



등록특허 10-2291444



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월18일  
(11) 등록번호 10-2291444  
(24) 등록일자 2021년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 211/78* (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)  
*A61K 31/4412* (2006.01) *C07D 211/86* (2006.01)  
*C07D 211/90* (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 211/78* (2013.01)  
*A61K 31/427* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7036367
- (22) 출원일자(국제) 2014년05월28일  
심사청구일자 2019년05월22일
- (85) 번역문제출일자 2015년12월23일
- (65) 공개번호 10-2016-0013149
- (43) 공개일자 2016년02월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/039661
- (87) 국제공개번호 WO 2014/193884  
국제공개일자 2014년12월04일
- (30) 우선권주장  
61/828,219 2013년05월29일 미국(US)  
61/982,574 2014년04월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2013082345 A1

- (73) 특허권자  
브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니  
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
- (72) 발명자  
아마드, 살립  
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니 내  
네가쉬, 리넷, 에이.  
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니 내
- (74) 대리인  
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 19 항

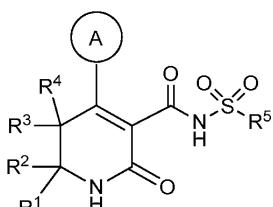
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 디히드로페리디논 MGAT2 억제제

**(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다. 이들 화합물은 의약으로서 사용될 수 있는 모노아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 유형 2 (MGAT2) 억제제이다.

&lt;화학식 I&gt;



상기 식에서, 가변기는 모두 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4412* (2013.01)

*C07D 211/86* (2013.01)

*C07D 211/90* (2013.01)

*C07D 401/04* (2013.01)

*C07D 409/04* (2013.01)

*C07D 409/14* (2013.01)

*C07D 417/04* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

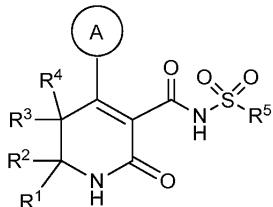
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

고리 A는 독립적으로 페닐 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 0-1개의 R<sup>6</sup> 및 0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환되고;

R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>b</sup> 및 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 카르보사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤�테로아릴; 여기서 상기 헤�테로아릴은 0-1개의 R<sup>b</sup> 및 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환됨), 및 0-3개의 R<sup>a</sup>로 치환된 C<sub>1-12</sub> 탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>3-4</sub> 시클로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알킬로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, F, C<sub>1-4</sub> 알킬 및 CN으로부터 선택되고;

R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, F, 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 조합되어 3- 내지 6-원 카르보사이클을 형성할 수 있고;

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤테로사이클)로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, 0-2개의 R<sup>h</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>f</sup>R<sup>i</sup>, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, 및 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로부터 선택되고;

R<sup>7</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

다르게는, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합되어 5- 내지 6-원 카르보사이클리 고리 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤�테로사이클리 고리를 형성하고; 여기서 상기 헤�테로사이클은 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환되고;

R<sup>a</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, COOH, 및

$-(CH_2)_n-R^c$ 로부터 선택되고;

$R^b$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  알콕시,  $C_{1-10}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  할로알콕시,  $C_{1-10}$  알킬티오,  $C_{1-10}$  할로알킬티오,  $N(C_{1-4}$  알킬 $)_2$ ,  $-CONH(C_{4-20}$  알킬),  $-CONH(C_{4-20}$  할로알킬),  $-O(CH_2)_sO(C_{1-6}$  알킬),  $-O(CH_2)_sO(C_{1-6}$  할로알킬),  $R^c$ , 및  $-(CH_2)_n-(O)_t-(CH_2)_mR^c$ 로부터 선택되고;

$R^c$ 는 각 경우에, 독립적으로 0-2개의  $R^d$ 로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬, 0-2개의  $R^d$ 로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알케닐,  $-(CH_2)_m-(0-3개의 R^d$ 로 치환된 페닐), 및 탄소 원자 및 N,  $NR^e$ , O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클은 0-2개의  $R^d$ 로 치환되고;

$R^d$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 테트라졸릴,  $OBn$  및 페닐로부터 선택되고;

$R^e$ 는 각 경우에, 독립적으로 H,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  카르보사이클,  $CO(C_{1-4}$  알킬),  $COBn$ , 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

$R^f$ 는 각 경우에, 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

$R^g$  및  $R^h$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

$R^i$ 는 각 경우에, 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-4}$  시클로알킬 및 페닐로부터 선택되고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

s는 각 경우에, 독립적으로 1, 2, 또는 3이고;

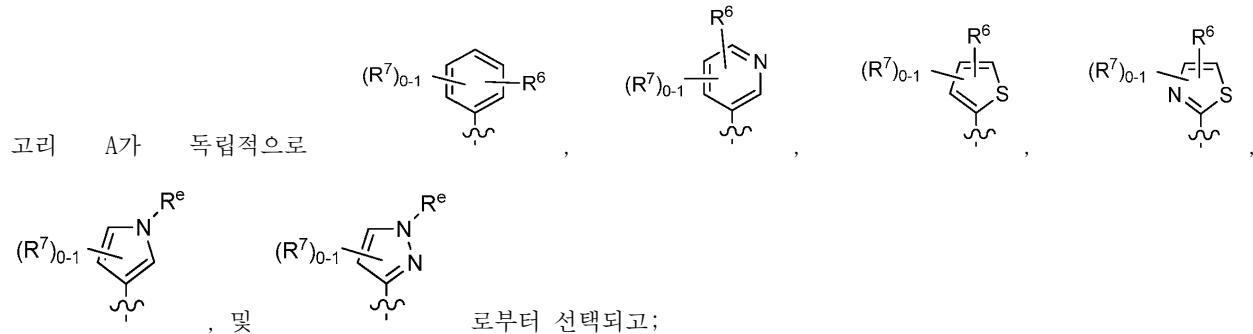
t는 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 독립적으로 페닐, 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 및 피라졸릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리 모이어티가 0-1개의  $R^6$  및 0-2개의  $R^7$ 로 치환되고; 다르게는,  $R^6$  및  $R^7$ 이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합되어 6-원 카르보시클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서,



$R^1$ 이 독립적으로  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-2개의  $R^g$ 로 치환된  $C_{3-6}$  카르보사이클),  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-1개의  $R^g$ 로 치환된 티아졸릴),  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-1개의  $R^g$ 로 치환된 피라졸릴), 및 0-1개의  $R^a$ 로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

$R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;

$R^3$ 이 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

$R^4$ 가 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

$R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 및  $-(CH_2)_m-C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^7$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;

$R^a$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

$R^b$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  할로알콕시, 및 벤족시로부터 선택되고;

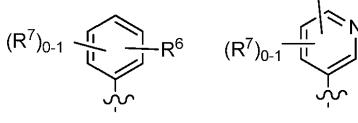
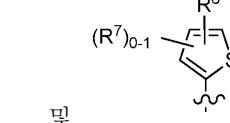
$R^e$ 가 각 경우에, 독립적으로  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  카르보사이클 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

$R^g$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되는 것인

화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

고리 A가 독립적으로  ,  , 및 로부터 선택되고,

$R^1$ 이 독립적으로  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-2개의  $R^g$ 로 치환된 페닐) 및 0-1개의  $R^a$ 로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

$R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;

$R^3$ 이 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

$R^4$ 가 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

$R^6$ 이 독립적으로 할로겐,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 및  $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^7$ 이 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;

$R^a$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

$R^b$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로, OH,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  할로알콕시, 및 벤족시로부터 선택되고;

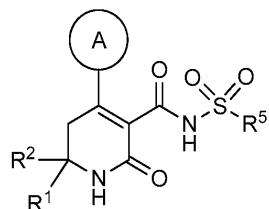
$R^g$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되는 것인

화합물.

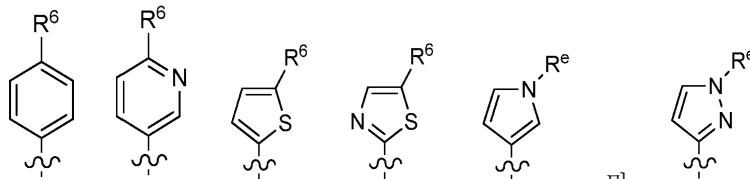
## 청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

<화학식 II>



상기 식에서,



고리 A는 독립적으로 , , , , 및  $R^e$ 로부터 선택되고;

$R^1$ 은 독립적으로  $(R^g)_{0-1}$ ,  $R^b$ - $\text{S}-$ ,  $R^e$ - $\text{N}=\text{N}-$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

$R^2$ 는 독립적으로  $\text{CF}_3$  및  $\text{CH}_3$ 으로부터 선택되고;

$R^5$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $\text{N}(C_{1-4}$  알킬 $)_2$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 Ph로부터 선택되고;

$R^6$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $\text{N}(C_{1-4}$  알킬 $)_2$ , 및  $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}_{3-4}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^b$ 는 독립적으로  $C_{1-8}$  알킬,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CF}_3$ , 및  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CF}_2\text{CF}_3$ 으로부터 선택되고;

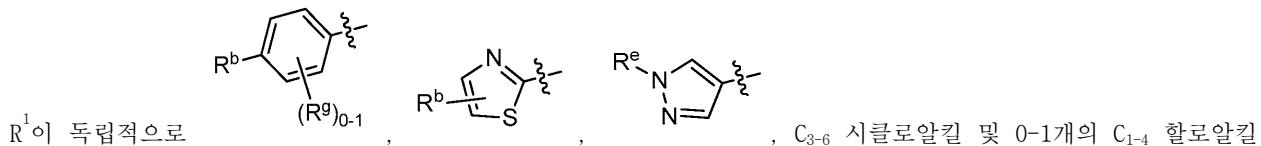
$R^e$ 는 각 경우에, 독립적으로  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$  시클로알킬 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

$R^g$ 는 독립적으로 할로겐이고;

n은 독립적으로 0 또는 1이다.

### 청구항 6

제1항에 있어서,



로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 일 수 있고;

$R^5$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{3-4}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로켄,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 및  $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-4}$  시클로알킬로부터 선택되고;

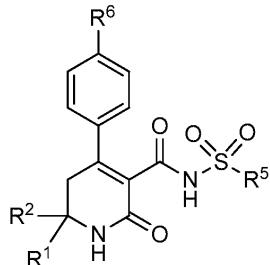
$R^b$ 가 독립적으로  $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ , 및  $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 으로부터 선택되는 것인

화합물.

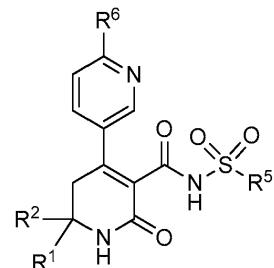
### 청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 IIa, IIb 또는 IIc를 갖는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

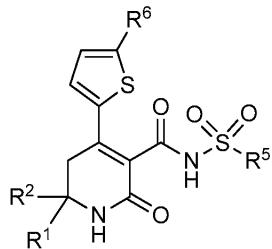
<화학식 IIa>



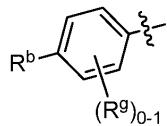
<화학식 IIb>



&lt;화학식 IIc&gt;



상기 식에서,



$R^1$ 은 독립적으로  $(R^g)_{0-1}$  및  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

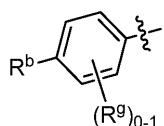
$R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  및  $CH_3$ 으로부터 선택되고;

$R^6$ 은 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 및  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로부터 선택되고;

$R^b$ 는 독립적으로  $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ , 및  $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 으로부터 선택되고;

$R^g$ 는 독립적으로 할로겐이다.

### 청구항 8



제1항에 있어서,  $R^1$ 은  $(R^g)_{0-1}$  인 화합물.

### 청구항 9

제1항에 있어서,

(S)-N-(에틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

((R)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(5-에틸티오펜-2-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메

틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(에틸술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-에틸티오펜-2-일)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-6-(옥트-1-인-1-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(메틸술포닐)-6-(옥트-1-인-1-일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-6-(4-(벤질옥시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(에틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(tert-부틸)페닐)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(tert-부틸)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(시클로프로필메틸)페닐)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(R)-6-이소펜틸-6-메틸-N-(메틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(tert-부틸)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(tert-부틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-2-옥소-N-(페닐술포닐)-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-N-((트리플루오로메틸)술포닐)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(N,N-디메틸술파모일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(N,N-디메틸술파모일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-6-(8,8,8-트리플루오로옥트-1-인-1-일)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-메톡시페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(N,N-디메틸술파모일)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-4-(4-메톡시페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(N,N-디메틸술파모일)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(5-헵틸티아졸-2-일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(5-헵틸티아졸-2-일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-4-(1-인-1H-소프로필-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-4-(1-인-1H-소프로필-1H-피라졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로부틸-1H-피라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-4-(1-인-1H-소프로필-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로부틸-1H-피라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-4-(1-이소프로필-1H-피롤-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-4-(1-이소부틸-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-4-(1-이소부틸-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-(1-(6,6,6-트리플루오로헥실)-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-2-옥소-6-(1-(6,6,6-트리플루오로헥실)-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-메틸-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-2-옥소-N-술파모일-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)옥시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메틸)페닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-시클로프로필페닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-6-(2-클로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티아졸-2-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(디플루오로메틸)페닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-이소프로필-1H-페롤-3-일)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-(5,5,5-트리플루오로부틸메틸)페닐)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로부틸메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-이소프로필-1H-페라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로부틸-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(tert-부틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-이소부틸-1H-페라졸-3-일)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-4-일)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-4-일)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-4-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로부틸메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로파리딘-3-카르복스아미드;

(S)-4-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(1-(6,6,6-트리플루오로헥실)-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-(1-(7,7,7-트리플루오로헵틸)-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S,E)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-(1-(7,7,7-트리플루오로헵트-3-엔-1-일)-1H-피라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-에톡시페닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-N-(메틸술포닐)-4-(4-에톡시페닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

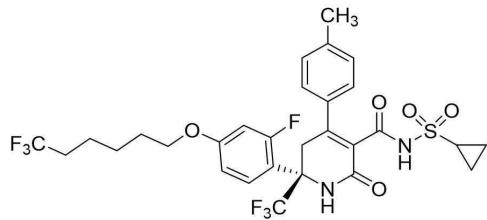
(S)-6-시클로헥실-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드; 및

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드-5,5-d<sub>2</sub>

로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

## 청구항 10

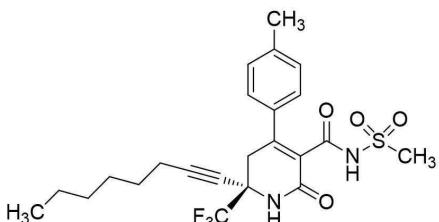
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

## 청구항 11

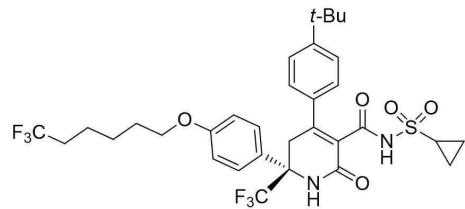
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

## 청구항 12

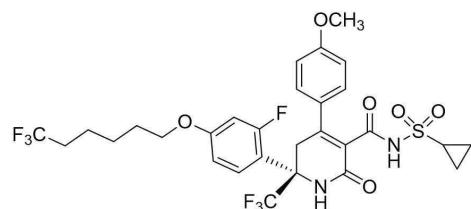
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

## 청구항 13

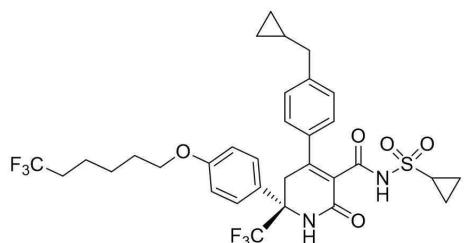
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

## 청구항 14

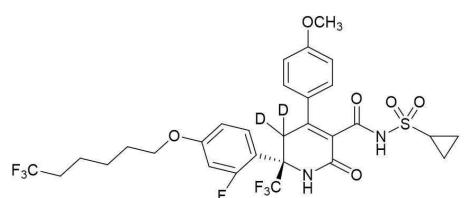
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

## 청구항 15

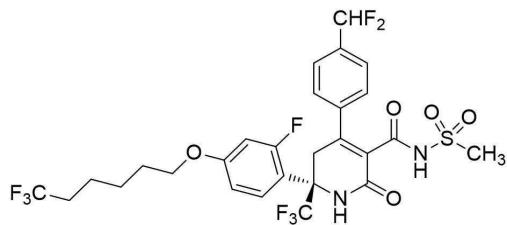
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 16

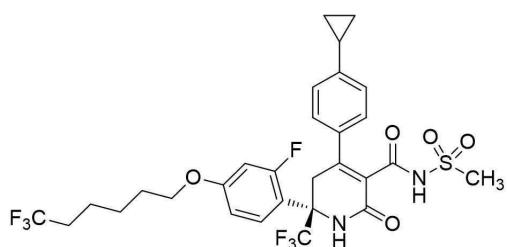
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 17

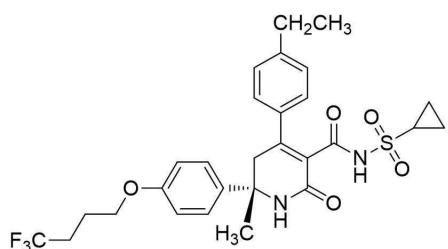
제1항에 있어서,



인 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 18

제1항에 있어서,



이 화학물, 또는 그의 임체이성질체, 환변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 19

당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 임신성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 비알콜성 지방간염 (NASH)을 비롯한 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 망막병증, 신경병증, 신병증, 지연된 상처 치유, 아테로스clerosis 및 그의 후유증, 비정상적 심장 기능, 심근 허혈, 출중, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 이상자혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 고밀도 지단백질 (HDL), 고 저밀도 지단백질 (LDL), 비-심장 허혈, 지질 장애, 또는 녹내장을 치료하는데 사용하기 위한, 제약상 허용되는 담체 및 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

작제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2013년 5월 29일에 출원된 미국 출원 일련 번호 61/828,219, 및 2014년 4월 22일에 출원된 미국 출원 일련 번호 61/982,574를 우선권 주장하며; 이들 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

발명의 분야

[0004] 본 발명은 MGAT2 억제제인 신규 아릴 및 헤테로아릴 디히드로페리디논 화합물 및 그의 유사체, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어 당뇨병, 비만, 이상지혈증 및 관련 상태의 치료를 위해 그를 사용하는 방법을 제공한다.

#### 배경 기술

[0005] 비만 및 당뇨병의 유병률은 급속도로 증가하고 있다. WHO에 따르면, 2008년에 미국 성인 인구의 70%는 과체중이었고, 그들 중 33%는 비만이었다. 2008년에, 과체중 및 비만이 되는 사람들의 폭발적인 수와 필적하여, 미국 인구의 12.3%가 상승된 혈액 글루코스를 가진 것으로 추정되었다 [<http://www.who.int/diabetes/facts/en/>]. 비만/당뇨병 유행성은 미국에서만 볼 수 있는 것은 아니다. WHO에 따르면 (정보지 번호 312, 2012년 9월), 전 세계 3억 4천 7백만명의 사람들이 당뇨병을 앓고 있다. 효과적이고 안전하게 비만을 치료하고 혈당 조절을 개선하는 것은 현대 의약에 대한 주요 도전으로 남아있다.

[0006] 모노아실글리세롤 아실트랜스페라제 2 (MGAT2)는 비만 및 제II형 당뇨병의 치료를 위한 매력적인 표적으로 부상해왔다 [Yen, C.L. et al., Nat. Med., 15(4):442-446 (2009)]. MGAT2는 소장에서 고도로 및 선택적으로 발현되고, 여기서 식이 지방의 흡수를 위한 모노아실글리세롤-경로에서 중추적 역할을 발휘한다. 식이 지방이 섭취될 때, 췌장 리파제는 트리글리세리드를 유리 지방산 및 2-모노아실글리세롤로 소화시키고, 이들은 장 상피 장세포에 의해 흡수된다. 장세포 내로 들어오면, 유리 지방산 및 2-모노아실글리세롤은 2개의 순차적 아실화 단계에 의해; 먼저 MGAT에 의해, 이어서 DGAT 효소 반응에 의해 트리글리세리드를 재합성하기 위한 빌딩 블록으로서 사용된다. 이어서, 트리글리세리드는 칼로마이크론 내로 혼입되고 램프 내로 분비되어, 신체를 위한 에너지 공급원으로서 이용된다. MGAT2 녹아웃 마우스는 건강한 대사 표현형을 나타내고, 고지방 식이 유발 비만에 대한 내성, 인슐린 감수성에서의 개선, 및 간 및 지방 조직에서의 감소된 지방 축적을 나타낸다. 또한, MGAT2의 유전자 결실은 GLP1의 증가된 수준을 갖는 마우스를 생성한다 [Yen, C.L. et al., Nat. Med., 15(4):442-446 (2009)]. 종합하면, 이들 데이터는 MGAT2 억제제가 대사 장애, 예컨대 비만, 제II형 당뇨병 및 이상지혈증을 치료할 가능성을 가진다는 것을 보여준다.

