



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월15일

(11) 등록번호 10-2578325

(24) 등록일자 2023년09월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 207/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7031166

(22) 출원일자(국제) 2016년03월24일

심사청구일자 2021년03월24일

(85) 번역문제출일자 2017년10월27일

(65) 공개번호 10-2017-0131654

(43) 공개일자 2017년11월29일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/050851

(87) 국제공개번호 WO 2016/156816

국제공개일자 2016년10월06일

(30) 우선권주장

1505429.9 2015년03월30일 영국(GB)

1512829.1 2015년07월21일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

W02009129371 A1

W02001077073 A1

US20120077806 A1

(73) 특허권자

미션 테라퓨틱스 엘티디

영국 캠브리지 씨비22 3에이티 바브라함 바브라함 홀

(72) 발명자

존스 엘리슨

영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비22 3에이티 바브라함 리서치 캠퍼스 모네타 (빌딩 280) 미션 테라퓨틱스 리미티드

캠프 마크

영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비22 3에이티 바브라함 리서치 캠퍼스 모네타 (빌딩 280) 미션 테라퓨틱스 리미티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 USP30 억제제로서의 1-시아노-피롤리딘 화합물

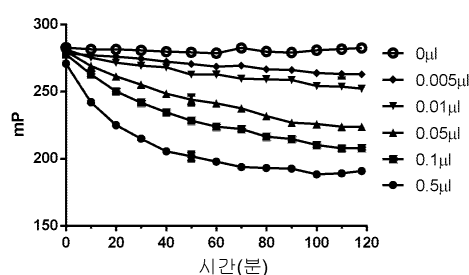
**(57) 요약**

본 발명은, 신규 화합물, 및 탈유비퀴틴화 효소(DUB)의 억제제의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 유비퀴틴 C-말단 가수분해 효소 30(USP 30)의 억제에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상 및 암의 치료에서의 DUB 억제제의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II를 갖는

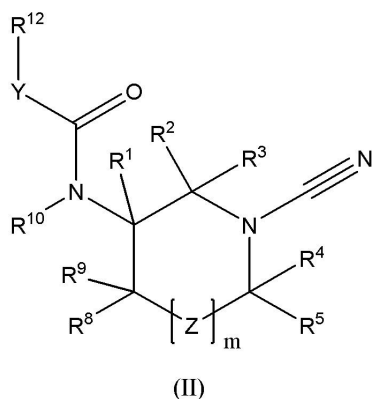
(뒷면에 계속)

**대표도** - 도1

이소펜티드-연결된 기질을 사용한 화합물의 고처리량  
스크리닝을 위한 USP30 억제 분석



화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ , Z, Y 및 m은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*C07D 207/14* (2013.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

*C07D 403/12* (2013.01)

*C07D 413/12* (2013.01)

*C07D 417/12* (2013.01)

*C07D 471/04* (2022.08)

(72) 발명자

**스톡클리 마틴**

영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비22 3에이티 바  
브라함 리서치 캠퍼스 모네타 (빌딩 280) 미션 테  
라퓨틱스 리미티드

**김순 칼**

영국 샌드위치 켄트 씨티13 9엔디 램스게이트 로드  
디스커버리 파크 이노베이션 하우스 섀텍시스 엘엘  
피

**화이트록 개빈**

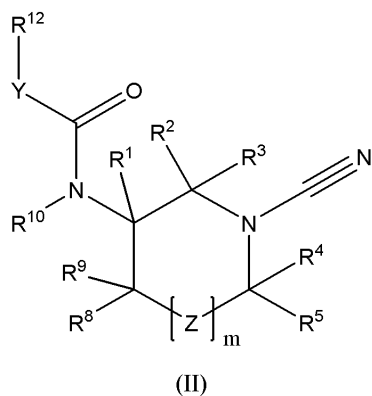
영국 샌드위치 켄트 씨티13 9엔디 램스게이트 로드  
디스커버리 파크 이노베이션 하우스 섀텍시스 엘엘  
피

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$m$ 은 0 또는 1이고;

$m$ 이 1일 때,  $Z$ 는  $-C(R^6)(R^7)-$ 이고;

$R^2$ 는 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_6$  알콕시 기를 나타내고;

$R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

$R^9$ 는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_3$  알콕시 기, 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{10}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나,  $R^9$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{11}$ 과 함께 모노사이클릭 고리를 형성하고;

$Y$ 는 공유 결합,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $N(R^{11})-(C_0-C_3)-$ 알킬렌 또는  $C_1-C_3$  알킬렌을 나타내고;

$R^{11}$ 은 수소 원자,  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 모노사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{12}$ 는 치환된 모노사이클릭, 임의로 치환된 바이사이클릭 또는 임의로 치환된 트라이사이클릭 3 내지 14 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 사이클로알킬 고리를 나타내고;

$R^{12}$ 는, 치환되는 경우, 하나 이상의  $-Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환되되, 이때

$p$ 는 0 또는 1이고;

$Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $NR^{14}-$ ,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ ,  $-(C_0-C_3)-$ 알

킬렌-CONR<sup>14</sup>-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>CO-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-, 산소 원자, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-CO-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-S(O)<sub>q</sub>-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14,15</sup>R<sup>15</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-C(O)R<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

q는 0, 1 또는 2이고;

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 기를 나타내고;

p가 1일 때, R<sup>13</sup>은 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고; 이때 R<sup>13</sup>은 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, -Q<sup>2</sup>-R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CONR<sup>18,19</sup>R<sup>19</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17,18</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-COR<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, Q<sup>2</sup>-CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>17,18</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 아릴 고리는, 동일하거나 상이할 수 있으며 Cl, F, OMe, Me, COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 및 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

Q<sup>2</sup>는 공유 결합, 산소 원자, -CO-, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 기를 나타내고;

R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 또는 사이클로알킬을 나타내고;

이때 동일하거나 상이할 수 있는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> 및 Q<sup>1</sup>의 알킬의 임의적 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및 SF<sub>5</sub>로부터 선택된다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

R<sup>12</sup>의 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 고리가 피롤리딘일, 티아졸일, 피리딘일, 다이하이드로피리딘일, 이속사졸일, 옥사졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 피리다진일, 피리미딘일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 퀴놀린일, 아제티딘일, 인다졸일, 피라졸로피리딘일, 이미다조피리딘일, 인돌린일, 피페라진일, 모폴린일, 다이아제판일, 테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌일, 벤조모폴린일 및 피롤로피리딘일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

## 청구항 3

제 1 항에 있어서,

R<sup>12</sup>의 헤테로사이클릴 고리가 아제티딘일 및 피롤리딘일로부터 선택된 질소 함유 고리이고,

Y가, 상기 아제티딘일 또는 피롤리딘일 고리의 질소에 부착된 공유 결합인, 화합물.

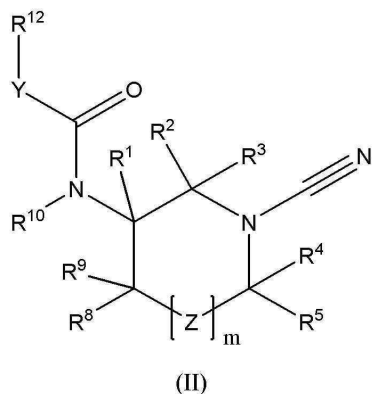
## 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{13}$ 의 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 사이클로알킬 고리가 페닐, 피리딘일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 모폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 퀴놀린일, 피롤리딘일, 벤조피라졸일, 이소인돌린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 호모피페라진일, 피리미딘일, 이미다조피리미딘일, 이미다조피리딘일, 인다졸일, 피롤로피리딘일, 이속사졸일, 벤조이미다졸일, 피리다진일, 사이클로프로필, 피라졸로피리미딘일, 피롤로피리미딘일, 다이하이드로이소퀴놀린일, 및 이미다조피라진일로부터 선택되는, 화합물.

## 청구항 5

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$m$ 은 0 또는 1이고;

$m$ 이 1일 때,  $Z$ 는  $-C(R^6)(R^7)-$ 이고;

$R^2$ 는 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_6$  알콕시 기를 나타내고;

$R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

$R^9$ 는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_3$  알콕시 기, 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{10}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬을 나타내거나,  $R^9$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{11}$ 과 함께 모노사이클릭 고리를 형성하고;

$Y$ 는 공유 결합,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $N(R^{11})-(C_0-C_3)-$ 알킬렌 또는  $C_1-C_3$  알킬렌을 나타내고;

$R^{11}$ 은 수소 원자,  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 모노사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{12}$ 는 치환된 모노사이클릭, 임의로 치환된 바이사이클릭 또는 임의로 치환된 트라이사이클릭 3 내지 14 원 아릴 고리를 나타내고;

$R^{12}$ 는, 치환되는 경우, 하나 이상의  $-Q-(R^{13})_p$ 로 치환되되, 이때

$p$ 는 0 또는 1이고;

$Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $NR^{14}-$ ,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ ,  $-(C_0-C_3)-$ 알

킬렌-CONR<sup>14</sup>-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>CO-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>-, 산소 원자, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-CO-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-S(O)<sub>q</sub>-, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14,15</sup> R, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>CONR<sup>15,16</sup> R, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>15,16</sup> R, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-CONR<sup>14,15</sup> R, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14,15</sup> R, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-C(O)R<sup>14</sup>, -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 또는 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

q는 0, 1 또는 2이고;

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 기를 나타내고;

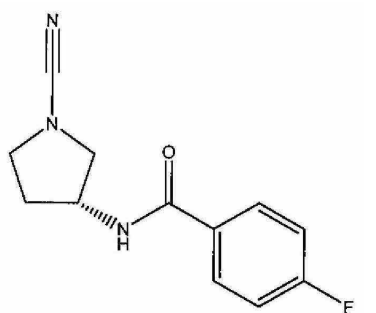
p가 1일 때, R<sup>13</sup>은 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고; 이때 R<sup>13</sup>은 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, -Q<sup>2</sup>-R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CONR<sup>18,19</sup> R, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-COR<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, Q<sup>2</sup>-CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 아릴 고리는, 동일하거나 상이할 수 있으며 Cl, F, OMe, Me, COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 및 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

Q<sup>2</sup>는 공유 결합, 산소 원자, -CO-, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 기를 나타내고;

R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 또는 사이클로알킬을 나타내고;

이때 동일하거나 상이할 수 있는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> 및 Q<sup>1</sup>의 알킬의 임의적 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및 SF<sub>5</sub>로부터 선택되고;

상기 화합물은 하기 화학식의 화합물은 아니다:



## 청구항 6

제 5 항에 있어서,

R<sup>12</sup>의 아릴 고리가 페닐인, 화합물.

## 청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

R<sup>13</sup>의 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 고리가 피리딘일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 모

폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 퀴놀린일, 피롤리딘일, 벤조피라졸일, 이소인돌린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 호모피페라진일, 피리미딘일, 이미다조피리미딘일, 이미다조피리딘일, 인다졸일, 피롤로피리딘일, 이속사졸일, 벤조이미다졸일, 피리다진일, 사이클로프로필, 피라졸로피리미딘일, 피롤로피리미딘일, 다이하이드로이소퀴놀린일, 및 이미다조피라진일로부터 선택되는, 화합물.

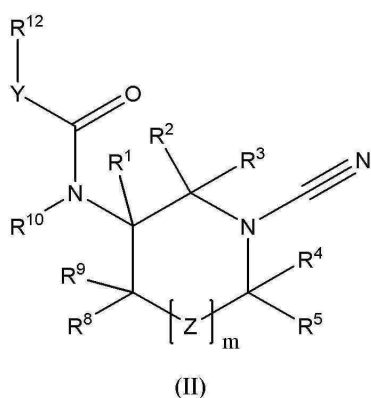
### 청구항 8

제 1 항 또는 제 5 항에 있어서,

$Q^1$ 이 할로젠, 시아노, 옥소, 공유 결합,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{14}CO-$ , 산소 원자,  $C_1-C_6$  알콕시,  $-NR^{14}-$ ,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_3$  알킬렌으로부터 선택되고, 이때 상기 알킬 및 알콕시는 불소로 임의로 치환되고;  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는  $C_1-C_3$  알킬을 나타내는, 화합물.

### 청구항 9

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$m$ 은 0 또는 1이고;

$m$ 이 1일 때,  $Z$ 는  $-C(R^6)(R^7)-$ 이고;

$R^2$ 는 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_1-C_6$  알콕시 기를 나타내고;

$R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

$R^9$ 는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_3$  알콕시 기, 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{10}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나,  $R^9$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{11}$ 과 함께 모노사이클릭 고리를 형성하고;

$Y$ 는 공유 결합,  $-(C_0-C_3)-$ 알킬렌- $N(R^{11})-(C_0-C_3)-$ 알킬렌 또는  $C_1-C_3$  알킬렌을 나타내고;

$R^{11}$ 은 수소 원자,  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 모노사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{12}$ 는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 3 내지 14 원 아릴 고리를 나타내고;

$R^{12}$ 가 하나 이상의  $-Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환되되, 이때

$p$ 는 1이고;

$Q^1$ 은 공유 결합,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2-$ , 산소 원자,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CO-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $S(O)_q-$ ,  $C_1-C_6$  알킬렌, 또는  $-C_2-C_6$  알케닐렌을 나타내고;

$q$ 는 0, 1 또는 2이고;

$R^{14}$ 는 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

$R^{13}$ 은 4 내지 10 원 아릴 고리를 나타내고; 이때  $R^{13}$ 은  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ ,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ , 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; 상기 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 아릴 고리는, 동일하거나 상이할 수 있으며 Cl, F, OMe, Me, COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 및 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

$Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자,  $-CO-$ , 또는  $C_1-C_6$  알킬렌 또는  $C_2-C_6$  알케닐렌 기를 나타내고;

$R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 또는 사이클로알킬을 나타내고;

이때 동일하거나 상이할 수 있는  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^{10}$ 의 알킬의 임의적 치환기는  $C_1-C_3$  알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SR_5$ 로부터 선택된다.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서,

$Q^1$ 이 공유 결합,  $-NR^{14}CO-$ , 산소 원자,  $-NR^{14}-$ , 및  $C_1-C_3$  알킬렌으로부터 선택되고, 이때  $R^{14}$ 는 수소 원자 또는  $C_1-C_3$  알킬을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 11

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$m$ 이 0인, 화합물.

