N*'-메틸아세토하이드라지드
- [0363] 252. *N*'-아세틸-2-(1-(1-((1*s*,4*s*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세토하이드라지드
- [0364] 253. *N*-(벤질옥시)-2-(1-(1-((1*s*,4*s*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도
- [0365] 254. 3-(2-하이드록시에틸)-1-(1-((1*s*,4*s*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온
- [0366] 255. *N*-(2-(1-(1-((1*s*,4*s*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)아세트아미도
- [0367] 256. (2*S*)-2-아미노-5-구아니디노-*N*-(2-(1-(1-((1*s*,4*R*)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)펜탄아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
257		1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)indolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.36 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.50 ( <i>t</i> , <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.24 – 2.05 (m, 6H), 1.97 – 1.47 (m, 12H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
258		1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethyl)indolin-2-one	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.69 (br, 2H), 3.42 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.16 – 2.90 (m, 4H), 2.50 – 2.30 (m, 4H), 2.21 (J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.78 – 1.33 (m, 11H), 1.22 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
259		2-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylacetonitrile	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.50 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 3H), 2.20 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.78 – 1.50 (m, 13H), 1.39 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)
260		(Z)-5-fluoro-3-(hydroxymimo)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	
261		(Z)-3-(hydroxymimo)-1-(1-(4-(propen-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	
262		(Z)-5-fluoro-3-(hydroxymimo)-1-(1-(4-(propen-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	
263		(Z)-5-bromo-3-(hydroxymimo)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	
264		(Z)-5-chloro-3-(hydroxymimo)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	

[0368]

257. 1-(1-((1s,4s)-4-아소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)인돌린-2-온

258. 1-(1-((1s,4s)-4-아소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-3-일메틸)인돌린-2-온

259. 2-(1-(1-((1s,4s)-4-아소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세토니트릴

[0372]

260. (Z)-5-플루오로-3-(하이드록시이미노)-1-(1-((1s,4s)-4-아소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온

[0373]

261. (Z)-3-(하이드록시이미노)-1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온

[0374]

262. (Z)-5-플루오로-3-(하이드록시이미노)-1-(1-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온

[0375]

263. (Z)-5-브로모-3-(하이드록시이미노)-1-(1-((1s,4s)-4-아소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온

[0376]

264. (Z)-5-클로로-3-(하이드록시아미노)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
265		(Z)-3-(hydroxylimino)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-5-carbonitrile	
266		(Z)-3-(hydroxylimino)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-5-yl carbamate	
267		(Z)-1-(1-(1R,5S)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)piperidin-4-yl)-3-(hydroxylimino)indolin-2-one	
268		(Z)-1-(1-(1R,5S)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-3-(hydroxylimino)indolin-2-one	
269		2-((Z)-5-fluoro-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylidene)acetamide	
270		(Z)-2-(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-ylidene)acetamide	
271		(Z)-2-(5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-ylidene)acetamide	
272		(Z)-2-(1-(1-(bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylidene)acetamide	
273		(Z)-2-(1-(1-((6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylidene)acetamide	

[0377]

[0378]

265. (Z)-3-(하이드록시아미노)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-카르보니트릴

[0379]

266. (Z)-3-(하이드록시아미노)-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-5-일 카르바메이트

[0380]

267. (Z)-1-(1-((1R,5S)-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-3-(하이드록시아미노)인돌린-2-온

[0381]

268. (Z)-1-(1-((1R,5S)-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-5-플루오로-3-(하이드록시아미노)인돌린-2-온

[0382]

269. 2-((Z)-5-플루오로-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세트아미드

[0383]

270. (Z)-2-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일리텐)아세트아미드

[0384]

271. (Z)-2-(5-시아노-2-옥소-1-(1-(4-프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일리텐)아세트아미드

[0385]

272. (Z)-2-(1-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세트아미드

[0386]

273. (Z)-2-(1-((6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-일)메틸)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세트아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
274		2-(2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
275		2-(5-fluoro-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylacetamide	
276		2-(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
277		2-(5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
278		2-(5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
279		2-(1-(1-((2R)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-ylacetamide	
280		2-(1-(1-(bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)acetamide	
281		2-(1-(1-(bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-2-oxindolin-3-yl)acetamide	
282		N-(2-(5-fluoro-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)ethylacetamide	

[0387]

- [0388] 274. 2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드
- [0389] 275. 2-(5-플루오로-1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드
- [0390] 276. 2-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드
- [0391] 277. 2-(5-시아노-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드
- [0392] 278. 2-(5-시아노-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드
- [0393] 279. 2-(1-(1-((2R)-6,6-디메틸바이사이클로[3.3.1]헵탄-2-일)메틸)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드
- [0394] 280. 2-(1-(1-(바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드
- [0395] 281. 2-(1-(1-(바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-5-플루오로-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드
- [0396] 282. N-(2-(5-플루오로-1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)아세트아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
283		<i>N</i> -(2-(2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)ethyl)acetamide	
284		2-(2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetonitrile	
285		2-(5-fluoro-1-(1-((1s,4s)-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetonitrile	
286		2-(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetonitrile	
287		2-(1-(1-((1R,5S)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)ipiperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetonitrile	
288		2-(1-(1-((6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl)ipiperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetonitrile	
289		2-(1-(1-((1R,5S)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)ipiperidin-4-yl)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-yl)acetonitrile	
290		(2S)-2-amino-5-guanidino-N-(2-(2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)pentanamide	

[0397]

283. *N*-(2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)에틸)아세트아미드

[0399]

284. 2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세토니트릴

[0400]

285. 2-(5-플루오로-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)아세트아미드

[0401]

286. 2-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세토니트릴

[0402]

287. 2-(1-(1-((1R,5S)-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세토니트릴

[0403]

288. 2-(1-(1-((6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-일)메틸)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세토니트릴

[0404]

289. 2-(1-(1-((1R,5S)-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-5-플루오로-2-옥소인돌린-3-일)아세토니트릴

[0405]

290. (2S)-2-아미노-5-구아니디노-*N*-(2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)에틸)펜탄아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
291		(2S)-2-amino-N-(2-(5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)ethyl-5-guanidinopentanamide	
292		(2S)-2-amino-N-(2-(5-fluoro-1-((1s,4R)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)ethyl-5-guanidinopentanamide	
293		(2S)-2-amino-N-(2-(5-cyano-1-((1s,4R)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)ethyl-5-guanidinopentanamide	
294		<i>N</i> -(2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-ylacetamide	
295		<i>N</i> -(5-fluoro-1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylacetamide	
296		<i>N</i> -(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylacetamide	
297		<i>N</i> -(5-fluoro-1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-ylisobutyramide	
298		<i>N</i> -(2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-ylisobutyramide	

[0406]

- [0407] 291. (2S)-2-아미노-*N*-(2-(5-시아노-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)에틸)-5-구아니디노펜탄아미드
- [0408] 292. (2S)-2-아미노-*N*-(2-(5-플루오로-1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)-5-구아니디노펜탄아미드
- [0409] 293. (2S)-2-아미노-*N*-(2-(5-시아노-1-(1-((1s,4R)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)-5-구아니디노펜탄아미드
- [0410] 294. *N*-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드
- [0411] 295. *N*-(5-플루오로-1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드
- [0412] 296. *N*-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드
- [0413] 297. *N*-(5-플루오로-1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)이소부티르아미드

[0414]

298. *N*-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)이소부티르아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
299		<i>N</i> -(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)isobutyramide	
300		<i>N</i> -(5-cyano-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetamide	
301		<i>N</i> -(5-cyano-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)isobutyramide	
302		<i>N</i> -(5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
303		ethyl (2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)carbamate	
304		ethyl (5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate	
305		ethyl (5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate	
306		ethyl (5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate	
307		ethyl (5-cyano-2-oxo-1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)carbamate	

[0415]

299. *N*-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)이소부티르아미드300. *N*-(5-시아노-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트아미드301. *N*-(5-시아노-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)이소부티르아미드302. *N*-(5-시아노-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드

303. 에틸 (2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)카르바메이트

304. 에틸 (5-플루오로-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)카르바메이트

305. 에틸 (2-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)카르바메이트

306. 에틸 (5-시아노-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)카르바메이트

[0424]

307. 에틸 (5-시아노-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)카르바메이트

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
308		ethyl (1-((2R)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl)peridin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate	
309		ethyl (1-(bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)peridin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate	
310		ethyl (1-(bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)peridin-4-yl)-5-fluoro-2-oxindolin-3-yl)carbamate	
311		<i>N</i> -methoxy-2-(2-oxo-1-(1-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
312		2-(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)- <i>N</i> -methoxyacetamide	
313		<i>N</i> -hydroxy-2-(2-oxo-1-(1-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-3-yl)acetamide	
314		2-(5-cyano-1-(1-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)- <i>N</i> -methoxyacetamide	
315		2-(1-(1-(1R,5S)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)peridin-4-yl)-2-oxindolin-3-yl)- <i>N</i> -methoxyacetamide	

[0425]

[0426]

308. 에틸 (1-(1-(((2*R*)-6,6-디메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄-2-일)메틸)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)카르바메이트

[0427]

309. 에틸 (1-(1-(바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)카르바메이트

[0428]

310. 에틸 (1-(1-(바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-5-플루오로-2-옥소인돌린-3-일)카르바메이트

[0429]

311. *N*-메톡시-2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드

[0430]

312. 2-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)-*N*-메톡시아세트아미드

[0431]

313. *N*-하이드록시-2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세트아미드

[0432]

314. 2-(5-시아노-1-(1-((1s,4s)-4-օ)소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-*N*-메톡시아세트아미드

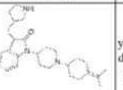
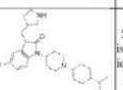
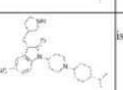
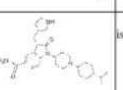
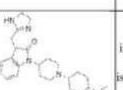
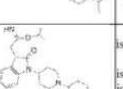
[0433]

315. 2-(1-(1-((1R,5S)-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-*N*-메톡시아세트아미드

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
316		2-(1-(1-(1R,5S)-bicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)-N-hydroxyacetamide	
317		2-(5-bromo-1-(1-(1s,4s)-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)-N-methoxyacetamide	
318		<i>N'</i> -methyl-2-(2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetohydrazide	
319		2-(5-fluoro-1-(1-(1s,4s)-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)-N-methylacetohydrazide	
320		2-(5-bromo-1-(1-(1s,4s)-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)-N-methylacetohydrazide	
321		<i>N'</i> -acetyl-2-(2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetohydrazide	
322		<i>N'</i> -acetyl-2-(5-fluoro-1-(1-(1s,4s)-isopropylcyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetohydrazide	
323		<i>N'</i> -acetyl-2-(5-fluoro-2-oxo-1-(1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)peridin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetohydrazide	

[0434]

- [0435] 316. 2-(1-(1-(1R,5S)-바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-하이드록시아세트아미드
- [0436] 317. 2-(5-브로모-1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-메톡시아세트아미드
- [0437] 318. *N'*-메틸-2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세토하이드라제
- [0438] 319. 2-(5-플루오로-1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-*N'*-메틸아세토하이드라제
- [0439] 320. 2-(5-브로모-1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-*N'*-메틸아세토하이드라제
- [0440] 321. *N'*-아세틸-2-(2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세토하이드라제
- [0441] 322. *N'*-아세틸-2-(5-플루오로-1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세토하이드라제
- [0442] 323. *N'*-아세틸-2-(5-플루오로-2-옥소-1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-3-일)아세토하이드라제

번호	구조식*	IUPAC 명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
324		1-(1-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethyl)indolin-2-one	
325		5-fluoro-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-3-(pyrrolidin-3-ylmethyl)indolin-2-one	
326		1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxo-3-(pyrrolidin-3-ylmethyl)indoline-5-carbonitrile	
327		1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxo-3-(pyrrolidin-3-ylmethyl)indoline-5-carboxamide	
328		3-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl)-1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)indolin-2-one	
329		isopropyl 2-(1-(1-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)piperidin-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)acetimidate	

[0443]

- [0444] 324. 1-(1-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-3-일메틸)인돌린-2-온
- [0445] 325. 5-플루오로-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-3-(페롤리딘-3-일메틸)인돌린-2-온
- [0446] 326. 1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소-3-(페롤리딘-3-일메틸)인돌린-5-카르보니트릴
- [0447] 327. 1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소-3-(페롤리딘-3-일메틸)인돌린-5-카르복스아미드
- [0448] 328. 3-((4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)메틸)-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온

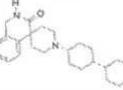
[0449] 329. 이소프로필 2-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트이미데이트

[0450]

표 3은 화학식(IV)의 화합물을 예시하고 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로헥실 고리 상의 1,4-치환체는 서로 시스이다.

[0451]

표 3:

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
330		1'-(cis-{1,1'-bi(cyclohexan)-4-yl})-1,2-dihydro-3H-spiro{isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.58 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=6 Hz), 7.25, t, J = 6 Hz, 7.15 (1H, d, 6 Hz), 4.51 (2H, s), 3.0 (4H, m), 2.19 (4H, d, J = 10 Hz), 1.71 (12H, m), 1.26 (8H, m), 0.82 (3H, m)

[0452]

[0453]

330. 1'-(시스-[1,1'-바이(사이클로헥산)]-4-일)-1,2-디하이드로-3H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

번호	구조식*	명칭	$^1\text{H}$ NMR (300 또는 400 MHz)
331		$1'-(\text{cis}-[\text{1},\text{1}'-\text{bi}(\text{cyclohexan})]-\text{4-yl})-\text{2-methyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one}$	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ , $J$ = 6 Hz, 7.40 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.25 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.15 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.56 (2H, s), 3.82 (2H, m), 3.36 (3H, m), 3.11 (3H, s), 3.03 (1H, m), 2.06 (4H, m), 1.73 (8H, m), 1.26 (8H, m), 0.82 (3H, m)
332		methyl 2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)acetate	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}$ , $\delta$ ) $\delta$ , $J$ = 6 Hz, 7.40 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.37 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.28 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.64 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.5 (4H, m), 3.2 (2H, m), 2.18 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.83 (4H, m), 1.69 (4H, m), 1.42 (2H, m), 1.15 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
333		isopropyl 2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)acetate	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}$ , $\delta$ ) $\delta$ , $J$ = 6 Hz, 7.39 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.33 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.29 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.63 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.5 (4H, m), 3.20 (1H, m), 2.17 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.82 (4H, m), 1.67 (4H, m), 1.39 (1H, s), 1.16 (1H, m), 0.87 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
334		2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)acetic acid	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}$ , $\delta$ ) $\delta$ , $J$ = 6 Hz, 7.38 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.31 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.28 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.62 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.1 (1H, m), 2.3 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.77 (4H, m), 1.67 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.13 (1H, m), 0.9 (6H, d)
335		2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)acetamide	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ , $J$ = 6 Hz, 7.34 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.25 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.18 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.15 (2H, s), 2.85 (4H, m), 2.30 (1H, m), 2.22 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 2.05 (2H, m), 1.6 (10H, m), 1.37 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
336		1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-2-(2-methoxyethyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}$ , $\delta$ ) $\delta$ , $J$ = 6 Hz, 7.38 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.32 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.29 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.65 (2H, s), 3.62 (2H, m), 3.48 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.2 (1H, m), 2.39 (3H, m), 2.13 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.83 (4H, m), 1.70 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.13 (1H, m), 0.9 (6H, d)

[0454]

[0455]

331. 1'-(시스-[1,1'-바이(사이클로헥산)]-4-일)-2-메틸-1,2-디하이드로-3H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0456]

332. 메틸 2-(1'-(시스-4-아세트아미드)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)아세트아미드

[0457]

333. 이소프로필 2-(1'-(시스-4-아세트아미드)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)아세테이트

[0458]

334. 2-(1'-(시스-4-아세트아미드)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)아세트산

[0459]

335. 2-(1'-(시스-4-아세트아미드)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)아세트아미드

[0460]

336. 1'-(시스-4-아세트아미드)-2-(2-메톡시에틸)-1,2-디하이드로-3H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
337		tert-butyl 3-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)propanoate	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, $\delta$ ) δ 5.1 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.28 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.61 (2H, s), 3.64 (2H, m), 3.47 (4H, m), 3.21 (1H, m), 2.4 (3H, m), 2.12 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.84 (4H, m), 1.69 (4H, m), 1.31 (1H, s), 1.57 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
338		2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl acetate	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, $\delta$ ) δ 10.0 (1H, m), 7.48 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.38 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.32 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.30 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.65 (2H, s), 4.20 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.47 (4H, m), 3.22 (1H, m), 2.15 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.99 (3H, s), 1.84 (4H, m), 1.68 (4H, m), 1.41 (2H, m), 1.15 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
339		2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)acetonitrile	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, $\delta$ ) δ 7.35 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.33 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.74 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.5 (4H, m), 3.22 (1H, m), 2.18 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.83 (4H, m), 1.69 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.17 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
340		2-(2-aminoethyl)-1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, $\delta$ ) δ 10.6 (1H, m), 8.06 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 7.38 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.32 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.26 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.68 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.47 (4H, m), 3.16 (2H, m), 3.03 (4H, m), 2.22 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.84 (4H, m), 1.68 (4H, m), 1.42 (2H, m), 1.14 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
341		1-(2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, $\delta$ ) δ 7.96 (1H, m), 7.32 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.28 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.68 (2H, s), 3.59 (2H, m), 3.46 (4H, m), 3.17 (1H, m), 2.20 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.83 (4H, m), 1.60 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.14 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)
342		(S)-2-amino-5-guanidino-N-(2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)pentanamide	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, $\delta$ ) δ 8.98 (1H, m), 8.29 (3H, m), 7.88 (1H, m), 7.32 (1H, t, $J$ = 6 Hz), 7.28 (1H, d, $J$ = 6 Hz), 4.69 (2H, s), 3.82 (1H, m), 3.15 (4H, m), 2.20 (2H, d, $J$ = 8 Hz), 1.86 (3H, m), 1.71 (4H, m), 1.51 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.13 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J$ = 5 Hz)

[0461]

- [0462] 337. 3차-부틸 3-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)프로파노에이트
- [0463] 338. 2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 아세테이트
- [0464] 339. 2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)아세토니트릴
- [0465] 340. 2-(2-아미노에틸)-1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온
- [0466] 341. 1-(2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌
- [0467] 342. (S)-2-아미노-5-구아니디노-(2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)펜탄아미드

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
343		<i>N</i> -(2-(1'-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1 <i>H</i> -spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3 <i>H</i> )-yl)ethyl)methanesulfonamide	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.33 (1H, t, J = 6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 6 Hz), 6.00 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.70 (2H, m), 3.38 (2H, m), 2.84 (6H, s), 2.30 (1H, m), 2.19 (2H, d, J = 8 Hz), 2.01 (2H, m), 1.65 (8H, m), 1.36 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.88 (6H, d, J = 5 Hz)
344		<i>N</i> -(2-(1'-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1 <i>H</i> -spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3 <i>H</i> )-yl)ethyl)amino)sulfonamide	<sup>1</sup> H NMR (DMSO, <i>d</i> ) δ, (2H, s), 3.5 (4H, = 4 Hz), 2.81 (3H, m), 2.33 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.59 (6H, m), 1.36 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.87 (6H, d)
345		2-(1'-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-7-phenyl-1 <i>H</i> -spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3 <i>H</i> )-yl)acetamide	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.1 ~ 7.8 (8H, m), 4.41 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.06 (2H, m), 3.02 (4H, m), 2.9 (4H, m), 2.1 (4H, m), 1.65 (8H, m), 1.36 (2H, m), 1.10 (1H, m), 0.86 (6H, d, J = 5 Hz)
346		2-(2-aminoethyl)-1'-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)-7-phenyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-3-one	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.85 (1H, d, J = 6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 6Hz), 7.45 (2H, t, J = 6Hz), 7.38 (1H, d, J = 6 Hz), 7.34 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 3.77 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.0 (5H, m), 1.8 (4H, m), 1.44 (2H, m), 1.26 (1H, m), 0.91 (6H, d)
347		2-(2-aminoethyl)-7-bromo-1'-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-3-one	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 6, 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.57 (2H, s), 3.74 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.98 (3H, m), 2.06 (4H, m), 1.71 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.24 (1H, m), 0.90 (6H, d)
348		7-bromo-1'-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-3-one	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.43 (1H, d, J = 6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 6 Hz), 7.31 (1H, br s), 6.04 (1H, m), 4.46 (2H, s), 2.83 (3H, m), 2.32 (1H, m), 2.19 (2H, d, J = 8 Hz), 1.98 (2H, m), 1.63 (8H, m), 1.36 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.88 (6H, d, J = 5 Hz)

[0468]