#### 발명의 내용

[0007] 본 발명은 MGAT2 억제제로서 유용한 아릴 및 헤�테로아릴 디히드로페리디논 화합물 및 그의 유사체 (그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물 포함)를 제공한다.

[0008] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는

용매화물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

- [0009] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체, 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0010] 본 발명의 화합물은, MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애, 예컨대 당뇨병, 비만, 이상지혈증 및 관련 상태, 예컨대 당뇨병과 연관된 미세혈관 및 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사 증후군 및 그의 구성요소 상태, 글루코스 및 지질 대사의 장애 및 다른 병의 치료에 사용될 수 있다.
- [0011] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.
- [0012] 본 발명의 화합물은 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] I. 본 발명의 화합물
- [0016] 제1 측면에서, 본 발명은, 특히, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 제공한다.
- [0017] <화학식 I>
- 
- [0018]
- [0019] 상기 식에서,
- [0020] 고리 A는 독립적으로 페닐 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 0-1개의 R<sup>6</sup> 및 0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환되고;
- [0021] R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>b</sup> 및 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 카르보사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로아릴; 여기서 상기 헤�테로아릴은 0-1개의 R<sup>b</sup> 및 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환됨), 및 0-3개의 R<sup>a</sup>로 치환된 C<sub>1-12</sub> 탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;
- [0022] R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>3-4</sub> 시클로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알킬로부터 선택되고;
- [0023] R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, F, C<sub>1-4</sub> 알킬 및 CN으로부터 선택되고;
- [0024] R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, F, 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0025] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 조합되어 3-내지 6-원 카르보사이클을 형성할 수 있고;
- [0026] R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 4-내지 6-원 헤테로사이클)로부터 선택되고;
- [0027] R<sup>6</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, 0-2개의 R<sup>h</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub>

할로알콕시,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-6}$  카르보사이클,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^f\text{R}^i$ , CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, 및 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0028] R<sup>7</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

[0029] 다르게는, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합되어 5- 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 여기서 상기 헤�테로사이클은 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환되고;

[0030] R<sup>a</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, COOH, 및  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^c$ 로부터 선택되고;

[0031] R<sup>b</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알콕시, C<sub>1-10</sub> 알킬티오, C<sub>1-10</sub> 할로알킬티오, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>4-20</sub> 알킬), -CONH(C<sub>4-20</sub> 할로알킬), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(C<sub>1-6</sub> 알킬), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(C<sub>1-6</sub> 할로알킬), R<sup>c</sup>, 및  $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O})_t-(\text{CH}_2)_m\text{R}^c$ 로부터 선택되고;

[0032] R<sup>c</sup>는 각 경우에, 독립적으로 0-2개의 R<sup>d</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 0-2개의 R<sup>d</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알케닐,  $-(\text{CH}_2)_m-(0-3\text{개의 R}^d\text{로 치환된 폐닐})$ , 및 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤�테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 헤�테로사이클은 0-2개의 R<sup>d</sup>로 치환되고;

[0033] R<sup>d</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 테트라졸릴, OBn 및 폐닐로부터 선택되고;

[0034] R<sup>e</sup>는 각 경우에, 독립적으로 H, C<sub>1-8</sub> 할로알킬,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$  카르보사이클, CO(C<sub>1-4</sub> 알킬), COBn, 및 0-1개의 C<sub>1-4</sub> 할로알킬로 치환된 C<sub>1-12</sub> 탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0035] R<sup>f</sup>는 각 경우에, 독립적으로 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0036] R<sup>g</sup> 및 R<sup>h</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

[0037] R<sup>i</sup>는 각 경우에, 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>3-4</sub> 시클로알킬 및 폐닐로부터 선택되고;

[0038] n은 각 경우에, 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0039] m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0040] s는 각 경우에, 독립적으로 1, 2, 또는 3이고;

[0041] t는 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.

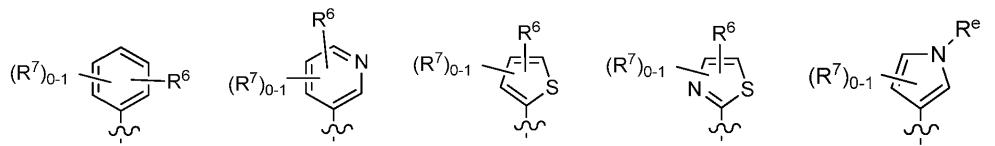
[0042] 제2 측면에서, 본 발명은

[0043] 고리 A가 독립적으로 폐닐, 퍼리딜, 티에닐, 티아졸릴, 및 퍼라졸릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 고리 모이어티가 0-1개의 R<sup>6</sup> 및 0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환되고; 다르게는, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합되어 6-원 카르보시클릭 고리를 형성하는 것인

[0044] 제1 측면의 범위 내에 있는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 제공한다.

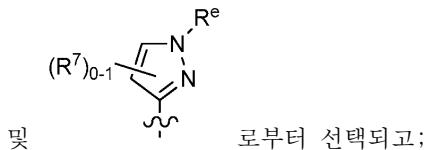
[0045]

제3 측면에서, 본 발명은



[0046]

고리 A가 독립적으로



및로부터 선택되고;

[0047]

$R^1$ 이 독립적으로  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-2개의  $R^g$ 로 치환된  $C_{3-6}$  카르보사이클),  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-1개의  $R^g$ 로 치환된 티아졸릴),  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-1개의  $R^g$ 로 치환된 페라졸릴), 및 0-1개의  $R^a$ 로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0048]

 $R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;

[0049]

 $R^3$ 이 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

[0050]

 $R^4$ 가 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

[0051]

$R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 및  $-(CH_2)_m-C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;

[0052]

 $R^7$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;

[0053]

 $R^a$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

[0054]

$R^b$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐, OH,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  할로알콕시, 및 벤족시로부터 선택되고;

[0055]

$R^e$ 가 각 경우에, 독립적으로  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  카르보사이클 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0056]

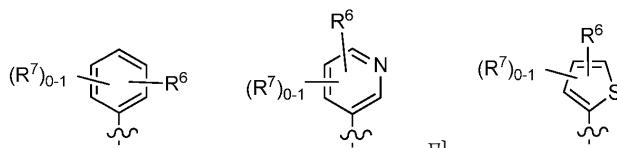
$R^g$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되는 것인

[0057]

임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함한다.

[0058]

제4 측면에서, 본 발명은



[0059]

고리 A가 독립적으로로부터 선택되고,

[0060]

$R^1$ 이 독립적으로  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-2개의  $R^g$ 로 치환된 페닐) 및 0-1개의  $R^a$ 로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

- [0061]  $R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;
- [0062]  $R^3$ 이 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;
- [0063]  $R^4$ 가 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;
- [0064]  $R^6$ 이 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>, 및  $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;
- [0065]  $R^7$ 이 독립적으로 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;
- [0066]  $R^a$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;
- [0067]  $R^b$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로, OH,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  할로알콕시, 및 벤족시로부터 선택되고;
- [0068]  $R^g$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되는 것인
- [0069] 임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.
- [0070] 제5 측면에서, 본 발명은 임의의 제1, 제2 및 제3 측면의 범위 내에 있는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 제공한다.
- [0071] <화학식 II>
- [0072]
- [0073] 상기 식에서,
- [0074] 고리 A는 독립적으로 , , , , , 및 로부터 선택되고;
- [0075]  $R^1$ 은 독립적으로 , , ,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;
- [0076]  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  및  $CH_3$ 으로부터 선택되고;
- [0077]  $R^5$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>,  $C_{3-6}$  시클로알킬 및 Ph로부터 선택되고;

[0078]  $R^6$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 및  $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-4}$  시클로알킬로부터 선택되고;

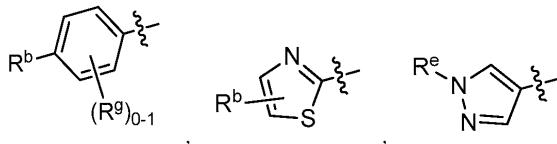
[0079]  $R^b$ 는 독립적으로  $C_{1-8}$  알킬,  $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ , 및  $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 으로부터 선택되고;

[0080]  $R^e$ 는 각 경우에, 독립적으로  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  시클로알킬 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0081]  $R^g$ 는 독립적으로 할로겐이고;

[0082]  $n$ 은 독립적으로 0 또는 1이다.

[0083] 제6 측면에서, 본 발명은



[0084]  $R^1$ 이 독립적으로  $R^1$ 이 독립적으로  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  시클로알킬 및 0-1개의  $C_{1-4}$  할로알킬로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0085]  $R^5$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{3-4}$  시클로알킬로부터 선택되고;

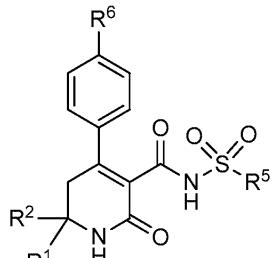
[0086]  $R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 및  $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-4}$  시클로알킬로부터 선택되고;

[0087]  $R^b$ 가 독립적으로  $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ , 및  $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 으로부터 선택되는 것인

[0088] 임의의 제1, 제2, 제3 및 제5 측면의 범위 내에 있는 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함한다.

[0089] 제7 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 하기 화학식 IIa, IIb 또는 IIc의 화합물, 또는 그의 임체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함한다:

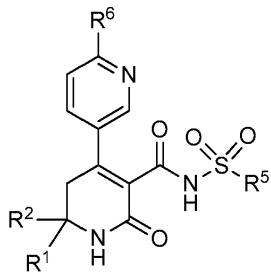
[0090] <화학식 IIa>



[0091]

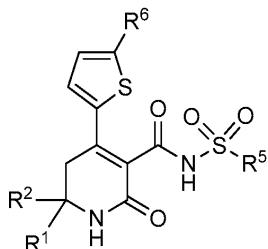
[0092]

&lt;화학식 IIb&gt;



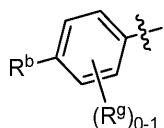
[0093]

[0094] &lt;화학식 IIc&gt;



[0095]

[0096] 상기 식에서,



[0097]

$R^1$ 은 독립적으로  $R^b$  및  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0098]

$R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  및  $CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0099]

$R^6$ 은 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 및  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로부터 선택되고;

[0100]

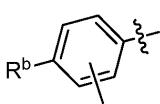
$R^b$ 는 독립적으로  $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ , 및  $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 으로부터 선택되고;

[0101]

$R^g$ 는 독립적으로 할로겐이다.

[0102]

제8 측면에서, 본 발명은



[0103]

$R^1$ 이  $R^b$  및  $(Rg)0-1$  인

[0104]

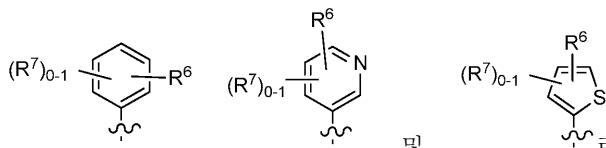
임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 화학식 I, II, IIa, IIb 또는 IIc의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함한다.

[0105]

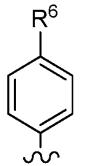
제9 측면에서, 본 발명은 예시된 실시예로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 제공한다.

[0106]

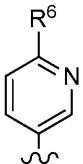
또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물 또는 예시된 실시예로부터의 단일 화합물을 제공한다.



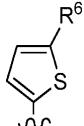
[0107] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 독립적으로  
다.



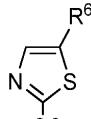
[0108] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 이다.



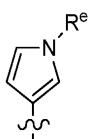
[0109] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 이다.



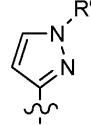
[0110] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 이다.



[0111] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 이다.



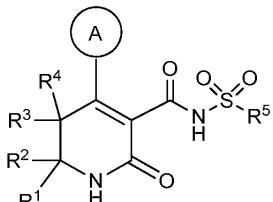
[0112] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 이다.



[0113] 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0114] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 특히, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0115] <화학식 I>



[0116]

[0117] 상기 식에서,

- [0118] 고리 A는 독립적으로 페닐 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐 및 헤�테로아릴은 0-1개의 R<sup>6</sup> 및 0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환되고;
- [0119] R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>b</sup> 및 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 카르보사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤�테로아릴; 여기서 상기 헤�테로아릴은 0-1개의 R<sup>b</sup> 및 0-2개의 R<sup>g</sup>로 치환됨), 및 0-3개의 R<sup>a</sup>로 치환된 C<sub>1-12</sub> 탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;
- [0120] R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>3-4</sub> 시클로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알킬로부터 선택되고;
- [0121] R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, F, C<sub>1-4</sub> 알킬 및 CN으로부터 선택되고;
- [0122] R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, F, 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0123] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 조합되어 3- 내지 6-원 카르보사이클을 형성할 수 있고;
- [0124] R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤�테로사이클)로부터 선택되고;
- [0125] R<sup>6</sup>은 독립적으로 할로젠, 0-2개의 R<sup>h</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>f</sup>R<sup>i</sup>, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, 및 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 헤�테로사이클로부터 선택되고;
- [0126] R<sup>7</sup>은 독립적으로 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;
- [0127] 다르게는, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합되어 5- 내지 6-원 카르보시클릭 고리 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-3개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤�테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0128] R<sup>a</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, COOH, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>로부터 선택되고;
- [0129] R<sup>b</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알콕시, C<sub>1-10</sub> 알킬티오, C<sub>1-10</sub> 할로알킬티오, N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>4-20</sub> 알킬), -CONH(C<sub>4-20</sub> 할로알킬), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(C<sub>1-6</sub> 알킬), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(C<sub>1-6</sub> 할로알킬), R<sup>c</sup>, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(O)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>로부터 선택되고;
- [0130] R<sup>c</sup>는 각 경우에, 독립적으로 0-2개의 R<sup>d</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 0-2개의 R<sup>d</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알케닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-3개의 R<sup>d</sup>로 치환된 페닐), 및 탄소 원자 및 N, NR<sup>e</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤�테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 헤�테로사이클은 0-2개의 R<sup>d</sup>로 치환되고;
- [0131] R<sup>d</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 테트라졸릴, OBn 및 페닐로부터 선택되고;
- [0132] R<sup>e</sup>는 각 경우에, 독립적으로 H, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클, CO(C<sub>1-4</sub> 알킬) 및 COBn로부터 선택되고;

터 선택되고;

[0133]  $R^f$ 는, 각 경우에, 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0134]  $R^g$  및  $R^h$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

[0135]  $R^i$ 는, 각 경우에, 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-4}$  시클로알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

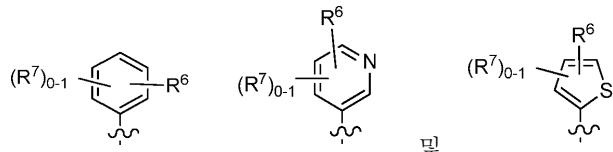
[0136] n은 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이고;

[0137] m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0138] s는 각 경우에, 독립적으로 1, 2, 또는 3이고;

[0139] t는 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.

[0140] 또 다른 측면에서, 본 발명은



[0141] 고리 A가 독립적으로 , 및 로부터 선택되고,

[0142]  $R^1$ 이 독립적으로  $-(CH_2)_m$ -(1개의  $R^b$  및 0-2개의  $R^g$ 로 치환된 페닐) 및 0-1개의  $R^a$ 로 치환된  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄가 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0143]  $R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;

[0144]  $R^3$ 이 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

[0145]  $R^4$ 가 독립적으로 H 및 F로부터 선택되고;

[0146]  $R^6$ 이 독립적으로 할로겐,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>, 및  $C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;

[0147]  $R^7$ 이 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;

[0148]  $R^8$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

[0149]  $R^b$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로, OH,  $C_{1-8}$  알킬,  $C_{1-8}$  알콕시,  $C_{1-8}$  할로알킬,  $C_{1-10}$  할로알콕시, 및 벤족시로부터 선택되고;

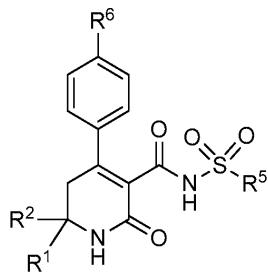
[0150]  $R^g$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되는 것인

[0151] 임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함한다.

[0152] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 측면의 범위 내에 있는 하기 화학식 IIa, IIb 또는 IIc의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0153]

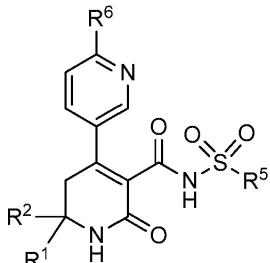
&lt;화학식 IIa&gt;



[0154]

[0155]

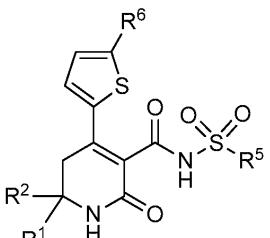
&lt;화학식 IIb&gt;



[0156]

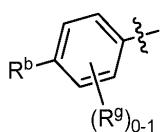
[0157]

&lt;화학식 IIc&gt;



[0158]

상기 식에서,



[0160]

$R^1$ 은 독립적으로 및  $C_{1-12}$  탄화수소 쇄로부터 선택되고; 여기서 상기 탄화수소 쇄는 직쇄형 또는 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있고;

[0161]

$R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  및  $CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0162]

$R^6$ 은 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 및  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ 로부터 선택되고;

[0163]

$R^b$ 는 독립적으로  $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ , 및  $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$ 으로부터 선택되고;

[0164]

$R^g$ 는 독립적으로 할로겐이다.

[0165]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MGAT2 LCMS 검정을 사용하여 hMGAT2  $IC_{50}$  값  $\leq 10 \mu M$ 을 갖는다.

[0166]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MGAT2 LCMS 검정을 사용하여 hMGAT2  $IC_{50}$  값  $\leq 5 \mu M$ 을 갖는다.

[0167]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MGAT2 LCMS 검정을 사용하여 hMGAT2  $IC_{50}$  값  $\leq 2.5 \mu M$ 을 갖는다.

[0168]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MGAT2 LCMS 검정을 사용하여 hMGAT2  $IC_{50}$  값  $\leq 1 \mu M$ 을 갖는다.

- [0169] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MGAT2 LCMS 검정을 사용하여 hMGAT2 IC<sub>50</sub> 값 ≤ 0.5 μM을 갖는다.
- [0170] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MGAT2 LCMS 검정을 사용하여 hMGAT2 IC<sub>50</sub> 값 ≤ 0.1 μM을 갖는다.
- [0171] II. 본 발명의 다른 실시양태
- [0172] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0173] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0174] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0175] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0176] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.
- [0177] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가, 예를 들어 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP4) 억제제 (예를 들어, 샥사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴 및 알로글립틴으로부터 선택된 구성원)인 제약 조성물을 제공한다.
- [0178] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0179] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 MGAT2의 활성과 연관된 질환 또는 장애의 예는 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 임신성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 비알콜성 지방간염 (NASH)을 비롯한 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 망막병증, 신경병증, 신병증, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증, 비정상적 심장 기능, 심근 허혈, 출중, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 고밀도 지단백질 (HDL), 고 저밀도 지단백질 (LDL), 비-심장 허혈, 지질 장애, 및 녹내장을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0180] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병, 고혈당증, 임신성 당뇨병, 비만, 이상지혈증, 및 고혈압의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 고혈당증, 임신성 당뇨병, 비만, 이상지혈증, 및 고혈압을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0181] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0182] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 고혈당증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 고혈당증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0183] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비만의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 비만을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0184] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이상지혈증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 이상지혈증을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0185] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 고혈압의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 고혈압을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0186] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0187] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0188] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0189] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물인 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 제2 치료제는, 예를 들어 디펩티딜 웨პ티다제-IV (DPP4) 억제제 (예를 들어 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴 및 알로글립틴으로부터 선택된 구성원)이다.
- [0190] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0191] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0192] 원하는 경우에, 본 발명의 화합물은 동일한 투여 형태, 개별적 경구 투여 형태 또는 주사에 의해 경구로 투여될 수 있는 1종 이상의 다른 유형의 항당뇨병제 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 MGAT2 억제제와 조합되어 임의로 사용될 수 있는 다른 유형의 항당뇨병제는 동일한 투여 형태, 개별적 경구 투여 형태 또는 주사에 의해 경구로 투여되어 추가의 약리학적 이익을 생성할 수 있는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 항당뇨병제 또는 항고혈당제일 수 있다.
- [0193] 본 발명의 MGAT2 억제제와 조합되어 사용되는 항당뇨병제는 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제, 다른 MGAT2 억제제, 또는 다른 항당뇨병제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 작용제는 디펩티딜 웨პ티다제 IV (DPP4) 억제제 (예를 들어, 시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, 리나글립틴 및 빌다글립틴), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민 및 펜포르민), 술포닐 우레아 (예를 들어, 글리부리드, 글리메피리드 및 글리피지드), 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨), PPAR  $\gamma$  효능제, 예컨대 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로시글리타존 및 피오글리타존), PPAR  $\alpha$  /  $\gamma$  이중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르, 테사글리타자르 및 알레글리타자르), 글루코키나제 활성화제, GPR40 수용체 조절제 (예를 들어, TAK-875), GPR119 수용체 조절제 (예를 들어, MBX-2952, PSN821, 및 APD597), 난트롭-글루코스 수송체-2 (SGLT2) 억제제 (예를 들어, 다파글리풀로진, 카나글리풀로진 및 레마글리풀로진), 11 $\beta$ -HSD-1 억제제 (예를 들어 MK-0736, BI35585, BMS-823778, 및 LY2523199), 아밀린 유사체, 예컨대 프람린티드, 렙틴 신호전달 조절제 (예를 들어, 메트레렙틴), 및/또는 인슐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0194] 본 발명의 MGAT2 억제제는 또한 임의로 1종 이상의 식욕감퇴제 및/또는 체중-감소제, 예컨대 디에틸프로피온, 펜디메트라진, 펜테르민, 오를리스타트, 시부트라민, 로르카세린, 프람린티드, 토피라메이트, MCHR1 수용체 길항제, 옥신토모듈린, 날트렉손, 아밀린 웨პ티드, NPY Y5 수용체 조절제, NPY Y2 수용체 조절제, NPY Y4 수용체 조절제, 세틸리스타트, 5HT2c 수용체 조절제 등과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 주사를 통해, 비강내로, 또는 경피 또는 협측 장치에 의해 투여될 수 있는 글루카곤-유사 웨პ티드-1 수용체 (GLP-1 R)의 효능제, 예컨대 엑세나티드, 리라글루티드, GPR-1(1-36) 아미드, GLP-1(7-36) 아미드, GLP-1(7-37)과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0195] 본 발명의 MGAT2 억제제는 또한 임의로 1종 이상의 다른 유형의 치료제, 예컨대 DGAT 억제제, 스타틴 (HMG CoA 리덕타제의 억제제)과 같은 LDL 강하 약물 또는 콜레스테롤 흡수의 억제제, PCSK9의 조절제, CETP 억제제와 같은 HDL을 증가시키는 약물과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0196] 본 발명은 본 발명의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적인 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 취합되어 추가 실시양태를 기재할 수 있는 것으로

이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

### III. 화학

명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 그의 입체 및 광학 이성질체 및 라세미체가 존재할 경우에 모든 이러한 이성질체를 포괄할 것이다. 용어 "입체이성질체(들)"는 동일한 화학적 구성을 갖지만, 공간 내의 원자 또는 기의 배열에 있어 상이한 화합물(들)을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩가능한 분자를 지칭한다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2종의 거울상이성질체 종의 등물 혼합물을 지칭한다.