#### 청구항 12

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{10}$ 이 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나,  $R^9$ 과 함께 헤테로사이클릭 고리 형성하거나, 또는  $R^{11}$ 과 함께 5 또는 6 원 모노사이클릭 고리를 형성하는, 화합물.

#### 청구항 13

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ , 존재하는 경우  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로 수소 원자를 나타내고,  $R^2$ 가 수소 또는 메틸



을 나타내는, 화합물.

#### 청구항 14

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^9$ 이 수소, 불소 원자, 하이드록실, 메틸, 메톡시, 또는 사이클로프로필을 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 5 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물.

#### 청구항 15

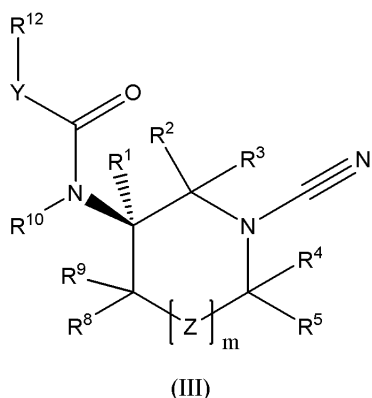
제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{10}$ 이  $R^9$ 와 함께 5 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물.

#### 청구항 16

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$m$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  및  $Y$ 는 화학식 II의 화합물에 대해 제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 17

제 1 항에 있어서,

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 II의 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피롤리나미드;

6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드;

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐티아졸-2-카복사미드;

3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이소사졸-5-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐-1H-이미다졸-4-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2,4-다이플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐퀴놀린-4-카복사미드;  
 6-(4-카바모일피페리딘-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 에틸 4-(5-((1-시아노피롤리딘-3-일)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)니코틴아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)니코틴아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)니코틴아미드;  
 6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)피롤린아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)피롤린아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드;  
 2-(4-아세틸-1,4-다이아제판-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피롤린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피롤린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐이속사졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-4-일)이속사졸-3-카복사미드;  
 (R)-6-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드;  
 (R)-2-(2-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-카복사미드;  
 N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐피롤리딘-1-카복사미드;  
 (S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피롤린아미드;  
 (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-1-메틸우레아;  
 (3aR,6aR)-1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR,6aR)-1-(3-페닐이속사졸-5-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR,6aR)-1-(1-페닐-1H-이미다졸-4-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR,6aR)-1-(2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로피리딘-3-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리미딘-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)이속사졸-5-카복사미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리다진-3-카복사미드;  
 N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드;  
 N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드;

N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드;  
 N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드;  
 2-(2-클로로페닐)-N-((3R,4R)-1-시아노-4-하이드록시피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-모폴리노니코틴아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐-1H-피라졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코틴아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드;  
 (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;  
 (R)-6-(4-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)피콜린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로피콜린아미드;  
 (R)-3-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피콜린아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드;

- (R)-3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아세트딘-1-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피페라진-1-카복사미드;
- N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐모폴린-4-카복사미드;
- (R)-4-(2-클로로-6-플루오로벤질)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복사미드;
- (R)-4-벤질-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-카복사미드;
- N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-((2S,6R)-2,6-다이메틸모폴리노)-5-플루오로이소니코틴아미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-플루오로-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드;
- N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-이소부틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-이소부틸-1H-인다졸-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(사이클로프로필메틸)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-7-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(2,6-다이메틸피리딘-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-모폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드;
- (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드;
- N-((2R,3R)-1-시아노-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
- (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)피콜린아미드;

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)피콜린아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피콜린아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-3-페닐아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드;  
(3aR,6aR)-1-(3-페닐아제티딘-1-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(5-페닐피리딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카보니트릴;  
(R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피롤리딘-1-카보니트릴;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(N-메틸이소부티르아미도)피콜린아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[2,4'-바이피리딘]-2'-카복사미드;  
(R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드;  
N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드;  
N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카복사미드;  
N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-1-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-메틸이속사졸-5-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
(R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-(이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-1-메틸우레아;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-3-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-(피라진-2-일)-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐피리미딘-4-일)아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-3-(2-(4-클로로페닐)피리미딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드;  
(R)-3-(벤질옥시)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드;

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)인돌린-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-N-메틸인돌린-5-카복사미드;  
 (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2'-메틸-[3,4'-바이피리딘]-6-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
 1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR, 6aR)-1-(3-페녹시아제티딘-1-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-인돌-2-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-카복사미드;  
 N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-2-페닐모폴린-4-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸인돌린-1-카복사미드;  
 (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;  
 (R)-3-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아;  
 (3aR, 6aR)-1-(인돌린-1-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메틸페닐)이속사졸-5-카복사미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이플루오로페닐)이속사졸-5-카복사미드; 및  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-(2-메틸피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드.

#### 청구항 18

제 5 항에 있어서,

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((2S,6R)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤즈아미드;  
 N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-모폴리노벤즈아미드;  
 (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)벤즈아미드;  
 (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸벤즈아미드;  
 (3aR, 6aR)-1-(4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR, 6aR)-1-(4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;

(3aR, 6aR)-1-(4-(3-클로로피리딘-4-일)-3-메톡시벤조일)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-5(1H)-카보니트릴;  
 (3aR, 6aR)-1-(3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-5(1H)-카보니트릴;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(N-메틸이소부티르아미도)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사  
 미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드;  
 N-((3R, 4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드;  
 N-(1-시아노-3-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,3-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-모폴리노벤즈아미드;  
 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드;  
 N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-((4-메틸피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((4-메톡시피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리다진-4-일)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)벤즈아미드;  
3-클로로-N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드;  
N-((3R,4R)-1-시아노-4-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
N-((3S,4S)-1-시아노-4-메톡시피롤리딘-3-일)-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리다진-3-일)벤즈아미드;  
(R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)우레아;  
(R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아;  
(3aR,6aR)-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2,5-다이플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-N-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아;  
1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드;  
(R)-3-(3-(3-모폴리노페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카보니트릴;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-2,3-다이플루오로벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드;  
(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드;  
(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카



복사미드;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)우레아;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아;

3-(3-클로로페닐)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)-1-메틸우레아;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아; 및

(3aR,6aR)-1-(3-클로로-4-모폴리노벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴.

## 청구항 19

제 9 항에 있어서,

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페녹시벤즈아미드;

2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아세트아미드;

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

(3aR,6aR)-1-([1,1'-바이페닐]-3-카본일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

N-((3R,4R)-1-시아노-4-플루오로피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카복사미드;

1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아;

1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아;

1-([1,1'-바이페닐]-4-일)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아;

3-(3-벤질페닐)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아;

1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(3-페녹시페닐)우레아; 및

3-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아.

## 청구항 20

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염:

2'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

3'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드; 및

(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(N-메틸페닐설폰아미도)벤즈아미드.

## 청구항 21

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한

염.

## 청구항 22

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상, 또는 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상이 신경 퇴행성 질환; 미토콘드리아 근병증, 뇌병증(encephalopathy), 젖산 산증 및 뇌졸중 유사 에피소드 증후군; 레버스(Leber's) 유전성 시신경병증; 암; 신경병증, 실조증, 색소성 망막염 - 모계 유전 리(Leigh) 증후군; 대논(Danon) 병; 당뇨병; 대사 장애; 심근 경색을 초래하는 허혈성 심장 질환; 정신병; 정신 분열증; 다중 설파타제 결핍증; 점액지질증 II; 점액지질증 III; 점액지질증 IV; GM1-강글리오시드 증; 신경 세로이드-리포푸신증(neuronal ceroid-lipofuscinoses); 알퍼스(Alpers) 병; 바르트 증후군; 베타-산화 결함; 카르니틴-아실 카르니틴 결핍증; 카르니틴 결핍증; 크레아틴 결핍 증후군; 보조 효소 Q10 결핍증; 콤플렉스 I 결핍증; 콤플렉스 II 결핍증; 콤플렉스 III 결핍증; 콤플렉스 IV 결핍증; 콤플렉스 V 결핍증; COX 결핍증; 만성 진행성 외안근 마비 증후군; CPT I 결핍증; CPT II 결핍증; 글루타르 산노 유형 II; 컨스-세이어(Kearns-Sayre) 증후군; 젖산 산증; 장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 리(Leigh) 병 또는 증후군; 치명적인 영아성 심근병증; 루프트(Luft) 병; 중쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 불균일 적색 섬유 관련 근대 간질 증후군; 미토콘드리아 사이토파티(cytopathy); 미토콘드리아 열성 실조 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈(depletion) 증후군; 근신경내장관(myoneurogastrointestinal) 장애 및 뇌병증; 피어슨 증후군; 피루베이트 탈수소효소 결핍증; 피루베이트 카르복실라제 결핍증; POLG 돌연변이; 중쇄/단쇄 3-하이드록시 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 및 매우 긴 쇄의 아실-CoA 탈수소효소 결핍증으로부터 선택되는, 화합물.

## 청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 신경 퇴행성 질환이, 파킨슨 병, 알츠하이머 병, 근 위축성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 허혈, 뇌졸중, 루비소체를 갖는 치매, 및 전두측두 치매; 및  $\alpha$ -시누 클레인, 파킨(parkin) 및 PINK1에서의 돌연변이와 관련된 파킨슨 병, 및 파킨이 돌연변이된 상 염색체 열성 연소성 파킨슨 병으로부터 선택되는, 화합물.

## 청구항 25

제 22 항에 있어서,

상기 암이 유방암, 난소암, 전립선암, 폐암, 신장암, 위암, 결장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, 흑색종, 골암, 혈액 세포 암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 결장직장암 및 비소세포 폐암중; 세포자멸 경로가 조절되지 않는 암; 및 BCL-2 패밀리의 단백질이 돌연변이되거나 과다 또는 과소 발현되는 암으로부터 선택되는, 화합물.

## 청구항 26

제 1 항, 제 5 항 및 제 9 항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 II의 화합물 또는 이의 호변이체, 또는 상기 화합물 또는 호변이체의 약학적으로 허용가능한 염, 및

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제

를 포함하는, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상, 또는 암의 치료에서 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상이 신경 퇴행성 질환; 미토콘드리아 근병증, 뇌병증(encephalopathy), 젖산 산증 및 뇌졸중 유사 에피소드 증후군; 레버스(Leber's) 유전성 시신경병증; 암; 신경병증, 실조증, 색소성 망막염 - 모계 유전 리(Leigh) 증후군; 대논(Danon) 병; 당뇨병; 대사 장애; 심근 경색을 초래하는 허혈성 심장 질환; 정신병; 정신 분열증; 다중 설파타제 결핍증; 점액지질증 II; 점액지질증 III; 점액지질증 IV; GM1-강글리오시드 증; 신경 세로이드-리포푸신증(neuronal ceroid-lipofuscinoses); 알퍼스

(Alpers) 병; 바르트 증후군; 베타-산화 결함; 카르니틴-아실 카르니틴 결핍증; 카르니틴 결핍증; 크레아틴 결핍 증후군; 보조 효소 Q10 결핍증; 콤플렉스 I 결핍증; 콤플렉스 II 결핍증; 콤플렉스 III 결핍증; 콤플렉스 IV 결핍증; 콤플렉스 V 결핍증; COX 결핍증; 만성 진행성 외안근 마비 증후군; CPT I 결핍증; CPT II 결핍증; 글루타르 산뇨 유형 II; 컨스-세이어(Kearns-Sayre) 증후군; 젖산 산증; 장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 리(Leigh) 병 또는 증후군; 치명적인 영아성 심근병증; 루프트(Luft) 병; 중쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 불균일 적색 섬유 관련 근대 간질 증후군; 미토콘드리아 사이토파티(cytopathy); 미토콘드리아 열성 실조 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈(depletion) 증후군; 근신경내장관(myoneurogastrointestinal) 장애 및 뇌병증; 피어슨 증후군; 피루베이트 탈수소효소 결핍증; 피루베이트 카르복실라제 결핍증; POLG 돌연변이; 중쇄/단쇄 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 및 매우 긴 쇄의 아실-CoA 탈수소효소 결핍증으로부터 선택되는, 약학 조성물.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물, 및 탈유비퀴틴화(deubiquitylating) 효소 (DUB)의 억제제의 제조를 위한 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 유비퀴틴 C-말단 가수분해 효소 30 (USP30)의 억제에 관한 것이다. 또한 본 발명은 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상 및 암의 치료에서의 치료에 DUB 억제제의 용도에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 본원에서 명백하게 이전에 공개된 문헌의 열거 또는 논의는 반드시 그 문헌이 공지 기술의 일부이거나 통상의 일반적 지식인 것에 대한 인증으로서 받아들여야만 하는 것은 아니다.

[0003] 유비퀴틴은 세포 내 단백질 기능 조절에 중요한 76개 아미노산으로 구성된 작은 단백질이다. 유비퀴틴화 및 탈유비퀴틴화는, 유비퀴틴이 공유 결합되거나, 또는 탈유비퀴틴화 효소(DUB)(인간 세포 내에 약 95 DUB가 존재하며, 서열 상동성에 기초하여 하위 패밀리(family)로 나뉘)에 의해 표적 단백질로부터 절단되는(cleaved), 효소적으로 매개된 과정이다. USP 패밀리는, 이의 DUB 활성에 중요한 Cys 및 His 잔기를 함유하는 이의 공통 Cys 및 His 박스를 특징으로 한다. 유비퀴틴화 및 탈유비퀴틴화는 세포 주기의 진행, 세포 자멸, 세포 표면 수용체의 변형, DNA 전사 조절 및 DNA 복구 등 많은 세포 기능 조절에 관여한다. 따라서, 유비퀴틴 시스템은 염증, 바이러스 감염, 대사성 기능 장애, CNS 장애 및 종양 형성을 포함하는 수 많은 질병 상태의 발병 기전에 연루된다(문헌[Clague et al., Physiol Rev 93:1289-1315, 2013]).