- [0469] 343. *N*-(2-(1'-(시스-4-아미노프로필사이클로헥실)-3-옥소-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3*H*-일)-에틸)메탄설폰아미드
- [0470] 344. *N*-(2-(1'-(시스-4-아미노프로필사이클로헥실)-3-옥소-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3*H*-일)-에틸)아미노설포나마이드
- [0471] 345. 2-(1'-(시스-4-아미노프로필사이클로헥실)-3-옥소-7-페닐-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3*H*-일)-아세트아미드
- [0472] 346. 2-(2-아미노에틸)-1'-(시스-4-아미노프로필사이클로헥실)-7-페닐-1,2-디하이드로-3*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온
- [0473] 347. 2-(2-아미노에틸)-7-브로모-1'-(시스-4-아미노프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0474]

348. 7-브로모-1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

번호	구조식*	명칭	$^1\text{H}$ NMR (300 또는 400 MHz)
349		1-(2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)urea	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ $J = 6$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 6$ Hz), 6.12 (1H, m), 5.0 (2H, m), 4.64 (2H, s), 3.64 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.27 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.32 (2H, d, $J = 8$ Hz), 1.91 (5H, m), 1.65 (4H, m), 1.36 (2H, m), 1.21 (1H, m), 0.89 (6H, d, $J = 5$ Hz)
350		1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-7-methyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	$^1\text{H}$ NMR ( $300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.39 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 6$ Hz), 6.97 (1H, br s), 6.0 (1H, m), 4.44 (2H, s), 3.83 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.19 (2H, d, $J = 8$ Hz), 2.00 (2H, m), 1.64 (8H, m), 1.36 (2H, m), 1.12 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J = 5$ Hz)
351		2-(2-hydroxyethyl)-1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ $J = 6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 6$ Hz), 4.62 (2H, s), 3.86 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.17 (2H, d, $J = 8$ Hz), 1.84 (4H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (2H, m), 1.18 (1H, m), 0.89 (6H, d, $J = 5$ Hz)
352		1-(2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)thiourea	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ $J = 6$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 6$ Hz), 5.85 (1H, m), 4.62 (2H, s), 3.75 (2H, m), 2.83 (3H, br s), 2.33 (1H, m), 2.18 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.65 (8H, m), 1.37 (2H, m), 1.23 (1H, m), 0.87 (6H, d, $J = 5$ Hz)
353		N-(2-(1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)formamide	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ , $d, J = 8$ Hz), 1.61 (1H, m), 1.40 (2H, m), 1.67 (1H, m), 0.88 (6H, d)
354		2-(2-(benzyloxy)ethyl)-1'-(cis-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}, \delta_0$ ) $\delta$ 10.3 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.29 (7H, m), 4.67 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.66 (4H, d, $J = 17$ Hz), 3.05 (1H, m), 2.39 (2H, m), 2.08 (2H, d, $J = 8$ Hz), 1.83 (2H, m), 1.72 (4H, m), 1.56 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.14 (1H, m), 0.88 (6H, d)

[0475]

349. 1-(2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)우레아

[0477]

350. 1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-7-메틸-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0478]

351. 2-(2-하이드록시에틸)-1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0479]

352. 1-(2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)티오우레아

[0480]

353. N-(2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)포름아미드

[0481]

354. 2-(2-벤질옥시)에틸)-1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
355		<i>N</i> -(2-(1'-(4,4-dimethylcyclohexyl)-3-oxo-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3 <i>H</i> )-yl)ethyl)aminosulfonamide	<sup>1</sup> H NMR ( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) δ, 4.56 (2 <i>H</i> , s), 3.73 (2 <i>H</i> , m), 3.37 (2 <i>H</i> , m), 2.90 (3 <i>H</i> , m), 2.24 (2 <i>H</i> , <i>J</i> = 8 Hz), 2.18 (2 <i>H</i> , m), 1.72 (2 <i>H</i> , m), 1.48 (4 <i>H</i> , m), 1.20 (2 <i>H</i> , m), 0.89 (6 <i>H</i> , s)
356		2-(2-aminoethyl)-1'-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
357		2-(2-aminoethyl)-7-fluoro-1'-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
358		<i>N</i> -(2-(2-aminoethyl)-1'-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl)acetamide	
359		2-(2-aminoethyl)-1'-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-carbonitrile	
360		2-(2-aminoethyl)-7-isopropoxy-1'-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
361		2-(2-aminoethyl)-1'-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfonate	
362		2-(2-aminoethyl)-1'-(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl carbamate	

[0482]

355. *N*-(2-(1'-(4,4-디메틸사이클로헥실)-3-옥소-1*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3*H*)-일)에틸)아미노설폰아미드356. 2-(2-아미노에틸)-1'-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온357. 2-(2-아미노에틸)-7-플루오로-1'-(1*s*,4*s*)-4-օ]소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온358. *N*-2-(2-아미노에틸)-1'-(1*s*,4*s*)-4-օ]소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일)아세트아미드359. 2-(2-아미노에틸)-1'-(1*s*,4*s*)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-카르보니트릴360. 2-(2-아미노에틸)-7-օ]소프로포시-1'-(1*s*,4*s*)-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온361. 2-(2-아미노에틸)-1'-(1*s*,4*s*)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트362. 2-(2-아미노에틸)-1'-(1*s*,4*s*)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 카르바메이트

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
363		1-(2-(3-oxo-1'-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	
364		1-(2-(7-fluoro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	
365		1-(2-(7-chloro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	
366		1-(2-(7-hydroxy-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	
367		<i>N</i> -(2-(2-guanidinoethyl)-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-7-yl)acetamide	
368		1-(2-(7-cyano-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	
369		1-(2-(7-isopropoxy-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro(isoquinoline-4,4'-piperidin)-2(3H)-yl)ethyl)guanidine	

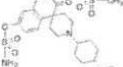
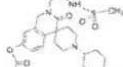
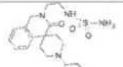
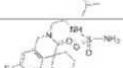
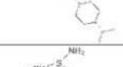
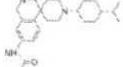
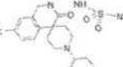
[0491]

- [0492] 363. 1-(2-(3-옥소-1'-(4-(프로판-2-일리덴)사이클로헥실)-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌
- [0493] 364. 1-(2-(7-플루오로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌
- [0494] 365. 1-(2-(7-클로로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌
- [0495] 366. 1-(2-(7-하이드록시)-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌
- [0496] 367. *N*-(2-(2-구아니디노에틸)-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일)아세트아미드
- [0497] 368. 1-(2-(7-시아노-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌
- [0498] 369. 1-(2-(7-이소프로포록시)-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)구아닌

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
370		2-(2-guanidinoethyl)-1'-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfamate	
371		2-(2-guanidinoethyl)-1'-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl carbamate	
372		N-(2-(3-oxo-1'-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)methanesulfonamide	
373		N-(2-(7-fluoro-1'-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)methanesulfonamide	
374		N-(2-(7-chloro-1'-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)methanesulfonamide	
375		N-(1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-2-(2-(methylsulfonamido)ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-ylacetamide	
376		N-(2-(7-cyano-1'-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)methanesulfonamide	
377		N-(2-(7-isopropoxy-1'-((1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl)methanesulfonamide	

[0499]

- [0500] 370. 2-(2-구아니디노에틸-1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트
- [0501] 371. 2-(2-구아니디노에틸-1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 카르바메이트
- [0502] 372.  
N-(2-(3-옥소-1'-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)메탄설폰아미드
- [0503] 373. N-(2-(7-플루오로-1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)메탄설폰아미드
- [0504] 374. N-(2-(7-클로로-1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)메탄설폰아미드
- [0505] 375. N-(1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일)아세트아미드
- [0506] 376. N-(2-(7-시아노-1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)메탄설폰아미드
- [0507] 377. N-(2-(7-이소프로포시-1'-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)메탄설폰아미드

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
378		$\text{I}'-(\text{1s},\text{4s})\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-2-(2-(methylsulfonamido)ethyl)\text{-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfonate}$	
379		$\text{I}'-(\text{1s},\text{4s})\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-2-(2-(methylsulfonamido)ethyl)\text{-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl carbamate}$	
380		$\text{N}(\text{2-(3-oxo-1'-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl)-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl})\text{ethyl)aminosulfamide}$	
381		$\text{N}(\text{2-(7-fluoro-1'-(1s},\text{4s)\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-3-oxo-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl})\text{ethyl)aminosulfamide}$	
382		$\text{N}(\text{2-(7-chloro-1'-(1s},\text{4s)\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-3-oxo-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl})\text{ethyl)aminosulfamide}$	
383		$\text{N-(1'-(1s},\text{4s)\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-3-oxo-2-(sulfamoylaminoethyl)\text{-2,3-dihydro-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl)acetamide}$	
384		$\text{N}(\text{2-(7-cyano-1'-(1s},\text{4s)\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-3-oxo-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl})\text{ethyl)aminosulfamide}$	
385		$\text{N}(\text{2-(7-isopropoxy-1'-(1s},\text{4s)\text{-4-isopropylcyclohexyl}\text{-3-oxo-1H-spiro[isouquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl})\text{ethyl)aminosulfamide}$	

[0508]

378. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트

[0510]

379. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-(메틸설폰아미도)에틸)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 카르바메이트

[0511]

380.

$\text{N}(\text{2-(3-옥소-1'-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일})\text{에틸}(\text{아미노설플파미드}$

[0512]

381.  $\text{N}(\text{2-(7-플루오로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일})\text{에틸}(\text{아미노설플파미드}$

[0513]

382.  $\text{N}(\text{2-(7-클로로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일})\text{에틸}(\text{아미노설플파미드}$

[0514]

383.  $\text{N}'-(\text{1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일})\text{에틸}(\text{아세트아미드}$

[0515]

384.  $\text{N}(\text{2-(7-시아노-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일})\text{에틸}(\text{아미노설플파미드}$

[0516]

385.  $\text{N}(\text{2-(7-이소프로포시-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일})\text{에틸}(\text{아미노설플파미드}$

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
386		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-3-oxo-2-(2-sulfamoylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfamate	
387		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-3-oxo-2-(2-sulfamoylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl carbamate	
388		2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-1-(4-propan-2-ylidene)cyclohexyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
389		7-fluoro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
390		7-chloro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
391		N-(1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl acetamide	
392		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-3-oxo-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-carbonitrile	

[0517]

[0518] 386. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2-(2-(설파모일아미도)에틸)-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트

[0519] 387. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2-(2-(설파모일아미도)에틸)-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 카르바메이트

[0520] 388. 2-(2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-1'-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0521] 389. 7-플루오로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-3H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0522] 390. 7-클로로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-3H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0523] 391. N-(1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2-(2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일)아세트아미드

[0524] 392. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2-(2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-카르보니트릴

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
393		7-isopropoxy-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-2-(2-oxo-2-oxopiperidin-1-yl)ethyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
394		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-3-oxo-2-(2-oxo-2-oxopiperidin-1-yl)ethyl-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfonate	
395		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-3-oxo-2-(2-oxo-2-oxopiperidin-1-yl)ethyl-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl carbamate	
396		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-2-(2-oxo-2-oxopiperidin-1-yl)ethyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
397		2-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl)-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
398		2-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl)-1'-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
399		2-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl)-7-fluoro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl-1,2-dihydro-3H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	

[0525]

- [0526] 393. 7-이소프로록시-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온
- [0527] 394. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-2,3-디하이드로-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트
- [0528] 395. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-2,3-디하이드로-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 카르바메이트
- [0529] 396. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-옥소페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온
- [0530] 397. 2-((4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)메틸)-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온
- [0531] 398. 2-((4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)메틸)-1'-(4-(프로판-2-일리텐)사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온
- [0532] 399. 2-((4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)메틸)-7-플루오로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
400		7-chloro-2-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
401		<i>N</i> -(2-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl)acetamide	
402		2-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-carbonitrile	
403		2-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-7-isopropoxy-1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-3-one	
404		2-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfonate	
405		2-((4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)methyl)-1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl carbamate	
406		2-(1'-(1,4 <i>s</i> )-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1 <i>H</i> -spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3 <i>H</i> )-yl)ethyl methylcarbamate	

[0533]

[0534] 400. 7-클로로-2-((4,5-디하이드로-1*H*-օ)미다졸-2-일)메틸)-1'-(*(1s,4s)-4-이*소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0535] 401. *N*-(2-((4,5-디하이드로-1*H*-օ)미다졸-2-일)메틸)-1'-(*(1s,4s)-4-이*소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일)아세트아미드

[0536] 402. 2-((4,5-디하이드로-1*H*-օ)미다졸-2-일)메틸)-1'-(*(1s,4s)-4-օ*소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-카르보니트릴

[0537] 403. 2-((4,5-디하이드로-1*H*-օ)미다졸-2-일)메틸)-7-օ]소프로포시-1'-(*(1s,4s)-4-օ*소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-3-온

[0538] 404. 2-((4,5-디하이드로-1*H*-օ)미다졸-2-일)메틸)-1'-(*(1s,4s)-4-օ*소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트

[0539] 405. 2-((4,5-디하이드로-1*H*-օ)미다졸-2-일)메틸)-1'-(*(1s,4s)-4-օ*소프로필사이클로헥실)-3-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 카르바메이트

[0540] 406. 2-(1'-(*(1s,4s)-4-օ*소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1*H*-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3*H*)-일)에틸메틸카르바메이트

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
407		2-(3-oxo-1'-(4-(propan-2-ylidene)cyclohexyl)-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	
408		2-(7-fluoro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	
409		2-(7-chloro-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	
410		2-(7-acetamido-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	
411		2-(7-cyano-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	
412		2-(7-isopropoxy-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	
413		1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-2-(2-(methylcarbamoyloxy)ethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-7-yl sulfamate	

[0541]

407. 2-(3-옥소-1'-(4-프로판-2-일리덴)사이클로헥실)-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

408. 2-(7-플루오로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

409. 2-(7-클로로-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

410. 2-(7-아세트아미도-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

411. 2-(7-시아노-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

412. 2-(7-아소프로록시-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

413. 1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-2-(2-(메틸카르바모일)옥시)에틸)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-7-일 설파메이트

번호	구조식*	명칭	NMR (300 또는 400 MHz)
414		2-(7-(carbamoyloxy)-1'-(1s,4s)-4-isopropylcyclohexyl)-3-oxo-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidin]-2(3H)-yl)ethyl methylcarbamate	

[0549]

414. 2-(7-(카르바모일옥시)-1'-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸 메틸카르바메이트

### 화합물의 제조

화학식(I)의 페페리디닐-함유 노시셉틴 수용체 화합물, 및 화학식(II), 화학식(III), 및 화학식(IV)의 구체예는 당업자에게는 인식될 수 있는 바와 같은 다양한 합성 경로를 통해서 합성될 수 있다. 화학식(II)의 화합물에 대한 예시적인 합성 방법은 도 1 내지 6 및 10에 도시되어 있고, 이하 실시예 1 내지 6 및 10에 기재되어 있다.

표 1은 또한 화학식(II)의 화합물에 대한  $^1\text{H}$  NMR 또는 TLC 데이터를 제공한다.

[0553] 화학식(III)의 화합물에 대한 예시적인 합성 방법은 도 7 및 8에 도시되어 있고, 이하 실시예 7 및 8에서 기재되어 있다. 화학식(III)의 화합물의 경우에, 표 2가 그러한 화합물에 대한  $^1\text{H}$  NMR 또는 TLC 데이터를 제공한다.

[0554] 화학식(IV)의 화합물에 대한 예시적인 경로가 도 9에 도시되어 있으며, 이하 실시예 9에 기재되어 있다. 화학식(IV)의 화합물의 경우에, 표 3이  $^1\text{H}$  NMR를 제공한다.

#### 조성물 및 투여 방법

[0555] 본 발명에서 제공되는 조성물은 본원에서 기재된 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상의 방지, 치료 또는 완화에서 유용한 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 중 하나 이상 및 비히클을 함유한다. 본원에서 제공된 화합물의 투여에 적합한 비히클은 특정의 투여 방식에 적합한 것으로 본 기술분야의 전문가에게는 공지된 어떠한 담체를 포함한다. 또한, 화합물은 조성물 중에 단독 활성 성분으로서 제형화될 수 있거나, 다른 활성 성분과 함께 조합될 수 있다.

[0556] 조성물은 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 함유한다. 화합물은, 일부 구체예에서, 경구 투여의 경우에, 적합한 제제, 예컨대, 용액, 혼탁액, 정제, 분산 가능한 정제, 환제, 캡슐, 분제, 서방형 제형 또는 엘리시르로 제형화되거나, 비경구 투여뿐만 아니라, 국소 투여, 경피 투여 및 분무기, 압축된 계량 투여량 흡입기 및 건조 분말 흡입기를 통한 경구 흡입의 경우에, 무균 용액 또는 혼탁액으로 제형화된다. 일부 구체예에서, 상기 기재된 화합물은 본 기술분야에서 공지된 기술 및 절차를 이용하여 조성물로 제형화된다(참조예, Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition(1999)).

[0557] 조성물에서, 하나 이상의 화합물 또는 이의 유도체의 효과적인 농도는 적합한 비히클과 혼합된다. 화합물은, 상기 기재된 바와 같이, 제형화 전에, 상응하는 염, 에스테르, 에놀 에테르 또는 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르토 에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물, 이온-쌍(ion-pair), 수화물 또는 프로드러그(prodrug)로서 유도체화될 수 있다. 조성물 중의 화합물의 농도는, 본원에 기재된 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 치료하거나, 방지 또는 완화를 유도하는 투여시에, 일정한 양의 전달에 효과적인 농도이다. 일부 구체예에서, 조성물은 단일 용량형 투여를 위해서 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해서, 화합물의 중량 분율이 효과적인 농도로 선택된 비히클에 용해되거나, 혼탁되거나, 분산되거나, 달리 혼합되어 치료하고자 하는 병태가 완화되거나 방지되거나, 하나 이상의 증상이 완화되게 한다.

[0558] 활성 화합물은 치료되는 환자에 바람직하지 않은 부작용 없이 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 비히클에 포함된다. 치료적으로 효과적인 농도는 당업자에게는 공지된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험함으로써 실험적으로 예측될 수 있고, 이어서, 인간을 위한 용량을 위해서 그로부터 추정될 수 있다. 이어서, 인간 투여량은 전형적으로는 임상 시험에서 미세-조정되고 반응에 대해서 적정된다.

[0559] 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수율, 불활성화율 및 배설율, 화합물의 생리화학적 특성, 투여량 스케줄, 및 투여되는 양뿐만 아니라 당업자에게는 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 완화시키기에 충분하다.

[0560] 화합물이 분충분한 용해도를 나타내는 경우에, 화합물을 가용화시키는 방법, 예컨대, 리포좀, 프로드러그, 복합화/킬레이트화, 나노입자, 또는 에멀젼(emulsion) 또는 터셔리 템플레이팅(tertiary templating)의 사용이 이용될 수 있다. 그러한 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 이로 한정되는 것은 아니지만, 공-용매, 예컨대, 디메틸 셀록사이드(DMSO)의 사용, 계면활성제 또는 표면 개질제, 예컨대, TWEEN<sup>®</sup>, 복합화제(complexing agent), 예컨대, 사이클로덱스트린의 사용, 또는 향상된 이온화에 의한 용해(즉, 중탄산나트륨 수용액에의 용해)를 포함한다. 화합물의 유도체, 예컨대, 화합물의 프로드러그가 또한 효과적인 조성물을 제형화시키는데 사용될 수 있다.

[0561] 화합물(들)의 혼합 또는 첨가시에, 생성되는 혼합물은 용액, 혼탁액, 또는 에말젼 등일 수 있다. 생성되는 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 비히클 중의 화합물의 용해도를 포함하는 다양한 인자에 좌우된다. 효과적인 농도는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 증상을 완화시키기에 충분하고, 실험적으로 측정될 수 있다.

[0562] 조성물은, 인간 및 동물에의 투여를 위해서, 적합한 양의 화합물 또는 이의 유도체를 함유하는 적절한 용량형, 예컨대, 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler: DPI), 정량식 분무 흡입기(pressurized metered dose inhaler: pMDI), 분무기, 정제, 캡슐, 환제, 설하 테이프/생체침식가능한 스트립(bioerodible strip), 정제 또는 캡슐,

분제, 과립, 로젠지(lozenge), 로션, 연고(salve), 좌제, 패스트 멜트(fast melt), 경피 패치 또는 다른 경피 적용 장치/제제, 무균 비경구 용액 또는 혼탁액, 및 경구 용액 또는 혼탁액, 및 오일-물 에멀젼으로 제공된다. 치료학적 활성 화합물 및 이의 유도체는, 일부 구체예에서, 단일-용량형 또는 복수-용량형으로 제형화되고 투여된다. 본 발명에서 사용된 단위-투여형은, 본 기술분에서 공지된 바와 같이, 인간 및 동물 대상에 적합한 물리적으로 분리되고 개별적으로 포장된 단위를 나타낸다. 각각의 단위-투여형은, 요망되는 비히클과 함께, 요망되는 치료 효과를 생성시키기에 충분한 소정량의 치료 활성 화합물을 함유한다. 단위-투여형의 예는 앰플 및 주사기 및 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위-투여형은 분획들로 또는 이들의 복수로 투여될 수 있다. 복수-용량형은 분리된 단위-투여형으로 투여되도록 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위-투여형이다. 복수-투여형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병(bottle) 또는 파인트(pint) 또는 갤런(gallon)의 병을 포함한다. 따라서, 복수의 투여형은 포장으로 구별되지 않은 복수의 단위-투여형이다.