C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이는 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해, 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용된 모든 방법 및 그 안에서 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물을 제조하는 경우에, 이들은 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 형태 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염은 둘 다 본 발명의 범위 내에 있다. 원하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 이동하고 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 결과적으로 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는, 그들이 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분자체 및 직체 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 알킬" 또는 "C<sub>1-12</sub> 알킬" (또는 알킬렌)은 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> 및 C<sub>12</sub> 알킬 기를 포함하도록 의도되고; "C<sub>4</sub> 내지 C<sub>18</sub> 알킬" 또는 "C<sub>4-18</sub> 알킬" (또는 알킬렌)은 C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, 및 C<sub>18</sub> 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 예를 들어 "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬" 또는 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 1개 이상의 수소가 또 다른 화학적 기로 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "C<sub>0</sub> 알킬" 또는 "C<sub>0</sub> 알킬렌"이 사용되는 경우에, 이는 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

"알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자 및 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알케닐" 또는 "C<sub>2-6</sub> 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

"알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지

3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알키닐" 또는 "C<sub>2-6</sub> 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알키닐기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐을 포함하는 것으로 의도된다.

[0206] 용어 "탄화수소 쇄"가 사용되는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 이는 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"을 포함하는 것으로 의도된다.

[0207] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시" 또는 "C<sub>1-6</sub> 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로포록시 (예를 들어, n-프로포록시 및 이소프로포록시), 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 표시된 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[0208] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 햄파플루오로프로필, 및 햄파클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 또한 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도되는 "플루오로알킬"을 포함한다.

[0209] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C<sub>1-6</sub> 할로알콕시"는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 할로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착된 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어, 트리플루오로메틸-S-, 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.

[0210] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 비롯한 고리화 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>3</sub> 내지 C<sub>6</sub> 시클로알킬" 또는 "C<sub>3-6</sub> 시클로알킬"은 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기, 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다. 용어 "시클로알케닐"은 고리화 알케닐 기를 지칭한다. C<sub>4-6</sub> 시클로알케닐은 C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 시클로알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알케닐 기의 예는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 본원에 사용된 "카르보사이클", "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥타닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐, 및 테트라히드로나프틸 (테트랄린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 나타낸 바와 같이, 가교된 고리는 또한 카르보사이클 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄)의 정의에 포함된다. 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 인다닐, 및 테트라히드로나프틸이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자에 연결되는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시키는 것임을 주목한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0212] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5-

또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성되는 화합물이 안정하다면 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[0213] "아릴" 기는, 예를 들어 페닐 및 나프틸을 비롯한 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th Edition, J. Wiley & Sons, Inc., New York (2007)]에 기재되어 있다. "C<sub>6-10</sub> 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다.

[0214] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기로 대체된 메틸 기를 지칭한다.

[0215] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이며 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며; 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N<sup>→0</sup> 및 S(O)<sub>p</sub>, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환되거나 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의되는 경우에 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성되는 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1 이하인 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 경우에, 이는 헤테로아릴을 포함하는 것으로 의도된다.

[0216] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로페리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로페리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로페리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로페리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 페리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 페페라지닐, 페페리디닐, 페페리도닐, 4-페페리도닐, 페페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 페라닐, 페라지닐, 페라졸리디닐, 페라졸리닐, 페라졸로페리디닐, 페라졸릴, 페리다지닐, 페리도옥사졸릴, 페리도이미다졸릴, 페리도티아졸릴, 페리디닐, 페리미디닐, 페롤리디닐, 페롤리닐, 2-페롤리도닐, 2H-페롤릴, 페롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티아트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로페리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.

[0217] 5-내지 10-원 헤테로사이클의 예는 페리디닐, 푸라닐, 티에닐, 페롤릴, 페라졸릴, 페라지닐, 페페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이속사졸로페리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로페리디닐, 티아졸로페리디닐, 옥사졸로페리디닐, 이미다졸로페리디닐, 및 페라졸로페리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0218] 5- 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.
- [0219] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하며 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이며, 이는 각각 제2 고리에 융합된다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이고, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.
- [0220] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성되는 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1 이하인 것이 바람직하다.
- [0221] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살리닐, 및 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸리닐이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0222] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환되거나 비치환된다. 질소 원자는 치환되거나 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의되는 경우에 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N $\rightarrow$ O 및 S(O)<sub>p</sub>, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).
- [0223] 5- 내지 6-원 헤테로아릴의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0224] 가교된 고리는 또한 헤테로사이클의 정의에 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 원자 (즉, C, O, N 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자에 연결되는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시키는 것임을 주목한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0225] 용어 "반대 이온"은 음으로 하전된 종, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 솔레이트, 또는 양으로 하전된 종, 예컨대 나트륨 (Na<sup>+</sup>), 칼륨 (K<sup>+</sup>), 암모늄 (R<sub>n</sub>NH<sub>m</sub><sup>+</sup>, 여기서 n=0-4이고 m=0-4임) 등을 나타내는데 사용된다.
- [0226] 점선 고리가 고리 구조 내에 사용되는 경우에, 이는 고리 구조가 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있음을 나타낸다.
- [0227] 본원에 사용된 용어 "아민 보호기"는 에스테르 환원체, 이치환된 히드라진, R4-M 및 R7-M, 친핵체, 히드라진 환원체, 활성화제, 강염기, 장애 아민 염기 및 고리화제에 대해 안정한, 아민 기의 보호를 위해 유기 합성 분야에 공지된 임의의 기를 의미한다. 이들 기준에 맞는 이러한 아민 보호기는 문헌 [Wuts, P.G.M. et al.,

Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) 및 The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 열거된 것을 포함하며, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 아민 보호기의 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: (1) 아실 유형, 예컨대 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴, 및 p-톨루엔су포닐; (2) 방향족 카르바메이트 유형, 예컨대 벤질옥시 카르보닐 (Cbz) 및 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐, 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); (3) 지방족 카르바메이트 유형, 예컨대 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐; (4) 시클릭 알킬 카르바메이트 유형, 예컨대 시클로펜틸옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐; (5) 알킬 유형, 예컨대 트리페닐메틸 및 벤질; (6) 트리알킬실란, 예컨대 트리메틸실란; (7) 티올 함유 유형, 예컨대 페닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일; 및 (8) 알킬 유형, 예컨대 트리페닐메틸, 메틸, 및 벤질; 및 치환된 알킬 유형, 예컨대 2,2,2-트리클로로에틸, 2-페닐에틸, 및 t-부틸; 및 트리알킬실란 유형, 예컨대 트리메틸실란.

[0228] 본원에 언급된 용어 "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가 비-수소 기로 대체되며, 단 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다.

[0229] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들을 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/ 또는 과산화수소)로 처리하여 N-옥시드로 전환시킴으로써 본 발명의 다른 화합물을 수득할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N $\rightarrow$ 0) 유도체를 둘 다 포괄하는 것으로 고려된다.

[0230] 임의의 가변기가 화합물에 대해 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기가 0-3개의 R로 치환된 것으로 제시된 경우에, 상기 기는 최대 3개의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다.

[0231] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가, 이러한 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되게 하는 원자를 표시하지 않고 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다.

[0232] 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0233] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0234] 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 지칭은 그의 1종 이상의 염에 대한 지칭을 포함하는 것으로 이해된다. 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있으며, 따라서 이는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0235] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물을 개질한 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 기의 무기 또는 유기 산 염; 및 카르복실산과 같은 산성 기의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상의 비-독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔су폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0236] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 유리산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있고; 일반적으로 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy,

22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 확인되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

- [0237] 또한, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범위 및 취지 내에 있는 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기를 참조한다:
- [0238] a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- [0239] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- [0240] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- [0241] d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- [0242] e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); 및
- [0243] f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).
- [0244] 카르복시 기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 그 자체로 화학식 I의 화합물을 생성함으로써 전구약물로서 작용하는, 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되는데, 이는 많은 경우 가수분해가 주로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여는 에스테르 그 자체가 활성인 경우에 또는 가수분해가 혈액 중에서 발생하는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C<sub>1-6</sub> 알카노일옥시-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C<sub>1-6</sub>알콕시카르보닐옥시-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 폐닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 폐니실린 및 세팔로스포린 분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상의 기술에 의해 제조할 수 있다.
- [0245] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)]에 기재되어 있다.
- [0246] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0247] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기이든지 간에, 1종 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다.
- [0248] 본원에 사용된 "다형체(들)"는 동일한 화학 구조/조성을 갖지만 결정을 형성하는 분자 및/또는 이온의 공간 배열이 상이한 결정질 형태(들)를 지칭한다. 본 발명의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 본 발명의 화합물을 고체로서 제공하는데 사용될 수 있다.

[0249]

본원에 사용된 약어는 다음과 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"은 그램, "mg"은 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."은 진한, "aq"는 "수성", "sat"는 포화, "MW"는 분자량, "mp"는 용점, "MS" 또는 "Mass Spec"은 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "t1c"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "<sup>1</sup>H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠이며, "α", "β", "R", "S", "E", "Z" 및 "ee"는 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

Me	메틸
Et	에틸
Pr	프로필
i-Pr	이소프로필
Bu	부틸
i-Bu	이소부틸
t-Bu	tert-부틸
Ph	페닐
Bn	벤질
Hex	헥산
MeOH	메탄올
EtOH	에탄올
i-PrOH 또는 IPA	이소프로판올
AcOH 또는 HOAc	아세트산
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산은
AgOAc	아세트산은
CDCl <sub>3</sub>	듀테로-클로로포름
CHCl <sub>3</sub>	클로로포름
cDNA	상보적 DNA
DCC	N,N'-디시클로헥실카르보디이미드
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DMA	디메틸아민
DME	디메틸에테르
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 솔록시드
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
EDTA	에틸렌디아민 테트라아세트산

[0250]

EtOAc	에틸 아세테이트
Et <sub>2</sub> O	디에틸 에테르
AlCl <sub>3</sub>	염화알루미늄
Boc	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	디클로로메탄
CH <sub>3</sub> CN 또는 ACN	아세토니트릴
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산세슘
HCl	염산
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산칼륨
KCN	시안화칼륨
mCPBA 또는 m-CPBA	메타-클로로페인산
Pd/C	탄소 상 팔라듐
PhSO <sub>2</sub> Cl	벤젠솔포닐 클로라이드
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	디이소프로필에틸아민
PS	폴리스티렌
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
SiO <sub>2</sub>	실리카 산화물
SnCl <sub>2</sub>	염화주석 (II)
TBAT	테트라부틸암모늄 트리페닐디플루오로실리케이트
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
KOAc	아세트산칼륨
MgSO <sub>4</sub>	황산마그네슘
NaCl	염화나트륨
NaH	수소화나트륨
NaHCO <sub>3</sub>	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	아황산나트륨
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산나트륨
NH <sub>3</sub>	암모니아
NH <sub>4</sub> Cl	염화암모늄
NH <sub>4</sub> OH	수산화암모늄
LG	이탈기
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)
셀렉트플루오르	<i>N</i> -플루오로- <i>N'</i> -메틸-트리에틸렌디아민 비스(테트라플루오로보레이트)

[0251]

[0252]

[0253]

본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방식으로 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하거나, 또는 통상의 기술자

에 의해 인지되는 바와 같은 이들에 대한 변형에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은, 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 실시될 변화에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 분야의 통상의 기술자는 문자 상에 존재하는 관능가가 제안된 변화와 일치하여야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 또 다른 것과 비교하여 하나의 특정한 방법 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.

[0254]

본 발명의 신규 화합물은 이 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 비롯한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응에 대해 표준인 조건이도록 선택되며, 이는 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 한다는 것이 이해되어야 한다. 반응 조건과 호환성인 치환기에 대한 제한은 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 이에 따라 대안적 방법이 사용되어야 한다.

[0255]

합성

[0256]

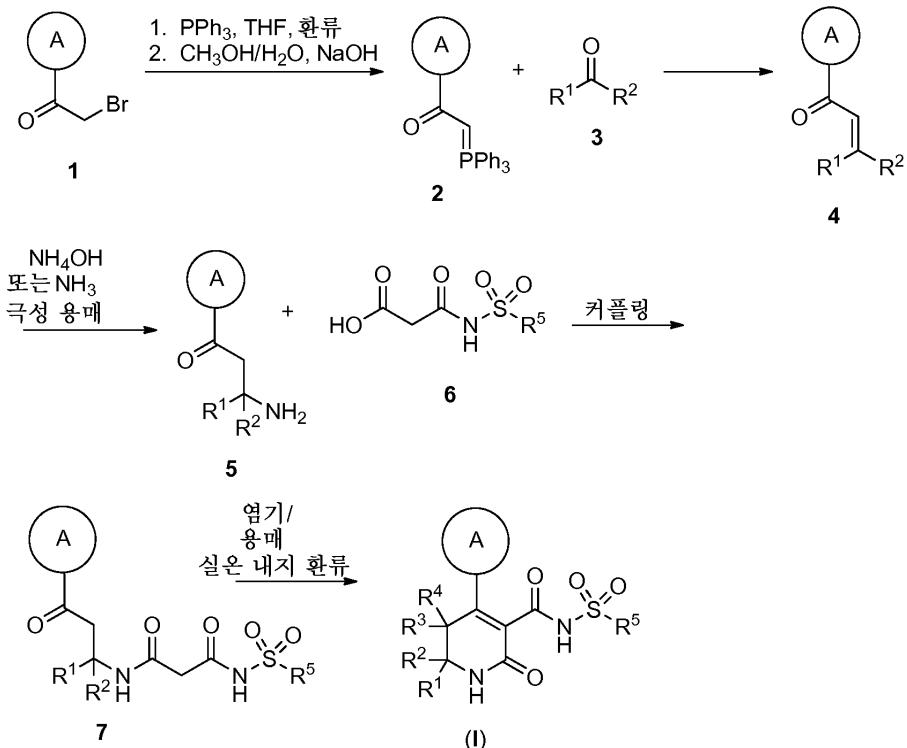
화학식 I의 화합물은 하기 반응식 및 작업 실시예에 기재된 예시적 방법, 뿐만 아니라 통상의 기술자에 의해 사용되는 관련 공개 문헌 절차에 의해 제조할 수 있다. 이를 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 이하 및 작업 실시예에 나타나 있다. 하기 방법에서 보호 및 탈보호는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Wuts, P.G.M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)] 참조). 유기 합성 및 관능기 변환의 일반적 방법은 문헌 [Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999)], 및 그의 참고문헌에서 확인된다.

[0257]

예를 들어, 화학식 I의 화합물 (여기서,  $R^3 = R^4 = H$ 이고,  $R^5 = Me, Et, 시클로프로필, 폐닐 등$ )은 반응식 1에 따라 제조할 수 있다.  $\alpha$ -브로모케톤 1을 실온 내지 환류 온도에서 용매, 예컨대 THF, 디클로로메탄 또는 1,4-디옥산 중에서 트리페닐포스핀과 합한다. 중간체 트리페닐포스포늄 브로마이드를 용매, 예컨대 메탄올 및 물 중에서 염기, 예컨대 NaOH로 처리하여 인 일리드 2를 형성한다. 인 일리드 2를 적합한 용매, 예컨대 THF 또는 DMSO 중에서 케톤 3과 함께 가열 (약 60-80°C)하여  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤 4를 수득하며, 이는 E/Z 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 마이크로웨이브 조사를 사용하여 반응 시간을 단축시킬 수 있다.  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤 4를 밀봉된 용기 내에서 용매, 예컨대 DMSO 중에서 진한 수성 NH<sub>4</sub>OH로 처리하여 아민 5를 제공한다. 대안적으로, 알켄 4를 밀봉된 용기 내에서 용매, 예컨대 DMSO 또는 DMSO 및 메탄올 중에서 NH<sub>3</sub>으로 처리하여 아민 5를 제공할 수 있다. 아민 5를 산 6과 커플링시켜 다양한 아미드 결합 형성 반응 (예를 들어, THF 또는 DMF 중 DCC)을 사용하여 아미드 7을 수득할 수 있다. 아미드 7을 실온 내지 환류 온도의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 EtOH 중에서 염기, 예컨대 피페리딘, 소듐 히드록시드 또는 소듐 에톡시드의 존재 하에 고리화를 통해 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 중간체 5 또는 7을 임의로 통상의 기술자에게 공지된 키랄 분리 방법, 예컨대 키랄 HPLC, 키랄 SFC, 결정화 등을 사용하여 개별 거울상이성질체로 분리하고, 추가로 가공하여 화학식 I의 단일 거울상이성질체를 수득할 수 있다. 화학식 I의 단일 거울상이성질체를 대안적으로 상기 약술된 키랄 분리 방법을 사용하여 라세미 화학식 I의 분리에 의해 수득할 수 있다.

[0258]

&lt;반응식 1&gt;



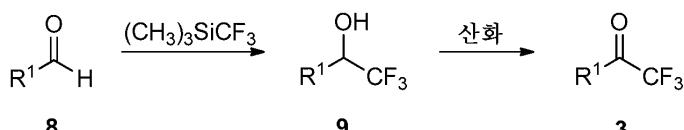
[0259]

[0260]

비-상업용  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트리플루오로케톤 3 (여기서,  $R^2 = CF_3$ 임)은 반응식 2에 제시된 바와 같이 상응하는 알데히드 8로부터 제조할 수 있다. 알데히드 8을 실온에서 적합한 용매, 예컨대 디메톡시에탄 중에서 플루오라이드 공급원, 예컨대 플루오린화세슘의 존재 하에 트리메틸-(트리플루오로메틸)실란과 반응시킨다. 다른 플루오라이드 공급원, 예컨대 플루오린화수소칼륨 또는 테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트, 및 다른 용매, 예컨대 THF 또는 아세토니트릴 및 메탄올을 또한 사용할 수 있다. 트리플루오로메틸 알콜 9를, 예를 들어 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 디클로로에탄 중에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 또는  $MnO_2$ 를 사용하여 산화시켜 케톤 3 ( $R^2 = CF_3$ 임)을 수득한다.