[0004] 유비퀴틴은 미토콘드리아 동역학(dynamics)의 마스터 조절자이다. 미토콘드리아는, 바이오제네시스(biogenesis), 융합 및 세포분열(fission) 사건이 미토푸신(mitofusin)과 같은 많은 중요 인자의 유비퀴틴화를 통해 번역 후 조절에 의해 조절되는 역동적인 기관이다. 파킨(parkin)과 같은 유비퀴틴 리가제(ligase)가 많은 미토콘드리아 단백질을 유비퀴틴화하는 것으로 알려져 있지만, 최근까지는 탈유비퀴틴화 효소는 찾기 힘들다. USP30은 미토콘드리아 외막에서 발견되는 517 개의 아미노산 단백질이다(문헌[Nakamura et al., Mol Biol 19 : 1903-11, 2008]). 이는 미토콘드리아 어드레싱 신호를 지닌 유일한 탈유비퀴틴화 효소이며 다수의 미토콘드리아 단백질을 탈유비퀴틴화하는 것으로 나타났다. USP30은 파킨-매개형 미토파지(mitophagy)에 대항하고, USP30 활성의 감소는 미토파지에서 파킨-매개형 결함을 구제할 수 있음이 증명되었다(문헌[Bingol et al., Nature 510 : 370-5, 2014]).

[0005] 미토콘드리아 기능 장애는, 미토콘드리아 함량(미토파지 또는 미토콘드리아 바이오제네시스)의 감소로서, 미토콘드리아 활성 및 산화적 인산화의 감소로서, 또한 반응성 산소 종(ROS) 생성의 조절로서 정의될 수 있다. 따라서, 비제한적으로 신경 퇴행성 질환(예: 파킨슨 병(PD), 알츠하이머 병, 헌팅턴 병, 근 위축성 측삭 경화증(ALS), 근막 경화증), 암, 당뇨병, 대사 장애, 심혈관계 질환, 정신병(예 :정신 분열병) 및 골관절염을 비롯한 많은 노화 과정과 병리학에서 미토콘드리아 기능 장애의 역할이 있다,

[0006] 예를 들어, 파킨슨 병은 전세계적으로 약 1 천만 명의 사람들(파킨슨 병 재단)에게 영향을 미치고, 흑질(substantia nigra)에서 도파민성 뉴런의 소실을 특징으로 한다. 근본적 PD에 대한 정확한 메커니즘은 불분명하지만; 그러나 미토콘드리아 기능 장애는 PD에서 도파민성 뉴런 감수성의 중요한 결정자로서 상당히 인식되고 있으며, 독소로 유발된 파킨슨증뿐만 아니라 가족성 및 산발성 질환 모두의 특징이다. 파킨은 조기 개시 PD와 관련이 있는 수 많은 단백질 중 하나이다. 대부분의 PD 사례가 알파-시누클레인의 결함과 관련되어 있지만, 파킨슨 병의 경우의 10 %는 특정 유전자 결함과 관련이 있으며, 그 중 하나는 유비퀴틴 E3 리가제 파킨에 있다. 파킨과 단백질 키나아제 PTEN-유도형 추정 키나제(putative kinase) 1(PINK1)은 손상된 미토콘드리아의 미토콘드

리아 막 단백질의 유비퀴틴화에 협력하여 미토파지를 초래한다. 미토파지의 조절 불량은 증가된 산화적 스트레스를 야기하며, 이는 PD의 특성으로 기술되어 왔다. 따라서 USP30 억제제는 PD 치료의 잠재적인 전략이 될 수 있다. 예를 들어, 감소된 활성을 초래하는 파킨 돌연변이를 갖는 PD 환자는 USP30의 억제에 의해 치료적으로 보상될 수 있다.

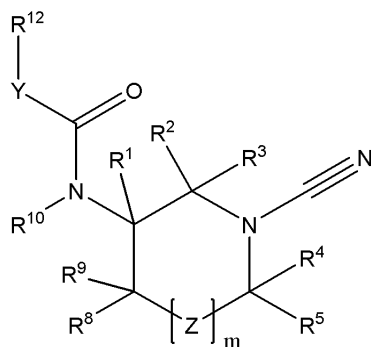
[0007] USP30의 고갈은 미토콘드리아의 미토파지 클리어런스(mitophagic clearance)를 증가시키고 파킨-유도형 세포 사멸을 증가시키는 것으로 보고되었다(문헌[Liang et al., EMBO Reports 2015 DOI : 10.15252 / embr.201439820]). USP30은 파킨 발현과 독립적으로 BAX/BAK-의존성 세포 자멸을 조절하는 것으로 나타났다. USP30의 고갈은 파킨 과다 발현의 필요성 없이 암세포를 ABT-737과 같은 BH-3 모방제(mimetic)에 대해 민감하게 한다. 따라서 항-세포 자멸성 역할은 USP30에 대해 입증되었으므로, USP30은 항암 치료의 잠재적 표적이다.

[0008] 현재까지 DUB 억제제가 성공적으로 임상에 진입했다는 보고는 없다. 따라서, 비제한적으로, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상 및 암을 포함하는, DUB 활성이 관찰되는 징후의 치료에서 DUB 예컨대 USP30을 억제하는 화합물 및 약학 조성물에 대한 요구가 존재한다.

[0009] 문헌[Laine et al., Med Chem Lett. 2011, 2 (2), 142-7]은 카텝신 C의 억제제로서 화합물 N-[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]-4-플루오로-벤즈아미드를 기재하고있다. WO2001/077073은 화합물 N-(1-시아노-3-피롤리딘일)-(1,1'-바이페닐)-4-카복사미드 및 N-(1-시아노-3-피롤리딘일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드를 카텝신 억제제로서 기술한다. WO2009/129371은 화합물 N-[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]-3-([[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]아미노}설포닐)벤즈아미드 및 N-[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]-3-([[(3R)-3-피롤리딘일아미노}설포닐)-벤즈아미드를 카텝신 C 억제제로서 기술한다. WO2016/021629는 화합물 1-((3S,4R)-1-시아노-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아일)우레아를 TrkA 억제제로서 기술한다. 이들 화합물은 첨부된 청구범위에 대해 청구되지 않을 수 있다.

## 발명의 내용

[0010] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



(II)

- [0011]
- [0012] 상기 식에서,
- [0013] m은 0 또는 1이고;
- [0014] m이 1일 때, Z는  $-C(R^6)(R^7)-$ 를 나타내고;
- [0015]  $R^2$ 는 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;
- [0016]  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;
- [0017]  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

[0018]  $R^9$ 는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

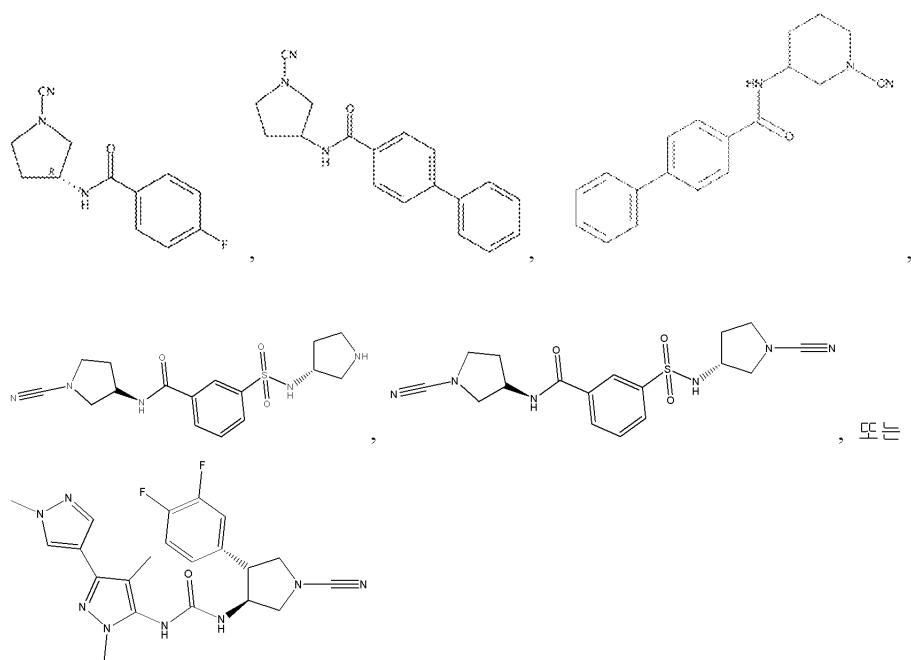
[0019]  $R^{10}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나,  $R^9$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{11}$ 과 함께 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 형성하고, 단 상기 고리가 바이사이클릭인 경우 상기 고리는  $NH_2$ 로 치환되지는 않고;

[0020] Y는 공유 결합,  $-(C_0-C_3)$  알킬렌- $NR^{11}$ -( $C_0-C_3$ ) 알킬렌 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬렌을 나타내고;

[0021]  $R^{11}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 단 상기 고리가 바이사이클릭인 경우 상기 고리는  $NH_2$ 로 치환되지는 않고;

[0022]  $R^{12}$ 는 치환된 모노사이클릭, 임의로 치환된 바이사이클릭 또는 임의로 치환된 트라이사이클릭 3 내지 14 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[0023] 단, 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물은 아니다:



[0024]

[0025]  $R^{12}$ 는 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 3 내지 14 원 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 사이클로알킬 고리를 나타낼 수 있고, 이때

[0026] p는 0 또는 1이고;

[0027]  $Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌-O- $C_0-C_3$  알킬렌,  $-C_0-C_3$  알킬렌-CO-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-S(O) $_q$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO $_2NR^{14}$ -,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO $_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}COR^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌-

$\text{CONR}^{14,15}$ ,  $-\text{C}_0-\text{C}_3$  알킬렌- $\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}_0-\text{C}_3$  알킬렌- $\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}_0-\text{C}_3$  알킬렌- $\text{SO}_2\text{NR}^{14,15}$ ,  $-\text{C}_0-\text{C}_3$  알킬렌- $\text{CONR}^{14}$ ,  $-\text{C}_0-\text{C}_3$  알킬렌- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$  및  $-\text{C}_0-\text{C}_3$  알킬렌- $\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{NO}_2$ , 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌,  $-\text{C}_2-\text{C}_6$  알케닐렌 또는  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬 기를 나타내고;

[0028] q는 0, 1 또는 2이고;

[0029]  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬, 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌 기를 나타낸다.

[0030] p가 1일 때,  $\text{R}^{13}$ 은 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타낸다(p가 0일 때,  $\text{Q}^1$ 은 존재하며  $\text{R}^{13}$ 은 부재한다).

[0031]  $\text{R}^{13}$ 은 할로젠, 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  할로알킬, 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알콕시,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  할로알콕시, 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬, 임의로 치환된  $\text{C}_2-\text{C}_6$  알케닐, 임의로 치환된  $\text{C}_2-\text{C}_6$  알키닐,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴,  $-\text{Q}^2-\text{R}^{17}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{NR}^{17}\text{CONR}^{18,19}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{COR}^{17}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{NR}^{17}\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ,  $\text{Q}^2-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ ,  $-\text{Q}^2-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  및  $-\text{Q}^2-\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고; 이때

[0032]  $\text{Q}^2$ 는 공유 결합, 산소 원자, 카보닐, 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬렌 또는  $\text{C}_2-\text{C}_6$  알케닐렌 기를 나타내고;

[0033]  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ , 및  $\text{R}^{18}$ 은 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낸다.

### 도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 형광 편광 분석법을 사용하여 측정된 USP30의 단백질 분해 활성을 나타내는 그래프이다. 기재된 다양한 부피의 정제된 USP30를 이소펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 TAMRA 표지된 펩티드와 함께 배양하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 아래의 정의와 설명은 명세서 전체와 청구범위를 포함하여 이 전체 문서에서 사용된 용어에 대한 것이다. 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)에 대한 언급은 그의 임의의 하위 실시양태를 포함하는 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III에 대한 언급을 포함한다.

[0036] 화학식 I의 화합물의 임의의 기가 임의로 치환된 것으로 언급된 경우, 이 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 특정 치환기에 의해 이루어질 수 있다. 치환기의 수 및 성질은 임의의 입체적으로 바람직하지 못한 조합을 피하도록 선택될 것이라는 것을 이해할 것이다.

[0037] 본 명세서의 문맥에서, 달리 언급하지 않는 한, 치환기의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 치환기 또는 알킬, 알케닐 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 알킬 및 알케닐쇄는 또한 산소와 같은 개재하는 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[0038]  $\text{C}_x-\text{C}_y$  알킬은 선형 또는 분지형일 수 있는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 갖는 포화 지방족 탄화수소 기를 나타낸다. 예를 들어,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. "분지형"은 하나 이상의 탄소 분지점이 기 내에 있음을 의미한다. 예를 들어, tert-부틸 및 이소프로필은 둘다 분지형 기이다.  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-부틸, 3,3-다이메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실을 포함한다.

[0039]  $\text{C}_x-\text{C}_y$  알킬렌 기 또는 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있고, 상기 정의된 바와 같이  $\text{C}_x-\text{C}_y$  알킬로부터 하나 더 적

은 수소 원자를 갖는 2가 탄화수소 기를 지칭한다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, 메틸메틸렌 및 다이메틸메틸렌을 포함한다.

[0040] C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐은 2 개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소쇄라 디칼을 말한다. 알케닐 기의 예로는 에테닐, 프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 1-헥세닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1,2- 부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 1,4-펜타디에닐 및 1-헥사디에닐을 포함한다.