[0564] 액체 조성물은, 예를 들어, 비히클, 예컨대, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 및 에탄올 등 중에 상기 정의된 활성 화합물 및 임의의 애주번트를 용해시키거나, 분산시키거나, 달리 혼합시켜, 용액 또는 혼탁액, 콜로이드성 분산액, 에먼전 또는 리포좀 제형을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 요구되는 경우에, 투여되는 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대, 습윤화제, 유허제, 가용화제, 및 pH 완충제 등, 예를 들어, 아세테이트, 소듐 시트레이트, 사이클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 소듐 아세테이트, 트리에탄올아민 올리에이트, 및 다른 그러한 작용제를 함유할 수 있다.

[0565] 그러한 투여형을 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나 당업자에게는 공지되어 있다: 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975] 또는 이의 후속판을 참조할 수 있다.

[0566] 비히클 또는 담체로부터 제조된 나머지와 함께 0.005% 내지 100%의 범위의 활성 성분을 함유하는 투여형 또는 조성물이 제조될 수 있다. 이를 조성물의 제조를 위한 방법은 당업자에게는 공지되어 있다. 고려되는 조성물은 0.001%-100%, 한 가지 구체예로 0.1-95%, 또 다른 구체예로 0.4-10%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0567] 특정의 구체예로, 조성물은 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[U.S. Pharmacopeia(USP) 25-NF20(2002)]에 열거되어 있는 부형제를 함유하는 무-락토오스 조성물이다. 일반적으로, 무-락토오스 조성물은 활성 성분, 바인더/충전제, 및 윤활제를 상용 가능한 양으로 함유한다. 특정의 무-락토오스 투여형은 활성 성분, 미세결정상 셀룰로오스, 호화 전분(pre-gelatinized starch), 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0568] 활성 성분을 포함하는 무수 조성물 및 투여형이 추가로 제공되는데, 그 이유는 물이 일부 화합물의 분해를 촉진 할 수 있기 때문일 수 있다. 예를 들어, 시간이 지남에 따라서 제형의 저장수명 또는 안정화와 같은 특성을 측정하기 위해서, 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 물(예, 5%)의 첨가가 광범위하게 받아들여지고 있다 (참조예, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp.379-80). 사실상, 물 및 가열은 일부 화합물의 분해를 가속시킨다. 따라서, 제형에 대한 물의 효과는 크게 유의할 수 있는데, 그 이유는 일반적으로 제조, 취급, 포장, 저장, 선적, 및 제형의 사용 동안에 수분 및/ 또는 습기에 직면하기 때문이다.

[0569] 본원에서 제공되는 무수 조성물 및 투여형은 무수 또는 낮은 수분 함량 구성성분 및 낮은 수준 또는 낮은 습기 조건을 이용하여 제조될 수 있다.

[0570] 무수 조성물은 이의 무수 본질이 유지되도록 제조되고 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 일반적으로는 물에 대한 노출을 방지하기 위해서 공지된 재료를 사용하여 포장되어 이들이 적합한 처방 키트에 포함될 수 있다. 적합한 포장의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 수분 밀봉 호일, 플라스틱, 단위 투여량 용기(예, 바이알), 블리스터 팩(blister pack), 및 스트립 팩(strip pack)을 포함한다.

[0571] 경구 투여형은 고체, 젤, 또는 액체일 수 있다. 고체 투여형은 정제, 캡슐, 과립 및 혼합 산제(bulk powder)이다. 경구 정제의 유형은 장용피-코팅되거나, 당-코팅되거나, 필름-코팅될 수 있는 타정된 씹을 수 있는 로젠지 및 정제를 포함한다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있으며, 과립 및 분제가 본 기술분야에는 공지된 다른 구성성분과 함께 비-발포성 또는 발포성 형태로 제공될 수 있다.

[0572] 특정의 구체예에서, 제형은 고체 투여형, 예컨대, 캡슐 또는 정제이다. 정제, 환제, 캡슐, 및 트로키(troche) 등은 하기 구성성분 또는 유사한 본질의 화합물 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 결합제; 윤활제; 회석제; 활택제; 봉해제; 쥙색제; 감미제; 향미제; 습윤화제; 장용피(enteric coating); 필름 코팅제; 및 방출 조절제. 결합제의 예는 미세결정상 셀룰로오스, 메틸 파라벤, 폴리알킬렌옥사이드, 트라가칸드 검(gum tragacanth), 글루코

オス 용액, 아카시아 고무장(acacia mucilage), 젤라틴 용액, 당밀(molasses), 폴리비닐피롤리딘, 포비돈, 크로스포비돈, 수크로오스 및 전분 및 전분 유도체를 포함한다. 유후제는 탈크, 전분, 마그네슘/칼슘 스테아레이트, 라이코포듐(lycopodium) 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는, 예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 트레할로스, 라이신, 류신, 레시틴, 전분, 카올린, 염, 만니톨 및 인산이칼슘을 포함한다. 활택제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 붕해제는 크로스카멜로스 소듐(crosscarmellose sodium), 소듐 전분 글리콜레이트, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트(bentonite), 메틸셀룰로오스, 한천 및 카르복시메틸셀룰로오스를 포함한다. 착색제는, 예를 들어, 승인되고 증명된 수용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물; 및 알루미늄 하이드레이트 상에 혼탁된 수불용성 FD 및 C 염료 및 당업자에게는 공지된 고급 착색제 또는 위조 방지 컬러/유백색 첨가제 중 어떠한 것을 포함한다. 감미제는 수크로오스, 락토오스, 만니톨 및 인공 감미제, 예컨대, 사카린 및 어떠한 수의 스프레이 건조된 향미제를 포함한다. 향미제는 식물, 예컨대, 과일로부터 추출된 천연 향미제, 및 이로 한정되는 것은 아니지만, 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 유쾌한 느낌을 생성시키거나 불쾌한 맛을 차단하는 합성 화합물들의 배합물을 포함한다. 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 장용피는 지방산, 지방, 왁스, 셀락(shellac), 암모니아화 셀락 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅은 하이드록시에틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 방출 조절제는 폴리머, 예컨대, Eudragit<sup>®</sup> 계열 및 셀룰로오스 에스테르를 포함한다.

- [0573] 화합물, 또는 이의 유도체는 조성물을 위의 산성 환경으로부터 보호하는 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 위에서 이의 완전성을 유지시키며 활성화합물을 장에서 방출시키는 장용피에 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 제산제 또는 다른 그러한 성분과 함께 제형화될 수 있다.
- [0574] 단위 투여형이 캡슐인 경우에, 그것은, 상기 유형의 물질에 추가로, 액체 담체, 예컨대, 지방 오일을 함유할 수 있다. 또한, 단위 투여형은 투여 단위의 물리적인 형태를 조절하는 다양한 다른 재료, 당 및 다른 장용제의 코팅을 함유할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭시르, 혼탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer), 스프링클(sprinkle), 또는 츄잉껌 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물에 추가로, 감미제로서의 수크로오스, 및 특정의 보존제, 염료 및 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0575] 활성 재료는 또한 요망되는 작용을 손상시키기 않는 다른 활성 재료, 또는 요망되는 작용을 보조하는 재료, 예컨대, 제산제, H<sub>2</sub> 차단제, 및 이뇨제와 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 유도체이다. 더 높은 농도, 최대 98 중량%의 활성 성분이 포함될 수 있다.
- [0576] 모든 구체예에서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 조절하거나 지속시키기 위해서 당업제에 의해서 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 이들은 통상의 장에서 소화 가능한 코팅, 예컨대, 폐닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트로 코팅될 수 있다.
- [0577] 액체 경구 투여형은 수용액, 에멀젼, 혼탁액, 비-발포 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 혼탁액 및 발포 과립으로부터 재구성된 발포 제제를 포함한다. 수용액은, 예를 들어, 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 에멀젼은 수중유 또는 유중수이다.
- [0578] 엘릭시르는 투명하고 감미된 하이드로알코올 제제이다. 엘릭시르에 사용되는 비히클은 용매를 포함한다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로오스의 진한 수용액이고, 보존제를 함유할 수 있다. 에멀젼은 한 가지 액체가 또 다른 액체 전체에 걸쳐서 작은 구상체의 형태로 분산되어 있는 2-상 시스템이다. 에멀젼에 사용되는 담체는 비수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 혼탁액은 혼탁제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 투여형 내로 재구성되는 비-발포 성 과립에 사용되는 허용 가능한 물질은 희석제, 감미제 및 습윤화제를 포함한다. 액체 경구 투여형으로 재구성되는 발포성 과립에 사용되는 허용 가능한 물질은 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함한다. 착색제 및 향미제는 상기 투여형의 모두에 사용된다.
- [0579] 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 보존제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 소듐 벤조에이트 및 알코올을 포함한다. 에멀젼에 사용되는 비수성 액체의 예는 무기 오일 및 면실유를 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트를 포함한다. 혼탁제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 펙틴, 트라가칸트, 비검(Veegum) 및 아카시아를 포함한다. 감미제는 수크로오스, 시럽, 글리세린 및 인공 감미제, 예컨대, 사카린을 포함한다. 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및

폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다. 착색제는 승인되고 증명된 수용성 FD 및 C 염료, 및 이들의 혼합물 중 어떠한 것을 포함한다. 향미제는 식물, 예컨대, 과일로부터 추출한 천연 향미제, 및 유쾌한 미각을 생성시키는 화합물들의 합성 배합물을 포함한다.

[0580] 고체 투여형의 경우에, 예를 들어, 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세라이드 중의 용액 또는 혼탁액은, 일부 구체예에서, 젤라틴 캡슐에 캡슐화된다. 그러한 용액 및 이의 제조 및 캡슐화는 미국특허 제4,328,245호; 제4,409,239호; 및 제4,410,545호에 개시되어 있다. 액체 투여형의 경우에, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여에 용이하게 측정되는 충분한 양의 액체 비히클, 예를 들어, 물로 희석될 수 있다.

[0581] 대안적으로, 액체 또는 반-고체 경구 제형은 식물성 오일, 글리콜, 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르(예, 프로필렌 카르보네이트) 및 다른 그러한 담체 내에 활성 화합물 또는 염을 용해 또는 분산시키고, 이들 용액 또는 혼탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 쉘에 캡슐화시킴으로써 제조될 수 있다. 다른 유용한 제형은 미국특허 제RE28,819호 및 제4,358,603호에 기재된 것들을 포함한다. 요약하면, 그러한 제형은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 본원에서 제공된 화합물, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르(여기에서, 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 나타낸다)를 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 디알킬화된 모노- 또는 폴리알킬렌 글리콜, 및 하나 이상의 항산화제, 예컨대, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린(cephalin), 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카르바메이트를 함유하는 것들을 포함한다.

[0582] 다른 제형은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아세탈을 포함하는 수성 알코올계 용액을 포함한다. 이들 제형에 사용되는 알코올은, 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌, 하나 이상의 하이드록실 기를 갖는 어떠한 물-혼화성 용매이다. 아세탈은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 저급 알킬 알데하이드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예컨대, 아세트알데하이드 디에틸 아세탈을 포함한다.

[0583] 피하, 근육내 또는 정맥내 주사가 특징인 비경구 투여가, 일부 구체예에서, 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 통상의 형태로, 즉, 액체 용액 또는 혼탁액, 주사 전에 액체 중의 용액 또는 혼탁액에 적합한 고체 형태로서, 또는 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 주사제, 용액, 및 에멀젼은 또한 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 필요한 경우, 투여되는 조성물은 또한 소량의 비-독성 보조 물질, 예컨대, 습윤화 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 향상제, 및 다른 그러한 작용제, 예컨대, 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올리에이트 및 사이클로텍스트린을 함유할 수 있다.

[0584] 일정한 수준의 투여량이 유지되도록 서방형 또는 지속방출형 시스템을 이식하는 것(참조예, 미국특허 제3,710,795호)가 또한 본원에서 고려된다. 요약하면, 본원에서 제공되는 화합물은 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 코폴리머, 친수성 폴리머, 예컨대, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 외부 폴리머 막, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌에 의해서 둘러싸인 가교되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 코폴리머, 에틸렌/비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드; 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌에 의한 비닐클로라이드 코폴리머; 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 코폴리머, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 체액에 불용성인 에틸렌/비닐옥시에탄올 코폴리머에 분산된다. 화합물은 방출 속도 조절 단계에서 외부 폴리머 막을 통해서 확산된다. 그러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 이의 특징적 본질뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상자의 필요에 고도로 좌우된다.

[0585] 조성물의 비경구 투여는 정맥내. 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 제제는 주사 준비된 무균 용액, 무균의 건조한 가용성 제품, 예컨대, 주사정(hypodermic tablet), 주사 준비된 무균의 혼탁액, 사용 직전에 비히클과 조합되도록 준비된 무균의 건조한 불용성 제품, 및 무균의 에멀젼을 포함한, 사용 직전에 용매와 조합되도록 준비된 동결건조된 분체를 포함한다. 에멀젼은 수성 또는 비수성일 수 있다.

- [0586] 정맥내로 투여되는 경우에, 적합한 담체는 생리식염수 또는 포스페이트 완충된 염수(PBD), 및 증량제 및 가용화제, 예컨대, 글루코오스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 포함하는 용액을 포함한다.
- [0587] 비경구 제제에 사용되는 비히클은 수성 비히클, 비수성 비히클, 항생제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 혼탁제 및 분산제, 유화제, 격리제 또는 킬레이트화제 및 다른 물질을 포함한다.
- [0588] 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사액(Sodium Chloride Injection), 링거 주사액(Ringers Injection), 등장성 데스트로스 주사액, 무균의 물 주사액, 데스트로스 및 락테이티드 링거 주사액(Dextrose and Lactated Ringers Injection)을 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물 기원의 고정유, 면실유, 옥수수 오일, 참기름 및 땅콩 기름을 포함한다. 페놀 또는 크레졸, 수은(mercurial), 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시 벤조산 에스테르, 티메로살, 벤조알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드를 포함하는 세균 발육저지 또는 진균 발육 저지 농도의 항생제가 복수-투여 용기 내에 포장된 비경구 제제에 첨가되어야 한다. 등장성 작용제는 염화나트륨 및 데스트로오스를 포함한다. 완충액은 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 항산화제는 황산수소나트륨(sodium bisulfate)을 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 혼탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐파롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80(Tween<sup>®</sup> 80)을 포함한다. 금속 이온의 격리제 또는 킬레이트화제는 EDTA를 포함한다. 담체는 또한 물 혼화성 비히클을 위한 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 및 pH 조절을 위한 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.
- [0589] 화합물의 농도는 주사가 요망되는 약리학적 효과를 생성하기에 효과적인 양을 제공하도록 조절된다. 정확한 투여량은 당업자에게는 공지된 바와 같은 환자 또는 동물의 연령, 체중, 신체 표면적 및 병태에 좌우된다.
- [0590] 단위-투여량 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 주사바늘이 있는 주사기에 포장된다. 비경구 투여를 위한 모든 제제가, 본 기술분야에서 공지되고 실행되는 바와 같이, 무균이어야 한다.
- [0591] 예시적으로는, 활성 화합물을 함유하는 무균의 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입이 효과적인 투여 방식이다. 또 다른 구체예는 요망되는 약리학적 효과를 생성시키기에 필요한 만큼 주입된 활성 물질을 함유하는 무균의 수성 또는 유성 용액 또는 혼탁액이다.
- [0592] 주사액이 국소 및 전신 투여를 위해서 설계된다. 일부 구체예에서, 치료 유효 투여량은 적어도 약 0.01% w/w 내지 약 90% w/w 또는 그 초과, 특정의 구체예에서, 0.1% w/w 초과의 치료되는 조직(들)에 대한 활성 화합물의 농도를 포함하도록 제형화된다.
- [0593] 화합물은 미분화된(micronized) 또는 다른 적합한 형태로 혼탁될 수 있거나, 더욱 가용성인 활성 생성물을 생성하도록 또는 프로드러그를 생성하도록 유도체화될 수 있다. 생성되는 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 포함한 많은 인자에 좌우된다. 유효 농도는 병태의 증상을 완화시키기에 충분한 농도이고, 실험적으로 결정된다.
- [0594] 본원에서 제공된 활성 성분은 당업자에게는 잘 공지되어 있는 조절 방출 수단 또는 전달 장치에 의해서 투여될 수 있다. 그러한 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 미국특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,699,500호 및 제6,740,634호에 기재된 것들을 포함한다. 그러한 투여형은, 예를 들어, 다양한 비율로, 요망되는 방출 프로파일을 제공하도록 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 폴리머 매트릭스, 젤, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포좀, 미소구체 또는 이들의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하기 위해서 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 것들을 포함한 당업자에게는 공지된 적합한 조절된 방출 제형은 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용을 위해서 용이하게 선택될 수 있다.
- [0595] 모든 조절된 방출 제품은 이들의 비-조절된 제품에 의해서 달성되는 것보다 약물 치료법을 개선시키는 공통의 목적이 있다. 이상적으로는, 의학적 치료에서의 최적으로 설계된 조절된 방출 제제의 사용은 최소의 약물이 최소의 시간에 병태를 치유하거나 조절하기 위해서 사용되는 것이 특징이다. 조절된 방출 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 환자 순응률을 포함한다. 또한, 조절된 방출 제형은 작용 개시시간 또

는 다른 특성, 예컨대, 약물의 혈액 수준에 영향을 주도록 사용될 수 있으며, 그에 따라서 부작용(역작용)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

[0596] 대부분의 조절된 방출 제형은 요망되는 치료 효과를 즉각적으로 생성시키는 일정량의 약물(활성 성분)을 초기에 방출시키고, 연장된 시간에 걸쳐서 이러한 치료 또는 예방 효과의 수준을 유지시키기 위해서 점진적으로 그리고 연속적으로 다른 양의 약물을 방출시키도록 설계된다. 이러한 일정한 약물 수준을 신체에서 유지시키기 위해서, 약물은 신체로부터 대사되고 배설되는 약물의 양을 대체할 수 있는 비율로 투여형으로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 조절된 방출은, 이로 한정되는 것은 아니지만, pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 상태 또는 화합물을 포함한 다양상 조건에 의해서 자극될 수 있다.

[0597] 특정의 구체예에서, 작용제는 정맥내 주입, 이식 가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포좀, 또는 다른 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 펌프가 사용될 수 있다(참조예, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201(1987); Buchwald et al., Surgery 88:507(1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574(1989)). 다른 구체예에서, 중합체 재료가 사용될 수 있다. 다른 구체예에서, 조절된 방출 시스템은 치료 표적 부근에, 즉, 전신 투여량의 일부만을 필요로 하는 치료 표적 부근에 위치될 수 있다(참조예, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol.2, pp.115-138(1984)). 일부 구체예에서, 조절된 방출 장치는 부적절한 면역 활성화 또는 종양의 부위 근처에 대상자에게 도입된다. 다른 조절된 방출 시스템은 Langer의 문헌(Science 249:1527-1533(1990))의 검토에서 논의된다. 활성 성분은 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 코폴리머, 친수성 폴리머, 예컨대, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 외부 폴리머 막에 의해서 둘러싸인 가교된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 코폴리머, 에틸렌/비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드; 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 코폴리머; 이오노마 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 코폴리머, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 체액에 불용성인 에틸렌/비닐옥시에탄올 코폴리머에 분산될 수 있다. 이어서, 활성 성분이 방출 속도 조절 단계에서 외부 폴리머 막을 통해서 확산된다. 그러한 비경구 조성물에 함유된 활성 성분의 백분율은 활성 성분의 특이적 본질뿐만 아니라 대상자의 필요에 크게 좌우된다.

[0598] 본 발명에서의 관심의 대상 중에, 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로서 투여하기 위해서 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이 있다. 이들은 또한 고체 또는 젤로서 재구성되고 제형화될 수 있다.

[0599] 무균의 동결건조된 분말은 본 발명에서 제공되는 화합물, 또는 이의 유도체를 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 용매는 분말 또는 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 용해도 또는 다른 약리학적 구성요소를 개선시키는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 항산화제, 완충제 및 벌킹제(bulking agent)를 포함한다. 일부 구체예에서, 부형제는 텍스트로오스, 소르비톨, 프룩토오스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코오스, 수크로오스 및 다른 적합한 제제로부터 선택된다. 용매는 완충제, 예컨대, 대략 중성 pH로, 시트레이트, 인산나트륨 또는 인산칼륨 또는 당업자에게는 공지된 다른 그러한 완충제를 함유할 수 있다. 용액의 후속 무균 여과에 이어진 당업자에게는 공지된 표준 조건 하의 동결 건조는 요망되는 제형을 제공한다. 일부 구체예에서, 생성되는 용액은 동결 건조를 위해서 바이알에 배분될 수 있다. 각각의 바이알은 단일 투여량 또는 복수 투여량의 화합물을 함유할 수 있다. 동결 건조된 분말은 적절한 조건, 예컨대, 약 4°C 내지 실온으로 저장된다.