[0261]

&lt;반응식 2&gt;



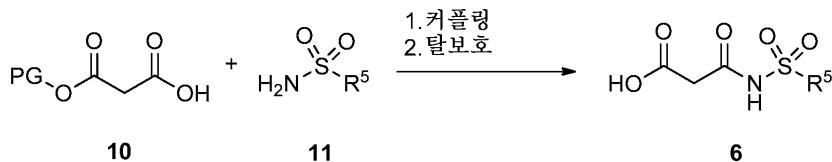
[0262]

[0263]

카르복실산 6은 반응식 3에 따라 제조할 수 있다. 말론산 10 (여기서, PG = *t*-부틸, 벤질, 에틸 등임)의 모노-에스테르 및 술폰아미드 11은 특정 아미드 결합 형성 반응을 사용하여 함께 커플링시킨다. 예를 들어, 카르복실산 10 (여기서, PG = *t*-부틸임)을 디클로로메탄 및 촉매 DMF 중에서 옥살릴 클로라이드로 처리하여 상응하는 산 클로라이드를 제공한다. 대안적으로, 산 10을 디클로로메탄 중에서 트리클로로아세토니트릴 및 트리부틸포스핀으로 처리하여 상응하는 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다. 이어서, 산 클로라이드를 용매, 예컨대 THF 중에서 술폰아미드 11 및 염기, 예컨대 DBU의 혼합물과 합하여 상응하는 아실술폰아미드를 수득한다. 다른 아실 할라이드 뿐만 아니라 통상의 기술자에게 공지된 다른 아미드 결합 형성 반응을 또한 사용할 수 있다. 이어서, *t*-부틸 보호기를 디클로로메탄 중에서 산 (예를 들어, TFA)을 사용하여 제거하여 6을 수득한다. 다른 PG 모이어티 및 통상의 기술자에게 공지된 그를 제거하는 방법이 사용될 수 있다.

[0264]

&lt;반응식 3&gt;



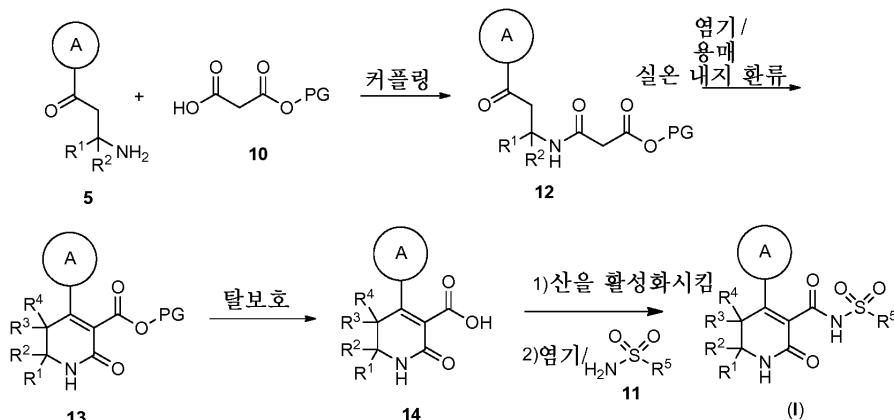
[0265]

[0266]

화학식 I의 화합물은 또한 반응식 4에 제시된 바와 같이 제조할 수 있다. 아민 5를 반응식 1에서 5와 산 6의 커플링에 대해 기재된 바와 같이 산 10과 커플링할 수 있다. 아미드 12를 실온 내지 환류의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 EtOH 또는 MeOH 중에서 염기, 예컨대 피페리딘, 소듐 히드록시드 또는 소듐 에톡시드의 존재 하에 고리화를 통해 13으로 전환시킬 수 있다. 13 (여기서, PG = t-부틸임)에서의 보호기를 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제거할 수 있다. 생성된 산 14를 활성화시킨 후, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 각각 트리페닐포스핀 / 트리클로로아세토니트릴 또는 시아누릭 플루오라이드를 사용하여 상응하는 산 클로라이드 또는 산 플루오라이드로 전환시켜 술폰아미드 11과의 커플링을 달성할 수 있다. 이에 따라 형성된 산 클로라이드 또는 산 플루오라이드를 적합한 용매, 예컨대 THF 중에서 술폰아미드 11 및 염기, 예컨대 DBU의 혼합물과 합하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0267]

&lt;반응식 4&gt;



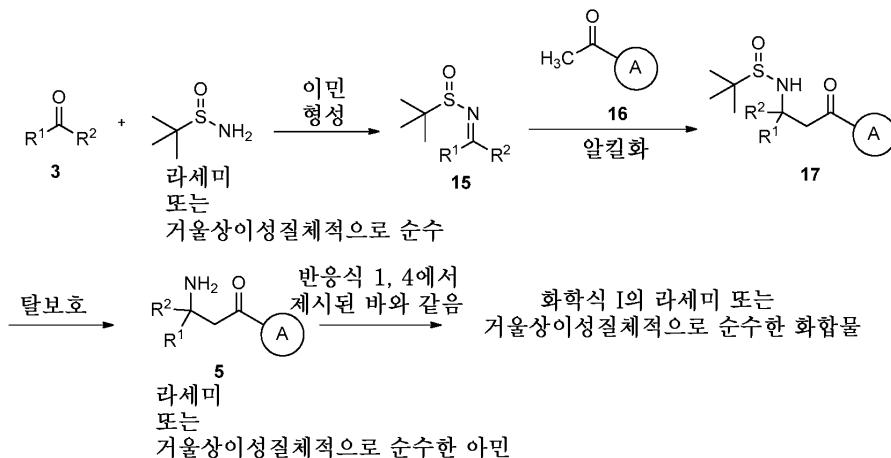
[0268]

[0269]

화학식 I의 화합물 (여기서,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ 임)은 또한 반응식 5에 따라 제조할 수 있다. 케톤 3을 환류 온도에서 용매, 예컨대 THF 중에서 적합한 루이스 산, 예컨대  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  또는  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ 의 존재 하에 2-메틸프로판-2-술핀아미드와 함께 교반하여 이민 15를 수득한다. 다른 루이스 산, 용매 및 온도를 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같이 사용할 수 있다. 이민 15를  $-78^\circ\text{C}$  내지 주위 범위의 온도에서 비양성자성 용매, 예컨대 THF 또는 에테르 중에서 염기, 예컨대 LiHMDS, KHMDS, NaHMDS, 또는 LDA의 존재 하에 케톤 16과 알킬화시켜 케톤 17을 제공한다. 케톤 17을 정제하고, 예를 들어 크로마토그래피에 의해 개별 이성질체로 분해한 후 술폰닐 기를 제거할 수 있다. 다른 금속 엔올레이트 (예컨대 티타늄 엔올레이트), 용매, 및 온도는 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같이 사용할 수 있다 (Tang, T.P. et al., J. Org. Chem., 64:12-13 (1999), J. Org. Chem., 67:7819-7832 (2002)). 키랄 S- 또는 R-2-메틸프로판-2-술핀아미드를 임의로 사용하여 이민 15의 광학적으로 순수한 거울상이성질체 각각을 생성할 수 있으며, 이는 키랄 유도로 부분입체이성질체적으로 풍부한 케톤 17을 제조할 수 있다. 이들 경우에, 생성물 혼합물을 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 목적 생성물을 >97%의 부분입체이성질체 과잉률로 수득할 수 있다. 이에 따라 형성된 케톤 17을 적합한 용매, 예컨대 MeOH 중에서 산, 예컨대 HCl을 사용하여 탈보호시켜  $\beta$ -아미노 케톤 5를 제공한다. t-부틸술폰닐 기를 제거하기 위한 다른 조건은 통상의 기술자에 의해 결정되는 바와 같이 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 라세미 또는 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 반응식 1 및 4에 기재된 프로토콜을 사용하여 상응하는 라세미 또는 거울상이성질체적으로 순수한  $\beta$ -아미노 케톤 5로부터 제조할 수 있다.

[0270]

&lt;반응식 5&gt;



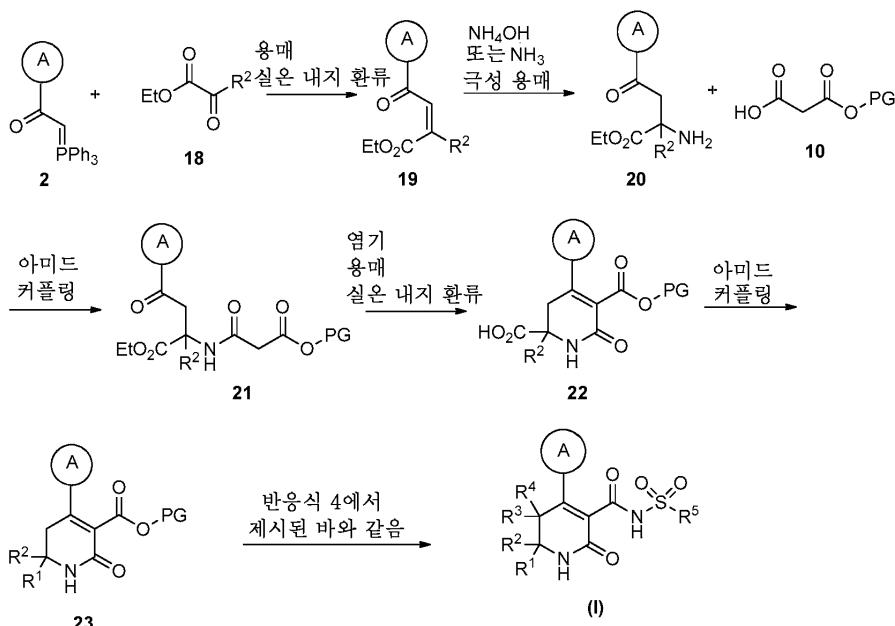
[0271]

[0272]

화학식 I의 화합물 (여기서,  $R^3 = R^4 = H$ 이고,  $R^1 = -CONHC_{4-18}$  알킬,  $-CONHC_{2-8}$  할로알킬 또는  $-CONH(CH_2)_{1-8}Ph$ 임)은 반응식 6에 따라 제조할 수 있다. 인 일리드 2를 적합한 용매, 예컨대 THF 또는 DMSO 중에서  $\alpha$ -케토에스테르 18과 함께 가열 (약 60-80°C)하여  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤 19를 수득할 수 있다. 마이크로웨이브 조사를 사용하여 반응 시간을 단축시킬 수 있다.  $\alpha, \beta$ -불포화 케톤 19를 밀봉된 용기 내에서 용매, 예컨대 DMSO 중에서 진한 수성  $NH_4OH$ 로 처리하여 아민 20을 제공할 수 있다. 대안적으로, 알켄 19를 밀봉된 용기 내에서 용매, 예컨대 DMSO 또는 DMSO 및 메탄을 중에서  $NH_3$ 으로 처리하여 아민 20을 제공할 수 있다. 아민 20을 반응식 4에 기재된 바와 같이 카르복실산 10과 커플링시켜 아미드 21을 수득할 수 있다. 실온 내지 환류의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 EtOH 중에서 약염기, 예컨대 피페리딘의 존재 하에 아미드 21을 교반하여 아미드 21의 고리화 및 에틸 에스테르의 후속 가수분해로 22를 수득할 수 있다. 생성된 고리화 생성물을 실온에서 적합한 용매, 예컨대 THF 및 물 중에서 염기, 예컨대 수산화리튬으로 비누화하여 산 22로 전환시킬 수 있다. 카르복실산 22 및 적절한 아민을 표준 아미드 결합 형성 조건을 사용하여 함께 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 카르복실산 22 및 아민을 실온에서 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 피리딘의 존재 하에 HOEt, EDC 및 DIEA로 처리하여 아미드 23을 제공할 수 있다. 통상의 기술자에게 공지된 다른 아미드 결합 형성 반응을 사용할 수 있다. 화합물 23을 반응식 4에 기재된 프로토콜에 따라 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0273]

&lt;반응식 6&gt;



[0274]

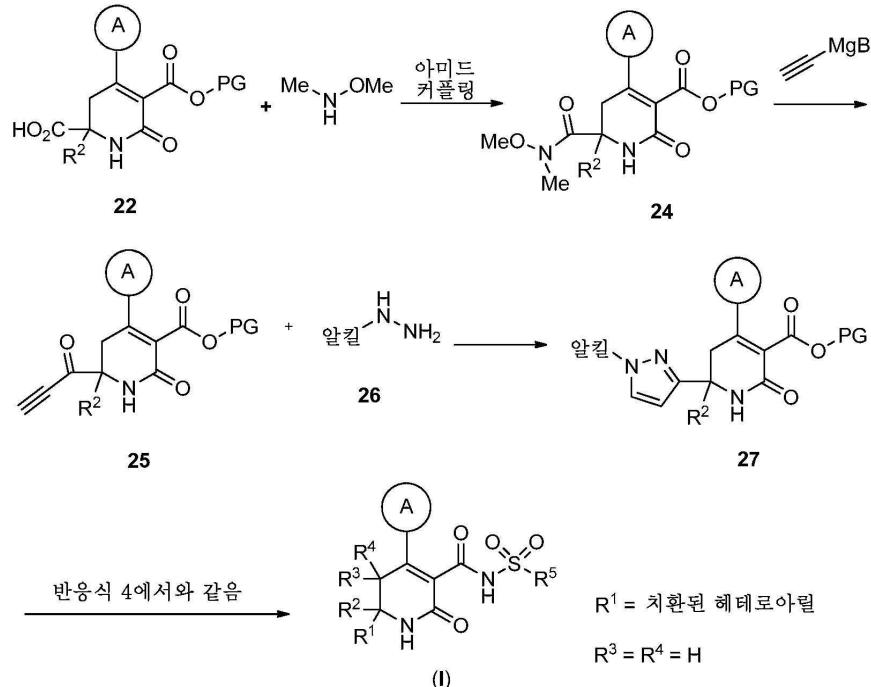
[0275]

화학식 I의 화합물 (여기서,  $R^1$ 은 치환된 피라졸임)은 반응식 7에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 산 22를

전형적인 아미드 결합 형성 반응 (예를 들어, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 염기, 바람직하게는 N-메틸모르폴린의 존재 하의 EDC)을 사용하여 N,O-디메틸히드록실아민과 커플링시켜 웨인렙(Weinreb) 아미드 24를 제공한다. 통상의 기술자에게 공지된 다른 아미드 형성 반응을 또한 사용할 수 있다. 중간체 24를 0-35°C에서 비양성자성 용매, 예컨대 THF 중에서 에티닐마그네슘 브로마이드와 반응시켜 아실아세틸리드 중간체 25를 제공할 수 있다. 25를 적합한 용매, 예컨대 EtOH 중에서 염기, 예컨대 TEA의 존재 하에 다양한 히드라진 26과 반응시켜 피라졸 27을 수득할 수 있으며, 이를 반응식 4에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 변형시킬 수 있다.

[0276]

&lt;반응식 7&gt;



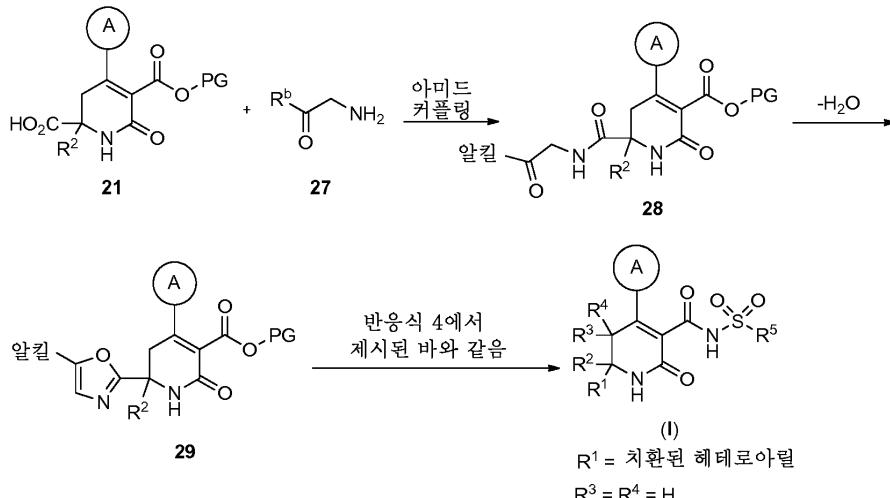
[0277]

[0278]

화학식 I의 화합물 (여기서,  $R^1$ 은 치환된 옥사졸임)은 반응식 8에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 21을 전형적인 아미드 결합 형성 반응 (예를 들어, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 염기, 바람직하게는 DIEA의 존재 하의 EDC 및 HOBt)을 사용하여 알파 아미노 케톤 27과 반응시켜 케토아미드 28을 제공할 수 있다. 통상의 기술자에게 공지된 다른 아미드 형성 반응을 또한 사용할 수 있다. 옥사졸 29를 50-120°C의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 디클로로에탄 중에서 적합한 염기, 예컨대 DIEA의 존재 하에 탈수체, 바람직하게는  $POCl_3$ 을 사용하여 탈수 고리화를 통해 수득할 수 있다.

[0279]

&lt;반응식 8&gt;



[0280]

[0281] IV. 생물학

[0282]

포유동물에는, 2개의 트리글리세리드 합성 경로가 존재한다: 글리세롤-3-포스페이트 경로 및 모노아실글리세롤 경로. 전자는 주로 말초 조직, 예컨대 지방, 간, 골격근에서 에너지 저장을 담당하고; 후자는 소장에서 일어나는 식이 지방 흡수에 필수적이다. 식이 지방이 섭취될 때, 췌장 리파제는 트리글리세리드를 유리 지방산 및 2-모노아실글리세롤로 소화시키고, 이들은 장 상피 장세포에 의해 흡수된다. 장세포 내로 들어오면, 유리 지방산 및 2-모노아실글리세롤은 2개의 순차적 아실화 단계에 의해; 먼저 MGAT에 의해, 이어서 DGAT 효소 반응에 의해 트리글리세리드를 재합성하기 위한 빌딩 블록으로서 사용된다. 이어서, 트리글리세리드는 킬로마이크론 내로 혼입되고 림프 내로 분비되어 신체를 위한 에너지 공급원으로서 이용된다.

[0283]

모노아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 2 (MGAT2)는 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 2 (DGAT2) 유전자 패밀리에 속하는 막 결합 아실트랜스퍼라제이다. 이는 소장에서 고도로 및 선택적으로 발현된다. 마우스에서 MGAT2의 유전자 결실은 경구로 섭취된 트리글리세리드에 대한 흡수 비율을 감소시켰고, 이는 MGAT2가 장 MGAT/DGAT 경로에 대해 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다 [Yen, C.L. et al., Nat. Med., 15(4):442-446 (2009); Okawa, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 390(3):377-381 (2009)]. 고지방 식이로 장기간 시험접종한 경우에, 비만이 된 야생형 마우스와 대조적으로, MGAT2 녹아웃 마우스는 고지방 섭식의 영향에 내성이었고, 보다 낮은 체중, 보다 적은 지방증, 및 보다 적은 간 지방 축적을 가졌다. 고지방 시험접종 후의 고인슐린혈증 야생형 마우스와 대조적으로, MGAT2 결실은 인슐린 수준을 정상화시키고, 공복 글루코스를 감소시켰다. 글루코스 내성 검사에서, 이들은 또한 개선된 글루코스 변동을 나타내었다. 이들의 개선된 혈당 프로파일과 일치하게, MGAT2 녹아웃 마우스는 또한 글루코스 대사에 크게 영향을 주는 인크레틴 장 호르몬인 GLP1의 증가된 수준을 나타내었다 [Yen, C.L. et al., Nat. Med., 15(4):442-446 (2009)]. 종합하면, 약리학적 개입을 통한 MGAT2의 억제는 녹아웃 마우스에서 입증된 바와 동일한 이익, 예를 들어 체중 증가에 대한 내성, 또는 반대로 지방 체질량에서의 감소를 제공할 것으로 예상된다. 또한, MGAT2 억제는 개선된 인슐린 감수성 및 글루코스 대사로 이어져 제II형 당뇨병의 발생률에서의 감소, 또는 당뇨병성 상태의 치료로 이어질 것이다.

[0284]

예로서 주어지고 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 카테고리 중 하나 이상에서, 공지된 항당뇨병제와 비교하여 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 밝혀내는 것이 또한 필요하고 바람직하다: (a) 경구 생체이용률, 반감기, 및 클리어런스를 비롯한 약동학 특성; (b) 제약적 특성; (c) 투여량 요건; (d) 혈중 약물 농도 최고점-대-최저점 특징을 감소시키는 인자; (e) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자; (f) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담을 감소시키는 인자; (g) 다른 생물학적 표적에 대한 선택성을 비롯한 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시키는 인자; 및 (h) 저혈당증에 대해 보다 낮은 경향을 갖는 개선된 치료 지수.

[0285]

본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포함한다.

[0286]

본원에 사용된 용어 "대상체"는 MGAT2 억제제로의 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 임의의 인간 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 예시적인 대상체는 대사 질환에 대한 위험 인자를 갖는 임의 연령의 인간을 포함한다. 공통 위험 인자는 연령, 성별, 체중, 가족력, 또는 인슐린 저항성의 징후, 예컨대 흑색 극세포증, 고

혈압, 이상지혈증 또는 다낭성 난소 증후군 (PCOS)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0287] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서 질환-상태를 치료하는 것을 포함하며, (a) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발달을 정지시키는 것; (b) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것; 및/또는 (c) 특히, 이러한 포유동물이 질환-상태에 소인이 있으나 아직 이를 가진 것으로 진단되지 않은 경우에 질환-상태가 포유동물에서 발생하는 것으로부터 예방하는 것을 포함한다.