[0041] C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐은 2 개 이상의 탄소 원자 및 1 개 이상의 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라 디칼을 지칭한다. 알케닐 기의 예는 에틸닐, 프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 및 1-헥시닐을 포함한다.

[0042] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시는 상기 C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> 알킬의 정의에 따른 -O-C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> 알킬기를 갖는 기 또는 기의 일부를 나타낸다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 펜톡시 및 헥소시를 포함한다.

[0043] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 상기 정의된 C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> 알킬기를 나타낸다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬기의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 테트라플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시를 포함한다.

[0044] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬은 하나 이상의 수소 원자가 하이드록시(-OH) 기로 치환된 상기 정의된 C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> 알킬기를 지칭한다. 하이드록시 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기의 예는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 다이하이드록시에틸, 하이드록시프로필 및 하이드록시이소프로필을 포함한다.

[0045] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0046] 용어 "옥소"는 =O를 의미한다.

[0047] 의심의 여지를 피하기 위해,  $R^2$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  또는  $R^{13}$ 에 따라 정의된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴 고리, 또는 3 내지 8 원 사이클로 알킬 고리, 또는  $R^{12}$ 에 따라 정의된 3 내지 14 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 또는 아릴 고리는 임의의 불안정한 고리 구조를 포함하지 않거나, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 고리 시스템의 경우 임의의 0-0, 0-S 또는 S-S 결합을 포함하지 않는다. 고리 시스템은, 정의가 허용하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭일 수 있다. 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리 시스템은 가교, 융합 및 스피로 고리 시스템, 특히 융합 고리 시스템을 포함한다. 존재한다면, 치환기는 탄소 원자일 수 있는 임의의 적합한 고리 원자에 부착될 수 있거나, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 고리 시스템의 경우 헤테로원자에 부착될 수 있다. 페닐 고리의 치환은 탄소로부터 질소로의 치환 위치에서 고리 원자의 변화를 포함할 수 있으며, 피리딘 고리가 생성된다.

[0048] " $C_x-C_y$  사이클로알킬"은  $x$  내지  $y$  개의 탄소 원자의 사이클릭 비-방향족 탄화수소 기를 나타낸다. 예를 들어,  $C_3-C_8$  사이클로알킬은 3 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 고리를 의미한다.  $C_3-C_8$  사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥센, 사이클로헥실, 사이클로헥센 및 사이클로옥틸이다.

[0049] "아릴" 기/잔기는, 예를 들어 10 개 이하의 탄소 원자 고리 원을 갖는 적어도 하나의 방향족 기를 포함하는 임의의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프틸 및 테트라하이드로나프틸이 포함된다.

[0050] "헤테로아릴"기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭일 수 있다. 바이사이클릭 고리는, 두 개 모  
두의 고리가 방향족인 융합 방향족 고리일 수 있거나, 고리들 중 하나가 비-방향족인 융합 고리일 수 있다. R<sup>12</sup>  
의 경우, 아미드 질소에 결합된 고리는, 추가 방향족 또는 비-방향족 고리에 융합될 수 있는 방향족 고리일 수  
있다. 헤테로아릴 고리는, 산소, 황 및 질소로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자, 특히 1, 2 또는  
3 개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로원자가 질소인 경우, 이는 산화될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘  
일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 푸릴, 티오펜일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 트리아졸일,  
테트라졸일, 인돌일, 인돌진일, 이소인돌일, 인돌린일, 퓨리닐, 푸라자닐, 이미다졸일, 인다졸일,  
이소티아졸일, 이속사졸일, 옥사디아졸일, 옥사지나닐, 테트라졸일, 티아디아졸일, 벤조푸란일



이소벤조푸란일, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤즈이미다졸일, 벤조티아졸일, 나프티리딘일, 프테리딘일, 피라진일, 4H-퀴놀리진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 시놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 이미다조피리딘일, 피라졸로피리딘일, 티아졸로피리딘일, 이소인돌린일, 트리아진일, 피리다진일, 다이하이드로피리딘일, 벤조피라졸일, 퀴녹살린일, 테트라하이드로피리도인돌일, 벤조이미다졸일, 피롤로피리딘일, 이미다조피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 피롤로피리미딘일 또는 이미다조피라진일을 포함한다.

[0051] "헤테로사이클릴"기는 또한 모노사이클릭일 수 있거나 또는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자, 특히 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하는 포화되거나 부분적으로 불포화 될 수 있는 2 개 이상의 융합 고리를 포함할 수 있다. 헤테로 사이클 릴 기의 예는 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 아제판일, 다이아제판일, 다이하이드로푸란일 (예컨대 2,3-다이하이드로푸란일, 2,5-다이하이드로푸란일), 4,5-다이하이드로-1H-말레이미도, 다이옥솔란일, 모폴린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로푸란일, 티오 모폴린일, 다이하이드로피란일 (예컨대 3,4-다이하이드로피란일, 3,6-다이하이드로피란일), 호모피페라진일, 다이옥산일, 헥사하이드로피리미딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 피리다진일, 4H-퀴놀리진일, 퀴누클린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리미딘일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라메틸렌 설펜사이드, 티아졸리딘일, 하이단토인일, 벤조피란일, 테트라하이드로티아졸로피리딘일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 벤조모폴린일 또는 다이하이드로이소퀴놀린일을 포함한다.

[0052] 임의의 기에 대해 적용되는 "임의로 치환된"은, 상기 기가, 필요하다면, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음을 의미한다. "치환된" 및 "임의로 치환된" 잔기에 대한 적합한 치환기의 예로는 할로, 듀테로, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1-3</sub> 알콕시, 시아노, 아미노, 니트로 또는 SF<sub>5</sub>(NO<sub>2</sub>의 공지된 모방체), 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, C<sub>2-6</sub> 알케닐아미노, 다이-C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, C<sub>1-3</sub> 아실아미노, 다이-C<sub>1-3</sub> 아실아미노, 카복시, C<sub>1-3</sub> 알콕시카보닐, 카바모일, 모노-C<sub>1-3</sub> 카바모일, 다이-C<sub>1-3</sub> 카바모일, 또는 하이드로카빌 잔기가 자체로 할로에 의해 치환된 임의의 전술된 것을 포함한다. 하이드록시 및 알콕시와 같은 산소 원자를 함유하는 기에서, 산소 원자는 황으로 치환되어 티오(SH) 및 티오-알킬(S-알킬)과 같은 기를 형성할 수 있다. 따라서, 임의의 치환기는 S-메틸과 같은 기를 포함한다. 티오-알킬기에서, 황 원자는 추가로 산화되어 설펜사이드 또는 설펜을 생성할 수 있으며, 따라서 임의적 치환기는 S(O)-알킬 및 S(O)<sub>2</sub>-알킬과 같은 기를 포함한다.

[0053] 이와 같은 치환된 기는 예를 들어 Cl, F, OMe, Me, COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 등을 포함한다. 아릴 기의 경우, 치환은 아릴 고리 내의 인접 탄소 원자들의 고리 형태, 예를 들어 O-CH<sub>2</sub>-O와 같은 사이클릭 아세탈일 수 있다.

[0054] 본원에 기재된 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬렌 또는 알케닐렌 기에 대한 임의적 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및 SF<sub>5</sub>로부터 선택될 수 있으며, 이때 상기 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환될 수 있다. 특히, 임의적 치환기는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및 SF<sub>5</sub>, 보다 특히 불소 또는 하이드록실로부터 선택될 수 있다.

[0055] 용어 "치료하다" 또는 "치료하는" 또는 "치료"는 예방을 포함하고, 징후(symptom)를 개선시키거나, 완화시키거나, 일시적 또는 영구적으로 징후의 원인을 제거하거나, 지명된 장애 또는 증상의 징후의 발생을 예방하거나 늦추는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물은 인간 및 비-인간 동물의 치료에 유용하다.

[0056] 화합물의 투여량은 장애의 징후의 발생을 예방하거나 환자가 앓고 있는 장애의 일부 징후를 치료하는데 효과적인 양이다. "효과량" 또는 "치료학적 효과량" 또는 "효과량"은 목적하는 약리학적 또는 치료학적 효과를 이끌어 내기에 충분한 양을 의미하며, 따라서 장애의 효과적인 예방 또는 치료를 제공한다. 장애의 예방은 장애의 징후의 개시를 의학적으로 유의미한 정도로 지연시킴으로써 나타난다. 장애의 치료는 장애와 관련된 징후의 감소 또는 장애 징후의 재발의 개선에 의해 나타난다.

[0057] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 부가 염 (예를 들어, 인산염, 질산염, 황산염, 붕산염, 아세트산염, 말레인산염, 시트르산염, 푸마레이트, 석신산염, 메탄설펜산염, 벤조산염, 살리실산염 및 하이드로할라이드), 유기 염기(예컨대, 리튬, 칼륨 및 나트륨)으로부터 유도된 염, 아미노산(예컨대 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류이신, 시스테인, 메티오닌 및 프롤린)의 염, 무기 염기 (예: 트라이에틸아민, 수산화물, 콜린, 티아민 및 N-N'-다이아세틸에틸렌디아민)을 포함한다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 암모늄

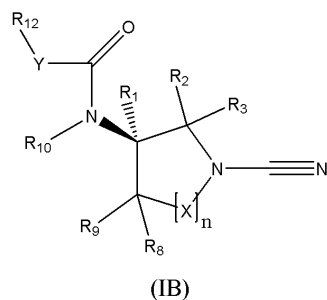


염, 치환된 암모늄 염 및 알루미늄 염을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 4급 암모늄 염을 포함한다.

[0058] 염의 제조를 위한 일반적인 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 상기 염은 통상적인 기법, 예를 들어 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태를 1 당량 이상의 적합한 산 또는 염기와, 임의적으로는 용매 또는 염 불용성 매질 중에서 반응시키고, 이어서 표준 방법 (예를 들어, 진공, 동결 건조 또는 여과에 의해)을 사용하여 상기 용매 또는 상기 매질을 제거함에 의해 형성된다. 염은 또한 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 다른 반대 이온과 염의 형태로 화합물의 반대 이온을 교환함으로써 제조될 수 있다.

[0059] 본 발명의 화합물이 상이한 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체 형태로 존재하는 경우, 본 발명은 광학적으로 순수한 형태 또는 다른 이성질체와의 혼합물로서 존재하는 이성질체 혼합물 또는 라세미체로서 제조된 이러한 화합물에 관한 것이다. 거울상 이성질체는 평면 편광을 반대 방향으로 동등한 양만큼 회전시키는 능력에서만 상이하며 각각 (+)/(S) 또는 (-)/(R) 형태로 표시된다. 개개의 거울상 이성질체 또는 이성질체는 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 생성물 또는 중간체의 광학 분할 (예컨대 키랄 크로마토그래피 분리, 예를 들어 키랄 HPLC 또는 비대칭 합성 방법)에 의해 제조될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물이 대안적 호변이체 형태 (예컨대 케토/에놀, 아마이드/이미드산)로서 존재하는 경우, 본 발명은, 단리에서의 개별 호변이체, 및 모든 비율의 호변이체들의 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 단리된 개별 호변 이성질체 및 모든 비율의 호변 이성질체의 혼합물에 관한 것이다.

[0060] 하기 화학식 IB에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 이에 포함된다:



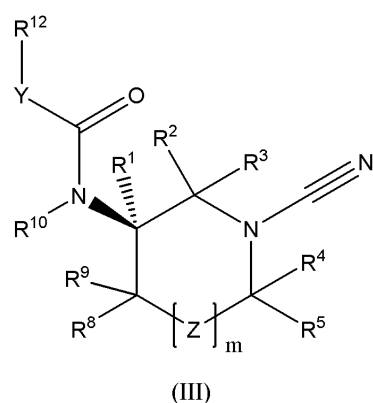
[0061]

상기 식에서,

[0062]

[0063] n, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> 및 Y는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0064] 하기 화학식 III에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 이에 포함된다:



[0065]

상기 식에서,

[0066]

[0067] m, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> 및 Y는 화학식 II의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0068] 동위원소

[0069] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 동위 원소 치환을 포함할 수 있으며, 특정 원소에 대한 언급은 그 원소의 모든 동위 원소를 그 범위 내에 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 그 범위 내에 <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D), 및 <sup>3</sup>H (T)

를 포함한다. 마찬가지로, 탄소 및 산소에 대한 언급은 각각  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ , 및  $^{16}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ 를 포함한다. 동위 원소의 예로는  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$  및  $^{35}\text{S}$ 가 포함된다.

[0070] 유사한 방식으로, 특정 작용기에 대한 언급은 그 문맥이 다른 것을 나타내지 않는 한, 동위 원소 변형물을 그 범위 내에 포함한다. 예를 들어, 에틸 기와 같은 알킬 기에 대한 언급은 또한 상기 기 내의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중 수소 동위 원소의 형태[예컨대, 5 개의 수소 원자 모두가 중수소 동위 원소 형태 (퍼듀테로에틸 기)인 에틸기]인 변형물을 포함한다.

[0071] 동위 원소는 방사성 또는 비-방사성일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 방사성 동위 원소를 함유하지 않는다. 이러한 화합물은 치료용으로 바람직하다. 그러나, 다른 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 방사성 동위 원소를 함유 할 수 있다. 그러한 방사성 동위 원소를 함유하는 화합물은 진단학적 측면에서 유용할 수 있다.

[0072] 예를 들어, 방사성 동위 원소를 포함하는 특정 동위 원소 표지된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위 원소, 즉  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 는 이들의 혼입의 용이성 및 즉시 검출 수단을 고려하여 이 목적에 특히 유용하다. 보다 무거운 동위 원소, 즉  $^2\text{H}$ 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요구에 기인한 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서는 바람직할 수 있다.  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 과 같은 양전자 방출 동위 원소로 대체하면 수용체 점유를 검사하는 양전자 방출 토포그래피 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위 원소로 표지된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지 시약 대신에 적절한 동위 원소 표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예 및 제법에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조 될 수 있다.