[0600] 주사용 물에 의한 이러한 동결 건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성의 경우에, 동결 건조된 분말은 무균수 또는 다른 적합한 담체에 첨가된다. 정확한 양은 선택된 화합물에 좌우된다. 그러한 양은 실험적으로 결정된다.

[0601] 국소용 혼합물은 로컬 및 전신 투여에 대해서 기재된 바와 같이 제조된다. 생성되는 혼합물은 용액, 혼탁액, 또는 에멀젼 등일 수 있고, 크림, 젤, 연고, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 로션, 혼탁액, 텅크(tincture), 페이스트, 포말, 에어로졸, 관주제(irrigations), 스프레이, 좌제, 봉대, 피부용 패치 또는 국소 투여에 적합한 어떠한 다른 제형으로서 제형화될 수 있다.

[0602] 화합물 또는 이의 유도체는 국소용, 예컨대, 흡입용의 에어로졸로서 제형화될 수 있다(참조예, 염증성 질환, 특

히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달용 에어로졸을 기재하고 있는 미국특허 제4,044,126호, 제4,414,209호, 및 제4,364,923호). 기관지로 투여하기 위한 이들 제형은 분무기용의 에어로졸 또는 용액의 형태이거나, 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대, 락토오스와 함께 흡입을 위한 초미립 분말로서 있을 수 있다. 그러한 경우에, 제형의 입자들은, 일부 구체예에서, 5 마이크론 미만, 다른 구체예에서, 10 마이크론 미만의 질량 중앙 기하 직경(mass median geometric diameter)을 가질 수 있다.

[0603] 흡입에 적합한 화합물 또는 유도체의 경구 흡입 제형은 정량 흡입기(metered dose inhaler), 건조 분말 흡입기, 및 분무기 또는 정량 투여 액체 분배 시스템으로부터의 투여를 위한 액체 제제를 포함한다. 정량 흡입기 및 건조 분말 흡입기 둘 모두의 경우에, 화합물 또는 유도체의 결정상 형태가 더 긴 제품 안정성을 부여하기 위한 약물의 바람직한 물리적인 형태이다.

[0604] 당업자에게는 공지된 입자 크기 감소 방법에 추가로, 화합물 또는 유도체의 결정상 입자가, 단일의 단계로 요망되는 크기의 흡입 가능한 입자를 생성시킴으로써 흡입 전달을 위한 그러한 입자의 생산에서 유의한 이점을 부여하는 초임계 유체 처리를 사용하여 생성될 수 있다(참조예, 국제 공보 WO2005/025506). 미세결정에 대한 조절된 입자 크기는 화합물 또는 유도체의 상당한 분획이 폐에 침적되는 것을 확보하도록 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 이들 입자는 약 0.1 내지 약 10 마이크론, 다른 구체예에서, 약 1 내지 약 5 마이크론, 또 다른 구체예에서, 약 1.2 내지 약 3 마이크론의 질량 중앙 공기 중력학적 직경(mass median aerodynamic diameter)을 가진다.

[0605] 불활성 및 불연성 HFA 추진제는 HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및 HFA 227e(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판)으로부터 선택되고, 단독으로 또는 화합물 또는 유도체의 결정 입자의 밀도와 부합하는 비율로 제공된다. 비율은 또한 생성물 혼탁액이 유해한 침강 또는 크림(이는 비가역적 응집으로 침전할 수 있다)을 피하며 그 대신에 흔들 때에 용이하게 분산되는 느슨하게 응집된 시스템을 촉진하는 것을 확보하도록 선택된다. 느슨하게 응집된 시스템은 pMDI 캐니스터(canister)에 최적의 안정성을 제공하는 것으로 여겨진다. 제형의 특성으로 인해서, 제형은 에탄올 및 계면활성제/안정화제를 함유하지 않았다.

[0606] 화합물은 일부분 또는 국소 적용, 예컨대, 피부 및 점막에 대해, 예컨대, 눈에, 국소적용하기 위해서 겔, 크림, 로션의 형태로, 및 눈에의 적용을 위해 또는 낭내 또는 척수내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달을 위해서 및 눈 또는 점막에의 투여를 위해서, 또는 흡입 치료를 위해서 고려된다. 활성 화합물이 단독으로 또는 다른 부형제와 함께 하는 비강용 용액이 또한 투여될 수 있다.

[0607] 비강 투여의 경우에, 제제는 에어로졸 적용을 위한 액체 담체, 특히, 수성 담체에 용해 또는 혼탁된 에스테르화된 포스포네이트 화합물을 함유할 수 있다. 담체는 가용화제 또는 혼탁제, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 계면활성제, 흡수 향상제, 예컨대, 레시틴 또는 사이클로텍스트린, 또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0608] 용액, 특히, 안과 사용을 위해서 의도되는 것들은 적절한 염과 함께 0.01% -10% 등장성 용액, pH 약 5-7.4로서 제형화될 수 있다.

[0609] 다른 투여 경로, 예컨대, 이온영동 및 전기영동 장치를 포함한 경피 패치, 및 직장 투여가 또한 본 발명에서 고려된다.

[0610] 이온영동 및 전기영동 장치를 포함한 경피 패치는 당업자에게는 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 그러한 패치는 미국특허 제6,267,983호, 제6,261,595호, 제 6,256,533호, 제6,167,301호, 제6,024,975호, 제6,010715호, 제5,985,317호, 제5,983,134호, 제5,948,433호 및 제5,860,957호에 개시되어 있다.

[0611] 예를 들어, 직장 투여용의 투여형은 전신효과를 위한 직장용 좌제, 캡슐 및 정제이다. 체온에서 용융되거나 연화되어 하나 이상의 약제학적 또는 치료학적 활성 성분을 방출시키는 직장용 좌제는 본원에서 직장내로 삽입하기 위한 고체 바디를 의미하는 것으로 사용된다. 직장용 좌제에 사용되는 물질은 염기 또는 비히클 및 용점을 상승시키기 위한 적용제이다. 염기의 예는 코코아 버터(теоброма oil: theobroma oil), 글리세린-겔라틴, 카르보왁스(carbowax)(폴리옥시에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드의 적절한 혼합물을 포함한다. 다양한 염기의 조합이 사용될 수 있다. 좌제의 용점을 상승시키기 위한 작용제는 경락(spermaceti) 및 왁스를 포함한다. 직장용 좌제는 타정 방법 또는 성형에 의해서 제조될 수 있다. 직장용 좌제의 중량은, 일부 구체예에서, 약 2 내지 3 gm이다. 직장 투여를 위한 정제 및 캡슐은 경구 투여를 위한 제형과 동일한 물질을 사용하여 그리고 그와 동일한 방법으로 제조될 수 있다.

[0612] 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 유도체는 치료되는 대상자의 신체의 특정의 조직, 수용체, 또는 다른 영역에 표적되도록 제형화될 수 있다. 많은 그러한 표적화 방법이 당업자에게는 잘 공지되어 있다. 모든 그러한 표

적화 방법이 본 조성물에서 사용하기 위해서 본 발명에서 고려된다. 표적화 방법의 비제한 예에 대해서는, 예를 들어, 미국특허 제6,316,652호, 제6,274,552호, 제6,271,359호, 제6,253,872호, 제6,139,865호, 제6,131,570호, 제6,120,751호, 제6,071,495호, 제6,060,082호, 제6,048,736호, 호6,039,975호, 제6,004,534호, 제5,985,307호, 제5,972,366호, 제5,900,252호, 제5,840,674호, 제5,759,542호 및 제5,709,874호를 참조할 수 있다.

[0613] 일부 구체예에서, 조직-표적 리포좀, 예컨대, 종양-표적 리포좀을 포함하는 리포좀 혼탁액이 또한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게는 공지된 방법에 따라서 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포좀 제형은 미국특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 요약하면, 다층 베지클(multilamellar vesicle: MLV)과 같은 리포좀이 플라스크의 내부 상에서 포스파티딜 콜린과 포스파티딜 세린(7:3의 몰 비율)을 전조시킴으로써 형성될 수 있다. 이가 양이온이 결여된 포스페이트 완충된 염수(PBS) 중의 본 발명에서 제공되는 화합물의 용액이 첨가되고 지질 필름이 분산될 때까지 플라스크를 흔든다. 생성되는 베지클을 세척하여 비캡슐화된 화합물을 제거하고, 원심분리에 의해서 펠릿화되고, 이어서, PBS에 재현탁된다.

[0614] 화합물 또는 유도체는 패키징 재료, 상기 패키징 재료 내의, 상기 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상의 치료, 방지 또는 완화에 효과적인 본 발명에서 제공되는 화합물 또는 유도체, 및 화합물 또는 이의 조성물 또는 유도체가 상기 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상의 치료, 방지 또는 완화를 위해서 사용됨을 나타내는 표지를 함유하는 제조 물품으로서 패키징될 수 있다.

[0615] 본 발명에서 제공되는 제조 물품은 패키징 물질을 함유한다. 패키징 제품에 사용하기 위한 패키징 물질은 당업자에게는 공지되어 있다. 참조예, 미국특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호. 패키징 재료의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백(bag), 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 투여 및 치료의 의도된 방식에 적합한 어떠한 패키징 재료를 포함한다. 본 발명에서 제공되는 화합물 및 조성물의 광범위한 일련의 제형이 본원에서 기재된 어떠한 질환 또는 장애에 대한 다양한 치료에서 고려된다.

#### 투여량

[0616] 감염성 질환을 치료하거나 방지하기 위한 사용의 경우에, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 치료 유효량으로 투여되거나 적용된다. 인간 치료에서, 의사가 방지 또는 치유 처리에 따라서 그리고 연령, 체중, 질환의 단계, 및 치료되는 대상에 특이적인 다른 인자에 따라서 가장 적절한 투여량 요법을 결정할 것이다. 감염 질환의 방지 또는 치료에 효과적일 수 있는 본 발명에서 제공되는 제형 중의 활성 성분의 양은 질환 또는 병태의 본질과 중증도, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 투여 빈도 및 투여량이 또한 투여되는 특이적 치료법(예, 치료 제제 또는 예방 제제), 감염증의 중증도, 투여 경로뿐만 아니라, 대상자의 연령, 신체, 체중, 반응, 및 과거 병력에 좌우되어 각각의 대상자에 특이적인 인자에 따라서 다양할 것이다.

[0617] 제형의 예시적인 투여량은 대상자의 킬로그램당 활성 화합물의 밀리그램 또는 마이크로그램의 양을 포함한다(예, 약 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약 50  $\text{mg}/\text{kg}$ , 약 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약 30  $\text{mg}/\text{kg}$ , 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약 10  $\text{mg}/\text{kg}$ , 또는 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약 5  $\text{mg}/\text{kg}$ ).

[0618] 일부 구체예에서, 치료학적 유효 투여량은 약 0.001 ng/ml 내지 약 50-200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 활성 성분의 혈청 농도를 생성시켜야 한다. 조성물은, 다른 구체예에서, 일일 체중 kg 당 약 0.0001 mg 내지 약 70 mg의 화합물의 투여량을 제공해야 한다. 단위 투여량 형태는 단위 투여량 형태 당 약 0.01 mg, 0.1 mg 또는 1 mg 내지 약 500 mg, 1000 mg 또는 5000 mg, 및 일부 구체예에서, 약 10 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분 또는 필수 성분의 조합을 제공하도록 제조된다.

[0619] 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 복수의 작은 투여량으로 분할되어 시간 간격으로 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료되는 질환의 함수이며, 공지된 시험 원안을 이용하여 또는 생체내 또는 시험관내 시험 데이터 또는 후속 임상 시험으로부터 예상하여 실험적으로 측정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 농도 및 투여량 값이 또한 완화되는 병태의 중증도에 따라서 다양할 수 있다는 것을 주지해야 한다. 어떠한 특정의 대상자의 경우에, 특이적 투여량 요법은 개별적인 필요 및 조성물을 투여하는 사람 또는 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라서 시간에 따라 조절되어야 하며, 본원에 기재된 농도 범위가 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하는 것으로 의도되지 않음이 추가로 이해되어야 한다.

[0620] 당업자에게는 자명한 바와 같이, 일부의 경우에, 본원에서 개시된 범위를 벗어난 활성 성분의 투여량을 사용하는 필요할 수 있다. 추가로, 임상 의사 또는 치료 의사는 환자의 반응과 관련하여 어떻게 그리고 언제 치료를

중단, 조절 또는 종료해야 할지를 알 수 있다를 것을 주지해야 한다.

[0622] 전신 투여의 경우에, 치료 효과적 투여량은 먼저 시험관내 검정으로부터 산정될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 세포 배양물에서 측정된 IC<sub>50</sub>(즉, 세포 배양물의 50%에 치사적인 시험 화합물의 농도) 또는 세포 배양물에서 측정된 IC<sub>100</sub>(즉, 세포 배양물의 100%에 치사적인 화합물의 농도)를 포함하는 순환 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서의 유용한 투여량을 더욱 정확하게 결정하기 위해서 사용될 수 있다.

[0623] 초기 용량은 또한 당업자에게는 잘 공지된 기술을 사용하여 생체내 데이터(예, 동물 모델)로부터 산정될 수 있다. 당업자는 동물 데이터를 기반으로 하는 인간에 대한 투여를 용이하게 최적화할 수 있다.

[0624] 대안적으로, 초기 투여량은 본원에서 개시된 특이적 화합물의 IC<sub>50</sub>, MIC 및/또는 I<sub>100</sub>을 공지된 작용제의 것들과 비교하고, 그에 따라서 초기 투여량을 조절함으로써 공지된 작용제로 투여되는 투여량으로부터 결정될 수 있다. 최적의 투여량은 통상의 최적화에 의한 이들 초기 값으로부터 얻어질 수 있다.

[0625] 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 사용되는 효과적인 국소 농도 화합물은 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다. 당업자는 과도한 실험 없이 치료적으로 유효한 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0626] 이상적으로는, 본원에 기재된 화합물의 치료 유효 투여량은 실질적인 독성이 없이 치료 이익을 제공할 것이다. 화합물의 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차를 사용하여, 예를 들어, LD<sub>50</sub>(집단 중 50%에 대한 치사 투여량) 또는 LD<sub>100</sub>(집단 중 100%에 대한 치사 투여량)을 측정함으로써 측정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 대상에서의 사용에 독성이 아닌 투여량 범위를 제형화하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 없거나 독성이 거의 없는 효과적인 투여량을 포함하는 순환 농도의 범위내에 있다. 투여량은 사용되는 투여형 및 이용되는 투여 경로에 따라서 이러한 범위 내에서 다양할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로, 및 투여량은 환자의 병태를 고려하여 개별적인 의사에 의해서 선택될 수 있다(참조예, Fingl *et al.*, 1975, *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, p.1).

[0627] 치료는 간헐적으로 반복될 수 있다. 특정의 구체예에서, 본 발명에서 제공된 동일한 제형의 투여는 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2 일, 3 일, 5 일, 10 일, 15 일, 30 일, 45 일, 2 개월, 75 일, 3 개월, 또는 6 개월까지 분리될 수 있다.

#### 화합물 및 조성물의 사용 방법

[0629] 본원에서 기재된 화합물 및 조성물은 대상자에서의 신경학적 병태 또는 다른 장애를 치료 또는 방지하기 위해서 광범위한 적용으로 사용될 수 있다. 방법은 일반적으로는 치료 유효량의 본원에서 개시된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 대상자에게 투여함을 포함한다.

[0630] 본원에서 기재된 화합물 및 조성물은, 예를 들어, 통증(예, 신경병성 통증, 민감화 수반 신경병성 통증(sensitization accompanying neuropathic pain), 및 염증성 통증, 겹상 혈구성 질환(sickle-cell disease pain), 급성 통증), 섬유근육통(fibromyalgia), 편두통(migraine); 물질 남용 또는 의존성(예, 니코틴, 코카인, 메트암페타민), 알코올 중독; 신경계 병태(neurological conditions), 예컨대, 불안, 우울증(예, 주요 우울증 질환(major depressive disorder)), 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder), 기분 장애(mood disorder), 정동장애(affective disorder)(예, 우울증 및 기분저하증(dysthymia); 양극성 장애(bipolar disorder), 예를 들어, 양극성 우울 장애(bipolar depressive disorder); 조울장애(manic disorder); 계절 정동 장애(seasonal affective disorder); 및 주의력 결핍 장애(attention deficit disorder: ADD) 및 주의력 결핍 과다활동 장애(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD), 강박 반응성 장애(obsessive-compulsive disorder), 현기증(vertigo), 간질(epilepsy), 정신분열병(schizophrenia), 정신분열병-관련 장애, 정신분열병 범위 장애(schizophrenia spectrum disorder), 급성 정신분열병, 만성 정신분열병, NOS 정신분열병, 반사회적 인격 장애(schizoid personality disorder), 분열형 인격장애(schizotypal personality disorder), 망상 장애(delusional disorder), 정신병, 정신병 장애, 단기 정신병 장애(brief psychotic disorder), 공유된 정신병 장애(shared psychotic disorder), 일반적인 약물 조건으로 인한 정신병 장애(psychotic disorder due to a general medical condition), 약물-유도된 정신병(예, 코카인, 알코올, 암페타민), 정신정동 장애(psychoaffective disorder), 공격(aggression), 섬망(delirium), 파킨슨 정신병(Parkinson's psychosis), 자극성 정신병(excitative psychosis), 뚜레 증후군(Tourette's syndrome), 유기 또

는 NOS 정신병, 발작(seizure), 초조(agitation), 행동장애(behavior disorder); 신경변성 질환(neurodegenerative diseases), 예컨대, 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 운동이상증(dyskinesia), 헌팅턴 질환(Huntington's disease), 치매(dementia); 인지 장애(cognitive impairment), 정신분열과 관련된 인지 장애(cognitive impairment associated with schizophrenia(CIAS)), 운동 장애(movement disorders), 하지 불편 증후군(restless leg syndrome: RLS), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 수면 장애, 수면 무호흡(sleep apnea), 수면발작(narcolepsy), 과잉 주간 졸림증(excessive daytime sleepiness), 비행시차 증후군(jet lag), 투약에 의한 졸림 부작용(drowsy side effect of medications), 불면증(insomnia), 식사 장애(eating disorder), 성기능장애(sexual dysfunction), 고혈압(hypertension), 구토(emesis), 레체-니하네 질환(Lesche-Nyhane disease), 월슨 질환(Wilson's disease), 자폐증(autism), 헌팅تون 무도병(Huntington's chorea), 또는 월경전 불쾌(premenstrual dysphoria)를 치료 및 방지하기 위해서 사용될 수 있다.

[0631] 노시셉틴 수용체 화합물은 부적절한 항이뇨 호르몬 분비, 즉, 수분 보유 및/또는 염 배설의 불균형이 특징인 것들을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 신장 장애 및 요실금을 치료 또는 방지하기 위해서 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국특허 제6,869,960호는 신장 장애를 위한 치료제인 것으로 일컬어지는 스피로피페리딘 ORL-1 리간드 부류를 개시하고 있다.

[0632] 노시셉틴 수용체 화합물은 수축기 고혈압(systolic hypertension), 심근경색(myocardial infarction), 서맥(bradycardia), 부정맥(arrhythmia), 고혈압, 저혈압, 혈전증(thrombosis), 빈혈(anemia), 동맥경화(arteriosclerosis) 및 협심증(angina pectoris)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 심혈관 질환을 치료 또는 방지하기 위해서 추가로 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국특허 제7,241,770호는 심혈관 질환에 대한 치료제인 것으로 일컬어지는 노시셉틴 효능제 부류를 개시하고 있다.

[0633] 노시셉틴 수용체 화합물은 설사(diarrhea) 및 통증, 예컨대, 염증성 장질환, 크론 질환(Crohn's disease), 염증성 장 증후군에서의 것을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 위장 장애를 터치하기 위해서 추가로 사용될 수 있다.

[0634] 본원에서 개시된 화합물은 파킨슨 질환(PD) 및 이의 관련 운동질환의 치료를 위한 새로운 비-도파민성 표적을 이용할 수 있다. 여러 연구는 PD에 감염되는 흑질선조체 경로에서의 N/OFQ 및 NOP 수용체의 병인적 역할을 밝히지 못했다(이하 참조). NOP 수용체, 즉, G-단백질 결합된 수용체는 오피오이드 수용체 패밀리의 네 번째 구성원이지만, 높은 친화성으로 공지된 오피에이트(opiate)와 결합하지 않는다(Mollereau *et al.*, FEBS Lett., 1994, 341:33-8). NOP에 대한 내인성 리간드는 N/OFQ라 일컬어지는 17-아미노산 팩타이드이다. N/OFQ는 뮤, 델타, 및 카파 오피오이드 수용체에 대해 낮은 친화성을 갖는다(Gintzler, *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 1997, 325:29-34). N/OFQ-NOP 수용체 시스템은 뇌의 피질 및 피질하 부위에서, 특히, 선조체(striatum), 창백핵(globus pallidus) 및 흑색질(substantia nigra: SN) 뉴런에서 광범위하게 발현된다.