[0288] 본원에 사용된 "예방하는" 또는 "예방"은 임상 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상 질환-상태의 예방적 치료 (즉, 예방 및/또는 위험 감소)를 포함한다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 겪을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 예방적 요법을 위한 환자가 선택된다. "예방" 요법은 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나뉘어질 수 있다. 1차 예방은 아직 임상 질환 상태를 나타내지 않은 대상체에서의 치료로서 정의되는 한편, 2차 예방은 동일하거나 또는 유사한 임상 질환 상태의 제2 발생을 방지하는 것으로서 정의된다.

[0289] 본원에 사용된 "위험 감소"는 임상 질환 상태의 발병의 발생률을 저하시키는 요법을 포함한다. 이에 따라, 1차 및 2차 예방 요법은 위험 감소의 예이다.

[0290] "치료 유효량"은 MGAT2를 억제하고/거나 본원에 열거된 장애를 예방 또는 치료하기 위해 단독으로 또는 조합되어 투여될 때 유효한 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 조합물에 적용되는 경우에, 상기 용어는 조합되어, 연속적으로 또는 동시에 투여되는지 여부에 관계없이, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분들을 합한 양을 지칭한다.

[0291] 검정 방법

[0292] MGAT LCMS 검정

[0293] 100  $\mu$ M 2-올레오일글리세롤, 15  $\mu$ M 올레오일-조효소 A 및 Sf9 세포에서 발현되는 0.0013  $\mu$ g/ $\mu$ L 인간 또는 마우스 MGAT-2 또는 0.0026  $\mu$ g/ $\mu$ L 래트 재조합 MGAT-2 막의 최종 농도를 함유하는 총 부피 60  $\mu$ L의 50 mM 인산칼륨 완충제 pH 7.4 중에서, 코닝 팔콘(FALCON)® 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 MGAT 효소 반응을 수행하였다. 검정 플레이트를 완전히 자동화된 로봇공학 시스템을 통해 실행시키고 총 10분 동안 매 분마다 5초 동안 진탕하였다. 이어서, 반응물을 내부 표준물로서 1  $\mu$ g/mL 1,2-디스테아로일-rac-글리세롤을 함유하는 냉장 메탄을 120  $\mu$ L로 켄칭하였다. 플레이트를 2분 동안 진탕하고, 스핀 다운시켜 단백질 침전물을 제거하였다. 스핀 후에, 샘플을 LC/MS 상용성 PCR 플레이트로 전달하였다. LC/MS 분석을 위해, 워터스 시메트리(Waters Symmetry) C8, 50 x 2.1 mm 칼럼을 이용하는 써모피셔 서베이어(ThermoFisher Surveyor) 펌프를 효소 생성물의 크로마토그래피를 위해 사용하였다. 완충제 시스템은 메탄올 중 0.1% 포름산으로 이루어진 이동상과 물 중 0.1% 포름산으로 이루어진다. 얇은 구배는 2.3분의 총 실행 시간으로 0.2분에서의 90-100% 이동상이다. 각 주입의 처음 0.5분은 효소적 반응에서 포스페이트 완충제의 존재를 제거하기 위해 폐기로 전환하였다. 칼럼을 0.6 mL/분 및 65°C의 온도에서 실행시켰다. 써모피셔 양자 삼중 사중극자 상에서 이온화의 모드로서 APCI (+)를 이용하여 샘플의 질량 분광측정법 분석을 수행하였다. 디올레인 = $m/z$  603.6 (생성물) 및 1,2-디스테아로일-rac-글리세롤 (IS)=  $m/z$  607.6을 분석하는 단일 이온 모니터링 (SIM) 모드에서 데이터를 수득하였다. 내부 표준물에 대한 디올레인의 비 (피크 면적 비)를 이용하여 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

[0294] 하기 개시된 예시적 실시예를 상기 기재된 MGAT2 시험관내 검정에서 시험하였으며, 이들이 MGAT2 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀내었다. 하기 표 1은 하기 실시예에 대해 측정된 인간 MGAT2 IC<sub>50</sub> 값을 열거하였다.

[0295]

&lt;표 1&gt;

실시예 번호	h-MGAT LCMS IC <sub>50</sub> (nM)
1	17
2	20
3	9
4	17
5	38
6	4
7	12
8	33
9	16

[0296]

실시예 번호	h-MGAT LCMS IC <sub>50</sub> (nM)
10	5
11	12
12	24
13	6
14	54
15	4
16	18
17	26
18	52
19	17
20	4
21	7
22	3
23	4
24	114
25	24
26	19
27	8
28	348
29	84
30	5
31	38
32	25
33	11
34	295
35	353
36	52
37	6
38	43
39	23

[0297]

실시예 번호	h-MGAT LCMS IC <sub>50</sub> (nM)
40	2
41	235
42	8
43	20
44	7
45	17
46	81
47	16
48	47
49	35
50	16
51	3
52	10
53	89
54	59
55	62
56	13
57	37
58	13
59	4
60	34
61	45
62	8
63	5
64	6
65	4
66	22
67	1
68	1
69	9

[0298]

실시예 번호	h-MGAT LCMS IC <sub>50</sub> (nM)
70	2
71	12
72	4
73	2
74	17
75	23
76	72
77	29
78	25
79	3
80	40
81	43
82	2
83	6
84	119
85	27
86	166
87	98
88	67
89	6
90	8
91	23
92	6
93	179
94	4
95	88
96	7
97	42
98	22
99	4

[0299]

[0300]

본 발명의 화합물은 MGAT2의 억제제로서의 활성을 보유하며, 따라서 MGAT2 활성과 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다. MGAT2의 조절을 통해, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 인슐린 및/또는 장 호르몬, 예컨대 GLP1, GIP, CCK, PYY, PP, 아밀린의 생성/분비를 향상시키거나 또는 감소시키는 조절에 사용될 수 있다.

[0301]

따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병과 연관된 미세혈관 합병증, 당뇨병과 연관된 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사 증후군 및 그의 구성요소 상태, 염증성 질환 및 다른 병의 치료, 예방 또는 그의 진행의 문화를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 임신성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 상처 치유, 아데롭성동맥경화증 및 그의 후유증 (급성 관상동맥 증후군, 심근경색, 협심증, 말초 혈관 질환, 간헐성 과행, 심근 허혈, 출중, 심부전), 대사 증후군, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 지질 장애, PCOS, 및 녹내장을 예방, 억제 또는 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

- [0302] 대사 증후군 또는 "증후군 X"는 문헌 [Ford et al., J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002) 및 Arbeeny et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001)]에 기재되어 있다.
- [0303] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물
- [0304] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘리시르, 텅크제, 혼탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽 및 에멀젼에 의해; 설하로; 협죽으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 비수성 용액 또는 혼탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 비롯하여 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제의 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 선택되는 제약 담체와 함께 투여될 것이다.
- [0305] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 특성에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다.
- [0306] 제약상 허용되는 담체는 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 비제한적 으로, 제제화될 활성제의 유형 및 특성; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적으로 하는 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에도 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유로, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은, 예를 들어 문헌 [Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)]와 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 확인된다.
- [0307] 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은, 물론 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.
- [0308] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 명시된 효과를 위해 사용되는 경우에 1일에 약 0.001 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0309] 화합물은 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구용 정제, 캡슐, 엘리시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되고 통상의 제약 실무와 일치하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와의 혼합물로 전형적으로 투여된다.
- [0310] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0311] 전형적인 경구 투여용 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고, 1호 젤라틴 캡슐 내로 패킹한다.
- [0312] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내로 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉시킴으로써 제조한다. 사용하기 위해, 바이알의 내용물을 생리 염수 2 mL와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.
- [0313] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범위 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다

른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어 항당뇨병제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있다.

[0314] 본 발명의 화합물은 다른 MGAT2 억제제, 또는 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항아데롬성동맥경화제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 지질 강하제, 식욕감퇴제, 및 식욕 억제제를 비롯한 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 적합한 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0315] 원하는 경우에, 본 발명의 화합물은 동일한 투여 형태, 개별적 경구 투여 형태 또는 주사에 의해 경구로 투여될 수 있는 1종 이상의 다른 유형의 항당뇨병제 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 MGAT2 억제제와 조합되어 임의로 사용될 수 있는 다른 유형의 항당뇨병제는 동일한 투여 형태, 개별적 경구 투여 형태 또는 주사에 의해 경구로 투여되어 추가의 약리학적 이익을 생성할 수 있는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 항당뇨병제 또는 항고혈당제일 수 있다.

[0316] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 항당뇨병제는 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제, 다른 MGAT2 억제제 또는 다른 항당뇨병제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이를 작용제는 디펩티딜 웨პ티다제 IV (DP4) 억제제 (예를 들어, 시타글립틴, 사사글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴 등), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민, 펜포르민 등), 술포닐 우레아 (예를 들어, 글리부리드, 글리메피리드, 글리피지드 등), 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨 등), PPAR  $\gamma$  효능제, 예컨대 티아졸리디온 (예를 들어, 로시글리타존, 피오글리타존 등), PPAR  $\alpha$  /  $\gamma$  이중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르, 테사글리타자르, 알레글리타자르 등), 글루코키나제 활성화제 (본원에 참조로 포함되는 문헌 [Fyfe, M.C.T. et al., Drugs of the Future, 34(8):641-653 (2009)]에 기재된 바와 같은 것), GPR40 수용체 조절제, GPR119 수용체 조절제 (MBX-2952, PSN821, APD597 등), SGLT2 억제제 (다파글리플로진, 카나글리플로진, 레마글리플로진 등), 아밀린 유사체, 예컨대 프람린티드 및/또는 인슐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 당뇨병의 치료를 위한 현행 및 신생 요법의 검토는 문헌 [Mohler, M.L. et al., Medicinal Research Reviews, 29(1):125-195 (2009), 및 Mizuno, C.S. et al., Current Medicinal Chemistry, 15:61-74 (2008)]에서 확인할 수 있다.

[0317] 본 발명의 화합물은 또한 임의로 당뇨병의 합병증을 치료하기 위한 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 이를 작용제는 PKC 억제제 및/또는 AGE 억제제를 포함한다.

[0318] 본 발명의 화합물은 또한 임의로 1종 이상의 식욕감퇴제, 예컨대 디에틸프로페온, 펜디메트라진, 펜테르민, 오를리스타트, 시부트라민, 로르카세린, 프람린티드, 토피라메이트, MCHR1 수용체 길항제, 옥신토모들린, 날트렉손, 아밀린 웨პ티드, NPY Y5 수용체 조절제, NPY Y2 수용체 조절제, NPY Y4 수용체 조절제, 세틸리스타트, 5HT2c 수용체 조절제 등과 조합되어 사용될 수 있다. 구조식 I의 화합물은 또한 글루카곤-유사 웨პ티드-1 수용체 (GLP-1 R)의 효능제, 예컨대 엑세나티드, 리라글루티드, GPR-1(1-36) 아미드, GLP-1(7-36) 아미드, GLP-1(7-37) (그의 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 하베너(Habener)의 미국 특허 번호 5,614,492에 개시된 바와 같은 것)과 조합되어 사용될 수 있으며, 이는 주사를 통해, 비강내로, 또는 경피 또는 협측 장치에 의해 투여될 수 있다. 비만의 치료를 위한 현행 및 신생 요법의 검토는 문헌 [Melnikova, I. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 5:369-370 (2006); Jones, D., Nature Reviews: Drug Discovery, 8:833-834 (2009); Obici, S., Endocrinology, 150(6):2512-2517 (2009); 및 Elangbam, C.S., Vet. Pathol., 46(1):10-24 (2009)]에서 확인할 수 있다.

[0319] 본 발명의 화합물은 또한 임의로 1종 이상의 다른 유형의 치료제, 예컨대 DGAT 억제제, 스타틴 (HMG CoA 리덕타제의 억제제)과 같은 LDL 강하 약물 또는 콜레스테롤 흡수의 억제제, PCSK9의 조절제, CETP 억제제와 같은 HDL을 증가시키는 약물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0320] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference]에 표시된 양으로, 상기 제시된 특허에서와 같이, 또는 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0321] 특히 단일 투여 단위로 제공되는 경우에 조합된 활성 성분 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합될지라도, 활성 성분 사이의 물리적 접촉은 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 1종의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분 사이

의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 1종은 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 1종의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 또한, 활성 성분 중 1종은 위장관 전체에 걸친 지속-방출에 영향을 주고 또한 조합된 활성 성분 사이의 물리적 접촉을 최소화시키는 역할을 하는 물질로 코팅될 수 있다. 또한, 지속-방출 성분은 이 성분의 방출이 장에서만 발생하도록 추가로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 1종의 성분이 지속 방출 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분은 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅되는 것인 조합 생성물의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.

[0322] 단일 투여 형태로 투여하든지 또는 개별 형태로 그러나 동일한 방식으로 동일한 시간에 투여하든지 간에, 본 발명의 조합 생성물의 성분 사이의 접촉을 최소화시키는 이들 방식 뿐만 아니라 다른 방식은 본 개시내용을 숙지한 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.

[0323] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되는" 또는 "조합 요법"이란 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료되는 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0324] 본 발명의 화합물은 또한 MGAT2 효소를 포함하는 시험 또는 검정에서 표준물 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준물 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 MGAT2 또는 항당뇨병 활성을 포함하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발할 때, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.

[0325] 본 발명의 화합물은 또한 MGAT2를 포함하는 진단 검정에 사용될 수 있다.

[0326] 본 발명은 또한 제조 물품을 포함한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나 이에 제한되지 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물; 및 (c) 제약 조성물이 (상기 정의된 바와 같이) MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있음을 명시한 포장 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 포장 삽입물은 제약 조성물이 (상기 정의된 바와 같이) MGAT2와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 제2 치료제와 조합되어 사용될 수 있음을 명시한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 물품을 보유한다는 것을 의미한다.

[0327] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하기 위해 사용되는 리셉터이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/벌크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배에 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0328] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 포장 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 나무상자, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 포장 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 제1 용기로의 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 위치할 수 있다. 대안적으로, 포장 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 포장 삽입물을 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착시키는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0329] 포장 삽입물은 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 기재한 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제청 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결

정될 것이다. 바람직하게는, 포장 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 기재한다. 포장 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 포함된 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 포장 삽입물은 그 위에 목적 정보를 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)할 수 있는 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 후면-접착성 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0330] 본 발명의 다른 특징은, 본 발명의 예시를 위해 주어지고 이를 제한하는 것으로 의도되지는 않은 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다.

#### VI. 실시예

[0332] 하기 실시예는 본 발명의 일부 범위 및 특정한 실시양태로서, 예시로서 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 약어 및 화학적 기호는 달리 나타내지 않는 한 그의 통상적이며 관습적인 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특성화되었거나, 또는 이를 사용하여 제조될 수 있다.

[0333] 실시예의 특성화 또는 정제에 사용된 HPLC/MS, 정제용/분석용 HPLC, 및 키랄 분리 방법

[0334] 분석용 HPLC/MS는 (달리 나타내지 않는 한) 시마즈(Shimadzu) SCL-10A 액체 크로마토그래프 및 워터스 마이크로 매스(Waters MICROMASS)® ZQ 질량 분광계 (탈용매화 기체: 질소; 탈용매화 온도 250°C; 이온 공급원 온도: 120 °C; 양성 전기분무 조건) 상에서 하기 방법을 사용하여 수행하였다:

[0335] 2분에 걸친 0%에서 100% 용매 B의 선형 구배, 및 100% B에서의 1분 유지, 또는

[0336] 4분에 걸친 0%에서 100% 용매 B의 선형 구배, 및 100% B에서의 1분 유지;

[0337] 220 nm에서의 UV 가시화;

[0338] 칼럼: 폐노메넥스(PHENOMENEX)® 루나 C18 (2) 30mm x 4.6 mm; 5 μ 입자 (온도 40°C로 가열함);

[0339] 유량: 1.0 mL/분 (2분 구배) 또는 0.8 mL/분 (4분 구배);

[0340] 용매 A: 10% ACN, 90% 물, 0.1% TFA; 또는, 10% MeOH, 90% 물, 0.1% TFA; 및

[0341] 용매 B: 90% ACN, 10% 물, 0.1% TFA; 또는, 90% MeOH, 10% 물, 0.1% TFA.

[0342] 정제용 HPLC는 (달리 나타내지 않는 한) 시마즈 SCL-10A 액체 크로마토그래프 상에서 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 10 내지 30분에 걸친 20-100% 용매 B의 선형 구배, 및 100% 용매 B에서의 2 내지 5분 유지로 수행하였다;

[0343] 220 nm에서의 UV 가시화;

[0344] 칼럼: 폐노메넥스® 루나 악시아 5 μ C18 30 x 100 mm;

[0345] 유량: 20 mL/분;

[0346] 용매 A: 10% ACN, 90% 물, 0.1% TFA; 또는 10% MeOH, 90% 물, 0.1% TFA; 및

[0347] 용매 B: 90% ACN, 10% 물, 0.1% TFA; 또는 90% MeOH, 10% 물, 0.1% TFA.

[0348] 정제용 키랄 SFC 크로마토그래피는 (달리 나타내지 않는 한) 베르게르 멀티그램(Berger Multigram) II SFC 크로마토그래프 상에서 하기 방법 중 하나를 사용하여 수행하였다:

[0349] 정제용 키랄 SFC 방법 A:

[0350] 칼럼: 키랄셀(CHIRALCEL)® OD-H, 30 x 250mm ID, 5 μ

[0351] 유량: 90 mL/분, 100 bar BP, 40°C

[0352] 이동상: 15% 메탄올/85% CO<sub>2</sub>

[0353] 검출기 파장: 254 nm

[0354] 주입 부피 및 샘플 용액: 35 mL 메탄올 중 4.65 g (133 mg/mL)의 0.5 mL.

[0355] 정제용 키랄 SFC 방법 B:

- [0356] 기기: 베르게르 SFC MGII (HPW-2501).
- [0357] 칼럼: 키랄팩® IA 25 x 3 cm ID, 5  $\mu$ m
- [0358] 유량: 85.0 mL/분
- [0359] 이동상: 85/15/0.1, CO<sub>2</sub>/IPA/DEA, 150 bar
- [0360] 검출기 파장: 225 nm (람다 최대).
- [0361] 샘플 제제 및 주입 부피: ~13 mg / 0.5 mL IPA (~26 mg/mL)의 300  $\mu$ L.
- [0362] 정제용 키랄 SFC 방법 C:
- [0363] 칼럼: 키랄팩® IA 25 x 3 cm ID, 5  $\mu$ m
- [0364] 유량: 90 mL/분
- [0365] 이동상: 85/15/0.1, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA, 150 bar
- [0366] 검출기 파장: 270 nm (람다 최대).
- [0367] 샘플 제제 및 주입 부피: ~90 mg / 2 mL MeOH (~45 mg/mL)의 300  $\mu$ L.
- [0368] 정제용 키랄 SFC 방법 D:
- [0369] 유량: 40 mL/분, 100 Bar, 35°C
- [0370] 이동상: 20% 메탄올/80% CO<sub>2</sub>
- [0371] 검출기 파장: 224 nm (람다 최대).
- [0372] 주입 부피: 300  $\mu$ L
- [0373] 샘플 제조: 0.5 mL MeCN 중에 용해시킨 10 mg (20 mg/mL).
- [0374] 0.5 mL MeCN 중에 용해시킨 17 mg (34 mg/mL).
- [0375] 분석용 키랄 SFC 크로마토그래피는 (달리 나타내지 않는 한) 오로라(Aurora) 분석용 SFC 또는 베르게르 분석용 SFC 상에서 하기 방법 중 하나를 사용하여 수행하였다:
- [0376] 분석용 키랄 SFC 방법 A:
- [0377] 칼럼: 키랄셀® OD-H, 4.6 x 250mm ID, 5  $\mu$ m
- [0378] 유량: 3.0 mL/분, 100 bar BP, 35°C
- [0379] 이동상: 15% 메탄올/85% CO<sub>2</sub>
- [0380] 검출기 파장: 220 nm
- [0381] 샘플 용액: 메탄올 중 1 mg/mL (농축됨/재구성됨).
- [0382] 주입 부피: 10  $\mu$ L
- [0383] 분석용 키랄 SFC 방법 B:
- [0384] 칼럼: 키랄팩® IA 250 x 4.6 mm ID, 5  $\mu$ m
- [0385] 유량: 2.0 mL/분
- [0386] 이동상: 85/15/0.1, CO<sub>2</sub>/IPA/DEA, 150 bar
- [0387] 검출기 파장: 225 nm (람다 최대).
- [0388] 주입 부피: 10  $\mu$ L
- [0389] 분석용 키랄 SFC 방법 C:

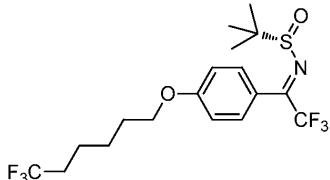
- [0390] 칼럼: 키랄팩® IA 250 x 4.6 mm ID, 5  $\mu$ m
- [0391] 유량: 3.0 mL/분
- [0392] 이동상: 65/35/0.1, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA, 150 bar
- [0393] 검출기 파장: 270 nm (람다 최대).
- [0394] 주입 부피: 10  $\mu$ L
- [0395] 분석용 키랄 SFC 방법 D:
- [0396] 칼럼: 키랄셀® OD, 250 x 4.6 mm ID, 10  $\mu$ m
- [0397] 유량: 2.0 mL/분, 100 bar, 35°C
- [0398] 이동상: 20% 메탄올/80% CO<sub>2</sub>
- [0399] 검출기 파장: 223 nm
- [0400] 주입 부피: 10  $\mu$ L
- [0401] 실시예의 특성화에 사용된 NMR
- [0402] <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (달리 나타내지 않는 한)은 400 MHz 또는 500 MHz에서 작동하는 제올(JEOL)® 또는 브루커 푸리에(Bruker Fourier) 변환 분광계로 얻었다. 일부 경우에 위치화학 명시를 위해 400 MHz 브루커 푸리에 변환 분광계로 <sup>1</sup>H-nOe 실험을 수행하였다.
- [0403] 스펙트럼 데이터는 화학적 이동 (다중도, 수소의 수, 커플링 상수 (Hz)으로서 기록하였고, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에 대한 내부 표준물 (테트라메틸 실란 = 0 ppm)에 대해 ppm ( $\delta$  단위)으로 기록하거나, 또는 잔류 용매 피크 (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>2</sub>H의 경우에 2.49 ppm, CD<sub>2</sub>HOD의 경우에 3.30 ppm, CHD<sub>2</sub>CN의 경우에 1.94, CHCl<sub>3</sub>의 경우에 7.26 ppm, CDHCl<sub>2</sub>의 경우에 5.32 ppm)를 참조하였다.
- [0404] 마이크로웨이브 기기를 가열 반응에 사용하였다.
- [0405] 바이오타지(BIOTAGE)® 이니시에이터 2.5, 최대 전력 400 W, 반응 부피 범위 0.2 - 10 mL. 반응은 이 기기를 위해 특별히 제조된 밀봉된 압력 용기 내에서 실행하였다.
- [0406] 중간체 1. (S,E)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)에틸리텐)프로판-2-솔핀 아미드
- [0407]
- [0408] 중간체 1A. 4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)벤즈알데히드: 아르곤 하에 0°C에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) 중 4-히드록시벤즈알데히드 (20 g, 164 mmol) 및 4,4,4-트리플루오로부탄-1-올 (25 g, 195 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 중 PPh<sub>3</sub> (51.5 g, 196 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 중 DIAD (36.4 g, 180 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3회 연화처리하여 불용성 고형물을 제거하였다. 합한 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 세척물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (330 g 실리카 겔, 헥산 중 EtOAc을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 중간체 2A (27 g, 71%)를 담갈색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 232.20, 실측치 [M+H] 233.0.
- [0409] 중간체 1B. 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)에탄올: 무수 DME (112 mL) 중 중간체 1A (26.7 g, 114 mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (16.9 g, 119 mmol)의 용액에 CsF (500 mg, 3.29

mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4 N 수성 HCl (114 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 물, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 1B (42.5 g, 122%)를 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 추가로 정제 없이 사용하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 302.21, 실측치 [M-H] 301.2.