[0073] 결정질 및 비정질 형태

[0074] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있고, 결정형 중 일부는 본 발명의 범위 내에 포함되는 다형체로서 존재할 수 있다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 다형체 형태는 비제한적으로 적외선 스펙트럼, 라만 스펙트럼, X-선 분말 회절, 시차 주사 열량법, 열중량 분석 및 고체 상태 핵 자기 공명법을 포함하는 많은 통상의 분석 기법을 이용하여 특성 규명 및 차별화(differentiate)될 수 있다.

[0075] 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은 임의의 기재된 실시양태에 따른 화합물을 결정질 형태로 제공한다. 화합물은 50 % 내지 100 % 결정질일 수 있고, 보다 구체적으로는 적어도 50 % 결정질, 또는 적어도 60 % 결정질, 또는 적어도 70 % 결정질, 또는 적어도 80 % 결정질, 또는 90 % 결정질, 또는 적어도 95 % 결정질, 또는 적어도 98 % 결정질, 또는 적어도 99 % 결정질, 또는 적어도 99.5 % 결정질, 또는 적어도 99.9 % 결정질, 예를 들어 100 % 결정질일 수 있다. 화합물은 다르게 비정질 형태일 수 있다.

[0076] 본원에 기술된 본 발명은, 이와 같이 제조된 개시된 임의의 화합물의 모든 결정 형태, 용매화물 및 수화물에 관한 것이지만 그렇게 제조된다. 본원에 개시된 임의의 화합물이 카복실레이트 또는 아미노기와 같은 산 또는 염 기성 중심을 갖는 정도로, 상기 화합물의 모든 염 형태가 본원에 포함된다. 약학적 용도의 경우, 염은 약학적으로 허용되는 염인 것으로 간주되어야 한다.

[0077] 본 발명은 화합물 및 그의 염의 임의의 용매화물에 관한 것이다. 바람직한 용매화물은 본 발명의 화합물의 비-독성 약학적으로 허용가능한 용매 (하기에서 용매화 용매로 지칭함)의 분자의 고체 상태 구조 (예컨대, 결정 구조) 내로 혼입함으로써 형성된 용매화물이다. 이러한 용매의 예는 물, 알코올 (예 : 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올) 및 다이메틸설폭사이드를 포함한다. 용매화물은, 용매 또는 용매화 용매들의 혼합물으로써 본 발명의 화합물을 재결정화시킴으로써 제조될 수 있다. 임의의 주어진 경우에 용매화물이 형성되었는지의 여부는, 열중량 분석 (TGE), 시차 주사 열량법 (DSC) 및 X-선 결정법과 같은 잘 알려진 표준 기술을 사용하여 화합물의 결정을 분석함으로써 결정될 수 있다.

[0078] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 용매화물일 수 있다. 특정 용매화물은 수화물일 수 있고, 수화물의 예는 반수화물, 일수화물 및 이수화물을 포함한다. 용매화물 및 이의 제조 및 특성화에 사용된 방법에 대한 보다 자세한 논의는 문헌[Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3]을 참조한다.

[0079] 본 발명은, 본 발명의 임의의 관련 화합물과 동일한 생물학적 기능 및/또는 활성을 갖거나 제공하는 에스테르 유도체 및/또는 유도체(들)를 포함하는, 본원에서 정의된 화합물의 약학적 기능성 유도체에 관한 것이다. 따라

서, 본 발명의 목적 상, 이 용어는 또한 본원에서 정의된 바와 같은 화합물의 전구 약물을 포함한다.

[0080] 관련 화합물의 "전구 약물"이란 용어는, 경구 또는 비경구 투여 후에 생체 내에서 대사되어 실험적으로 검출가능한 양으로, 그리고 소정 시간(예를 들어, 6 및 24 시간 (즉, 하루에 1 내지 4회) 내에 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다.

[0081] 화합물의 전구 약물은, 그러한 전구 약물이 포유 동물 대상에 투여 될 때 생체 내에서 변형물이 절단되는 방식으로 화합물상에 존재하는 작용기를 개질시킴으로써 제조될 수 있다. 개질은 전형적으로 전구 약물 치환기를 사용하여 모 화합물을 합성함으로써 달성된다. 전구 약물은 생체 내에서 절단되어 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카복실 또는 카보닐기를 각각 재생할 수 있는 임의의 기에 화합물의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카복실 또는 카보닐 기가 결합된 화합물을 포함한다.

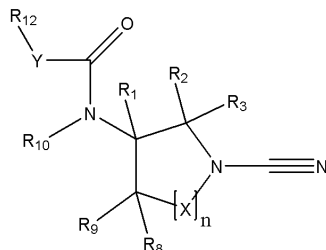
[0082] 전구 약물의 예로는 하이드록실 작용기의 에스테르 및 카바메이트, 카복실 작용기의 에스테르 기, N-아실 유도체 및 N-만니히 염기가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 전구 약물에 관한 일반적인 정보는 예를 들어 문헌[Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 확인할 수 있다.

[0083] 본 발명의 화합물은 생체 내에서 대사 될 수 있다. 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 대사산물 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 용어 '대사산물'은 세포 또는 유기체, 바람직하게는 포유 동물에서 본 발명에 따른 임의의 화합물로부터 유도된 모든 분자를 의미한다. 바람직하게는 이 용어는 생리학적 조건하에 임의의 그러한 세포 또는 유기체에 존재하는 임의의 분자와 상이한 분자에 관한 것이다.

[0084] 본원에서 정의된 치료는, 단독 요법으로서 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 포함할 수 있는 다. 또한, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 소분자 치료제 또는 항체 기반 치료제를 비롯한 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 증상 및 암의 치료를 위한 기존의 치료제와 함께 사용될 수 있다.

[0085] 본원에 기재된 화합물은 시아노피롤리딘 또는 시아노피페리딘 코어를 특징으로한다.

[0086] 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



(I)

[0087]

상기 식에서,

[0088]

n은 1 또는 2이고;

[0089]

n이 1일 때, X는 CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이고, n이 2일 때, X는 CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이고(이때 CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>는 헤테로사이클 N 원자에 인접함);

[0090]

R<sup>2</sup>는 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[0091]

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기를 나타내고;

[0092]

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기를 나타내고;

[0093]

R<sup>9</sup>는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기, 임의로 치환된

[0094]

4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬을 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

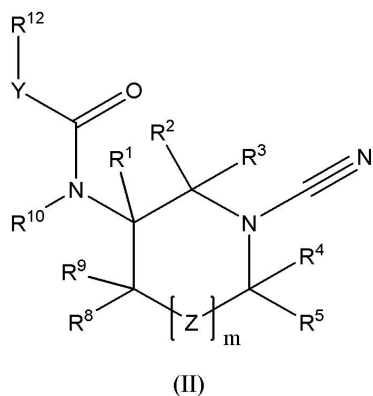
[0095]  $R^{10}$ 은 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^9$  또는  $R^{11}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[0096] Y는 공유 결합,  $NR^{11}$  또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬렌을 나타내고;

[0097]  $R^{11}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[0098]  $R^{12}$ 는 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타낸다.

[0099] 제 1 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0100]

상기 식에서,

[0101]

m은 0 또는 1이고;

[0102]

m이 1일 때, Z는  $-C(R^6)(R^7)-$ 이고;

[0103]

$R^2$ 는 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[0104]

$R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

[0105]

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

[0106]

$R^9$ 는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0107]

$R^{10}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬을 나타내거나,  $R^9$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나, 또는  $R^{11}$ 과 함께 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 형성하고, 단 상기 고리가 바이사이클릭일 때에 이는  $NH_2$ 로 치환되지는 않고;

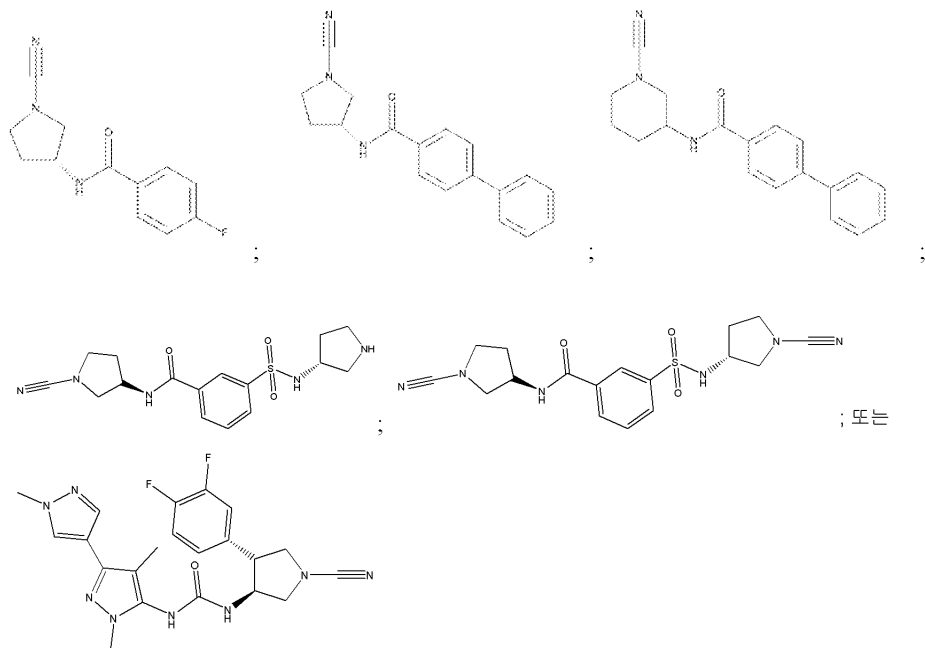
[0108]

[0109] Y는 공유 결합,  $-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}-N(R^{11})-(C_0-C_3)-\text{알킬렌}$  또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬렌을 나타내고;

[0110]  $R^{11}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 단 상기 고리가 바이사이클릭일 때에 이는  $NH_2$ 로 치환되지는 않고;

[0111]  $R^{12}$ 는 치환된 모노사이클릭, 임의로 치환된 바이사이클릭 또는 임의로 치환된 트라이사이클릭 3 내지 14 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 또는 아릴 고리를 나타내고;

[0112] 단, 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물은 아니다:



[0114]

[0115] 하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소 원자를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은  $C_1-C_3$  메틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 메틸을 나타낸다.

[0116] 하나의 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_1-C_3$  알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_1-C_2$  (예컨대, 메틸 또는 에틸)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 메틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 하이드록실을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대, 메틸 또는 에틸) 또는 하이드록실을 나타내고,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우), 각각 독립적으로 수소 원자를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸)을 나타내고,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우), 각각 독립적으로 수소 원자를 나타낸다.

[0117] 하나의 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_3$  알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는 메틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸)을 나타내고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우)은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타낸다.

[0118] 하나의 실시양태에서,  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우)은 수소를 나타낸다.

- [0119] 하나의 실시양태에서,  $R^8$ 은  $C_1-C_3$  알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^8$ 은  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^8$ 은 메틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^8$ 은  $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸) 또는 불소 원자를 나타내고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  및  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우)은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타낸다.
- [0120] 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 은  $C_1-C_3$  알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은 메틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은  $C_1-C_3$  알콕시를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은  $C_1-C_2$  알콕시 (예컨대 메톡시 또는 에톡시)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은 메톡시를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은 사이클로프로필을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 하이드록실, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기 또는  $C_3-C_4$  사이클로알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은  $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_2$  알킬 (예컨대 메틸 또는 에틸), 불소 원자 또는 사이클로프로필을 나타내고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ , 및  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우)은, 각각 독립적으로 수소 원자를 나타낸다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 은 페닐이 아니고, 특히, 다이플루오로페닐이 아니다.
- [0121]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 의 정의 내의 알킬 및 알콕시는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및  $SF_5$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0122] 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 은  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함한다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 은  $R^{10}$ 과 함께 5 원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은  $R^{10}$ 과 함께 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 산소 헤테로원자를 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 은  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  및  $R^6$  및  $R^7$  (존재하는 경우)은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타낸다.  $R^9$  및  $R^{10}$ 에 의해 형성된 고리는 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 임의적 치환기는  $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_3$  알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SF_5$ 로부터 선택되고, 이때 상기 알킬 및 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0123] 하나의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬을 나타내거나 또는  $R^9$  또는  $R^{11}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함한다. 하나의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 수소 원자를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은  $C_1-C_3$  알킬을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 메틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 에틸을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $C_1-C_6$  알킬은 임의로 치환될 수 있다. 상기 알킬에 대한 임의적 치환기는  $C_1-C_3$  알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SF_5$ 로부터 선택될 수 있고, 이때 상기 알콕시 할로젠, 특히 불소로 임의로 치환될 수 있다. 특히,  $C_1-C_3$ 은  $C_1-C_3$  알콕시, 예를 들면 메톡시로 임의로 치환될 수 있다. 하나의 실시양태에서,  $R^{10}$ 은  $CH_2CH_2OCH_3$ 을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은  $R^9$ 과 함께 5 원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은  $R^9$ 과 함께 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 산소 헤테로원자를 추가로 포함한다.
- [0124] 하나의 실시양태에서, Y는 공유 결합,  $-NR^{11}-$  또는  $C_1-C_3$  알킬렌이다. 하나의 실시양태에서, Y는 공유 결합 또는

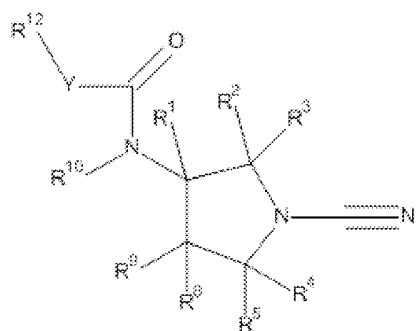


C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌이다. 하나의 실시양태에서, Y는 공유 결합이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌 (예컨대 메틸렌 또는 에틸렌)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, Y는 메틸렌이다. 또 다른 실시양태에서, Y는 -NH-이다.