[0635] 내인성 N/OFQ는 PD 증상의 발생에 기여하고, N/OFQ 수준이 도파민(DA) 세포 손실 또는 DA 전송의 손상 후에 SNr에서 상승된다(Marti, *et al.*, Mov. Disord., 2010, 25:1723-32). 그러한 증가는 또한 PD 환자의 CSF에서 관찰되고; ii) NOP 수용체 길항제는 PD의 신경변성(6-OHDA 해미-병변된 래트, MPTP-처리된 마우스 및 젊은 코리 원숭이(macaque)) 및 기능성(레서핀 투여된- 또는 할로페리돌-치료된 동물) 모델에서의 파킨슨 증상을 역전시키고, iii) N/OFQ 유전자의 유전자 결실이 MPTP의 신경독 장용으로부터 마우스를 보호하고 있다. 기계론적 연구는 NOP 길항제의 항파킨슨 작용이 선조체 DA 들길차단(striatal DA deafferentation)에 의해서 생성된 니그로-시상 뉴런(nigro-thalamic neuron)상에 충격하는 흥분(GLU) 및 억제(GABA) 입력 사이의 불균형의 표준화를 통해서 달성된다는 것을 밝혔다. NOP 길항제는 또한 레보도파(levodopa)의 증상적 효과를 강화시킨다.

[0636] NOP 수용체 효능제(상업적으로 구입 가능한 SCH221510; Varty *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 326:672-82)는, SNr와는 반대로, DA 세포 손실 후에, N/OFQ 톤이 감소되고, NOP 수용체가 상향 조절되는 (Marti, M., *et al.*, 2012) 선조체에 작용함으로써, L-DOPA으로 도전된 운동이상 래트 및 비인간 영장류에서의 비정상적인 불수의 운동[AIMs, 레보도파-유도된 운동이상(LID)과 관련된 설치류]의 발현을 감쇄시켰다. 이러한 작용은 NOP 효능제의 전형적인 운동-억제 효과와는 연관되지 않을 수 있으며, 그 이유는 항운동이상 투여량이 전형적인 운동-저하 투여량보다 100배 적었기 때문이다.

[0637] 임상 관점으로부터, 본원에서 개시된 NOP 수용체 길항제는 PD와 연관된 증상 및 신경변성화를 치료하는데 유용할 수 있는 반면에, NOP 수용체 효능제는 LID를 치료하는데 효과적이다.

- [0638] N/OFQ 유전자의 유전자 결실은 MPTP의 신경독성 작용으로부터 마우스를 보호한다. 기계론적 연구는 NOP 길항제의 항파킨슨 작용이 선조체 DA 들길차단에 의해서 생성된 니그로-시상 뉴런상에 충격하는 흥분(GLU) 및 억제(GABA) 입력 사이의 불균형의 표준화를 통해서 달성된다는 것을 밝혔다. NOP 길항제는 또한 레보도파의 증상적 효과를 강화시킨다. 따라서, NOP 수용체 효능제는 PD 환자에서 증상적 및 신경 보호 효과를 제공할 수 있다. 다른 한편으로, NOP 수용체 효능제는 L-DOPA로 도전된 운동이상 래트 및 비인간 영장류에서의 AIM의 발현을 감쇄하는 것으로 밝혀졌다.
- [0639] 노시셉틴 수용체 효능제는 몰핀, 코카인, 암페타민, 및 알코올과 같은 여러가지 일반적인 남용 약물의 보상 특성을 차단하는 것으로 본 기술분야에서 공지되어 있다. NOP 리간드의 투여는 설치류 뇌 내의 보상 영역(reward area) 내의 기저 및 약물-차극된 도파민 방출을 억제한다. 뇌 내의 중간변연 영역에서의 약물 보상 및 약물-유도된 도파민 방출의 억제에 대한 NOP 효능제의 억제 효과는 약물 남용 약물치료로서 NOP 효능제의 유용성을 제시한다. 본원에 기재된 화합물은 물질 남용 질환 및 중독의 치료에 유용할 수 있다.
- [0640] 다른 오피오이드 수용체, 뮤, 델타 및 카파 오피오이드 수용체는 "오피오이드 통각상실증(opioid analgesia)"과 병력적으로 연관된 반면에, NOP 수용체 및 이의 효능제 및 길항제는, 급성 통증뿐만 아니라 신경병성 및 염증성 통증의 설치류 및 비인간 영장류 모델에서 NOP 리간드의 통각 억제 효능에 대한 데이터를 나타냄으로 인해서, 가능한 진통제로서 단지 주지되기 시작하였다(Khroyan et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 610:49-54; Khroyan et al., *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 2011, 339:687-93; Khroyan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 320:934-43; Lin and Ko, *ACS Chem. Neurosci.*, 2013, 4:214-24; Toll et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 331:954-64). NOP 수용체는 중추 및 말초 신경계에 그리고 다른 세 가지의 오피오이드 수용체와 동일한 통증 처리 경로에 광범위하게 분포되어 있다. 그러나, 오피오이드 수용체와는 달리, 통각에서의 NOP 수용체의 약물학은 매우 독특하고 복잡하다.
- [0641] NOP 효능제는 설치류 만성 통증 모델에서의 효능적인 진통 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다(Khroyan et al., *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 2011, 339:687-93; Sukhtankar et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2013, 346:11-22). NOP 길항제는 만성 통증에서의 몰핀의 진통 효능을 강화시킬 수 있다(Khroyan et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 610:49-54). 진통제로서 효과적인 NOP 효능제는 설치류 모델에서 어떠한 보상 효과 또는 남용 잠재성을 보이지 않아서, NOP 효능제가 통상의 오피오이드에 비해서 비-중독성 진통제일 수 있다는 가능성이점을 지적하고 있다(Khroyan et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 2011, 339:687-93; Toll et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 331:954-64). 본원에서 개시된 화합물은 오피오이드 통증 치료(NOP 길항제), 특히, 만성, 신경병성뿐만 아니라 염증성 통증 조건에 대한 진통제(NOP 효능제) 또는 부가물(adjunct)로서 유용할 수 있다.
- [0642] 모든 노시셉틴 수용체 리간드는 NOP 수용체에 대한 결합 친화성을 가지는 반면에, 이들은 0% 내지 100%의 범위에 걸쳐서 수용체의 "고유의 활성(기능적 효능)"을 조절할 수 있다. 0% 기능적 효능을 가지며 수용체의 지능을 차단하는 NOP 리간드가 NOP 길항제로서 부류된다. 75-100% 기능적 효능을 가지며 수용체를 활성화시키는 리간드는 NOP 효능제로서 분류된다. (15-75% 기능적 효능) 사이에 있는 이들 리간드는 일반적으로 NOP 부분 효능제로서 표지된다. NOP 리간드의 결합 친화성뿐만 아니라 이들의 기능적 효능(효능제, 부분 효능제, 길항제)는, 다양한 화학적 뼈대에 관한 본 발명자들의 앞선 연구에서 알 수 있는 바와 같이, 화학적 구조 변화에 의해서 조절될 수 있다(Zaveri et al., *J. Med. Chem.*, 2004, 47:2973-6; Zaveri, et al., *AAPS J.*, 2005, 7:E345-52; Zaveri et al., "Structure-activity relationships of Nociceptin Receptor(NOP) Ligands and the Design of Bifunctional NOP/mu Opioid Receptor-targeted Ligands", in Research and Development of Opioid-Related Analgesics, Ko, M. C.; Husbands, S. M., Eds., American Chemical Society, 2013, Chapter 8, pp 145-160).
- [0643] 조합 치료
- [0644] 본원에서 개시된 화합물 및 조성물은 또한 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 사용될 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물은 다른 치료제와 함께 조합으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 그러한 다른 치료제는 약물 중독, 통증, 신경변성 질환, 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 정신 질환, 신장 장애, 위장 장애 및 심혈관 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료, 방지, 또는 완화시키기에 공지된 것들을 포함한다.
- [0645] 상기 치료제 중 하나 이상 및 임의로 하나 이상의 추가의 약제학적 활성 물질과의 본원에 제공된 화합물 및 약제학적 조성물의 어떠한 적합한 조합이 본 개시의 범위내에 있는 것으로 고려되는 것을 이해해야 한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 및 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가의 활성 성분 전에 또는 그 후에 투

여된다.

[0646] 본원에서 인용된 모든 공보 및 특허는 그들의 전체내용이 참고로 포함된다.

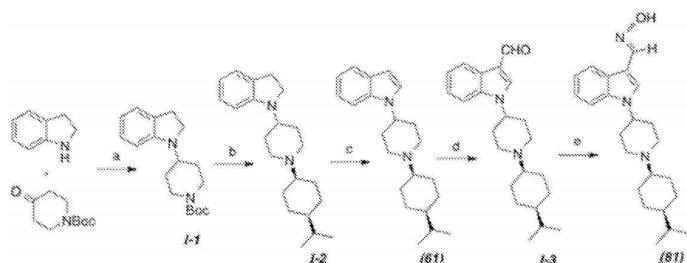
#### 실시예

[0648] 이들 화합물을 제조하는데 사용되는 출발물질 및 시약은 상업적 공급원, 예컨대, Sigma-Aldrich(St. Louis, MO), Strem Chemicals(Newburyport, MA), 및 AK Scientific(Union City, CA)로부터 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 300 MHz 분광계(각각 300 MHz 및 75 MHz)상에서 기록되었고,  $\delta$  7.27에서 클로로포름을 내부 기준으로 한다.  $^1\text{H}$  NMR에 대한 데이터는 다음과 같이 보고된다: 화학 이동( $\delta$  ppm), 다중성(s=단일선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, m=다중선), 결합상수(Hz), 적분, 및 지정(assignment). ThermoFinnigan LCQ Duo LC/MS/MS 또는 API 150 EX MS(Applied Biosystems) 기기 및 전기 분무 이온화 프로브를 사용하여 질량 스펙트럼을 얻었다. Analtech Uniplate 실리카겔 TLC 플레이트 상에서 박층 크로마토그래피를 전개시켰다. 플래시 크로마토그래피는 실리카겔, Merck 등급 9385, 230-400 메시를 사용하여 수행하였다.

[0649] **실시예 1: 1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌(61) 및 1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보알데하이드 옥심(81)의 합성**

[0650] 도식 I은 이러한 합성을 도시하고 있다.

#### 도식 I



[0652]

[0653] 도식 I 시약 및 조건: a) AcOH, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(STAB),  $\text{MgSO}_4$ , DCE, 실온(일반적인 절차 A); b) i. TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ii. 4-이소프로필-사이클로헥사논, STAB, AcOH, DCE(일반적인 절차 B, 2 단계); c)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{POCl}_3$ , DMF; 및 e)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}(2:1)$ ,  $110^\circ\text{C}$ .

[0654] 일반적인 절차 A: N-Boc-페페리돈에 의한 환원성 아민화: 아닐린 기재(1.00 당량) 및 N-Boc-페페리돈(1.05-1.50 당량)을 둥근 바닥 플라스크내로 충전시켰다. 1,2-DCE(0.25M)를 첨가하고, 혼합물을 두 성분이 용해될 때까지 교반시켰다. 이러한 용액에,  $\text{MgSO}_4$ (100 wt%의 제한 시약) 및 빙초산(1.00-2.30 당량)을 주위 온도에서 첨가하고, 용액을 90분 동안 교반시켰다. 이러한 단계에서, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(STAB)(1.50-2.30 당량)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 교반시키고, TLC(EtOAc:헥산)에 의해서 모니터링하였다. 1-2 일후에, 반응이 TLC 분석에 의해서  $\geq 90\%$  완료되었다. 반응을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (aq.)로 켐칭시키고, 반응 혼합물이 염기성일 때까지 교반하였고, 베블링이 중단되었다. 이상 층(biphasic layer)을 분리하고, 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ , 염수로 2회 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 갈색 오일을 얻었고, 이를 EtOAc:헥산을 사용하여 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 요망되는 생성물을 얻었고, 이를 하기 반응에서 직접 사용하였다.

[0655] t-부틸 4-(인돌린-1-일)페페리딘-1-카르복실레이트(I-1): 참조, 일반적인 절차 A: 인돌린(10.0 g, 83.9 mmol, 1.00 당량), N-Boc-페페리돈(17.6 g, 88.1 mg, 1.05 당량), AcOH, 4.80 mL, 83.9 mmol, 1.00 당량), STAB(26.7 g, 12.6 mmol, 1.50).  $\text{MgSO}_4$ 를 반응에서 사용하지 않았다. 미정제 오일을 10:90 EtOAc:헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 인돌린 I-1(24.3 g, 96% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06(t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.03(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.43(d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.25(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.35(t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.79(m, 2H), 1.80(d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 1.60(m, 4H), 1.49(s, 9H); MS(APCI)  $m/z$ : 303.06 [M+H]<sup>+</sup>.

[0656] 일반적인 절차 B: Boc 제거 및 4-iPr 사이클로헥사논에 의한 화원성 아민화:

[0657] 단계 1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.25-0.30M) 중의 N-Boc 중간체(1.00 당량)의 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 이어서, TFA(6-30 당량)을 몇 분에 걸쳐서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 염음-배쓰를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고, TLC(EtOAc:헥산)에 의해서 모니터링하였다. 2 시간 후에, 반응이 완료되었다. 반응물을 진공하에 농축시킨 후에 EtOAc를 첨가하였고, 이를 그에 따라서 진공 중에서 제거하였다. 이어서, 오일 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 수성 층이 염기성으로 유지될 때까지 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (aq.)를 첨가하면서 교반시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 수성 층 내의 UV 활성이 최소일 때까지 EtOAc로 추출하였다(3-8x). EtOAc 층을 합하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 피페리딘 중간체를 얻었다.

[0658] 단계 2. 앞선 단계로부터의 피페리딘 중간체(1.00 당량) 및 4-iPr-사이클로헥사논(1.00-1.50 당량)을 1,2-DCE(0.070M)에 용해시켰다. 반응물에 빙초산(1.00-2.30 당량)을 첨가하고, 반응물을 20분 동안 교반시켰다. 20분 후에, STAB(1.50-2.30 당량)를 3 분획으로 첨가하였다. Ar 별룬을 반응의 상부에 장착하고, 반응을 TLC( $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.))에 의해서 모니터링하였다. 2-3일 후에, 반응은  $\geq 95\%$ 이 완료되었고; 그에 따라서, 수성 층이 염기성으로 유지될 때까지 포화  $\text{NaHCO}_3$ (aq.)를 첨가하였다. 이러한 단계에서, 층을 분리하고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출하였다. 유기층 합하고, 물과 염수로 2회 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미정제 잔류물을 얻고, 이를 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)를 사용하여 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하였다.

[0659] *syn*-1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-일)인돌린(I-2): 참조, 일반적인 절차 B: 단계 1. 인돌린 I-1(24.4 g, 80.5 mmol, 1.00 eq), TFA(38.0 mL, 496 mmol, 6.20 당량),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300 mL, 0.27M). 합한 EtOAc 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 즉각적으로 건조시키고, 물과 염수로 세척하지 않았다. 회색 고형물(13.6 g, 84% 수율)을 얻었다. 단계 2. 참조, 일반적인 절차 B: 앞선 단계로부터의 N-H 피페리딘(13.6 g, 67.2 mmol, 1.00 당량), iPr-사이클로헥사논(9.40 g, 67.2 mmol, 1.00 당량), AcOH(3.85 mL, 67.2 mmol, 1.00 당량), STAB(21.3 g, 101 mmol, 1.50 당량). 10:90:1.5 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 중간체 I-2를 라이트-골드(light-gold) 오일(33% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.25$ (20:80:3 방울 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)), UV;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05(t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 6.60( $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.41(d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.37(m, 3H), 3.10(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.94(t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.27(m, 1H), 2.14(t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 1.54-1.82(m, 11H), 1.38(m, 2H), 1.13(m, 1H), 0.88(d,  $J = 5.1$  Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 327.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0660] *syn*-1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌(61): 인돌린 I-2(4.63 g, 14.2 mmol, 1.00 당량)을 180 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시켰다. 이러한 용액에 4ÅMS(56.8 g, 4g/mmol의 인돌린)를 첨가한 후,  $\text{MnO}_2$ (12.3 g, 142 mmol, 10.0 당량) 및 또 다른 20 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하였다. 아르곤 별룬을 반응 용기 상에 장착하고, 진한 혼탁액을 교반하고, TLC(20:80:3 방울 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.))에 의해서 모니터링하였다. 16시간 후에, 반응이 완료되었다. 혼합물을 큰 셀리아트(Celite) 패드 상에서 여과하고, 잔류 고형물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 5회 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 미정제 오일을 얻었다. 이러한 물질을 EtOAc에 용해시키고, 격렬하게 교반시키면서 10% HCl(aq.)를 첨가하였고, 이는 백색 침전물을 생성시켰다. 백색 고형물을 여과하고, EtOAc로 3회 세척하고, 이어서, 1 시간에 걸쳐서 공기 건조시켰다. 이어서, 백색 고형물을 EtOAc에 혼탁시키고, 70%  $\text{NaHCO}_3$ (aq.)를 첨가하고, >90%의 고형물이 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. EtOAc 층을 분리하고,  $\text{H}_2\text{O}$ , 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 진한 오일을 수득하고, 이를 10:90:1.5 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 인돌 1을 오프-화이트 고형물(3.65 g, 79% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.25$ (10:90:3 방울 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)), UV;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64(d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.39(d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.20(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.11(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.52(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.23(m, 1H), 3.20(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 2.30(m, 3H), 2.08(m, 4H), 1.51-1.78(m, 7H), 1.40(m, 2H), 1.17(m, 1H), 0.9(d,  $J = 4.8$  Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 325.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0661]

*syn*-1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드(I-3): 0°C의 25.0 mL DMF의 교반 용액에, POCl<sub>3</sub>(3.66 mL, 40.0 mmol, 4.00 당량)을 첨가하였다. 용액을 0°C에서 15 분 동안 교반시켰다. 이러한 단계에서, 인돌 I-3(3.10 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)를 10 mL의 DMF에 가열하면서 용해시켰다. 이어서, 인돌 I-3의 가온 용액을 반응물에 첨가하고, 반응물을 5.00 mL의 DMF로 세정하였다. 반응물은 이제 적색 용액이었고, 반응물을 0°C에서 15-20분 동안 교반시켰다. TLC(50:50:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(aq.) 얼음 배쓰에 부은 후에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반시키고, 이때, 층을 분리하고, 수성층을 UV 활성이 최소일 때까지 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다(5-6회). 이어서, 유기층을 H<sub>2</sub>O, 염수로 3회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 암적색 오일을 수득하였고, 이를 50:50:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 알데하이드 I-3을 연황색 고형물(2.15 g, 74% 수율)로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.20(50:50:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.0(s, 1H), 8.33(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.43(m, 1H), 7.33(m, 2H), 4.29(m, 1H), 3.28(d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40(m, 3H), 2.19(m, 3H), 1.55-1.78(m, 8H), 1.42(m, 2H), 1.17(m, 1H), 0.9(d, J = 5.7 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 353.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0662]

*syn*-1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르브알데하이드 옥심(81): 알데하이드 I-3(2.15 g, 6.10 mmol, 1.00 당량), NH<sub>2</sub>OH · HC1(551 mg, 7.93 mmol, 1.30 당량), 및 NaOAc · 3H<sub>2</sub>O(1.08 g, 7.93 mmol, 1.30 당량)을 등근 바닥 플라스크에 충전시켰다. 절대 EtOH(20.5 mL) 및 10 mL의 H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 반응에 상부에서 응축기 및 Ar 별률을 장착하였다. 혼탁액을 환류(약 110°C 오일 배쓰) 가열하고, TLC(40:60:3방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))에 의해서 모니터링하였다. 2 시간 후에, 반응을 완료시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이때, 백색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>(aq.)로 희석시키고, 혼합물이 이상(biphasic) 용액이 될 때까지 교반하였다. 층을 분리하고, 유기층을 H<sub>2</sub>O, 염수로 2회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 옥심 2를 백색 고형물(1.74 g, 78% 수율)로서 수득하였다. 옥심의 두 이성질체는 약 3:2의 비율로 존재하였다. R<sub>f</sub> = 0.50(상부 스폿(top spot)), 0.45(하부 스폿(bottom spot))(40:60:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 주된 이성질체) δ 10.8(br, 1H), 8.47(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.41(d, J = 6.0, 1H), 7.28(m, 1H), 7.23(m, 1H), 4.31(m, 1H), 3.30(d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.55(m, 1H), 2.46(t, J = 7.8, 2H), 2.23(m, 3H), 1.86(m, 2H), 1.60-1.80(m, 6H), 1.43(m, 2H), 1.19(m, 1H), 0.91(d, J = 5.1, 6H); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Minor Isomer) δ 8.30(s, 1H), 8.07(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28(t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.20(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23(m, 1H), 3.22(d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.35(m, 3H), 2.13(m, 4H), 1.55-1.80(m, 7H), 1.43(m, 2H), 1.17(m, 1H), 0.91(d, J = 5.1 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 368.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0663]

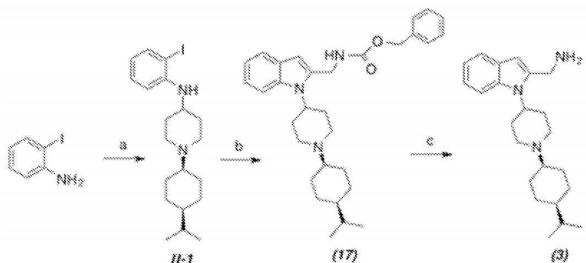
실시예 2: 벤질((1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트(17) 및 (1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄아민(3)의 합성

[0664]

도식 II는 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0665]

도식 II



[0666]

도식 II 시약 및 조건: a) i. N-Boc-4-aminobutyric acid, AcOH, STAB, MgSO<sub>4</sub>, DCE, 실온(일반적인 절차 A), ii. TFA,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , iii. 4-이소프로필-사이클로헥사논, STAB, AcOH, DCE(일반적인 절차 B, 2 단계); b) i. 벤질 프로프-2-인-1-일카르바메이트, 촉매량  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 촉매 구리(I)아이오다이드(CuI), DMF:이소- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3:1), ii. 촉매량  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , PhMe, 환류(일반적인 절차 C, 2 단계); 및 c)  $\text{H}_2$  벌룬, 촉매량 10% Pd/C,  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ .

[0668] *syn*-N-(2-아이오도페닐)-1-(4-이소프로필사이클로헥실)피페리딘-4-아민(II-1): i. 참조, 일반적인 절차 A. 2-요오도아닐린(15.0 g, 63.3 mmol, 1.00 당량), N-Boc-피페리돈(18.5 g, 95.0 mmol, 1.50 당량), 빙초산(8.40 mL, 146 mmol, 2.30 당량), STAB(30.9 g, 146 mmol, 2.30 당량), DCE(250 mL, 0.25M).  $\text{MgSO}_4$ 를 반응에서 사용하지 않았다. 생성물을 5:95 EtOAc:헥산을 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 요망되는 바이사이클릭 화합물을 백색 고형물(75% 수율)로서 수득하였고, 하기 반응에서 직접 사용하였다.  $R_f = 0.15$ (5:95 EtOAc:헥산, UV).

[0669] ii. 참조, 일반적인 절차 B: 단계 1. N-Boc 피페리딘(43.5 g, 0.108 mol, 1.00 당량), TFA(200 mL, 2.61 mol, 24.0 당량),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300 mL, 0.36M). N-H 피페리딘 중간체를 연한 황갈색 고형물(42.0 g, 128% 수율, NaTFA로 인해서)로서 수득하였고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0670] 참조, 일반적인 절차 B: 단계 2. N-H 피페리딘(0.108 mol, 1.00 당량), 4-iPr-사이클로헥사논(22.7 g, 0.162 mol, 1.50 당량), 빙초산(14.2 mL, 0.248 mol, 2.30 당량), STAB(52.6 g, 0.248 mol, 2.30 당량), DCE(1.54 L, 0.070M). 화합물 II-1을 6:94:1.5  $\rightarrow$  9:91:1.5 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 골드 오일로서 수득하였다(*syn* 부분입체이성질체가 *anti* 부분입체이성질체에 비해서 더 높은  $R_f$ 를 지녔다). 정제된 오일을 EtOAc에 용해시키고, 삼각 플라스크(Erlenmeyer flask)에 옮기고, 이어서, 10% HCl(aq.)을 첨가하였다. 10% HCl(aq.)의 첨가시에, 백색 침전물이 형성되었고, 혼탁액을 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 백색 침전물을 여과하고, EtOAc로 2회 세척하고, 이어서, 1 시간에 걸쳐서 건조시켰다. 이어서, 백색 침전물을 삼각 플라스크 내의 EtOAc에 혼탁시키고, 이어서, 염기성이 될 때까지 포화  $\text{NaHCO}_3$ (aq.)를 첨가하고, 이어서, 밤새 교반시켰다. 이러한 단계에서, 혼합물은 이제 투명한 이상 용액이었다. 층을 분리하고, EtOAc 층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 요오도아닐린 II-1을 연한 연한 골드 오일(24.0 g, 3 단계에 걸쳐서 39% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.30$ (10:90:3 방울 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.), UV);  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.65(dd,  $J = 5.7, 0.9, 1\text{H}$ ), 7.184(t,  $J = 6.0, 1\text{H}$ ), 6.58(d,  $J = 6.0, 1\text{H}$ ), 6.41(dt,  $J = 5.7, 0.9, 1\text{H}$ ), 4.12(d,  $J = 5.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.36(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.25(m, 3H), 2.15(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 1.47–1.74(m, 8H), 1.38(m, 2H), 1.13(m, 1H), 0.89(d,  $J = 4.8 \text{ Hz}, 6\text{H}$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 427 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 일반적인 절차 C: 소노가시라 커플링(Sonogashira coupling) 및 고리화:

[0671] 단계 1. 요오도아닐린(1.00 당량) 및 밀단 알킨(3.00–5.00 당량)을 DMF에 용해시키고,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3:1, 0.40 M),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0400 당량) 및 CuI(0.100 당량)을 반응 혼합물에 동시에 첨가하였다. 3-웨이 어댑터(3-way adapter)를 구비한 아르곤 벌룬을 방울 용기의 상부에 놓고, 용기를 폐정하고, 이어서, 아르곤으로 역으로 채웠다(전체 3회 반복). 반응물을 알루미늄 호일로 덮고, 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. TLC(EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.))에 의해서 모니터링하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 EtOAc 및  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석시키고, 10분 동안 교반시켰다. 이상 층들을 분리하고, 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ , 염수로 2회 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성되는 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피를 정제하고, 이어서, 추가의 처리 없이 하기 반응에서 직접 사용하였다.

[0673] 단계 2. 단계 1(1.00 당량)로부터의 내부 알킨을 등근 바닥 플라스크 내로 충전시켰다.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.200–0.400 당량)을 첨가한 후에, PhMe(0.25M)를 첨가하였다. 반응기에 환류 응축기를 장착한 후에, 응축기의 상부 상에 Ar 벌룬을 장착하였다. 이어서, 반응물을 환류 가열하고, TLC(30:70:3 방울 EtOAc:헥산: $\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.))에 의해서 모니터링하였다. 1 내지 2 시간 후에, TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및  $\text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하였고, 혼합물을 30 분 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc로 3 내지 4회 세척하였다. 층을 분리하고, 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ 으로 세척하였다. 물 층을 합하고, EtOAc

로 1회 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미정제 고형물을 수득하였다. 이러한 고형물을 실리카겔 상에 흡착시키고, 컬럼에 충전시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 순수한 인돌 중간체를 수득하였다.

[0674] *syn*-벤질((1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸)카르바메이트(17): i. 참조, 일반적인 절차 C: 단계 1. 요오도아닐린 II-1(5.60 g, 13.1 mmol, 1.00 당량), N-벤질 프로프-2-인-1일카르바메이트(8.69 g, 45.9 mmol, 3.50 당량), DMF(25.0 mL) 및 *i*Pr<sub>2</sub>NET(8.25 mL), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(368 mg, 0.524 mmol, 0.0400 당량), 및 CuI(250 mg, 1.31 mmol, 0.100 당량). 미정제 생성물을 20:80:1.5 내지 5:75:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 요망되는 내부 알kin을 연황색 고형물(6.26 g, 98% 수율)로서 수득하였고, 이를 다음 반응에서 직접 사용하였다.  $R_f$  = 0.25(25:75:3 방울 EtOA c:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV).

[0675] 참조, 일반적인 절차 C: 단계 2. 내부 알kin(6.26 g, 12.8 mmol, 1.00 당량), Cu(OAc)<sub>2</sub>(700 mg, 3.85 mmol, 0.300 당량), 및 PhMe(51.0 mL, 0.25M). 미정제 고형물을 15:85:1.5 내지 20:80:1.5 내지 30:70:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 연황색 고형물을 수득하였다. 고형물을 소량의 1:1 EtOAc:헥산으로 분쇄하여 인돌 3을 백색 고형물(2 단계에 걸쳐서 64% 수율)로서 수득하였다.  $R_f$  = 0.30(25:75:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.65(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 7.16(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.90(br, 1H), 4.59(d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 3.10(d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.57(dq, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 2.31(m, 1H), 2.10(t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.35–1.80(m, 11H), 1.17(m, 1H), 0.93(d, *J* = 6.9 Hz, 6H); MS(ESI) *m/z*: 488.4 [M+H]<sup>+</sup>.

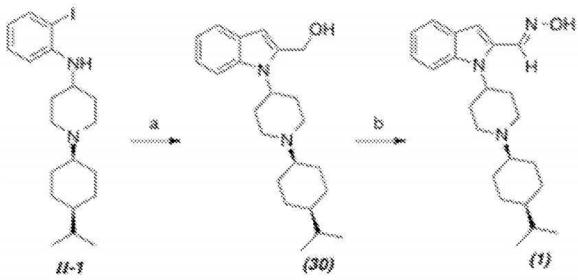
[0676] *syn*-(1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄아민(3): 인돌 17(2.83 g, 5.80 mmol, 1.00 당량) 및 10% Pd/C(425 mg, 15% w/w)을 MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub> 혼합물을 혼탁시켰다. 반응 용기에 H<sub>2</sub> 벌룬을 장착하고, 대기를 펴징하고 H<sub>2</sub>로 역 충전하고, (전체 3회) 반복하였다. 다음 2 내지 3시간에 걸쳐서, 인돌 17을 서서히 용해시키고, 반응을 TLC(100:3 방울 EtOAc:NH<sub>4</sub>OH(aq.))에 의해서 모니터링하였다. 전체 4 시간 후에, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, MeOH로 완전히 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축시키고, 미정제 물질을 0:100:1.5 내지 2:98:1.5 MeOH:EtOAc:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 디아민 3을 백색 고형물(2.00 g, 98% 수율)로서 수득하였다.  $R_f$  = 0.35(5:95:3 방울 MeOH:EtOAc:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64(d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.14(dt, *J* = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.06(dt, *J* = 5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 4.25(m, 1H), 4.04(s, 2H), 3.20(d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.61(dq, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 2.36(m, 1H), 2.24(t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.87(dd, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 2H), 1.50–1.80(m, 8H), 1.42(m, 2H), 1.16(m, 1H), 0.92(d, *J* = 4.8 Hz, 6H); MS(ESI) *m/z*: 354.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0677] 실시예 3: (1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올(30) 및 (E)-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-카르보알데하이드 옥심(1)의 합성

[0678] 도식 III을 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0679]

## 도식 III



[0680]

[0681]

도식 III 시약 및 조건: a) i. 말단 알킨, 촉매량  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 촉매량  $\text{CuI}$ ,  $\text{DMF}:\text{iPr}_2\text{NEt}$ (3:1), ii. 촉매량  $\text{Cu(OAc)}_2$ ,  $\text{PhMe}$ , 환류(일반적인 절차 C, 2 단계); 및 b) i.  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ii.  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1),  $110^\circ\text{C}$ .

[0682]

*syn*-(1-(1-(-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올(30): 참조, 일반적인 절차 C: 단계 i. 요오도아닐린 II-1(3.97 g, 9.30 mmol, 1.00 당량), 프로파길 알코올(2.61 g, 46.5 mmol, 5.00 당량),  $\text{DMF}$ (17.2 mL) 및  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ (5.8 mL),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (261 mg, 0.372 mmol, 0.0400 당량), 및  $\text{CuI}$ (177 mg, 0.930 mmol, 0.100 당량). 미정제 생성물을 40:60:1.5 내지 50:50:1.5  $\text{EtOAc}:\text{헥산}:\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 요망되는 내부 알킨을 암적색 글루(glue)(2.86 g, 87% 수율)로서 제조하고, 이를 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0683]

참조, 일반적인 절차 C: 단계 2. 내부 알킨(2.86 g, 8.07 mmol, 1.00 당량),  $\text{Cu(OAc)}_2$ (440 mg, 2.42 mmol, 0.300 당량), 및  $\text{PhMe}$ (32.3 mL, 0.25M). 이러한 재료(실리카겔 상으로 흡착됨)를 컬럼상에 넣고, 25:75:1.5 내지 35:65:1.5  $\text{EtOAc}:\text{헥산}:\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 연황색 고형물을 수득하였다. 고형물을 1:1  $\text{EtOAc}:\text{헥산}$ 으로 분쇄시켜 인돌 30을 백색 고형물(1.82 g, 2 단계에 걸쳐서 56% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.25$ (25:75:3 방울  $\text{EtOAc}:\text{헥산}:\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.), UV);  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18(t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08(t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 4.81(d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.37(m, 1H), 3.19(d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.61(dq,  $J = 12.4$ , 3.2 Hz, 2H), 2.37(m, 1H), 2.26(t,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 1.89(d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.70(m, 5H), 1.55(m, 2H), 1.40(m, 2H), 1.16(m, 1H), 0.92(d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $\text{MS}(\text{ESI}) m/z: 355.27 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0684]

*syn*-1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-카르보알데하이드 옥심(1): i. 36.7 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 인돌 30(1.30 g, 3.67 mmol, 1.00 당량)의 용액에,  $\text{MnO}_2$ (3.83 g, 44.0 mmol, 12.0 당량)를 실온에서 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 이러한 단계에서, TLC(30:70:1.5  $\text{EtOAc}:\text{헥산}:\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 3회 세척하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 알데하이드를 글루(1.27 g, 98%)로서 수득하였다. 이러한 화합물을 다음 절차에서 직접적으로 사용하였다.

[0685]

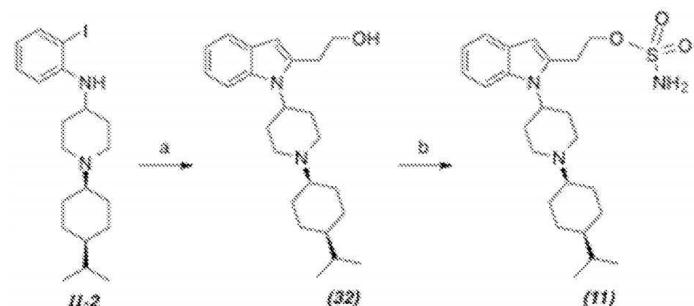
ii. 후자의 알데하이드(1.26 g, 3.57 mmol, 1.00 당량),  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (372 mg, 5.36 mmol, 1.50 당량), 및  $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (730 mg, 5.36 mmol, 1.50 당량)를 모두 등근 바닥 플라스크 내로 충전시켰다. 이어서,  $\text{EtOH}$ (12.0 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (6.00 mL)를 첨가하고, 상부에 Ar 벌룬을 구비한 환류 응축기를 반응기에 결합시키고, 이어서, 반응물(백색 혼탁액)을  $110^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 약  $50^\circ\text{C}$ 에서, 반응물이 연황색 용액이 되었고, 약  $70\text{--}80^\circ\text{C}$ 에서, 백색 침전물이 형성되기 시작하였다.  $110^\circ\text{C}$ 에서, 반응물은 이제 짙은 백색 슬러리였고, 10분 후에, TLC(20:80:3 방울  $\text{EtOAc}:\text{헥산}:\text{NH}_4\text{OH}$ (aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 실온으로 냉각시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  및 포화  $\text{NaHCO}_3$ (aq.)를 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하여 투명한 이상 혼합물을 수득하였다. 층을 분리하고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 1회 추출하였다. 유기층을 합하고,  $\text{H}_2\text{O}$ , 염수로 2회 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 백색 포말을 수득하였다. 이러한 포말에 2mL의  $\text{EtOAc}$ 를 첨가한 후에, 10 mL의  $\text{MeOH}$ 를 첨가하고, 혼탁액을 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 고형물을 여과하고, 차가운  $\text{MeOH}$ 로 3회 세척하고, 진공하에 건조시켜 옥심

1을 백색 고형물(1.10 g, 84% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.25$ (20:80:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 10.7(br, 1H), 8.70(s, 1H), 7.59(m, 2H), 7.18(t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.07(t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 4.89(m, 1H), 3.24(d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.65(dq, J = 9.6, 2.1 Hz, 2H), 2.45(m, 1H), 2.31(t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.56–1.93(m, 9H), 1.43(m, 2H), 1.19(m, 1H), 0.94(d, J = 4.8 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 368.32 [M+H]<sup>+</sup>.

[0686] 실시예 4: 2-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올(32) 및 2-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 설파메이트(11)의 합성

[0687] 도식 IV는 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0688] 도식 IV



[0689]

[0690] 도식 IV 시약 및 조건: a) i. 말단 알킨, 촉매량 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 촉매량 CuI, DMF:이소-Pr<sub>2</sub>NEt(3:1), ii. 촉매량 Cu(OAc)<sub>2</sub>, PhMe, 환류(일반적인 절차 C, 2 단계), iii. TBAF, THF, 및 b) ClSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

[0691] *syn*-2-(1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에탄-1-올(32): i. 참조, 일반적인 절차 C: 단계 1. 요오도아닐린 II-1(1.60 g, 3.75 mmol, 1.00 당량), (부트-3-인-1-일옥시)(3차-부틸)디메틸실란(2.41 g, 13.1 mmol, 3.50 당량), DMF(11.3 mL) 및 iPr<sub>2</sub>NEt(3.80 mL), 및 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(105 mg, 0.150 mmol, 0.0400 당량) 및 CuI(71.4 mg, 0.375 mmol, 0.100 당량). 미정제 오일을 7:93:1.5 내지 10:90:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)을 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 요망되는 내부 알킨을 갈색 오일(1.60 g, 88% 수율)로서 수득하였고, 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0692] 참조, 일반적인 절차 C: 단계 2. 내부 알킨(1.60 g, 3.31 mmol, 1.00 당량), Cu(OAc)<sub>2</sub>(601 mg, 3.31 mmol, 1.00 당량), 및 PhMe(13.3 mL, 0.25M). 반응시간은 4 시간이었다. 미정제 물질을 2:98:1.5 내지 6:94.15를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 요망되는 인돌을 연황색 오일(1.00 g, 63% 수율)로서 수득하였고, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0693] ii. 15.0 mL의 THF 중의 앞서 합성된 인돌(1.10 g, 2.28 mmol, 1.00 당량)의 용액에, TBAF(1.0 M, 4.55 mL, 2.00 당량)를 실온에서 첨가하고, 교반하고, TLC(20:80:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))에 의해서 모니터링하였다. 반응이 완료되면(약 2 시간), 반응물을 진공 중에서 농축시키고, 미정제 물질을 25:75:1.5 내지 50:50:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하여 플래시하여 알코올 32을 백색 고형물(792 mg, 94% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.25$ (30:70:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.65(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13(t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.07(t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 4.14(m, 1H), 3.94(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.20(d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.09(t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.64(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36(m, 1H), 2.22(t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.51–1.87(m, 9H), 1.42(m, 2H), 1.27(m, 1H), 0.92(d, J = 4.8 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 369.27 [M+H]<sup>+</sup>.

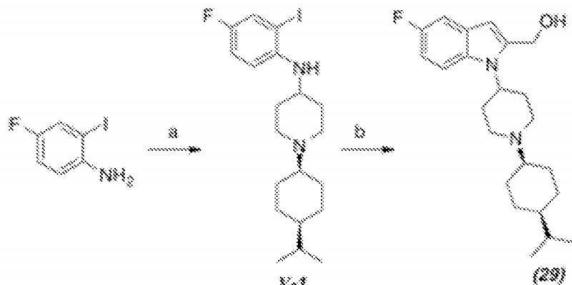
[0694] *syn*-2-(1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)에틸 설파메이트(11): 0°C의 5.00 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 알코올 32(200 mg, 0.543 mmol, 1.00 당량) 및 iPr<sub>2</sub>NEt(0.946 mL, 5.43 mmol, 10.0 당량)의 용액에 설파모일 클로라이드(7.00 mL, 3.26 mmol, 6.00 당량)의 용액(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 약 0.50 M)을 적가하였다. 열음 배쓰

를 제거하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이때, TLC(40:60:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 EtOAc로 희석시킨 후에, 10% NaHCO<sub>3</sub>(aq.)를 첨가하였다. 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액 층을 분리하고, EtOAc 층을 H<sub>2</sub>O, 염수로 2회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 물질을 40:60:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)에서 플레이시하여 설파메이트 11를 백색 고형물(35 mg, 14% 수율)로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.25(40:60:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64(d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.54(d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.15(t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.07(t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 4.50(t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.13(m, 1H), 3.28(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.22(d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.64(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.27(t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.84(d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.76(m, 2H), 1.55–1.70(m, 3H), 1.41(m, 2H), 1.26(m, 2H), 1.17(m, 1H), 0.92(d, J = 5.1 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 448.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0695] **실시예 5: (5-플루오로-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올(29)의 합성**

[0696] 도식 V는 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0697] 도식 V



[0698]

[0699] 도식 V 시약 및 조건: a) i. N-Boc 피페리돈, AcOH, STAB, MgSO<sub>4</sub>, DCE, 실온 (일반적인 절차 A), ii. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, iii. 4-이소-Pr-사이클로헥사논, STAB, AcOH, DCE(일반적인 절차 B, 2 단계); 및 b) i. 말단 알킬, 촉매량 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 촉매량 CuI, DMF:이소-Pr<sub>2</sub>NEt(3:1), ii. 촉매량 Cu(OAc)<sub>2</sub>, PhMe, 환류(일반적인 절차 C, 2 단계).