[0410] 중간체 1C. 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(4,4,4-트리플루오로부톡시)페닐)에타논: 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320 mL) 중 중간체 1B (115 mmol)의 용액에 0°C에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 (50.2 g, 118 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물에 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 100 mL 및 EtOAc 250 mL를 첨가하였다. 반응물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 세척하였다. 밤새 정치 후 형성된 추가의 고체를 제거하였다. 유기 용액을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 암갈색 액체를 수득하였으며, 이를 실리카 젤 크로마토그래피 (220 g 실리카 젤, 헥산 중 EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 중간체 1C (26 g, 76%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0411] 중간체 1: THF (125 mL) 중 중간체 1C (10 g, 33.3 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (8.07 g, 66.6 mmol)의 용액에 THF (45 mL) 중 테트라이소프로포시티타늄 (37.9 g, 133 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)으로 세척하였다. 다량의 고체가 형성되었으며, 이를 셀라이트 (CELITE)®를 통해 여과하고, EtOAc (2 x 140 mL)로 세척하였다. 합한 EtOAc 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (실리카 젤/헥산-EtOAc 구배)에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 오일 (9.64 g, 71.7%)로서 수득하였다.

[0412] 중간체 2. (S,E)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(6,6,6-트리플루오로헥실옥시)페닐)에틸리덴)프로판-2-술핀아미드



[0413]

[0414] 중간체 2A. 4-(6,6,6-트리플루오로헥실옥시)벤즈알데히드: MeCN (10 mL) 중 4-히드록시벤즈알데히드 (488 mg, 4 mmol) 및 6-브로모-1,1,1-트리플루오로헥산 (657 mg, 3 mmol)의 혼탁액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (829 mg, 6.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. 불용성 물질을 여과하고, MeCN으로 헹구었다. 합한 여과물을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 이 백색 고체를 EtOAc와 1 N NaOH 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 2A를 투명한 액체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 260.10, 실측치 [M+H] 261.0.

[0415] 중간체 2B. 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(6,6,6-트리플루오로헥실옥시)페닐)에타논: 중간체 2B를 중간체 1A를 중간체 2A로 대체한 것을 제외하고는 중간체 1C와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 - 8.02 (m, 2 H), 6.99 - 6.97 (m, 1 H), 4.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.19 - 2.06 (m, 2 H), 1.92 - 1.82 (m, 2 H), 1.71 - 1.55 (m, 4 H).

[0416]

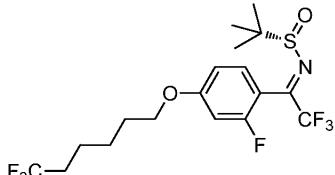
[0417] 중간체 2: THF (10 mL) 중 중간체 2B (717 mg, 2.184 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (529 mg, 4.37 mmol)의 용액에 THF (20 mL) 중 테트라에톡시티타늄 (1993 mg, 8.74 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5시간 동안 환류하였다. TLC (헥산 중 20% EtOAc)는 출발 케톤이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 황색 오일을 EtOAc 중에 용해시킨 다음 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)으로 세척하고, 다량의 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 셀라이트®의 층을 통해 여과하여 제거하였다. 백색 침전

물을 EtOAc로 헹구었다. 합한 EtOAc 용액을 다시 포화  $\text{NaHCO}_3$ 으로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔, 헥산 중 EtOAc를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 중간체 2 (620 mg, 66%)를 수득하였다.

[0418] 중간체

3.

(S,E)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)에틸리텐)프로판-2-술핀아미드



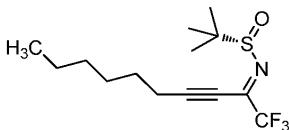
[0419]

[0420] 중간체 3을 4-히드록시벤즈알데히드를 2-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 중간체 1과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

[0421]

[0422] 중간체 4. (S,E)-2-메틸-N-(1,1,1-트리플루오로데스-3-인-2-일리텐)프로판-2-술핀아미드



[0423]

[0424] 중간체 4A. 1,1,1-트리플루오로데스-3-인-2-온: N-부틸리튬의 2.5 M 헥산 용액 (13.18 mL, 32.9 mmol)을 THF (60 mL) 중 옥트-1-인 (3.3 g, 29.9 mmol)의 교반 용액에 -50 내지 -60°C에서 적가하였다. 혼합물을 -5°C가 되게 하고, 다시 -60°C로 냉각시킨 후, THF (5 mL) 중 용액 에틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (4.68 g, 32.9 mmol)를 -60 내지 -55°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온이 되도록 하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 진공 하에 실온에서 농축시켜 조황색 오일 4A (6.1 g, 29.6 mmol, 99% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50 (t,  $J=7.2$  Hz,

[0425] 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 4H), 0.90 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

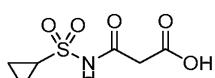
[0426] 중간체 4를 중간체 1C를 중간체 4A로 대체한 것을 제외하고는 중간체 1과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.55 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.24 (m, 15H), 0.93 (t,  $J=6.8$

[0427] Hz, 3H).

[0428] 중간체 5. 3-(시클로프로판술폰아미도)-3-옥소프로판산



[0429]

[0430] 중간체 5A. 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트: DCM (10 mL) 중 3-에톡시-3-옥소프로판산 (1g)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.8 mL, 1.3 당량)에 이어서 몇 방울의 DMF를 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성물을 후속 단계 즉시에 사용하였다.

[0431] 중간체 5B. 에틸 3-(시클로프로판술폰아미도)-3-옥소프로파노에이트: THF (10 mL) 중 시클로프로판술폰아미드

(0.7 g, 5.78 mmol) 및 DBU (1.05 mL, 6.93 mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, DCM (5 mL) 중 5A (1.13 g, 7.51 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM로 회석하고, 1N HCl로 세척하고, 수성 층을 DCM (2x)으로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 농축시켰다. 조 혼합물을 이스코(ISCO) 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체 5B (0.48 g, 2.040 mmol, 35.3% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

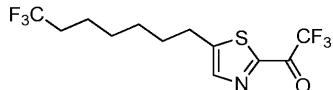
(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.82 (br. s., 1H), 4.28 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 2H).

[0432]

[0433] 중간체 5: THF (5 mL) 및 물 (3 mL) 중 에틸 3-(시클로프로판술폰아미도)-3-옥소프로파노에이트 (0.48 g, 2.04 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (0.17 g, 4.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액의 pH를 1N HCl을 사용하여 ~6으로 조정하고,  $EtOAc$  (3x)로 추출하였다. 이어서, 수성 층을 황산암모늄을 사용하여 포화시키고,  $EtOAc$  (3X)로 추출하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 농축시켜 3-(시클로프로판술폰아미도)-3-옥소프로판산 (0.4 g, 1.93 mmol, 95% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_6H_9NO_5S$  207.02, 실측치  $[M+H]$  207.9.

[0434]

중간체 6. 2,2,2-트리플루오로-1-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)에타논



[0435]

[0436] 중간체 6A. 트리페닐(6,6,6-트리플루오로헥실)포스포늄 브로마이드: 아세토니트릴 (75 mL) 중 트리페닐포스핀 (2.4g, 9.13 mmol) 및 6-브로모-1, 1, 1-트리플루오로헥산 (2 g, 9.13 mmol)의 용액을 환류 하에 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농후한 시럽으로 농축시키고, 이를  $Et_2O$  (100 mL)로 연화처리하였다.  $Et_2O$ 를 가만히 따르고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 중간체 6A (4.4 g, 9.13 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{24}H_{25}F_3P$  401.4, 실측치  $[M+H]$  401,

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 쿨로로포름-d)  $\delta$  7.94 - 7.86 (m, 6H), 7.85 - 7.78

(m, 3H), 7.76 - 7.67 (m, 6H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m,

2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H)

[0437]

[0438] 중간체 6B. (E)-5-(7,7,7-트리플루오로헵트-1-엔-1-일)티아졸: 메틸리튬 (에테르 중 1.6 M, 5.17 mL, 8.26 mmol)을 THF (34 mL) 중 중간체 6A (4.72 g, 9.02 mmol)의 0°C 혼탁액에 첨가하고, 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (3 mL) 중 티아졸-5-카르보알데히드 (0.85 g, 7.51 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, 생성물을 에테르 (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 복합체를  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 혼합물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체 6B (0.41 g, 1.75 mmol, 23.3% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{10}H_{12}F_3NS$  235.3, 실측치  $[M+H]$  236.1,

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 쿨로로포름-d)  $\delta$  8.74 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.61 (d,

$J=11.6$  Hz, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.72 - 1.53

(m, 2H).

[0439]

[0440] 중간체 6C: 5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸: Pd/C (10%, 0.47 g, 0.44 mmol)를 MeOH (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 중간체 6B (0.41 g, 1.75 mmol)의 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을  $H_2$  분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 케이크를 에틸 아세테이트 (2 x 5 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 6C (0.35 g, 1.48 mmol, 84% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{10}H_{14}F_3NS$  237.3, 실측치  $[M+H]$  238.1,

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ

7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.00 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 4H).

[0441]

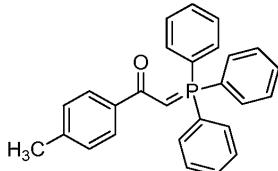
중간체 6: THF (7 mL) 중 중간체 6C (0.35 g, 1.48 mmol)의 용액을 THF 중 LDA (2M, 1.48 mL, 2.96 mmol)의 -78°C 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 에틸 2, 2, 2-트리플루오로아세테이트 (0.315 g, 2.2 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 복합체를 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 2,2,2-트리플루오로-1-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)에타논 (0.35 g, 1.06 mmol, 71.1% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>NOS 333.3, 실측치 [M+H] 334.1,

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ

7.92 (s, 1H), 3.00 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 4H).

[0443]

중간체 7. 1-(p-톨릴)-2-(트리페닐포스포라닐리덴)에타논



[0445]

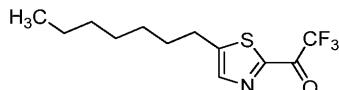
중간체 7. THF (90 mL) 중 2-브로모-1-(p-톨릴)에타논 (7.72 g, 35.5 mmol)의 용액을 THF (330 mL) 중 트리페닐포스핀 (9.31 g, 35.5 mmol)의 67°C 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 67°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 에테르 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 MeOH 및 물의 1:1 혼합물 (375 mL) 중에 용해시키고, 이를 2N NaOH (41 mL)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 반응 혼합물로부터 진공 하에 제거하고, 생성물을 수성 잔류물로부터 디클로로메탄 (2 x 125 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 복합체를 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 7 (9.9 g, 25.1 mmol, 70.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>OP 394.4, 실측치 [M+H] 395.1,

<sup>1</sup>H NMR (500MHz,

클로로포름-d) δ 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 6H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 6H), 7.18 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

[0447]

중간체 8. 2,2,2-트리플루오로-1-(5-헵틸티아졸-2-일)에타논



[0449]

중간체 8A. (E)-5-(헵트-1-엔-1-일)티아졸: 메틸리튬 (에테르 중 1.6 M, 9.11 mL, 14.58 mmol)을 THF (60 mL) 중 헥실트리페닐포스포늄 브로마이드 (6.8 g, 15.91 mmol)의 0°C 혼탁액에 첨가하고, 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (15 mL) 중 티아졸-5-카르보알데히드 (1.5 g, 13.26 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, 생성물을 에테르 (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 복합체를 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 혼합물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체 8A (2.0 g, 11.05 mmol, 83% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NS 181.3, 실측치 [M+H] 182.1,

<sup>1</sup>H NMR

(500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.56 (d,  $J$ =11.3 Hz, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 2.36 (qd,  $J$ =7.4, 1.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t,  $J$ =7.0 Hz, 3H).

[0451]

[0452] 중간체 8B: 5-헵틸티아졸: Pd/C (10%, 1.47 g, 01.379 mmol)를 MeOH (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 중간체 8A (1.0 g, 5.52 mmol)의 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을  $H_2$  분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 케이크를 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 8B (0.796 g, 4.34 mmol, 79% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{10}H_{17}NS$  183.3, 실측치  $[M+H]$  184.1,

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.85 (t,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 8H), 0.89 (t,  $J$ =6.9 Hz, 3H).

[0453]

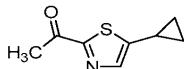
[0454] 중간체 8: THF (14 mL) 중 중간체 8B (0.70 g, 3.79 mmol)의 용액을 THF 중 LDA (2M, 3.79 mL, 7.59 mmol)의 -78°C 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 에틸 2, 2, 2-트리플루오로아세테이트 (0.81 g, 5.69 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성  $NH_4Cl$  (30 mL)로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 복합체를  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 2,2,2-트리플루오로-1-(5-헵틸티아졸-2-일)에타논 (0.74 g, 2.64 mmol, 69.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{12}H_{16}F_3NOS$  279.3, 실측치  $[M+H]$  280.0,

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.91 (s, 1H), 2.99 (t,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.43 - 1.28 (m, 8H), 0.91 (t,  $J$ =7.0 Hz, 3H).

[0455]

[0456]

중간체 9: 1-(5-시클로프로필티아졸-2-일)에타논



[0457]

[0458] 중간체 9A. 5-시클로프로필-2-(1,1-디메톡시에틸)티아졸: THF (19.83 mL) 중 WO 2004/087699에 기재된 절차를 사용하여 제조된 5-브로모-2-(1,1-디메톡시에틸)티아졸 (0.500 g, 1.983 mmol), 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.162 g, 0.198 mmol)의 탈기된 용액에 THF 중 시클로프로필아연(II) 브로마이드, 0.5 M (19.83 mL, 9.92 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 3회 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 65°C에서 20시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산:EtOAc, 100:0에서 70:30)에 의해 정제하여 중간체 9A 0.327 g (77%)을 황색 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 

7.48 (d,  $J$ =0.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H). LCMS 분석 계산치  $C_{10}H_{15}NO_2S$  213.0, 실측치  $[M+H-MeOH]$  182.0.

[0459]

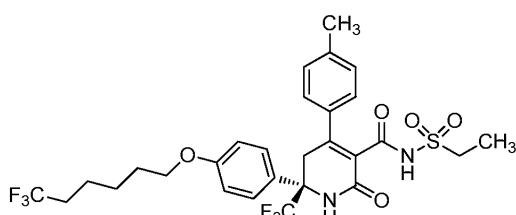
[0460] 중간체 9: DCM (1.821 mL) 중 9A (327 mg, 1.533 mmol)의 용액에 TFA (1.181 mL, 15.33 mmol) 및 물 (0.091 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화  $NaHCO_3$ , 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산:EtOAc, 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 중간체 9 0.189 g (74%)을 황색 오일로서 수득하였다.

1H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 2H), 0.93 - 0.80 (m, 2H). LCMS

[0461] 분석 계산치 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NOS 167.0, 실태치 [M+H] 167.9.

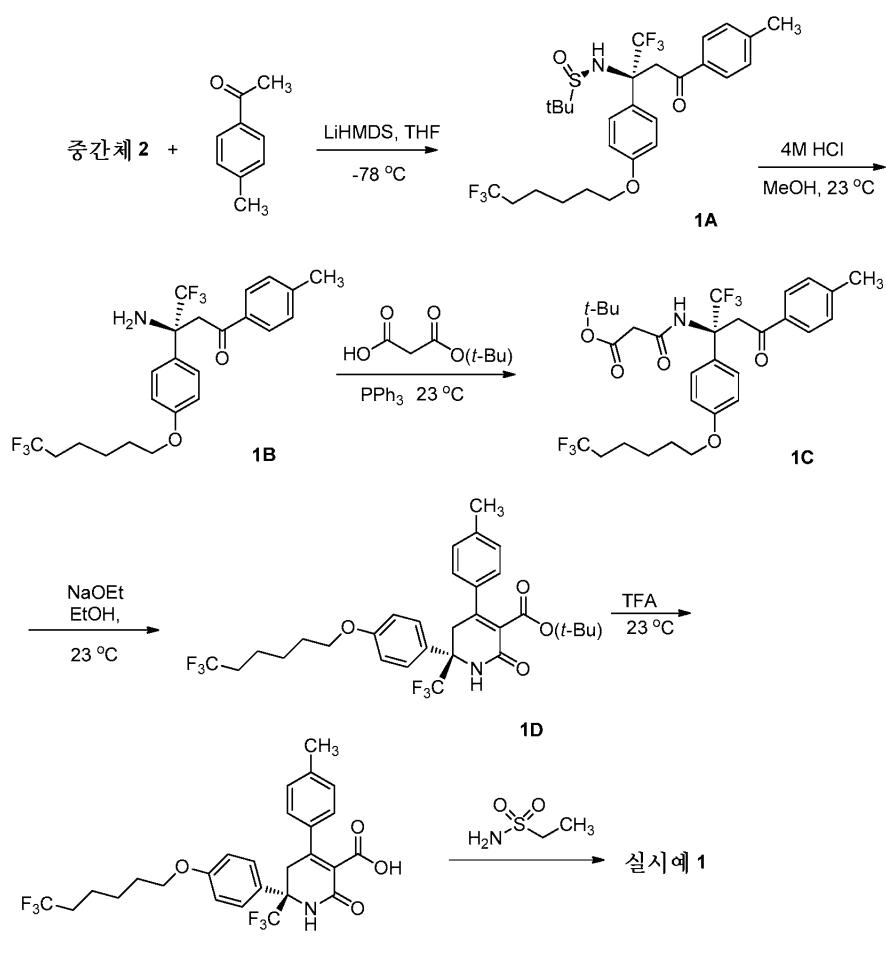
[0462] 실시예 1

[0463] (S)-N-(에틸су포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드



[0464]

[0465] <합성 반응식 1>



[0466]

[0467] 1A. (S)-2-메틸-N-((S)-1,1,1-트리플루오로-4-옥소-4-p-톨릴-2-(4-(6,6,6-트리플루오로헥실옥시)페닐)부탄-2-일)프로판-2-술핀아미드: THF (10 mL) 중 1-(p-톨릴)에타논 (609 mg, 4.31 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시킨 후, 이 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4.31 mL, 4.31 mmol, THF 중 1M)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반한 다음, THF (3 mL) 중 중간체 2 (620 mg, 1.437 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH<sub>4</sub>Cl로 켓 칭하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤, 헥산 중 EtOAc을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 1A (482 mg, 59%)를 실리카 젤 칼럼 상에서 보다 천천히 용리하는 부분입체이성질체로서

수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{27}H_{33}F_6NO_3S$  565.21, 실측치  $[M+H]$  566.0.