[0125] R<sup>11</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는 R<sup>10</sup>과 함께 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 단 상기 고리가 바이사이클릭인 경우, 이는 NH<sub>2</sub>로 치환되지 않는다. 하나의 실시양태에서, R<sup>11</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는 R<sup>10</sup>과 함께 5 또는 6 원 모노사이클릭 고리를 형성한다.

[0126] 하나의 실시양태에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>10</sup>은 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성한다. 상기 고리는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 특히, R<sup>11</sup> 및 R<sup>10</sup>이 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 5 또는 6 원 모노사이클릭 고리이다. 하나의 실시양태에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>10</sup>은 함께 5 원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 또 다른 실시양태에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>10</sup>은 함께 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. 하나의 실시양태에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>10</sup>이 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 다이하이드로퓨린이 아니다.

[0127] 상기 화학식 II의 화합물은, m이 0인 형태로 존재할 수 있고, 즉, 코어 구조가 시아노피롤리딘이다. 이런 경우, 상기 화합물은 하기 화학식 IIA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



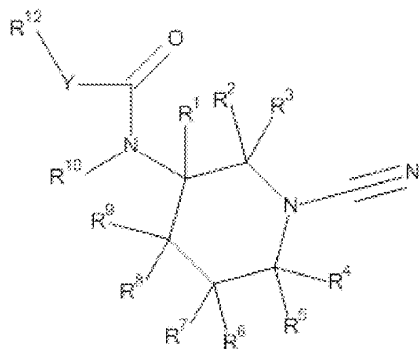
(IIA)

[0128]

[0129] 상기 식에서,

[0130] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> 및 Y는 화학식 II의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0131] 다르게는, 상기 화학식 II의 화합물은, m이 1인 형태로 존재할 수 있고, 즉, 코어 구조가 시아노피페리딘이다. 이런 경우, 상기 화합물은 하기 화학식 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



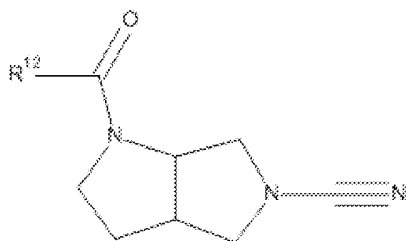
(IIB)

[0132]

[0133] 상기 식에서,

[0134] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup> 및 Y는 화학식 II의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0135]  $m$ 이 0인 경우, 상기 화학식 II의 화합물은,  $R^9$  및  $R^{10}$ 이 함께 5 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 형태일 수 있고, 이는 상기 시아노피롤리딘 코어에 융합되어 8원 바이사이클릭 고리를 형성한다. 특히, Y는 공유 결합일 수 있고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^8$ 은 각각 수소이다. 이런 경우, 상기 화합물은 하기 화학식 IIC의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



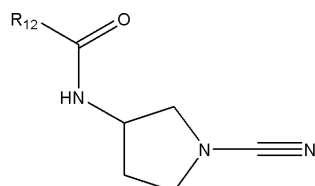
(IIC)

[0136]

[0137] 상기 식에서,

[0138]  $R^{12}$ 는 화학식 II의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0139] 본 발명의 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 IID의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



(IID)

[0140]

[0141] 상기 식에서,

[0142]  $R^{12}$ 는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0143] 화학식 II의 화합물에서,  $R^{12}$ 는 3 내지 14 원 (예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 원) 고리이다.  $R^{12}$ 가 모노사이클릭 고리인 경우, 상기 고리는 치환되어야 한다.  $R^{12}$ 가 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 고리인 경우, 상기 고리는 비치환 또는 치환될 수 있다. 하나의 실시양태에서,  $R^{12}$ 는 치환된 고리이다.

[0144]  $R^{12}$ 가 치환된 헤테로아릴 또는 아릴 고리인 경우, 상기 고리는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭일 수 있고, 헤테로아릴 고리인 경우, 질소, 산소 및 황, 특히 질소로부터 선택된 하나 이상 (예컨대 1, 2, 또는 3)의 헤테로원자를 포함한다.

[0145]  $R^{12}$ 가 치환된 헤테로아릴 또는 아릴 고리인 경우, 상기 고리는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있고, 헤테로아릴 고리인 경우, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 (예컨대 1, 2 또는 3)의 헤테로원자를 포함한다.

[0146] 하나의 실시양태에서,  $R^{12}$ 는 페닐, 피롤리딘일, 티아졸일, 피리딘일, 이속사졸일, 옥사졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 피리다진일, 피리미딘일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 퀴놀린일, 아제티딘일, 인다졸일, 피라졸로피리딘일, 이미다조피리딘일, 인돌린일, 피페라진일, 모폴린일, 다이아제판일, 테트라하이드로피리도인돌일, 벤조모폴린일 및 피롤로피리딘일로부터 선택된다.

[0147] 하나의 실시양태에서,  $R^{12}$ 는 페닐, 피롤리딘일, 티아졸일, 피리딘일, 이속사졸일, 옥사졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 피리다진일, 피리미딘일, 인돌일, 벤즈이미다졸일 및 퀴놀린일로부터 선택된다.

[0148]  $R^{12}$ 의 전형적 예는 펜-3-일, 펜-4-일, 피롤리딘-1-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일,

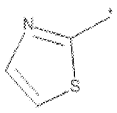
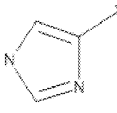

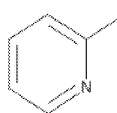
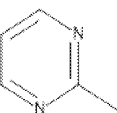
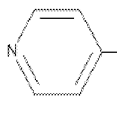
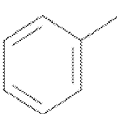
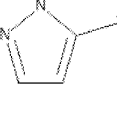
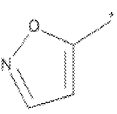
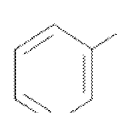
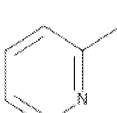
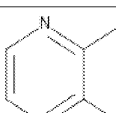
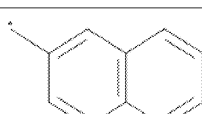
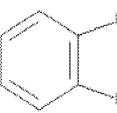
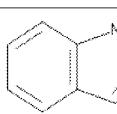


피리딘-4-일, 이속사졸-5-일, 옥사졸-2-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 피리미딘-2-일, 피라다진-3-일, 이미다졸-4-일, 인돌-2-일, 벤즈이미다졸-2-일, 퀴놀린-4-일 및 퀴놀린-6-일을 포함한다.

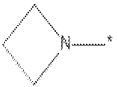
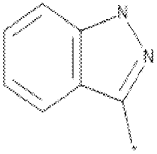
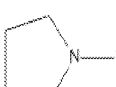
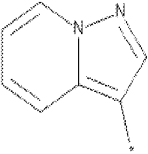
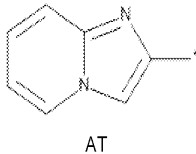
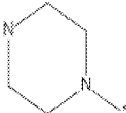
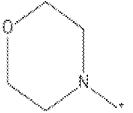


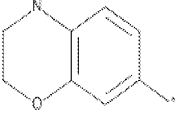
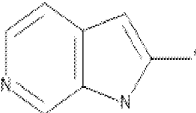
[0149] 특히,  $R^{12}$ 는 아제티딘일 및 피롤리딘일로부터 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서,  $R^{12}$ 는 아제티딘일이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{12}$ 는 피롤리딘일이다.  $R^{12}$ 가 아제티딘일 또는 피롤리딘일인 경우, 바람직하게는 Y는 공유 결합이고, 이는 아제티딘일 또는 피롤리딘일 고리의 질소 원자에 부착된다.

[0150] 하나의 실시양태에서,  $R^{12}$ 가 피리딘일인 경우, 상기 피리딘일은 피리딘-2-일이다.

[0151]  $R^{12}$ 의 예는 하기에 도시된 것들을 포함한다:

		
AA	AB	AC
		
AD	AE	AF
		
AG	AH	AI
		
AJ	AK	AL
		
AM	AN	AO

[0152]

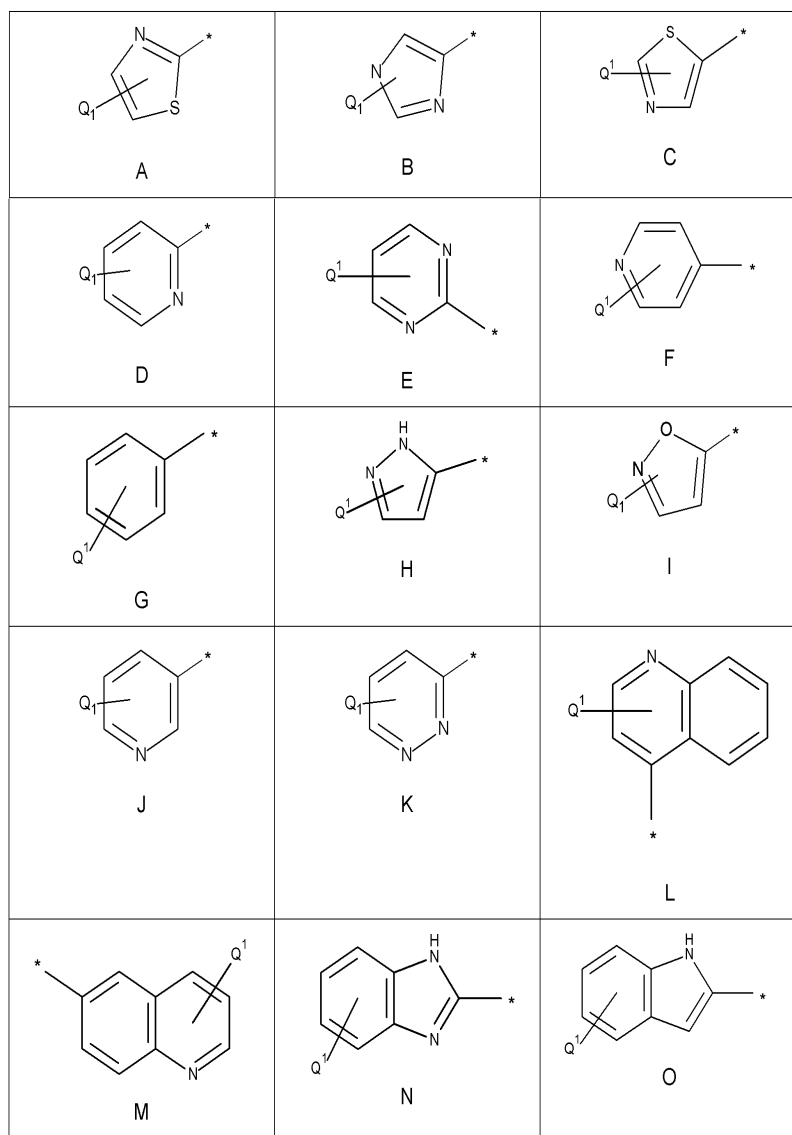
 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU
 AV	 AW	 AX
 AY	 AZ	

[0153]

[0154]

상기에서, \*는  $-Y-C(O)N(R^{10})-$ 을 통해 시아노피롤리딘 또는 시아노피페리딘 코어에 대한 직접 부착점을 나타낸다. 상기 모노사이클릭 고리는 하나 이상의  $-Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환되고, 상기 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리는 비치환되거나, 본원에 기재된 하나 이상의  $-Q^1-(R^{13})_p$  치환기로 치환될 수 있다. 고리 질소 원자에 부착된 수소 원자는 도시되지 않았다. 고리 질소 원자가 치환에 적합하고, 치환되지 않은 경우 상기 질소는 수소 원자에 결합되어 이의 원자가(valency)를 적절하게 완전하게 한다.

[0155]  $R^{12}$ 의 추가의 예는 하기 도시된 것들을 포함한다:



[0156]

[0157] 치환된 경우,  $R^{12}$ 는 하나 이상의  $-Q^1-(R^{13})_p$ 으로 치환될 수 있고,  $-Q^1-(R^{13})_p$ 의 각각의 경우는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0158]  $p$ 는 0 또는 1이다( $p$ 가 1일 때,  $Q^1$ 은 공유 결합 또는 연결기이고,  $R^{13}$ 은 존재하고,  $p$ 가 0인 경우,  $Q^1$ 은 존재하고,  $R^{13}$ 은 부재한다).

[0159] 바람직하게는,  $p$ 는 1이다.

[0160]  $Q^1$ 은 할로겐 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2$ -,  $-C_0-C_3$ -알킬렌- $O-C_0-C_3$  알킬렌,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CO$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $S(O)_q$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $SO_2NR^{14}$ -,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $SO_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}COR^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CO_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO_2R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $SO_2NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $C(O)R^{14}$  및  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2R^{15}$ -,  $NO_2$ , 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_1-C_6$

알킬 기를 나타내고; 이때

[0161]  $q$ 는 0, 1 또는 2이다.

[0162]  $Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합,  $-NR^{14}-$ ,  $-NR^{14,15}-$ ,  $-CONR^{14}-$ ,  $-NR^{14}CO-$ , 산소 원자,  $-CO-$ ,  $-S(O)_q-$ ,  $-SO_2NR^{14}$ ,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}CONR^{15,16}$ ,  $-NR^{14}SO_2NR^{15,16}-CONR^{14,15}$ ,  $-CO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{14,15}$ ,  $-CONR^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$  및  $-NR^{14}SO_2R^{15}$ ,  $NO_2$ , 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_1-C_6$  알킬 기를 나타낼 수 있고; 이때

[0163]  $q$ 는 0, 1 또는 2이다.