[0700] *syn*-N-(4-플루오로-2-아이오도페닐)-1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-아민(V-1): i. 참조, 일반적인 절차 A. 4-플루오로-2-요오도아닐린(3.80 g, 16.0 mmol, 1.00 당량), N-Boc 피페리돈(4.69 g, 24.0 mmol, 1.50 당량), MgSO<sub>4</sub>(3.80 g, 100 wt%), 빙초산(2.11 mL, 36.8 mmol, 2.30 당량), STAB(7.80 g, 36.8 mmol, 2.30 당량), 및 DCE(80.0 mL, 0.20M). 미정제 물질을 12:88 EtOAc:헥산을 사용하는 플레이시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 요망되는 바이사이클릭 중간체를 백색 고형물(6.70 g, 99% 수율)로서 수득하였고, 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0701] ii. 참조, 일반적인 절차 B: 단계 1. N-boc 피페리돈 중간체(5.00 g, 11.9 mmol, 1.00 당량), TFA(27.3 mL, 357 mmol, 30.0 당량), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60.0 mL, 0.20M). 오프-화이트 고형물을 상기 기재된 반응의 후처리(4.94 g, 130%, NaTFA로 인해서)로부터 얻었고, 이러한 물질을 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0702] 참조, 일반적인 절차 B: 단계 2. N-H 피페리돈 중간체(11.9 mmol, 1.00 당량), 4-iPr-사이클로헥사논(2.51 g, 17.9 mmol, 1.50 당량), 빙초산(1.57 mL, 27.4 mmol, 2.30 당량), MgSO<sub>4</sub>(3.81 g, 100 wt%), STAB(5.81 g, 27.4 mmol, 2.30 당량), 및 DCE(150 mL, 0.080M). 미정제 물질을 10:90:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플레이시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 중간체 V-1을 다크 오렌지-브라운 오일(dark orange-brown oil)(3 단계에 걸쳐서 55% 수율). R<sub>f</sub> = 0.25(20:80:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.41(dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95(dt, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 6.51(dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 3.91(d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.28(m, 1H), 2.92(m, 2H), 2.24(m, 3H), 2.04(m, 2H), 1.47–1.73(m, 8H), 1.38(m, 2H), 1.13(m,

1H), 0.88(d,  $J = 5.1$  Hz, 6H); MS(ESI)  $m/z$ : 445.1 [M+H]<sup>+</sup>.

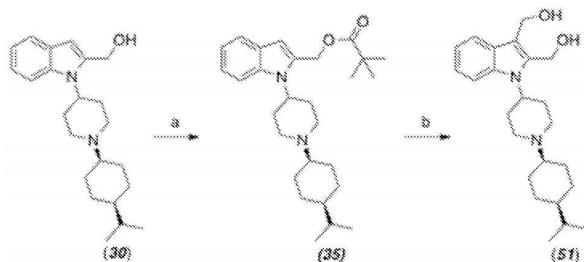
[0703] *syn*-(5-플루오로-1-(1-(4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메탄올(29): i. 참조, 일반적인 절차 C: 단계 1. 중간체 V-1(600 mg, 1.35 mmol, 1.00 당량), 프로파길 알코올(378 mg, 6.75 mmol, 5.00 당량), DMF(3.12 mL) 및 *iPr*<sub>2</sub>NEt(1.13 mL), 및 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(38.0 mg, 0.0540 mmol, 0.0400 당량) 및 CuI(25.7 mg, 0.135 mmol, 0.100 당량). 미정제 물질을 40:60:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 요망되는 내부 알킨을 적갈색 오일(440 mg, 87%)로서 수득하였다, 이를 다음 반응에서 직접 사용하였다.

[0704] 참조, 일반적인 절차 C: 단계 2. 내부 알킨(440 mg, 1.18 mmol, 1.00 당량), Cu(OAc)<sub>2</sub>(64.4 mg, 0.354 mmol, 0.300 당량), 및 PhMe(4.75 mL, 0.21M). 미정제 물질을 25:75:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 연황색 고형물을 수득하였다. 이러한 고형물을 EtOAc로 분쇄하여 인돌 29을 백색 고형물(143 mg, 2 단계에 걸쳐서 29% 수율)로서 수득하였다.  $R_f = 0.20$ (25:75:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58(dd,  $J = 9.0, 4.2$  Hz, 1H), 7.20(dd,  $J = 9.3, 2.7$  Hz, 1H), 6.92(dt,  $J = 9.3, 2.7$  Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 4.78(s, 2H), 4.35(m, 1H), 3.19(d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.55(dq,  $J = 12.6, 3.6$  Hz, 2H), 2.35(m, 1H), 2.26(dt,  $J = 11.7, 1.8$  Hz, 2H), 1.88(dd,  $J = 12.0, 2.4$  Hz, 2H), 1.48-1.79(m, 9H), 1.40(m, 2H), 1.15(m, 1H), 0.91(d,  $J = 6.6$  Hz, 6H); MS(ESI)  $m/z$ : 373.4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 실시예 6: (1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2,3-디일)디메탄올(51)의 합성

[0706] 도식 VI는 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0707] 도식 VI



[0708]

[0709] 도식 VI 시약 및 조건: a) (*t*-BuCO)<sub>2</sub>O, 촉매량 DMAP, (이소프로필)<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 및 b) i. POCl<sub>3</sub>, DMF, ii. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, iii. NaOH, 촉매량 Bu<sub>4</sub>NI, THF.

[0710] *syn*-(1-(1-(-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)메틸 피발레이트(35): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(138 mL, 0.15M) 중의 알코올 30(7.29 g, 20.6 mmol, 1.00 당량)의 용액에, DMAP(503 mg, 4.12 mmol, 0.200 당량) 및 *iPr*<sub>2</sub>NEt(18.4 mL, 103 mmol, 5.00 당량)를 실온에서 첨가하였다. 후속적으로, (*t*BuCO)<sub>2</sub>O(6.70 mL, 33.0, 1.60 당량)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. TLC(30:70:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 미정제 오일을 5:95:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)를 사용하는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 35를 백색 고형물(8.59 g, 95%)로서 수득하였다.  $R_f = 0.70$ (30:70:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.60(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.09(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.17(m, 1H), 3.31(d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.78(q,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.55(q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.32(t,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 1.90(d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 1.80(m, 2H), 1.64(m, 5H), 1.43(m, 2H), 1.22(s, 9H), 1.20(m, 1H), 0.92(d,  $J = 6.4$  Hz, 6H); MS(ESI)  $m/z$ : 439.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0711] *syn*-(1-(1-(-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-1H-인돌-2,3-디일)디메탄올(51): i. POCl<sub>3</sub>(9.43 mL, 103 mmol, 5.00 당량)을 DMF(83.0 mL)에 0°C에서 첨가하고, 혼합물이 연황색으로 변화되었다. 인돌 35(9.00 g,

20.6 mmol, 1.00 당량)를 가열의 보조하에 20 mL의 DMF에 별도로 용해시키고, 이어서, 다시 실온으로 냉각시켰다.  $\text{POCl}_3$  용액을 0°C에서 15분 동안 교반한 후에, 인돌 35의 용액을 서서히 첨가하고, 적색 용액을 형성시켰다. 첨가가 완료된 후에, 반응물을 0°C에서 40 분 동안 교반시켰다. TLC(20:80:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 얼음:NaHCO<sub>3</sub>(포화수용액) 슬러리 내로 붓고, 이어서, EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온될 때까지 혼합물을 격렬하게 교반시키고, NaHCO<sub>3</sub>(포화 수용액)을 첨가하여 염기성 pH를 확보하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 1회 추출하였다. EtOAc 층을 합하고, 물, 염수로 3회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건저시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 알데하이드를 연황색 고형물(9.55 g, 99%)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

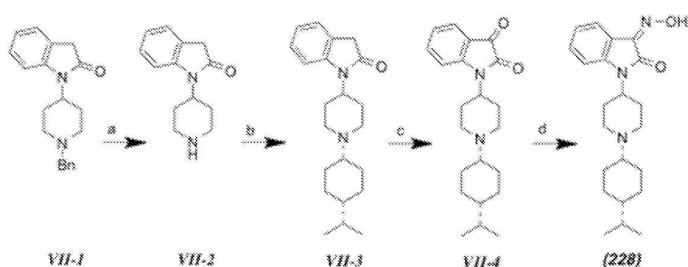
[0712] *i.i.* 알데하이드(9.55 g, 20.5 mmol, 1.00 당량)를 절대 EtOH(100 mL, 0.20M)에 혼탁시키고, NaBH<sub>4</sub>(1.55 g, 41.0 mmol, 2.00 당량)를 실온에서 여러 분획으로 첨가하였다. 주: 반응 혼합물을 가용화시키는 것을 돋기 위해서 또 다른 1.00 당량의 NaBH<sub>4</sub> 및 소량의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가할 필요할 수 있다. 반응을 TLC(40:60:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))에 의해서 모니터링하고, 완응이 완료되면, 반응물을 진공 중에서 약 50% 부피로 농축시켰다. EtOAc를 첨가한 후에, 50% NaHCO<sub>3</sub>(aq.)를 첨가하고, 베블링이 멈출 때까지 혼합물을 교반하였다. 층을 분리하고, EtOAc 층을 물, 염수로 2회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 포말(9.60 g, 정량적 수율)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0713] *iii.* 알코올(9.60 g, 20.5 mmol, 1.00 당량)을 THF(130 mL, 0.16M)에 용해시킨 후에,  $\text{Bu}_4\text{NI}$ (1.51 g, 4.10 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 분쇄된 NaOH 분말(8.20 g, 205 mmol, 10.0 당량)을 실온으로 가온하고, 반응물을 약 90 분 동안 교반시키고, 짙은 백색-솜털모양의 침전물이 형성시켰다. TLC(60:40:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석시키고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 이어서, EtOAc 층을 합하고, 물, 염수로 2회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공중에서 농축시켰다. 미정제 물질을 60:40:1.5 내지 80:20:1.5 내지 90:10:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)에서의 플래시 크로마토그래피를 통하여 정제하여 디올 51을 백색 포말(4.70 g, 60%)로서 수득하였다.  $R_f = 0.20$ (80:20:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.13(t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.86(s, 2H), 4.83(s, 2H), 4.38(m, 1H), 3.17(d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.59(q,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.37(m, 1H), 2.25(t,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 1.52-1.89(m, 9H), 1.43(m, 2H), 1.18(m, 1H), 0.92(d,  $J = 6.4$  Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 385.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0714] 실시예 7: (E,Z)-3-(하이드록시이미노)-1-(1-((1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온(228)의 합성

[0715] 도식 VII은 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0716] 도식 VII



[0717]

[0718] 도식 VII 시약 및 조건: a)  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd/C, 10%, MeOH, 2 시간, 45°C; b) 4-이소프로필사이클로헥사논, HOAc, MgSO<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, DCE, 48 h, 실온; c) 세리 암모늄 니트레이트(CAN), MeCN/H<sub>2</sub>O, 2 h, 실온; d) NH<sub>2</sub>OH.HCl, NaOAc, EtOH/H<sub>2</sub>O, 20 시간, 실온.

[0719] 1-(페페리딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-온(VII-2): 600 mL MeOH 중의 1-(1-벤질페페리딘-4-일)-2,3-디하

아이드로-1H-인돌-2-온 VII-1(Forbes(2001) Tetrahedron Letters 2:6943-6945로부터 채택된 절차를 사용하여 제조됨)(25.7 g, 82.6 mmol, 1.00 당량)의 빙냉 용액에, 암모늄 포르메이트(46.9 g, 743 mmol, 9.00 당량)를 첨가한 후에, 226 mL MeOH 중의 Pd/C, 10%(5.14 g)의 빙냉 슬러리를 첨가하였다. 반응기에 환류 응축기를 장착하고 45°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해서 여과하고 농축시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10(500 mL 전체)로 분쇄한 후에, 용리액으로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 100/0/0 내지 79/20/1을 사용하는 플래시 크로마토그래피하여 15.94 g의 표제 물질을 89% 수율로 수득하였고 보고된 값과 매칭시켰다(WO 2002/085357, Sun et al).

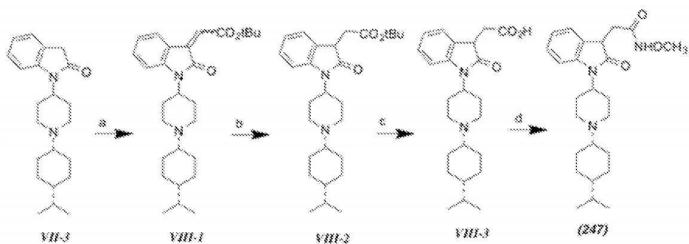
[0720] 1-(1-((1s,4s)-4-아이드로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2,3-디온(VII-4): 336 mL MeCN 중의 1-((1s,4s)-4-아이드로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온(VII-3)(Zaveri et al(2004) Journal of Medicinal Chemistry 47:2973-2976에 따라서 중간체 VII-2로부터 제조됨)(3.43 g, 10.1 mmol, 1.00 당량)이 교반 용액에 17.0 mL H<sub>2</sub>O 중의 CAN(22.1 g, 40.3 mmol, 4.00 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 희석시키고. 층을 분리하고, 수성 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 셀라이트 패드로 여과하고, 포화 NaCl(aq)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1 내지 90/10를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 2.73 g의 표제 물질을 76% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62(1H, d, J = 5.1 Hz), 7.56(1H, t, J = 6 Hz), 7.20(1H, d, J = 6 Hz), 7.10(1H, t, J = 5.7 Hz), 4.19-4.22(1H, m), 3.16(2H, d, J = 8.7 Hz), 2.30-2.40(3H, m), 2.20(2H, t, J = 8.1 Hz), 1.60-1.79(7H, m), 1.49-1.54(2H, m), 1.36-1.43(2H, m), 1.13-1.15(1H, m), 0.90(6H, d, J = 5.1 Hz). MS(ESI) m/z 355.27(M+H)<sup>+</sup>.

[0721] (E,Z)-3-(하이드록시이미노)-1-(1-((1s,4s)-4-아이드로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)인돌린-2-온(228). EtOH(17.6 mL) 중의 중간체 VII-4(500 mg, 1.41 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 하이드록실아민 HCl(147 mg, 2.12 mmol, 1.50 당량)를 첨가한 후에, NaOAc(231 mg, 2.82 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. H<sub>2</sub>O(2.78 mL)를 첨가하여 반응물을 안정화시키고, 반응물을 실온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>(aq)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 H<sub>2</sub>O물로 2회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 반응물을 1.12 g 규모로 반복하였고, 2회 진행한 미정제 잔류물을 합하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산 1/1을 사용한 분쇄에 의해서 정제하여 1.54 g의 표제 물질을 91% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 13.4(1H, s), 8.00(1H, d, J = 9 Hz), 7.40(1H, t, J = 9 Hz), 7.18(1H, d, J = 6 Hz), 7.05(1H, t, J = 6 Hz), 4.00-4.02(1H, m), 3.06(2H, d, J = 9 Hz), 2.24-2.36(3H, m), 2.08(2H, t, J = 12 Hz), 1.52-1.69(7H, m), 1.31-1.44(4H, m), 1.06(1H, s), 0.85(6H, d, J = 6 Hz). MS(ESI) m/z 370.3(M+H)<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.1.00 HCl.0.4 H<sub>2</sub>O.0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 대한 이론치: C, 62.95; H, 7.89; N, 9.97; 분석치: C, 62.61; H, 7.54; N, 9.73.

[0722] 실시예 8: 2-(1-((1s,4s)-4-아이드로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-메톡시아세타미드(247)의 합성

[0723] 도식 VIII은 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0724] 도식 VIII



[0725]

[0726] 도식 VIII 시약 및 조건: a) 3차-부틸 글리옥살레이트/DMSO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 활성화된 분자체, 2 h, 80°C; b)

$H_2(g)$ , Pd/C, THF, 2 시간, 실온; c) TFA,  $CH_2Cl_2$ , 1.5 시간, 실온; d)  $NH_2OCH_3 \cdot HC1$ ,  $T_3P$ , 디이소프로필에틸아민, THF, 17 시간, 실온.

[0727] 3차-부틸 2-(1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일리텐)아세테이트(VIII-1). THF(146 mL) 중의 중간체 VII-3(4.96 g, 14.6 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 DMSO 중의 3차-부틸 글리옥랄레이트, 34% 용액(Yao *et al.*, *Tetrahedron*, 2007, 63:10657-10670에 따라서 제조됨)(15.2 g, 117 mmol, 8.00 당량)을 첨가한 후에,  $K_2CO_3$ (4.03 g, 29.1 mmol, 2.00 당량) 및 활성화된 분자체(50 g)를 첨가하였다. 반응기에 환류 용축기를 장착하고, 80°C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 이어서, EtOAc,  $H_2O$ , 및 소량의 NaCl(aq)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 용액을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 NaCl(aq)로 2회 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 12.7 g 규모로 반응을 반복하고, 2회 진행한 미정제 잔류물을 합하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc/ $NH_4OH$  85/15/0 내지 35/64/1를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 16.9 g의 표제 물질을 72% 수율로 수득하였다.<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.53(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.31(1H, td,  $J = 8, 4$  Hz), 7.10(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.02(1H, t,  $J = 8$  Hz), 6.83(1H, s), 4.21-4.26(1H, m), 3.13(2H, d,  $J = 6$  Hz), 2.29-2.45(3H, m), 2.18(2H, t,  $J = 12$  Hz), 1.59-1.71(7H, m), 1.56(9H, s), 1.34-1.52(4H, m), 1.13(1H, s), 0.89(6H, d,  $J = 8$  Hz). MS(ESI)  $m/z$  453.3( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0728] 3차-부틸 2-(1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트(VIII-2). THF(67.0 mL) 중의 중간체 VIII-1(3.05 g, 6.74 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, Pd/C, 10%(305 mg)를 첨가하였다. 반응기의 대기를 배기시키고, 1 기압  $H_2(g)$ 로 대체하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 셀라이트를 통해서 여과하고, 농축시켰다. 7.00 g 및 6.80 g 규모로 반응을 반복하고, 3회 진행의 미정제 잔류물을 합하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc/ $NH_4OH$  95/5/0 내지 35/64/1를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 12.9 g의 표제 물질을 76% 수율로 수득하였다. MS(ESI)  $m/z$  455.4( $M+H$ )<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.26(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.22(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.16(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.00(1H, t,  $J = 8$  Hz), 4.25-4.29(1H, m), 3.73-3.76(1H, m), 3.13(2H, d,  $J = 12$  Hz), 2.97(1H, dd,  $J = 16, 8$  Hz), 2.65(1H, dd,  $J = 16, 8$  Hz), 2.28-2.45(4H, m), 2.18(2H, t,  $J = 12$  Hz), 1.48-1.72(10H, m), 1.39(9H, s), 1.12(1H, s), 0.89(6H, d,  $J = 8$  Hz).