[0468] 1B. (S)-3-아미노-4,4,4-트리플루오로-1-p-톨릴-3-(4-(6,6,6-트리플루오로헥실옥시)페닐)부탄-1-온: MeOH (4 mL) 중 1A (482 mg, 0.852 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (1 mL, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 포화  $NaHCO_3$  및 염수로 세척하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 1B (386 mg, 58%)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{23}H_{25}F_6NO_2$  461.18, 실측치  $[M+H]$  461.9.

[0469] 1C. (S)-tert-부틸 3-옥소-3-((1,1,1-트리플루오로-4-옥소-4-(p-톨릴)-2-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)부탄-2-일)아미노)프로파노에이트: 2,2,2-트리클로로아세토니트릴 (0.228 mL, 2.275 mmol)을 DCM (3 mL) 중 3-(tert-부톡시)-3-옥소프로판산 (0.304 g, 1.896 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.995 g, 3.79 mmol)의 용액에 적가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM (1 mL) 중 1B (0.35 g, 0.758 mmol)의 용액에 이어서 피리딘 (0.184 mL, 2.275 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 1C (0.39 g, 0.646 mmol, 85% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{30}H_{35}F_6NO_5$  603.24, 실측치  $[M+H]$  604.4.

[0470] 1D. (S)-tert-부틸 2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복실레이트: 에탄올 (2 mL) 중 1C (0.39 g, 0.646 mmol) 및 에탄올 중 소듐에톡시드 (0.740 mL, 1.938 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 회석하고, 1N HCl로 세척하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 농축시켰다. 조물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 1D (0.352 g, 0.601 mmol, 93% 수율)를 담황색 발포체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{30}H_{33}F_6NO_4$  585.23, 실측치  $[M+H]$  586.4.

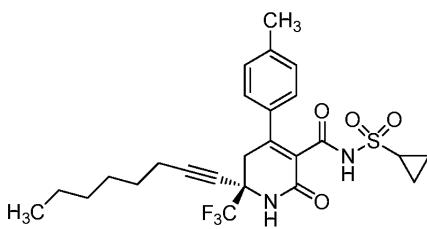
[0471] 1E. (S)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복실산: DCM (2 mL) 중 1D (0.35 g, 0.598 mmol) 및 TFA (1.5 mL, 19.47 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 후속 단계에 사용하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{26}H_{25}F_6NO_4$  529.17, 실측치  $[M+H]$  530.4.

[0472] 실시예 1: 시아누릭 플루오라이드 (8.94  $\mu$ l, 0.104 mmol)를 DCM (1 mL) 중 1E (55 mg, 0.104 mmol) 및 피리딘 (8.40  $\mu$ l, 0.104 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (0.5 mL) 중 에탄술폰아미드 (13.61 mg, 0.125 mmol) 및 DBU (0.017 mL, 0.114 mmol)의 용액을 적가하고, 6.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $-40^{\circ}C$ 에서 밤새 유지하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, DCM으로 회석하고, 1N NaOH에 이어서 2N HCl로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 농축시켰다. 조물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 1 (10.5 mg, 0.016 mmol, 15.80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{28}H_{30}F_6N_2O_5S$  620.18, 실측치  $[M+H]$  621.3.

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.67 (br. s., 1H), 7.43 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.60 (br. s., 1H), 4.04 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.53, 3.52 (ABq,  $J=18.7$ , 2H), 3.38 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.37 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

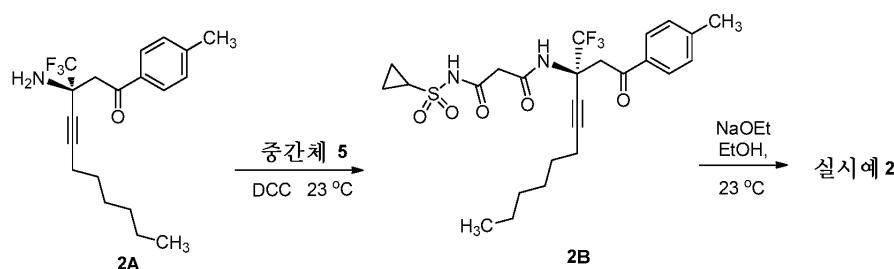
[0473] 실시예 2

[0474] (S)-N-(에틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0476]

&lt;합성 반응식 2&gt;



[0478]

2A. (S)-3-아미노-1-(p-톨릴)-3-(트리플루오로메틸)운데스-4-인-1-온: 2A를 술편아미드 중간체 4를 출발 물질로서 이용하여 실시예 1A 및 1B와 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=7.9

Hz, 2H), 3.69 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.05 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.39 - 1.14 (m, 8H), 0.86 (t, *J*=6.9 Hz, 3H).

[0480]

2B. (S)-N1-(시클로프로필술포닐)-N3-(1-옥소-1-(p-톨릴)-3-(트리플루오로메틸)운데스-4-인-3-일)말론아미드: DCC (0.628 mL, 0.628 mmol)를 THF (1 mL) 중 2A (71 mg, 0.209 mmol), 중간체 5 (65.0 mg, 0.314 mmol), 및 트리에틸아민 (0.087 mL, 0.628 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2B (37 mg, 0.063 mmol, 30% 수율)를 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 528.19, 실측치 [M+H] 529.4.

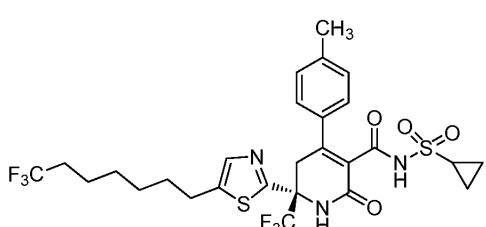
[0482]

실시예 2: 소듐 에톡시드 (78 μl, 0.204 mmol)를 에탄올 중 2B (36 mg, 0.068 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 농축시키고, DCM으로 희석하고, 1N HCl로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 2B (30.5 mg, 0.058 mmol, 85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 510.18, 실측치 [M+H] 511.4.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.28, 3.26 (ABq, *J*=19.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.53 (dt, *J*=14.8, 7.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 8H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

[0483]

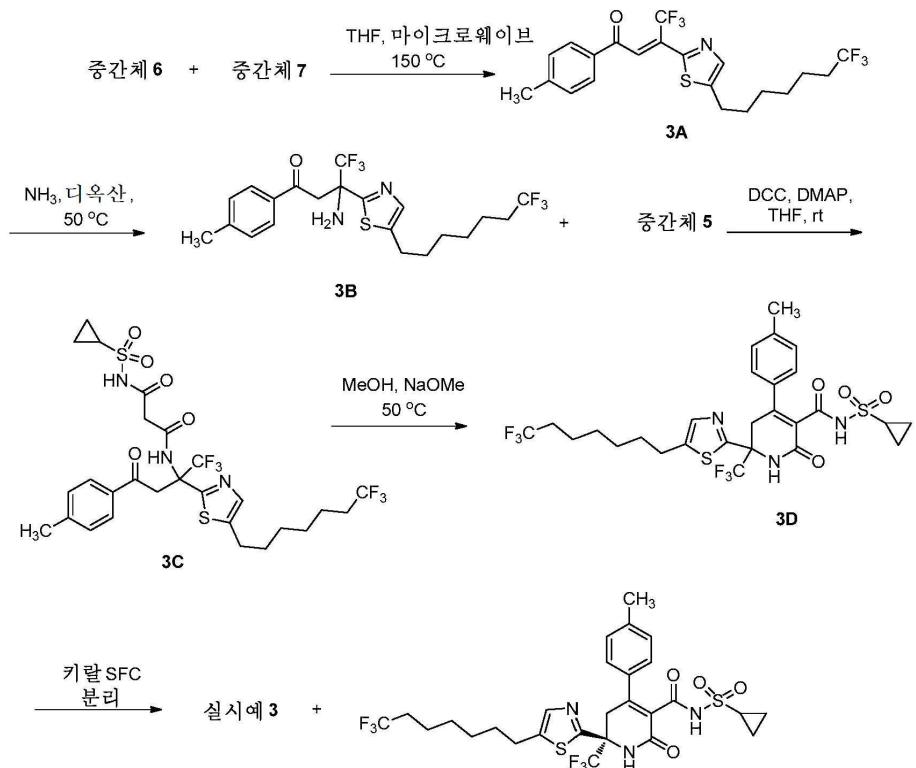
실시예 3 ((R)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드



[0485]

[0486]

&lt;합성 반응식 3&gt;



[0487]

[0488]

3A. (E)-4,4,4-트리플루오로-1-(p-톨릴)-3-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)부트-2-엔-1-온: THF (2.5 mL) 중 중간체 6 (0.35 g, 1.06 mmol) 및 중간체 7 (0.46 g, 1.17 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 150°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 혼합물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체 3A (0.43 g, 0.964 mmol, 91.1% 수율)를 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{21}H_{21}F_6NOS$  449.5, 실측치  $[M+H]$  450.2,

<sup>1</sup>H NMR

(500MHz, 클로로포름 -d)  $\delta$  7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 4H).

[0489]

[0490]

3B. 3-아미노-4,4,4-트리플루오로-1-(p-톨릴)-3-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)부탄-1-온: 실온에서, 암모니아 기체를 디옥산 (14 mL) 중 3A (0.36 g, 0.792 mmol)의 용액 내로 5분 동안 적절한 속도로 버블링하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 6시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 조 혼합물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체 3B (0.18 g, 0.377 mmol, 47.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{21}H_{24}F_6N2OS$  466.5, 실측치  $[M+H]$  467.2,

<sup>1</sup>H NMR

(500MHz, 클로로포름 -d)  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.39 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 4H).

[0491]

[0492]

3C. N1-(시클로프로필су포닐)-N3-(1,1,1-트리플루오로-4-옥소-4-(p-톨릴)-2-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)부탄-2-일)말론아미드: DCC (0.133 g, 0.643 mmol) 및 DMAP (0.52 mg, 0.004 mmol)를 중간체 3B (0.1 g, 0.214 mmol) 및 중간체 5 (0.089 g, 0.429 mmol)의 실온 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 세척하였다. 여과물을 1H HCl (5 mL)로 세척하고, 유기 상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 C를 황색 고체로서 수득하

였으며, 이를 후속 반응에 '그대로' 사용하였다.

[0493] 3D. N-(시클로프로필슬포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(5-(7,7,7-트리플루오로헵틸)티아졸-2-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드. 메탄올 (4 mL) 중 3C (0.14 g, 0.214 mmol) 및 메탄올 중 4M 소듐 메톡시드 (0.214 mL, 0.857 mmol)의 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 회색하고, 1N HCl로 세척하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3D (0.038 g, 0.060 mmol, 28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{27}H_{29}F_6N3O_4S_2$  637.7, 실측치  $[M+H]$  638.3.

<sup>1</sup>H

NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 3.91 (d,  $J$ =18.4 Hz, 1H), 3.46 (d,  $J$ =18.7 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 4H), 1.34 (dq,  $J$ =6.6, 5.0 Hz, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H).

[0494]

[0495] 실시예 3: 라세미 3D를 키랄 SFC 정제: 베르게르 멀티그램 II SFC, 키랄팩 AS-H, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터 칼럼, 15% MeOH / 85% CO<sub>2</sub> 이동상, 85 mL/분, 150 Bar, 40°C 유량, 220 nm 검출기 과정을 통해 개별 거울상이 성질체로 분리하여 실시예 3 (12.4 mg, 0.019 mmol, 31.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 분석 계산치  $C_{27}H_{29}F_6N3O_4S_2$  637.7, 실측치  $[M+H]$  638.3.

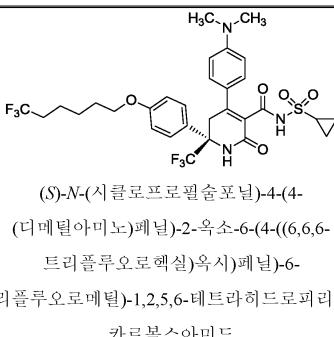
<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 4H), 3.86 (d,  $J$ =18.5 Hz, 1H), 3.43 (d,  $J$ =18.5 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H).

[0496]

[0497] 표 2에서의 하기 실시예를 실시예 1, 실시예 2 또는 실시예 3에 기재된 것과 유사한 유사한 방식으로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR을 달리 나타내지 않는 한 400MHz, CDCl<sub>3</sub>에서 측정하였다.

[0498] <표 2>

실시예	구조 및 명칭	분석 데이터
4	 <p>(S)-N-(시클로프로필슬포닐)-4-(4-(디메틸아미노)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드)-페닐)페닐)옥시)페닐-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR: $\delta$ 7.41 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, $J$ =7.7 Hz, 3H), 4.00 (t, $J$ =6.2 Hz, 2H), 3.50, 3.49 (ABq, $J$ =18.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 662.2 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .

[0499]

5	<p>(S)-4-(4-( trifluoromethyl)phenyl)-N-(4-( trifluoromethyl)butyl)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluoropropyl)oxy)butyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxylic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.16 (s, 4H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.56 (t, $J=73.3$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.48 (ABq, $J=19.1$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.85 (quin, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 4H). MS(ESI) $m/z$ : 659.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1
6	<p>(S)-N-(4-( trifluoromethyl)butyl)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluoropropyl)oxy)butyl)-4-((6,6,6-trifluoropropyl)oxy)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxylic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (br. s., 1H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 4.00 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.02 (dt, $J=8.1$ , 1.7 Hz, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 651.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0500]

7	<p>(S)-4-(4-( trifluoromethyl)phenyl)-N-(4-( trifluoromethyl)butyl)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutyl)phenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxylic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.46 - 7.36 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.58, 3.56 (ABq, $J=16.9$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.88 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). MS(ESI) $m/z$ : 599.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1
8	<p>(S)-4-(4-( trifluoromethyl)phenyl)-N-(4-( trifluoromethyl)butyl)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluoropropyl)oxy)butyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxylic acid</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 6.55 (t, $J=72.4$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.51, 3.44 (ABq, $J=18.7$ Hz, 2H), 3.35 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 4H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). MS(ESI) $m/z$ : 673.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1

[0501]

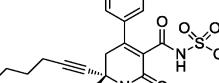
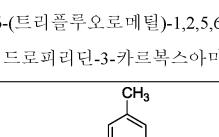
9	<p>(S)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로메틸)-1,2,5,6-네트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.50, 3.48 (ABq, $J=18.7$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 4H). MS(ESI) $m/z$ : 607.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1
10	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(5-에틸티오펜-2-일)-6-(4-((6,6,6-트리플루오로메틸)-1,2,5,6-네트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 3.98 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.56, 3.54 (ABq, $J=17.8$ Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.88 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 653.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0502]

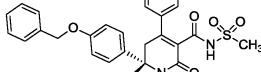
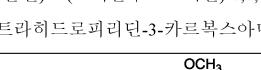
[0503]

13	<p>(S)-<i>N</i>-(메틸술포닐)-2-옥소-4-(<i>p</i>-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 7.50 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 7.23 (s, 4H), 6.98 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 4.07 (t, $J$ =6.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 5H), 2.10 - 1.98 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 579.3 ( $\text{M}^+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1
14	<p>(S)-4-(4-(<i>p</i>-플루오로메톡시)페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.43 (d, $J$ =8.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 4H), 6.99 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 6.88 (br. s., 1H), 6.56 (t, $J$ =73.1 Hz, 1H), 4.07 (t, $J$ =5.9 Hz, 2H), 3.52, 3.45 (ABq, $J$ =18.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 631.3 ( $\text{M}^+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1

[0504]

15	 <p>(S)-<i>N</i>-(메틸술포닐)-6-(옥-1-인-1-일)-2-옥소-4-(<i>p</i>-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 10.77 (br. s., 1H), 7.25 (d, $J$ =8.1 Hz, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.28, 3.27 (ABq, $J$ =19.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (t, $J$ =7.0 Hz, 2H), 1.53 (quin, $J$ =7.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 6H), 0.90 (t, $J$ =6.8 Hz, 3H). MS(ESI) $m/z$ : 485.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 1
16	 <p>(S)-<i>N</i>-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(<i>p</i>-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.43 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, $J$ =7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, $J$ =8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, $J$ =9.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.06 (t, $J$ =5.9 Hz, 2H), 3.49, 3.47 (ABq, $J$ =18.9 Hz, 2H), 2.89 (tt, $J$ =8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 605.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0505]

17	 <p>(S)-6-(4-(4-phenylbenzyl)phenyl)-N-(methylsulfonyl)-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(trifluoromethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.49 - 7.31 (m, 7H), 7.21 (d, $J$ =7.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, $J$ =8.4, 4.6 Hz, 4H), 6.48 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.50, 3.48 (ABq, $J$ =19.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS(ESI) $m/z$ : 559.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 1
18	 <p>(S)-N-(4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)butyl)phenyl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-2-oxo-4-(6-methoxy-2-pyridyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxamide</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 8.11 (d, $J$ =2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.00 (d, $J$ =9.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 5H), 3.52, 3.50 (ABq, $J$ =18.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 650.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0506]

[0507]

21	<p>(S)-4-(4-(<i>tert</i>-부틸)페닐)-<i>N</i>-(페닐су阜포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로에칠)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.42 (d, $J$ =8.1 Hz, 4H), 7.11 (d, $J$ =8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, $J$ =9.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (t, $J$ =6.3 Hz, 2H), 3.49 (ABq, $J$ =18.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 4H), 1.32 (s, 9H). MS(ESI) $m/z$ : 649.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2
22	<p>(S)-<i>N</i>-(4-(2-(2-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)fluorophenoxy)ethyl)phenyl)-4-((6,6,6-트리플루오로에칠)옥시)페닐)-2-옥소-6-(4-(4-메톡시페닐)-2-(2-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)fluorophenoxy)ethyl)phenyl)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.94 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 3.99 (t, $J$ =6.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.46 (d, $J$ =18.7 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 4H), 1.43 - 1.26 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 667.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0508]

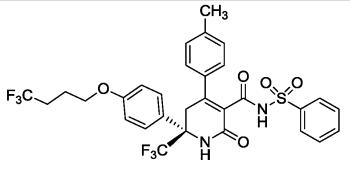
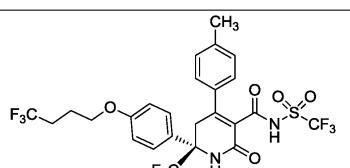
[0509]

25	<p>(S)-4-(4-(디메틸아미노)페닐)-N-(메틸솔포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.05 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.53, 3.48 (ABq, $J=18.9$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 608.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시예 2
26	<p>(S)-4-(4-(tert-부틸)-페닐)-N-(메틸솔포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.42 (dd, $J=8.1, 4.6$ Hz, 4H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.06 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.49 (ABq, $J=19.1$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). MS(ESI) $m/z$ : 621.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시예 2

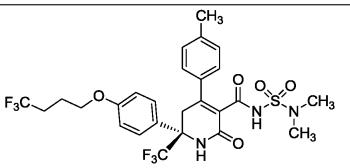
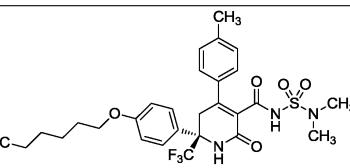
[0510]

27	<p>(S)-N-(시클로프로필솔포닐)-4-(4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.06 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (ABq, $J=18.5$ Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.08 - 0.97 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 621.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시예 2
28	<p>(S)-N-(tert-부틸솔포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.50, 3.48 (ABq, $J=18.2$ Hz, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 5H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). MS(ESI) $m/z$ : 621.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시예 1

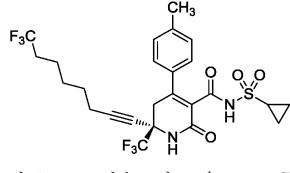
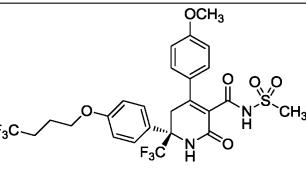
[0511]

29	 <p>(S)-2-옥소-N-(페닐술포닐)-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H NMR}$ : $\delta$ 8.01 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.04 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.42 (ABq, $J=18.8$ Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 5H), 2.13 - 2.03 (m, 2H). $\text{MS}(\text{ESI}) m/z$ : 641.3(M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
30	 <p>(S)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-N-((트리플루오로메틸)술포닐)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H NMR}$ : $\delta$ 7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.07 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 5H), 2.10 (dt, $J=15.7, 5.9$ Hz, 2H). $\text{MS}(\text{ESI}) m/z$ : 633.3(M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

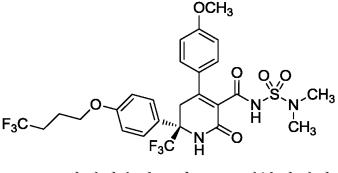
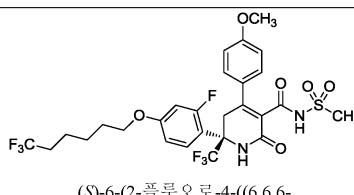
[0512]