[0164] 하나의 실시양태에서,  $Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합, 산소 원자,  $-C_0-C_3$ -알킬렌- $O-C_0-C_3$  알킬렌,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_4$  알콕시,  $C_1-C_2$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_4$  할로알콕시,  $C_1-C_2$  할로알콕시,  $-C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $C_1-C_2$  하이드록시알킬,  $C_1-C_6$  알킬렌,  $C_1-C_4$  알킬렌,  $C_1-C_2$  알킬렌,  $C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $C_2-C_4$  알케닐렌 기를 나타내고, 이는 하이드록시, 할로젠 원자(예컨대 불소, 염소 또는 브롬),  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_2$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_2$  할로알킬,  $NR^{14}-$ ,  $-NR^{14,15}-$ ,  $-CONR^{14}-$ ,  $-NR^{14}CO-$ ,  $CO-$ ,  $-S(O)_q-$ ,  $-SO_2NR^{14}$ ,  $-NR^{14}SO_2-$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}CONR^{15,16}$ ,  $-NR^{14}SO_2NR^{15,16}-CONR^{14,15}$ ,  $-CO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{14,15}$ ,  $-CONR^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-NR^{14}SO_2R^{15}$ , 또는  $NO_2$ 로 임의로 치환될 수 있다.

[0165] 하나의 실시양태에서,  $Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합, 산소 원자,  $-O$ -메틸렌,  $-O$ -에틸렌,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_4$  알콕시,  $C_1-C_2$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_4$  할로알콕시,  $C_1-C_2$  할로알콕시,  $-C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $C_1-C_2$  하이드록시알킬,  $C_1-C_6$  알킬렌,  $C_1-C_4$  알킬렌,  $C_1-C_2$  알킬렌,  $C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $C_2-C_4$  알케닐렌 기를 나타내고, 이는 하이드록시, 할로젠 원자(예컨대 불소, 염소 또는 브롬),  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_2$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_2$  할로알킬,  $NR^{14}-$ ,  $-NR^{14,15}-$ ,  $-CONR^{14}-$ ,  $-NR^{14}CO-$ ,  $CO-$ ,  $-S(O)_q-$ ,  $-SO_2NR^{14}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}CONR^{15,16}$ ,  $-NR^{14}SO_2NR^{15,16}-CONR^{14,15}$ ,  $-CO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{14,15}$ ,  $-CONR^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-NR^{14}SO_2R^{15}$ , 또는  $NO_2$ 로 임의로 치환될 수 있다.

[0166] 또 다른 실시양태에서,  $Q^1$ 은 할로젠, 시아노, 불소로 임의로 치환된 옥소,  $C_1-C_6$  알킬, 불소로 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시,  $-NR^{14}COR^{15}$ , 공유 결합, 산소 원자,  $-C_0-C_3$ -알킬렌- $O-C_0-C_3$  알킬렌,  $-NR^{14}-$ ,  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-NR^{14}SO_2-$  및  $-NR^{14,15}-$ 로부터 선택된다.

[0167] 또 다른 실시양태에서,  $Q^1$ 은 할로젠, 옥소, 공유 결합,  $-NR^{14,15}-$ , 산소 원자,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_4$  알콕시,  $C_1-C_2$  알콕시,  $-NR^{14}COR^{15}$  또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $C_1-C_2$  알킬로부터 선택된다.

[0168]  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌 기를 나타낸다. 상기 알킬 또는 알케닐렌 기는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SF_5$ 로 임의로 치환될 수 있다.

[0169] 추가 실시양태에서,  $Q^1$ 은 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 시아노, 옥소, 메틸, 부틸,  $CF_3$ , 메톡시,  $OCF_3$ ,  $NMeC(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH(CH_3)_2$ , 공유 결합, 산소 원자,  $-O$ -메틸렌,  $-NH-$ ,  $C_1-C_2$  알킬렌,  $-NMeS(O)_2-$ ,  $-OCH_2-$  및  $-N(CH_3)CH_2-$ 로부터 선택될 수 있다.

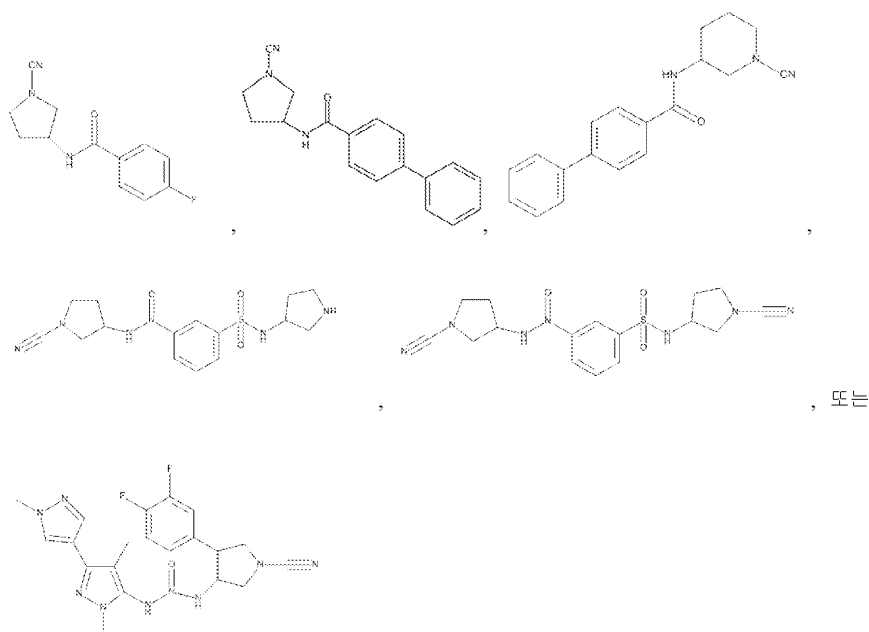
- [0170] 추가 실시양태에서,  $Q^1$ 은 불소 원자, 염소 원자, 옥소, 공유 결합, 산소 원자, 메톡시,  $-NHC(=O)CH(CH_3)_2$ , 및  $-N(CH_3)CH_2-$ 로부터 선택될 수 있다.
- [0171]  $R^{12}$ 가 페닐 또는 피리딘일인 경우, 상기 페닐 또는 피리딘일 고리는 바람직하게는 상기 고리의 오르토 위치들 중 하나에서 불소로 치환된다. 상기 페닐 또는 피리딘일 고리는 전술된  $-Q^1-(R^{13})_p$ 로 추가로 치환될 수 있다.
- [0172]  $R^{13}$ 은 임의로 치환된 4 내지 10 원 (예컨대 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 원) 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 (예컨대 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 원) 사이클로알킬 고리를 나타낸다.
- [0173] 하나의 실시양태에서,  $R^{13}$ 은, 할로젠, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ ,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$  및  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타낸다.
- [0174]  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자, 카보닐, 또는  $C_1-C_6$  알킬렌 또는  $C_2-C_6$  알케닐렌 기를 나타낸다.
- [0175] 하나의 실시양태에서,  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자, 카보닐, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌 (예컨대  $C_1-C_3$  알킬렌,  $C_1-C_4$  알킬렌,  $C_1-C_2$  알킬렌),  $C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $C_2-C_4$  알케닐렌으로부터 선택될 수 있다. 상기 알킬렌 및 알케닐렌은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SF_5$ 로 임의로 치환될 수 있다.
- [0176] 또 다른 실시양태에서,  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자 또는 카보닐로부터 선택된다. 특히,  $Q^2$ 는 공유 결합이다.
- [0177]  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낸다.
- [0178]  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬 또는 3 내지 10 원, 특히 3 내지 6 원, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 또는 사이클로알킬 고리를 나타낼 수 있고, 이때 상기 고리는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SF_5$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 이때 상기 알킬 또는 알콕시는 불소로 임의로 치환된다.
- [0179]  $R^{13}$ 은 할로젠, 시아노, 불소로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬, 불소로 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시, 또는  $-Q^2-R^{17}$ 로 치환될 수 있고, 이때  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자, 카보닐, 또는  $C_1-C_6$  알킬렌 또는  $C_2-C_6$  알케닐렌 기를 나타내고,  $R^{17}$ 은 임의로 치환된 3 내지 10 원 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 또는 사이클로알킬 고리를 나타내고, 이때 임의적 치환기는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로 및  $SF_5$ 로부터 선택되고, 이때 상기 알킬 또는 알콕시는 불소로 임의로 치환된다.
- [0180] 특히,  $R^{13}$ 은 불소, 염소, 시아노, 메틸,  $CF_3$ , 에틸, 메톡시 또는  $-Q^2-R^{17}$ 로 치환될 수 있고, 이때  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자 또는 카보닐이고,  $R^{17}$ 은 임의로 치환된 모폴린일, 사이클로프로필, 페닐 또는 피리딘일로부터 선택되고, 임의적 치환기는 하나 이상의 불소이다.
- [0181] 하나의 실시양태에서,  $R^{13}$ 은 비치환된다.
- [0182] 하나의 실시양태에서,  $R^{13}$ 은, 직접적으로 부착되거나 연결기를 통해 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테

테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리로 추가로 치환된다. 상기 연결기는 산소 원자 또는 카보닐일 수 있다. 상기 연결기는 산소 원자 또는 -CO-일 수 있다.

[0183] 하나의 실시양태에서,  $R^{13}$  은 페닐, 피리딘일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 모폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 퀴놀린일, 피롤리딘일, 벤조피라졸일, 이소인돌린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 호모피페라진일, 피리미딘일, 이미다조피리미딘일, 이미다조피리딘일, 인다졸일, 피롤로피리딘일, 벤조이미다졸일, 피리다진일, 피라졸로피리미딘일, 피롤로피리미딘일, 이미다조피라진일 및 다이하이드로이소퀴놀린일로부터 선택된다.

[0184] 하나의 실시양태에서,  $R^{13}$  은 페닐, 피리딘일, 피라졸일, 이미다졸일, 이속사졸일, 모폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 퀴놀린일, 피롤리딘일, 벤조피라졸일, 이소인돌린일, 테트라하이드로퀴놀린일 및 호모피페라진일로부터 선택된다.

[0185] 본 발명에서, 본원에 기재된 화학식들의 화합물은 하기 구조의 화합물을 포함하지 않을 수 있다:



[0186] .

[0187] 특히, 본원에 기재된 화학식들의 화합물은 하기 화합물들을 포함하지 않는다:

[0188] N-[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]-4-플루오로-벤즈아미드;

[0189] N-(1-시아노-3-피롤리딘일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

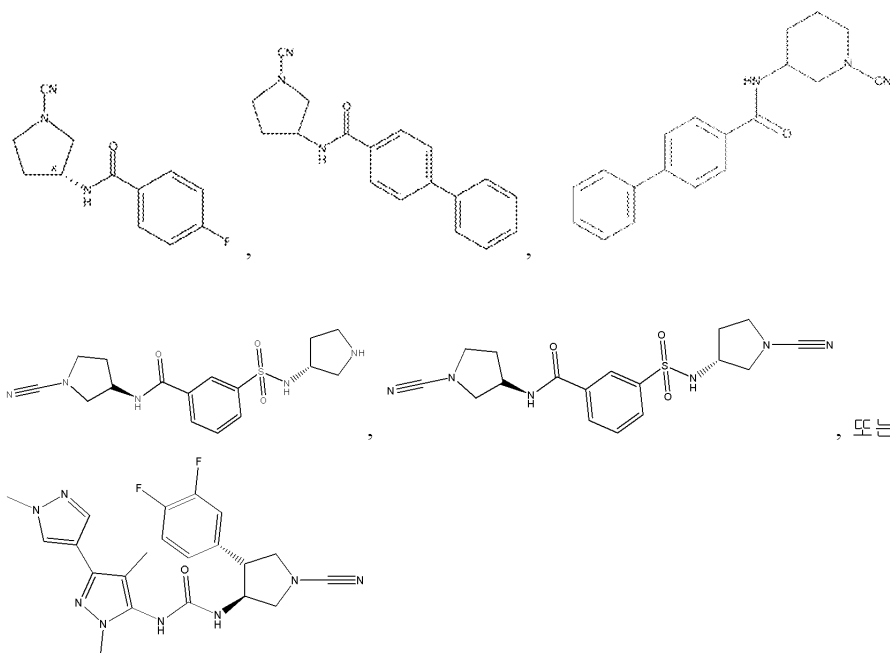
[0190] N-(1-시아노-3-피페리딘yl)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드;

[0191] N-[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]-3-([[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]아미노]설포닐)벤즈아미드;

[0192] N-[(3R)-1-시아노-3-피롤리딘일]-3-([(3R)-3-피롤리딘일아미노]설포닐)-벤즈아미드; 또는

[0193] 1-((3S,4R)-1-시아노-4-(3,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-3-(1',4-다이메틸-1-페닐-1H,1'H-[3,4'-바이피라졸]-5-일)우레아일)우레아,

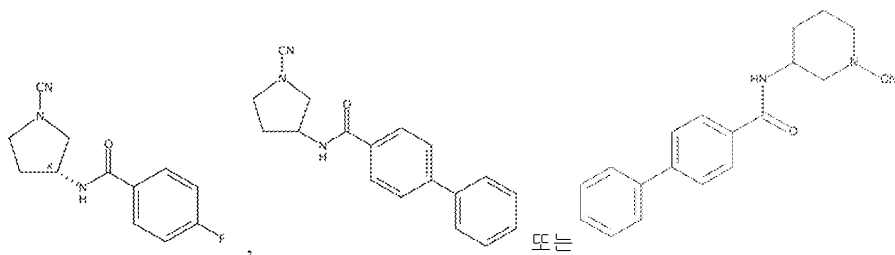
[0194] 즉, 하기 구조의 화합물들:



[0195]

[0196]

본 발명에서, 화학식 I, IB 및 IID, 및 이들의 임의의 하위 실시양태의 화합물은 하기 구조의 화합물을 포함하지 않는다:



[0197]

[0198]

언급될 수 있는 본 발명의 실시양태는, 하기 정의를 갖는 화학식 I, IB 및 IID의 화합물을 포함한다:

[0199]

n, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 Y는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같고;

[0200]

R<sup>12</sup>는

[0201]

i) 하나 이상의 Q<sup>1</sup>-(R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리;

[0202]

ii) 2개 이상의 Q<sup>1</sup>-(R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>로 치환된 4 내지 10 원 아릴 고리;