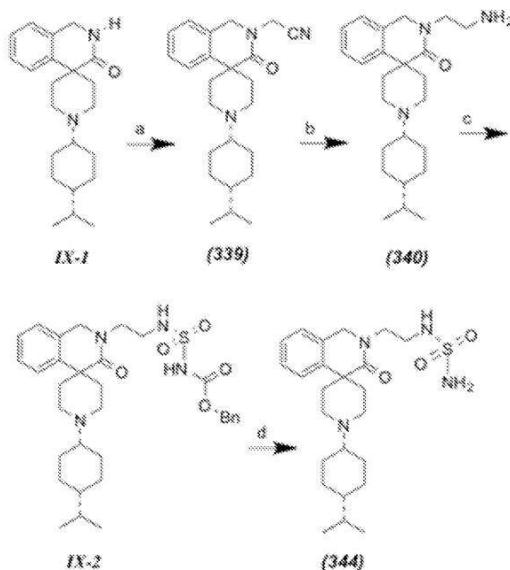
[0729] 2,2,2-트리플루오로아세트산 화합물과 함께 2-(1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세트산(VIII-3).  $CH_2Cl_2$ (284 mL) 중의 중간체 VIII-2(12.9 g, 28.4 mmol, 1.00 당량)의 빙냉 용액에, TFA(284 mL)를 분획으로 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1.5 식단 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고, 톨루엔과 함께 5회 공비시켜 건조하여 14.5 g의 표제 물질을 TFA 염으로서 >100% 수율로 수득하였다. MS(ESI)  $m/z$  399.2( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0730] 2-(1-(1-(1s,4s)-4-이소프로필사이클로헥실)페페리딘-4-일)-2-옥소인돌린-3-일)-N-메톡시아세타미드(247). THF(15.7 mL) 중의 중간체 VIII-3, 78% 유리 염기 당량(641 mg, 1.25 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 0-메틸하이드록실아민 HC1(943 mg, 11.29 mmol, 9.00 당량)을 첨가한 후에, DiPEA(3.93 mL, 22.6 mmol, 18.0 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 5 분 동안 교반시켰다. 프로필인산 무수물 용액(T3P<sup>®</sup>)(2.24 mL, 7.53 mmol, 6.00 당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 17 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 EtOAc 및  $H_2O$ 로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 용액을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 셀라이트 패드를 통해서 여과하고, 포화 NaCl(aq)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 [헥산/EtOAc]/iPrOH/ $NH_4OH$  100/0/0 내지 94/5/1을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 336 mg의 표제 물질을 63% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) □□□ 9.79(1H, s), 7.30(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.26(1H, d,  $J = 16$  Hz), 7.17(1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.03-7.06(1H, m), 4.24(1H, s), 3.79(3H, br s), 3.14(2H, d,  $J = 12$  Hz), 2.63-2.70(2H, m), 2.30-2.43(3H, m), 2.18(2H, t,  $J = 12$  Hz), 1.59-1.71(8H, m), 1.48-1.53(2H, m), 1.35-1.41(2H, m), 1.14(1H, s), 0.89(6H, d,  $J = 8$  Hz). MS(ESI)  $m/z$  428.44( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $C_{25}H_{37}N_3O_3 \cdot 1.00 HC1 \cdot 0.9 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C, 62.52; H, 8.35; N, 8.75; 분석치: C, 62.39; H, 8.20; N, 8.66.

[0731] 실시예 9: 2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-2(3H)-일)아세토니트릴(339); 2-(2-아미노에틸)-1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-3-온(340); 및 N-(2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-2(3H)-일)에틸)아미노설휠아미드(344)

[0732] 도식 IX는 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0733] 도식 IX



[0734]

[0735] 도식 IX 시약 및 조건: a) NaH,  $\text{BrCH}_2\text{CN}$ , THF, 14 시간, 실온; b)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$  수화물,  $\text{MeOH}$ , 진한.  $\text{HCl}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 3 시간; c) 클로로설휠 이소시아네이트, 벤질 알코올,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $5^\circ\text{C}$ , 이어서,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 아민, 14 시간, 실온; 및 d)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{NH}_3$ , 4 시간.

[0736] 2-(1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-2(3H)-일)아세토니트릴(339): 아르곤 대기 하의 40 mL의 THF 중의 IX-1(Mustazza, *J. Med. Chem.*, 2008, 51:1058-1062에 의해서 기재된 바와 같이 제조됨)(1.65 g, 4.84 mmol)의 용액에, 무기 오일(0.969 g, 24.2 mmol) 중의 60% NaH를 분획으로 첨가하고 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 열음 배쓰에서 냉각시키고, 20 mL의 THF 중의 브로모아세토니트릴(1.74 g, 14.5 mmol)의 용액을 0.25 시간에 걸쳐서 적가하였고, 실온이 되게 하고 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘을 건조시켜 증발시켜 건조시켰다. 메탄올/에틸 아세테이트/헥산/수산화암모늄(2:49:49:0.1)로 용리되는 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해서 정제하여 1.31 g의 339, 71% 수율을 얻었다. 염기의 일부를 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  10.2(1H, m), 7.51(1H, d,  $J$  = 6 Hz), 7.41(1H, t,  $J$  = 6Hz), 7.35(1H, t, 6 Hz), 7.34(1H, d,  $J$  = 6Hz), 4.74(2H, s), 4.56(2H, s), 3.4-3.5(4H, m), 3.2(1H, m), 2.18(2H, d,  $J$  = 11 Hz), 1.84(4H, m), 1.68(4H, m), 1.41(2H, m), 1.14(2H, m), 0.88(6H, d,  $J$  = 5Hz). MS  $m/z$  380( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0737] 2-(2-아미노에틸)-1'-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)-1,2-디하이드로-3H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-3-온(340). 30 mL의 메탄올 및 3.3 mL의 진한 염산에 용해된 339(1.37 g, 3.61 mmol)의 용액에 산화백금 수화물(178 mg)을 첨가하고, 수소 대기 하에에  $50^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해서 여과하고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄/수산화암모늄(11:89:0.1)로 용리시키는 실시카겔 상의 크로마토그래피에 의해서 정제하여 1.37 g의 340을 90% 수율로 수득하였다. 염기의 일부를 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  10.6(1H, m), 8.06(3H, m), 7.54(1H, d,  $J$  = 6 Hz), 7.38(1H, t, 6 Hz), 7.32(1H, t,  $J$  = 6 Hz), 7.26(1H, d,  $J$  = 6 Hz), 4.68(2H, s), 3.68(2H, m), 3.45(3H, m), 3.18(2H, m), 3.03(2H, m), 2.23(2H, d,  $J$  = 11 Hz), 1.87(4H, d,  $J$  = 8 Hz),

1.67(3H, m), 1.41(2H, m), 1.15(1H, m), 0.88(6H, d, J = 5 Hz). MS m/z 384(M+H)<sup>+</sup>.

[0738]

Svn-페닐(N-(2-(1'-(4-이소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)설파모일)카르바메이트(IX-2): 20 mL의 디클로로메탄 중의 클로로설포닐 이소시아네이트(0.76 g, 5.4 mmol)의 용액을 아르곤 대기 하에 얼음 배쓰에서 냉각시키고, 벤질 알코올(0.58 g, 5.4 mmol)로 처리하였다. 0.25 시간 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 20 mL의 디클로로메탄 함유 트리에틸 아민(0.68 g, 6.72 mmol) 중의 IX-2(1.29 g, 3.36 mmol)의 용액에 첨가하고, 이를 아르곤 대기 하의 얼음 배쓰에서 냉각시켰다. 생성되는 혼합물을 5°C에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 이어서, 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켜 건조시켰다. 메탄올/디클로로메탄/수산화암모늄(3:97:0.1)로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해서 정제하여 1.68 g의 IX-2를 84% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.38(6H, m), 7.11–7.25(3H, m), 6.94(1H, m), 5.27(1H, m), 5.07(2H, s), 4.31(1H, m), 3.57(3H, m), 3.2(4H, m), 3.0(1H, m), 2.35(1H, m), 2.04(2H, m), 1.87(5H, m), 1.58(3H, m), 1.31(2H, m), 1.18(1H, m), 0.89(6H, d, J = 5 Hz). MS m/z 597(M+H)<sup>+</sup>.

[0739]

N-(2-(1'-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)-3-옥소-1H-스페로[이소퀴놀린-4,4'-페리딘]-2(3H)-일)에틸)아미노설퐻아미드(344): 80 mL의 메탄올 및 10 mL의 메탄올 중의 7N 암모늄에 용해된 IX-2(1.51 g, 2.53 mmol)의 용액에, 10% Pd/C(150 mg)를 첨가하고, 수소 대기 하에 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하고, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 메탄올/에틸 아세테이트/헥산/수산화암모늄(14:43:43:0.1)로 용리시키는 크로마토그래피에 의해서 정제하여 0.625 g의 344를 40% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(1H, d, J = 6 Hz), 7.33(1H, t, J = 6 Hz), 7.25(1H, t, J = 6 Hz), 7.18(1H, d, J = 6 Hz), 5.2(1H, m), 4.57(2H, s), 3.74(2H, t, J = 4 Hz), 3.38(2H, t, J = 4 Hz), 2.81(3H, m), 2.33(2H, m), 2.23(2H, m), 2.04(2H, m), 1.71(2H, m), 1.59(6H, m), 1.36(2H, m), 1.12(1H, m), 0.87(6H, d, 5 Hz). MS m/z 463(M+H)<sup>+</sup>. 염기의 일부를 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다. 분석 (C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S·HCl·H<sub>2</sub>O) C, H, N.

[0740]

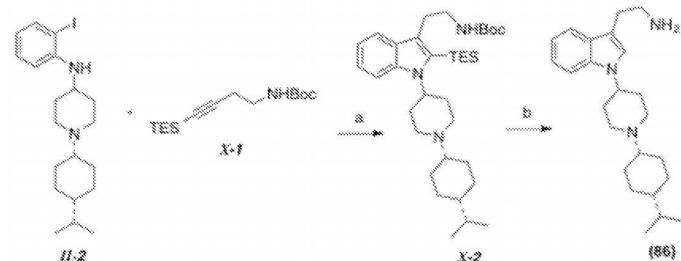
실시예 10: 2-(1-(시스-4-이소프로필사이클로헥실)페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민(86)의 합성

[0741]

도식 X은 이러한 합성을 도시하고 있다.

[0742]

도식 X



[0743]

도식 X 시약 및 조건: a) 알킬 X-1, LiCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 촉매량 Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMF, 100°C; 및 b) AcCl, MeOH, 실온.

[0744]

3차-부틸(2-(1-(시스-4-օ)소프로필사이클로헥실)페리딘-4-일)-2-(트리에틸실릴)-1H-인돌-3-일)카르바메이트(X-2): 아이오도-아닐린 II-2(401 mg, 0.940 mmol, 1.00 당량), 알킬 X-1(320 mg, 1.13 mmol, 1.20 당량), 및 LiCl(39.8 mg, 0.940 mmol, 1.00 당량)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내로 충전시켰다. DMF(13.4 mL, 0.070M)를 첨가한 후에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(390 mg, 2.82 mmol, 3.00 당량) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(21.1 mg, 0.0940 mmol, 0.100 당량)를 첨가하였다. 반응기에 3-웨이 어댑터 및 Ar 별룬을 장착하고, 이어서, 반응기를 진공으로 3회 페징시키고, Ar로 역으로 충전시켰다. 이어서 반응물을 100°C 오일 배쓰에서 가열하고, TLC(20:80:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.))에 의해서 모니터링하였다. 약 60분 후에, 반응물에 검은 색이 형성되었고, 약 80 내지 90분 후에, TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이어서, EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, 이를 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물 작은 셀라이트 패드를 통해서 여과하고, 이어서, 총을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 1회 추출하였다. EtOAc 층을 합하고, 물, 염수로 2회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미정제 물질을 얻었고, 이를 8:92:1.5 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.)을 사용하

는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제하여 중간체 X-2를 백색 포말(360 mg, 66%)로서 수득하였다.  $R_f = 0.30$ (20:80:3 방울 EtOAc:헥산:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV, I<sub>2</sub>, pAA); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.16(t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.56(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.40(q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.21(d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.01(t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.71(dq, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 2.35(m, 1H), 2.15(t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.85-1.38(m, 21H), 1.16(m, 1H), 1.05-0.90(m, 20H); MS(ESI) m/z: 467.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0746] 2-(1-(시스-4-아이소프로필사이클로헥실)파페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민(86): AcCl(806 μL, 11.3 mmol, 6.00 당량)을 MeOH(19.0 mL, 0.10M)에 0°C에서 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반시켰다. 이어서, 인돌 X-2(1.10 g, 1.89 mmol, 1.00 당량)를 반응물에 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반시킨 후에, 백색 슬러리가 형성되었다. 이어서, 얼음-베쓰를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후에, TLC(10:90:3 방울 iPrOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH(aq.))는 반응이 완료되었음을 나타냈다. EtOAc(약 50 mL)를 교반 반응물에 첨가하였고, 몇 분 후에, 백색 침전물이 형성되었다. 백색 침전물을 여과하고, 차가운 EtOAc로 3회 세척하고, 진공하에 건조시켜 인돌 86의 HCl 염을 수득하였다. 요망되는 염의 665 mg(80%)를 얻었다.  $R_f = 0.10$ (10:90:3 방울 iPrOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH(aq.), UV, I<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR(유리 염기)(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35(d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.21(t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11(m, 2H), 4.18(m, 1H), 3.19(d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.03(t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.93(t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.35(m, 1H), 2.26(dt, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 2.07(m, 6H), 1.78-1.52(m, 7H), 1.42(m, 2H), 1.15(m, 1H), 0.90(d, J = 5.1 Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 368.5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0747] 실시예 11: 노시셉틴, 뮤 및 카파 오피오이드 수용체에서의 수용체 결합 친화성의 시험관내 특성화

[0748] 모든 화합물을 이하 기재된 바와 같이 노시셉틴(NOP), 뮤 및 카파 오피오이드 수용체에서의 이들의 결합 친화성에 대해서 시험하였다. 결합 분석은 신속하고 간단하며, 인간 NOP 또는 오피오이드 수용체로 형질감염된 차이나스 햄스터 난 세포를 사용한다. 이들 분석의 결과는 표 4, 5 및 6에 나타내어져 있으며, 이는 화학식(II), 화학식(III) 및 화학식(IV)의 각각의 화합물에 대한 노시셉틴 및 오피오이드 수용체 결합 친화성의 범위를 제공한다.

[0749] NOP, 뮤, 델타, 및 카파 수용체에서의 수용체 결합 친화성이 방사성 리간드 결합 분석을 이용하여 측정되었으며, 이는 다음 방사성 리간드: 각각 [<sup>3</sup>H]N/OFQ(NOP의 경우), [<sup>3</sup>H]DAMGO(뮤 오피오이드 수용체의 경우), 및 [<sup>3</sup>H]U-696593(카파 오피오이드 수용체의 경우)을 사용하였다. IC<sub>50</sub> 값은 곡선-맞춤 프로그램(curve-fitting program Prism)의해서 측정되었으며, K<sub>i</sub> 값은 K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub>/(1 + L/K<sub>d</sub>)로부터 계산되고, 여기에서, K<sub>d</sub>는 [<sup>3</sup>H]-방사성 리간드의 결합 친화성이고, L은 사용된 [<sup>3</sup>H]-방사성 리간드의 농도이다.

[0750] 세포 배양: 모든 수용체는 인간 수용체 cDNA로 형질 감염된 CHO 세포에 있었다. 세포를 100-mm 플라스틱 배양 접시 내에 0.4 mg/ml G418 및 0.1% 폐니실린/스트렙토마이신의 존재하에 10% 소태아 혈청을 함유하는 둘베코 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium: DMEM)에서 성장시켰고, 결합 분석의 경우에, 세포를 컨플루언스에서 플레이트로부터 긁어냈다.

[0751] 수용체 결합: 세포막에 대한 결합은, 문헌[Zaveri, N. T., et al., J. Med. Chem., 2004, 47:2973-2976; Adapa, I. D., et al., *Neuropeptides*, 1997, 31(5):403-408; 및 Dooley, C. T., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1977, 283(2):735-741]에 의해서 앞서 기재된 바와 같이, 96-웰 포맷에서 수행되었다. 세포를 고무 폴리스팬(rubber policeman)으로 긁어냄으로써 플레이트로부터 제거하고, Polytron 균질화기를 사용한 트리스 완충액(Tris buffer)에 균질화되고, 이어서, 한번 원심분리되고, 15분 동안 27,000 g에서 추가로 원심분리에 의해서 세척하였다. 펠릿을 50 mM Tris, pH 7.5에서 재현탁시켰고, 혼탁액을 각각 NOP, 뮤-, 또는 카파-오피오이드 수용체에 대한 결합을 위해서 [<sup>3</sup>H]노시셉틴, [<sup>3</sup>H]DAMGO, 또는 [<sup>3</sup>H]U69593과 함께 인큐베이션되었다. 최종 인큐베이션 용적은 1.0 ml이었고, 샘플은 25°C에서 60 내지 120분 동안 인큐베이션되었다. 결합 반응에서의 단백질의 양은 대략 15 μg 내지 30 μg으로 다양하였다. 반응은 유리 섬유 필터를 구비한 Tomtec 96 harvester(Orange, CT)를 사용한 여과에 의해서 종료되었다. 결합된 방사성활성을 Pharmacia Biotech 베타-플레이트 액체 신틸레이

션 계수기(Piscataway, NJ)상에서 계수하였고, 분당 수로 표현하였다.  $IC_{50}$  값을 적어도 6가지의 시험 화합물의 농도를 이용하여 측정하였고, Graphpad/Prism(ISI, San Diego, CA)를 사용하여 계산하였다.  $K_i$  값을 Cheng 및 Prusoff의 문헌[Cheng, Y., et al., *Biochem Pharmacol.*, 1973, 22(23):3099-3108]의 방법에 의해서 측정하였다.

[0752] 이하 표에서의 각각의 화합물에 대한 결합 친화성의 경우에, "A"로 표시된 값은 15nM 미만의  $K_i$ 를 나타내고; "B"로 표시된 값은 15 내지 150nM 사이의  $K_i$ 를 나타내며; "C"로 표시된 값은 150 nM 내지 5000 nM 사이에서의  $K_i$ 를 나타내며, "D"로 표시된 값은 5000nM을 초과의  $K_i$ 를 나타낸다.

[0753] 표 3:

화학식(II)의 화합물에 대한 수용체 결합 $K_i$ (nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
1	A	B	B
2	A	B	C
3	A	A	B
4	A	A	B
5	A	A	B
6	A	B	B
7	A	B	B
8	A	B	B
9	B	B	B
10	A	A	B
11	A	A	B
12	A	B	C
13	A	B	B
14	B	B	C
15	A	A	C

[0754]

화학식(II)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
16	B	A	B
17	A	A	B
18	C	B	D
19	A	B	B
20	A	B	C
21	A	A	B
22	A	A	B
23	A	A	B
24	A	A	B
25	B	C	D
26	A	B	B
27	A	B	C
29	A	B	B
30	A	A	B
31	A	B	B
32	A	B	B
33	A	A	C
34	A	A	C
35	A	B	C
36	A	A	B
37	C	C	D
38	C	C	C
39	B	B	-
40	A	A	B
41	A	A	C

[0755]

화학식(II)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
42	A	A	C
43	A	A	C
44	A	B	B
45	A	B	C
46	A	A	C
47	A	B	C
48	A	A	B
49	A	B	B
50	A	B	B
51	A	B	B
52	A	A	C
53	A	B	C
54	A	A	C
56	B	B	-
57	A	A	-
58	A	A	-
61	A	C	C
62	B	C	C
63	B	C	C
64	C	C	-
65	A	C	C
66	A	C	D
67	B	D	D
68	B	D	C
69	C	C	C

[0756]

화학식(II)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
70	B	C	C
71	C	C	D
72	A	B	C
73	B	C	D
74	B	B	C
75	B	B	C
76	B	C	C
77	B	C	D
78	B	B	C
79	B	C	
80	A	C	C
81	A	B	D
82	B	C	D
83	A	B	C
84	B	C	
85	C	C	
86	A	C	C
87	B	B	C
88	A	B	C
89	B	B	D
90	B	B	C
91	B	B	C
92	B	C	C
93	B	C	C
94	C	C	D

[0757]

화학식(II)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
95	B	C	B
96	B	C	C
97	B	C	C
98	B	C	C

[0758]

[0759]

표 4:

화학식(III)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
228	A	B	B
229	A	B	C
230	B	B	B
231	C	B	B
232	B	C	B
233	B	C	C
234	A	B	B
235	A	B	C
236	A	B	B
237	A	B	C
238	A	A	B
239	B	C	C
240	A		
241	B	C	D
242	A	A	A
243	A	B	B
244	B	B	C
245	A	A	C

[0760]

화학식(III)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
246	B	B	D
247	A	B	C
248	A	D	C
249	B	A	C
250	A	B	C
251	A	B	C
252	A	B	B
253	A	B	B
254	A	A	C
255	A	B	C
256	A	A	C
257	A	B	B
258	A	A	B
259	A	A	C

[0761]

[0762]

표 5:

화학식(IV)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
330	C	B	C
331	B	C	C
332	B	C	C
333	B	C	C
334	C	C	C
335	B	C	C
336	B	C	C
337	B	B	C
338	B	B	C
339	A	B	C

[0763]

화학식(IV)의 화합물에 대한 수용체 결합 Ki(nM)			
화합물 번호	NOP	$\mu$	$\kappa$
340	A	B	C
341	A	B	B
342	A	B	B
343	A	B	C
344	A	A	B
345	D	C	C
346	C	C	C
347	A	B	
348	B	B	C
349	B	C	C
350	B	C	C
351	A	B	B
352	A	B	B
353	B	B	B
354	A	B	B
355	B	B	C

[0764]

[0765]

본원에서 개시된 화합물은 1-배 내지 >10,000-배의 범위에 있는 뮤 오피오이드 수용체와 카파 오피오이드 수용체에 비한 NOP 수용체에 대한 선택성을 갖는다.

[0766]

상기 설명으로부터, 비록, 본 발명의 특이적 실시형태가 예시된 목적으로 본원에서 기재되었지만, 다양한 변형이 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 청구범위에 의하지 않고는 제한되지 않는다.