31	 <p>(S)-N-(N,N-디메틸술파모일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H NMR}$ : $\delta$ 9.97 (br. s, 1H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.50, 3.46 (ABq, $J=18.1$ Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.43 - 2.28 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 2H). $\text{MS}(\text{ESI}) m/z$ : 668.4(M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
32	 <p>(S)-N-(N,N-디메틸술파모일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(4-(6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라히드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H NMR}$ : $\delta$ 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.00 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=18.1$ Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.60 (dd, $J=13.4, 5.7$ Hz, 4H). $\text{MS}(\text{ESI}) m/z$ : 636.5 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0513]

33	 <p>(S)-N-(시클로프로필솔포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-6-(8,8,8-트리플루오로옥트-1-일)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (br. s., 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.18 (ABq, <i>J</i> =17.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 5H), 2.15 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 6H), 0.96 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 4H). MS(ESI) <i>m/z</i> : 565.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
34	 <p>(S)-4-(4-메톡시페닐)-N-(메틸솔포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.34 (br. s., 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 4H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i> : 595.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0514]

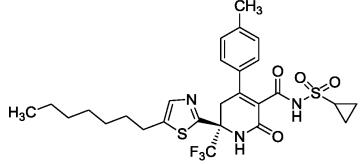
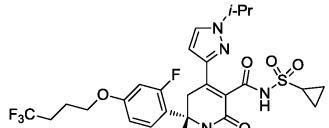
35	 <p>(S)-N-(N,N-디)메틸솔파모일)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.50 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.05 - 6.88 (m, 4H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i> : 624.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
36	 <p>(S)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로옥시)페닐)-4-(4-메톡시페닐)-N-(메틸솔포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.37 (br. s., 1H), 7.54 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.75 (m, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.05 (br. s., 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 4H). MS(ESI) <i>m/z</i> : 641.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0515]

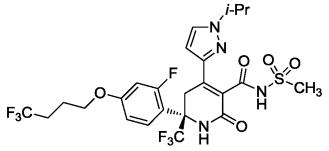
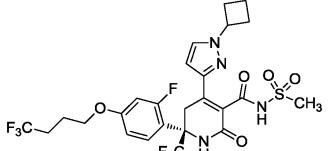
37	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.55 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 685.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2
38	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(4-(메톡시페닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (ABq, $J=18.5$ Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 4H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H). MS(ESI) $m/z$ : 649.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2
39	<p>(S)-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(N,N-디메틸су파모일)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.38 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.45 - 7.13 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 3H), 3.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.51 (dt, $J=14.6, 7.4$ Hz, 4H). MS(ESI) $m/z$ : 688.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2
40	<p>(R)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(5-헵틸티아졸-2-일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, $J=12.8$ Hz, 3H), 3.84 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.68 (quin, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.43 - 1.21 (m, 12H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 3H). MS (ESI) $m/z$ : 584.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 3

[0516]

[0517]

41	 <p>(S)-N-(시클로프로필су포닐)-6-(5-헵텐디아졸-2-일)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, $J=12.8$ Hz, 4H), 3.84 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 10H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H). MS (ESI) $m/z$ : 584.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 3
42	 <p>(S)-N-(시클로프로필су포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-4-(1-이소프로필)-1H-파라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.26 (br. s., 1H), 7.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). MS (ESI) $m/z$ : 641.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0518]

43	 <p>(S)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-4-(1-이소프로필)-1H-파라졸-3-일)-N-(메틸су포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.87 (br. s., 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.15 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.7$ Hz, 6H). MS (ESI) $m/z$ : 615.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2
44	 <p>(S)-4-(1-시클로부틸-1H-파라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-N-(메틸су포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 1H), 7.01 - 6.74 (m, 3H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.17 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.91 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 627.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0519]

45	<p>(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필су포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.29 (br. s., 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 653.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
46	<p>(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필су포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> =17.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 4H), 1.05 - 0.97 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 639.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0520]

47	<p>(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-N-(메틸су포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 613.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
48	<p>(S)-N-(시클로프로필су포닐)-4-(1-에틸-1H-페라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 4.12 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 4.07 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> =17.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.84 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 627.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0521]

49	<p>(S)-N-(시클로프로필슬포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-4-(1-이소프로필-1H-페라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.64 - 6.49 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> =17.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H), 1.17 - 1.02 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 639.6 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
50	<p>(S)-4-(1-이클로부틸-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필슬포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.32 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 651.5 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0522]

51	<p>(S)-N-(시클로프로필슬포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-4-(1-이소프로필-1H-페라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.95 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.21 (d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 6H), 1.15 - 1.00 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 638.6 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
52	<p>(S)-4-(1-(시클로프로필슬포닐)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필슬포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.25 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.33 (d, <i>J</i> =17.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 2.24 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 4H), 0.59 - 0.48 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 651.6 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0523]

53	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-에틸-1H-파라졸-3-일)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.33 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.25 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.20 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.39 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 625.5 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
54	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(5,5,5-트리플루오로메틸)페닐)-4-(1-이소부틸-1H-파라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.79 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 4.19 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.51 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.61 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.14 - 0.94 (m, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.85 - 0.76 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 653.5 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0524]

55	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-4-(1-이소부틸-1H-파라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.24 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.16 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.24 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.17 - 1.01 (m, 4H), 0.83 (d, J=6.4 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 655.6 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
56	<p>(S)-4-(1-(시클로프로필술포닐)-1H-파라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.24 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.15 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, J=6.4 Hz, 1H), 3.26 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.23 (br. s., 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H), 0.57 - 0.47 (m, 2H), 0.41 - 0.33 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 653.6 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

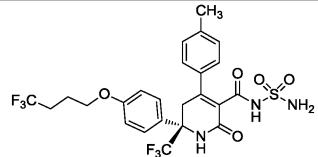
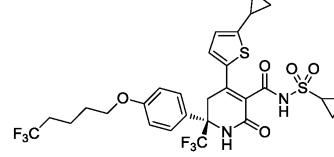
[0525]

57	<p>(S)-4-(1-(시클로부틸메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부토록시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.27 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> =18.3 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> =18.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.04 - 1.71 (m, 8H), 1.17 - 1.03 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 667.6 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
58	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-6-(1-(6,6,6-트리플루오로부토록시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR: δ 7.11 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 3H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.46 (d, <i>J</i> =18.5 Hz, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> =18.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 4H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 647.5 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

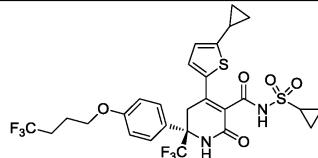
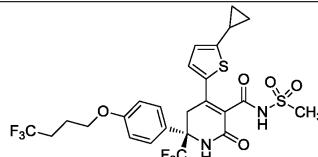
[0526]

59	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-2-옥소-6-(1-(6,6,6-트리플루오로부토록시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR: δ 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 4H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 0.83 - 0.76 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 639.5 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
60	<p>(S)-4-(1-(시클로프로필술포닐)-6-메틸-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부토록시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, br., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, br., 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, br., 1H), 4.06 - 3.85 (m, 3H), 3.45 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 1.88 (q, <i>J</i> =6.9, 6.3 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.21 (s, 1H), 1.05 (s, 4H), 0.51 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 0.35 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 581.1 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0527]

61	 <p>(S)-2-옥소-N-(솔파모일-4-(p-톨릴)-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.53 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.05 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 2.41 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H). MS(ESI) $m/z$ : 580.1 ( $M+\text{H}^+$ ).	실시 예 2
62	 <p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-((5,5,5-트리플루오로오로펜릴)옥시)페닐)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.06 - 6.74 (m, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.31 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.31 (dd, $J=16.3, 11.3$ Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.09 - 0.93 (m, 6H), 0.70 (d, $J=3.4$ Hz, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 651.1 ( $M+\text{H}^+$ ).	실시 예 2

[0528]

63	 <p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.64 (br. s., 1H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.03 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 0.85 - 0.77 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 637.2 ( $M+\text{H}^+$ ).	실시 예 2
64	 <p>(S)-4-(5-시클로프로필티오펜-2-일)-N-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.81 (br. s., 1H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.48 (br. s., 1H), 4.03 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.76 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 611.2 ( $M+\text{H}^+$ ).	실시 예 2

[0529]

65	<p>(S)-4-(5-((S)-4-(5-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-yl)-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4,4,4-trifluorobutyl)hexyl)hexyl)-N-(methylsulfonyl)-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxamide</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.01 (br. s., 1H), 7.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, J = 14.6, 2.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 629.1 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
66	<p>(S)-4-(2,3,3,4,4,4-hexafluoro-1H-inden-5-yl)-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4,4,4-trifluorobutyl)hexyl)-N-(methylsulfonyl)-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxamide</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.41 (td, J = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 0.89 (br. s., 4H). MS (ESI) m/z: 623.1 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0530]

67	<p>(S)-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hexyl)-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(6,6,6-trifluorohexyl)hexyl)-N-(methylsulfonyl)-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxamide</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.28 (br. s., 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 6.84 - 6.53 (m, 4H), 4.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 661.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
68	<p>(S)-4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hexyl)-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(6,6,6-trifluorohexyl)hexyl)-N-(methylsulfonyl)-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3H-pyridine-3-carboxamide</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.02 (br. s., 1H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 6.82 - 6.66 (m, 3H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 0.80 - 0.67 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 651.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0531]

69	<p>(S)-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 4.09 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, $J$ = 18.3 Hz, 1H), 3.20 (d, $J$ = 18.3 Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.41 (td, $J$ = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 0.89 (br. s., 4H). MS (ESI) $m/z$ : 639.1 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
70	<p>(S)-N-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-2-옥소-4-(5-(트리플루오로페닐)-1,3-디하이드로-2H-1,2-디티인-2-일)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.73 - 6.58 (m, 3H), 4.50 (d, $J$ = 18.2 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 2H), 3.62 (d, $J$ = 17.9 Hz, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.43 (br. s., 2H), 1.21 - 1.04 (m, 4H), 0.86 (d, $J$ = 3.9 Hz, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 656.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0532]

71	<p>(S)-4-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-2-옥소-4-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.61 (br. s., 3H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.19 - 6.80 (m, 3H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.65 - 2.81 (m, 2H), 2.50 (br. s., 3H), 2.41 (dd, $J$ = 16.0, 11.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 633.0 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
72	<p>(S)-N-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-6-(2-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-2-옥소-4-(4-(1-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-1H-파이razin-1-일)-1-옥소-1H-1,2-디하이드로-3H-파리딘-3-일)-1,2,5,6-테트라하이드로-3H-파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, MeOD) δ 7.51 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (t, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, $J$ = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, $J$ = 2.2, 3.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, $J$ = 1.9, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (septup, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 3.44 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 4H), 1.44 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H), 1.18-1.32 (m, 2H), 1.12 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 650.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0533]

73	<p>(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 7.72 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 3.50 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.65 (t, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 2.09-2.22 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.07-1.36 (m, 5H), 0.58-0.64 (m, 2H), 0.39-0.43 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 633.4 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
74	<p>(S)-4-(1-(시클로부틸메틸)-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, MeOD) $\delta$ 7.62 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, $J$ = 9.1 Hz, 2H), 6.67 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (d, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 4.04 (t, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 4.01 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 3.44 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 2H), 1.80-2.10 (m, 8H), 1.06-1.30 (m, 4H). MS (ESI) $m/z$ : 649.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0534]

75	<p>(S)-N-(시클로프로필술포닐)-4-(1-이소프로필-1H-페라졸-3-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, MeOD) $\delta$ 7.69 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.59 (septup, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 3.50 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.65 (t, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.51 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H), 1.08-1.31 (m, 4H). MS (ESI) $m/z$ : 621.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
76	<p>(S)-4-(1-시클로프로필-1H-페라졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-6-(4-(5,5,5-트리플루오로펜틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, MeOD) $\delta$ 7.69 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 3.75 (quint, $J$ = 3.8 Hz, 1H), 3.49 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.65 (t, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.03-1.30 (m, 8H). MS (ESI) $m/z$ : 619.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

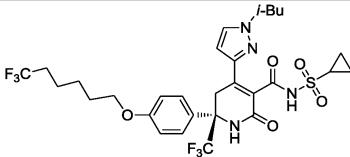
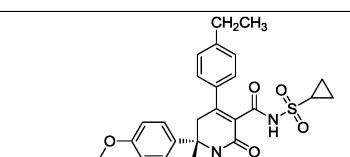
[0535]

77	<p>(S)-4-(1-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)프로판-2-일)-N-(4-(4,4,4-트리플루오로페닐)페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.31 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.91 (quint, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.33-2.47 (m, 4H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 2H), 1.01-1.23 (m, 6H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 635.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
78	<p>(S)-4-(1-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)프로판-2-일)-N-(4-(4,4,4-트리플루오로페닐)페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.97 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.06-1.16 (m, 6H), 1.00-1.04 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 649.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

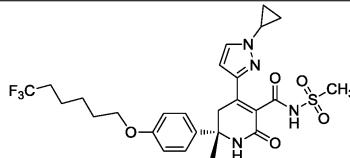
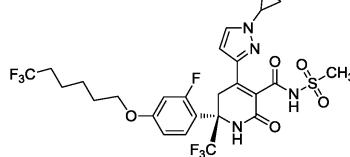
[0536]

79	<p>(S)-4-(1-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)프로판-2-일)-N-(4-(4,4,4-트리플루오로페닐)페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.00 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 6H), 0.52-0.58 (m, 2H), 0.38-0.43 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 663.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
80	<p>(S)-4-(1-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)프로판-2-일)-N-(4-(4,4,4-트리플루오로페닐)페닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.24 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.21-2.31 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.44-1.56 (m, 4H), 0.98-1.18 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 666.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0537]

81	 <p>(S)-N-(시클로프로필솔포닐)-4-(1-아소부틸-1H-파라졸-3-일)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.99-4.02 (m, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.06-1.16 (m, 4H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 665.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
82	 <p>(S)-N-(시클로프로필솔포닐)-4-(4-에틸페닐)-6-페닐-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.08 (ABq, <i>J</i> = 17.1 Hz, 2H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 0.87-1.06 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 565.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0538]

83	 <p>(S)-4-(1-아소클로프로필-1H-파라졸-3-일)-N-(메틸솔포닐)-2-옥소-6-(4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.06-1.11 (m, 2H), 0.99-1.02 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 623.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
84	 <p>(S)-4-(1-아소클로프로필-1H-파라졸-4-일)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-N-(메틸솔포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 4H), 0.98-1.09 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 641.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0539]

85	<p>(S)-4-(4-(tert-부틸)페닐)-6-메틸-<i>N</i>-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (ABq, <i>J</i> = 17.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 567.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2
86	<p>(S)-4-(1-시클로프로필-1H-파라졸-4-일)-6-(2-(트리플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로오로헥실)옥시)페닐)-<i>N</i>-(메틸술포닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.06 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 0.94-1.12 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 641.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0540]

87	<p>(S)-4-(1-시클로프로필-1H-파라졸-3-일)-<i>N</i>-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 0.98-1.16 (m, 8H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 643.3 (M+Na) <sup>+</sup> .	실시예 2
88	<p>(S)-4-(1-시클로프로필메틸)-1H-파라졸-3-일)-<i>N</i>-(시클로프로필술포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로오로부록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.97 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.02-1.18 (m, 5H), 0.50-0.56 (m, 2H), 0.3-0.42 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 635.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시예 2

[0541]

89	<p>(S)-4-(1-((S)-1,1,1-트리플루오로프로필)페닐)-6-(2-(트리플루오로메틸)부틸)-4-((1,1,1-트리플루오로프로필)부틸)-2-옥소-6-((트리플루오로메틸)부틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.0 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.01 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (ABq, $J$ = 14.7 Hz, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.20-2.32 (m, 2H), 1.9-1.80 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.20-1.33 (m, 2H), 0.98-1.18 (m, 6H). MS (ESI) $m/z$ : 667.4 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
90	<p>(S)-4-(1-((S)-1,1,1-트리플루오로프로필)페닐)-6-(2-(트리플루오로메틸)부틸)-4-((1,1,1-트리플루오로프로필)부틸)-2-옥소-6-((트리플루오로메틸)부틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, MeOD) $\delta$ 12.13 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.18 (d, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 4.04 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 3.42 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 2H), 1.68-1.98 (m, 6H). MS (ESI) $m/z$ : 623.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0542]

91	<p>(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-파라졸-3-일)-N-(메틸су포닐)-2-옥소-6-(4-(4,4,4-트리플루오로부토록시)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, MeOD) $\delta$ 12.04 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.00-4.08 (m, 4H), 3.83 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 3.26 (d, $J$ = 16.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.36-0.40 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 609.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
92	<p>(S)-4-(1-(시클로프로필메틸)-1H-파라졸-4-일)-N-(시클로프로필су포닐)-6-(2-(플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로부토록시)페닐)옥시)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.10 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 3H), 3.28 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 4H), 0.89-1.18 (m, 8H). MS (ESI) $m/z$ : 667.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0543]

93	<p>(S)-N-(시클로프로필су포닐)-2-옥소-4-(p-톨릴)-6-(1-(6,6,6-트리플루오로헵실)-1H-파라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 4.15 (t, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 3.32 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 8H). MS (ESI) $m/z$ : 607.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
94	<p>(S)-N-(시클로프로필су포닐)-2-옥소-4-(5,6,7,8-테트라하드로나프탈렌-2-일)-6-(1-(7,7,7-트리플루오로헵틸)-1H-파라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 3H), 4.14 (t, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 3.30 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 2.72-2.81 (m, 5H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 2H), 1.09-1.14 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 661.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0544]

95	<p>(S,E)-N-(시클로프로필су포닐)-2-옥소-4-(5,6,7,8-테트라하드로나프탈렌-2-일)-6-(1-(7,7,7-트리플루오로헵트-3-엔-1-일)-1H-파라졸-4-일)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.12-7.33 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.33-5.46 (m, 2H), 4.09 (t, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 3.29 (d, $J$ = 17.3 Hz, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 4H), 2.12-2.23 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 0.57-0.95 (m, 4H). MS (ESI) $m/z$ : 659.2 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2
96	<p>(S)-N-(시클로프로필су포닐)-4-(4-에톡시페닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부록시)페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로파리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ 7.29 (t, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.81 - 6.62 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.85, 3.45 (ABq, $J$ = 18.5 Hz, 2H), 2.89 (tt, $J$ = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 2H), 1.42 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.10 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI) $m/z$ : 653.3 (M+H) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0545]

97	<p>(S)-<i>N</i>-(메틸솔포닐)-4-(4-에톡시페닐)-6-(2-플루오로-4-(4,4,4-트리플루오로부ток시)페닐)-2-옥소-4-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	MS (ESI) $m/z$ : 627.3 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>	실시 예 2
98	<p>(S)-6-시클로헥실-<i>N</i>-(시클로프로필솔포닐)-2-옥소-4-(<i>p</i>-톨릴)-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드</p>	$^1H$ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.85 (br. s., 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.72 Hz, 2H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.32 (br. s., 3H), 1.52-1.92 (m, 6H), 1.22 (d, <i>J</i> = 10.56 Hz, 4H), 0.83-1.03 (m, 4H). MS (ESI) $m/z$ : 485.1( $M+H$ ) <sup>+</sup> .	실시 예 2

[0546]

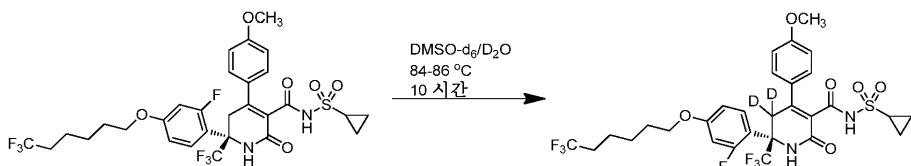
### 실시예 99 (실시예 22의 중수소화 유사체)

[0548]

(S)-N-(시클로프로필술포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘-3-카르복스아미드-5,5-d<sub>2</sub>

[0549]

### 〈합성 반응식 4〉



[0550]

[0551]

(S)-N-(시클로프로필슬포닐)-6-(2-플루오로-4-((6,6,6-트리플루오로헥실)옥시)페닐)-4-(4-메톡시페닐)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2,5,6-테트라하드로페리딘-3-카르복스아미드 (실시예 22, 표 2) (49.1 mg, 0.074 mmol)를 마이크로웨이브 투브에 넣었다. DMSO- $d_6$  (2.25 mL)을 첨가하고, 이어서 D<sub>2</sub>O (0.75 mL)를 첨가하였다.

혼합물을 밀봉하고, 84-86°C 오일 조에서 10시간 동안 가열하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 중수소 교환 과정이 완결되지 않는 경우에, 추가의 가열 시간이 필요할 수 있었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 하기 조건으로 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 19 x 200 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 구배: 45-90% B, 22분에 걸침, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물을 담황색 반고체 (32.1 mg, 0.048 mmol, 65.2% 수율)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.27 (q, *J* = 9.4, 8.3 Hz, 3H), 1.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.60–1.40 (m, 4H), 1.14 – 0.82 (m, 2H). MS(ESI) *m/z*: 669.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0552]