[0203]

iii) Q<sup>1'</sup>-(R<sup>13'</sup>)<sub>p</sub>로 단일하게 치환된 5, 7, 8, 9 또는 10 원 아릴 고리; 또는

[0204]

iv) Q<sup>1'</sup>-(R<sup>13'</sup>)<sub>p</sub>로 단일하게 치환된 6 원 아릴 고리

[0205]

를 나타내고;

[0206]

이때 p는 0 또는 1이고;

[0207]

Q<sup>1</sup>은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합, -NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14</sup>CO-, 산소 원자, -CO-, -S(O)<sub>q</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup> 및 -NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NO<sub>2</sub> 또는 임의로

치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

[0208] Q<sup>1'</sup>는 염소 또는 브롬 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합, -NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14,15</sup>, -CONR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14</sup>CO-, 산소 원자, -CO-, -S(O)<sub>q</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>CONR<sup>15,16</sup>, -CONR<sup>14,15</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>145</sup>, -NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>14,15</sup>, -CONR<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>14</sup> 및 -NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

[0209] q는 0, 1 또는 2이고;

[0210] R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 기를 나타내고;

[0211] p가 1인 경우;

[0212] R<sup>13</sup>은 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고(p가 0일 때, Q<sup>1</sup>은 존재하고 R<sup>13</sup>은 부재한다), 이는 할로젠, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, -Q<sup>2</sup>-R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CONR<sup>18,19</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-COR<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, Q<sup>2</sup>-CONR<sup>17,18</sup>, -Q<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>17,18</sup> 및 -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0213] R<sup>13'</sup>은, 할로젠, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, -Q<sup>2</sup>-R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CONR<sup>18,19</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-COR<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, Q<sup>2</sup>-CONR<sup>17,18</sup>, -Q<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>17,18</sup> 및 -Q<sup>2</sup>-NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리, 임의로 치환된 5, 7, 8, 9 또는 10 원 아릴 고리, 또는 치환된 6 원 고리(p가 0일 때, Q<sup>1'</sup>은 존재하고 R<sup>13'</sup>은 부재한다)를 나타내고;

[0214] Q<sup>2</sup>는 공유 결합, 산소 원자, 카보닐, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌 기를 나타내고;

[0215] R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, 및 R<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낸다.

[0216] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화학식 IID의 화합물이 제공되며, 상기 식에서

[0217] R<sup>12</sup>는 페닐 또는 피리딘일로부터 선택되고, 1 또는 2개의 Q<sup>1</sup>(R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>에 의해 치환되며, 이때 p는 1이고;

[0218] 각각의 Q<sup>1</sup>은 독립적으로 공유 결합, 불소 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시 (예컨대 메톡시 또는 에톡시)로부터 선택되고;

[0219] R<sup>13</sup>은 5 또는 6 원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 이는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로 임의로 치환된다.

[0220] 언급될 수 있는 본 발명의 실시양태는 하기 정의를 갖는 화학식 II 또는 III의 화합물을 포함한다:

[0221] m, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 Y는 화학식 II의 화합물에서 정의된 바와 같고;



- [0222]  $R^{12}$ 는
- [0223] i) 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 3 내지 10 원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 고리, 또는 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 임의로 치환된 바이사이클릭 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬 고리;
- [0224] ii) 2개 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 5 내지 14 원 모노사이클릭 아릴 고리, 또는 2개 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 임의로 치환된 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 아릴 고리;
- [0225] iii) 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 5 또는 7 내지 14 원 모노사이클릭 아릴 고리, 또는 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 임의로 치환된 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 아릴 고리;
- [0226] iv)  $Q^{1'}-(R^{13'})_p$ 로 일-치환된 6 원 아릴 고리;
- [0227] v) 1 또는 2개의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 5 내지 14 원 헤테로아릴 고리;
- [0228] vi) 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 6 내지 14 원 헤테로아릴 고리; 또는
- [0229] vii) 하나 이상의  $Q^{1''}-(R^{13''})_p$ 로 치환된 5 원 헤테로아릴 고리
- [0230] 를 나타내고;
- [0231] 이때 p는 0 또는 1이고;
- [0232]  $Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2-$ ,  $-C_0-C_3$ -알킬렌-O- $C_0-C_3$  알킬렌,  $-C_0-C_3$  알킬렌-CO-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-S(O)<sub>q</sub>-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}COR^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌-C(O)R<sup>14</sup> 및  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2R^{15}$ , NO<sub>2</sub>, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;
- [0233]  $Q^{1'}$ 은 염소 또는 브롬 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2-$ ,  $-C_0-C_3$ -알킬렌-O- $C_0-C_3$  알킬렌,  $-C_0-C_3$  알킬렌-CO-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-S(O)<sub>q</sub>-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}COR^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌-C(O)R<sup>14</sup> 및  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2R^{15}$ , NO<sub>2</sub>, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;
- [0234]  $Q^{1''}$ 는 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 하이드록실, 공유 결합,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO-$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2-$ ,  $-C_0-C_3$ -알킬렌-O- $C_0-C_3$  알킬렌,  $-C_0-C_3$  알킬렌-CO-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-S(O)<sub>q</sub>-,  $-C_0-C_3$  알킬렌-SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-C_0-$

$C_3$  알킬렌- $SO_2R^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}COR^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CO_2R^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $CONR^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  알킬렌- $C(O)R^{14}$  및  $-C_0-C_3$  알킬렌- $NR^{14}SO_2R^{15}$ ,  $NO_2$ , 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_2-C_6$  알킬 기를 나타내고;

[0235]  $q$ 는 0, 1 또는 2이고;

[0236]  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌 기를 나타내고;

[0237]  $p$ 가 1인 경우:

[0238]  $R^{13}$ 은 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고, 이는 할로젠, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ ,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$  및  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0239]  $R^{13'}$ 은, 할로젠, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로acycyl, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ , and  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리, 임의로 치환된 5, 7, 8, 9 또는 10 원 아릴 고리, 또는 치환된 6 원 아릴 고리를 나타내고;

[0240]  $R^{13''}$ 은 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리, 임의로 치환된 6 to 10 원 헤테로아릴 고리, 또는 치환된 5 원 헤테로사이클릴 고리를 나타내고, 이때 치환기는 할로젠, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ , 및  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ 로부터 선택되고;

[0241]  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자, 카보닐, 또는  $C_1-C_6$  알킬렌 또는  $C_2-C_6$  알케닐렌 기를 나타내고;

[0242]  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , 및  $R^{19}$ 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타낸다.

[0243] 신규의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 예는 하기를 포함한다:

[0244] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피롤린아미드,

[0245] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,

- [0246] 2'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [0247] 6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드,
- [0248] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [0249] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((2S,6R)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤즈아미드,
- [0250] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐티아졸-2-카복사미드,
- [0251] 3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [0252] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐-1H-이미다졸-4-카복사미드,
- [0253] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2,4-다이플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드,
- [0254] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드,
- [0255] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)벤즈아미드,
- [0256] 3'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [0257] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [0258] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페녹시벤즈아미드,
- [0259] 2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- [0260] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐퀴놀린-4-카복사미드,
- [0261] 6-(4-카바모일피페리딘-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드,
- [0262] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)니코틴아미드,
- [0263] 에틸 4-(5-((1-시아노피롤리딘-3-일)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [0264] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)니코틴아미드,
- [0265] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)니코틴아미드,
- [0266] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)니코틴아미드,
- [0267] 6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)피콜린아미드,
- [0268] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미드,
- [0269] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)피콜린아미드,
- [0270] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드,
- [0271] 2-(4-아세틸-1,4-다이아제판-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드,
- [0272] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피콜린아미드,
- [0273] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피콜린아미드,
- [0274] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드,
- [0275] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-모폴리노벤즈아미드,
- [0276] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐이속사졸-5-카복사미드,
- [0277] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-4-일)이속사졸-3-카복사미드,
- [0278] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [0279] (R)-6-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드,
- [0280] (R)-2-(2-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드,
- [0281] (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)벤즈아미드,

- [0282] (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드,
- [0283] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [0284] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [0285] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [0286] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0287] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0288] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-카복사미드,
- [0289] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐피롤리딘-1-카복사미드,
- [0290] (S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [0291] (S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피롤리딘아미드,
- [0292] (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸벤즈아미드,
- [0293] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-1-메틸우레아,
- [0294] (3aR,6aR)-1-([1,1'-바이페닐]-3-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0295] (3aR,6aR)-1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0296] (3aR,6aR)-1-(3-페닐이속사졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0297] (3aR,6aR)-1-(1-페닐-1H-이미다졸-4-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0298] (3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0299] (3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0300] (3aR,6aR)-1-(4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0301] (3aR,6aR)-1-(4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0302] (3aR,6aR)-1-(4-(3-클로로피리딘-4-일)-3-메톡시벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0303] (3aR,6aR)-1-(3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0304] (3aR,6aR)-1-(2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로피리딘-3-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0305] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(N-메틸이소부티르아미도)벤즈아미드,
- [0306] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리미딘-2-카복사미드,
- [0307] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [0308] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [0309] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [0310] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리다진-3-카복사미드,
- [0311] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [0312] N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드,
- [0313] N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드,
- [0314] N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드,
- [0315] N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드,
- [0316] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드,

- [0317] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드,
- [0318] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드,
- [0319] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0320] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0321] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0322] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로벤즈아미드,
- [0323] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [0324] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [0325] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0326] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드,
- [0327] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0328] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0329] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)벤즈아미드,
- [0330] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0331] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드,
- [0332] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드,
- [0333] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0334] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드,
- [0335] N-((3R, 4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [0336] 2-(2-클로로페닐)-N-((3R, 4R)-1-시아노-4-하이드록시피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드,
- [0337] N-(1-시아노-3-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0338] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0339] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0340] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0341] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0342] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-모폴리노니코틴아미드,
- [0343] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [0344] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [0345] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0346] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0347] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0348] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [0349] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드,
- [0350] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0351] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-4-일)벤즈아미드,

- [0352] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)벤즈아미드,
- [0353] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0354] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코틴아미드,
- [0355] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0356] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0357] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0358] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0359] (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0360] (R)-6-(4-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0361] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드,
- [0362] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [0363] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)피콜린아미드,
- [0364] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드,
- [0365] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로피콜린아미드,
- [0366] (R)-3-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드,
- [0367] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0368] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0369] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [0370] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [0371] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0372] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0373] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0374] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,3-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0375] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피콜린아미드,
- [0376] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드,
- [0377] (R)-3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0378] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피페라진-1-카복사미드,
- [0379] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐모폴린-4-카복사미드,
- [0380] (R)-4-(2-클로로-6-플루오로벤질)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,4-다이하제판-1-카복사미드,
- [0381] (R)-4-벤질-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,4-다이하제판-1-카복사미드,
- [0382] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-카복사미드,
- [0383] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-((2S,6R)-2,6-다이메틸모폴리노)-5-플루오로이소니코틴아미드,
- [0384] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-플루오로-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드,
- [0385] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드,
- [0386] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [0387] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-모폴리노벤즈아미드,



- [0388] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이하이드로-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [0389] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [0390] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드,
- [0391] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-((4-메틸피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드,
- [0392] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((4-메톡시피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드,
- [0393] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0394] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [0395] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리다진-4-일)벤즈아미드,
- [0396] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-이소부틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [0397] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-이소부틸-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [0398] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(사이클로프로필메틸)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [0399] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0400] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0401] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드,
- [0402] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0403] (R)-7-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0404] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0405] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0406] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0407] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(2,6-다이메틸피리딘-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0408] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0409] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-모폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0410] (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0411] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0412] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0413] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0414] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [0415] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)벤즈아미드,
- [0416] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드,
- [0417] N-((2R,3R)-1-시아노-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드,
- [0418] 3-클로로-N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드,
- [0419] N-((3R,4R)-1-시아노-4-플루오로피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [0420] N-((3R,4R)-1-시아노-4-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,

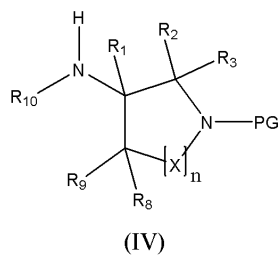
- [0421] N-((3S, 4S)-1-시아노-4-메톡시피롤리딘-3-일)-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0422] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피롤린아미드,
- [0423] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)피롤린아미드,
- [0424] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [0425] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [0426] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [0427] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [0428] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피라진-3-일)벤즈아미드,
- [0429] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)피롤린아미드,
- [0430] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피롤린아미드,
- [0431] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [0432] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [0433] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)아제티딘-1-카복사미드,
- [0434] (R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0435] (R)-3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0436] (3aR, 6aR)-1-(3-페닐아제티딘-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [0437] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)우레아,
- [0438] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [0439] (3aR, 6aR)-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0440] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0441] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0442] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2,5-다이플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0443] (3aR, 6aR)-N-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0444] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0445] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(5-페닐피리딘-2-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0446] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0447] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [0448] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [0449] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [0450] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [0451] (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카보니트릴,
- [0452] (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피롤리딘-1-카보니트릴,
- [0453] (R)-3-(3-(3-모폴리노페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카보니트릴,
- [0454] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드,



- [0455] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드,
- [0456] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로벤즈아미드,
- [0457] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-2,3-다иф루오로벤즈아미드,
- [0458] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(N-메틸이소부티르아미도)피롤린아미드,
- [0459] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-카복사미드,
- [0460] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[2,4'-바이피리딘]-2'-카복사미드,
- [0461] (R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [0462] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [0463] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [0464] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [0465] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드,
- [0466] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드,
- [0467] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드,
- [0468] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카복사미드,
- [0469] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-1-카복사미드,
- [0470] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-메틸이속사졸-5-카복사미드,
- [0471] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(N-메틸페닐설폰아미도)벤즈아미드,
- [0472] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0473] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0474] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-(이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-1-메틸우레아,
- [0475] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0476] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,
- [0477] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0478] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-(피라진-2-일)-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0479] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐피리미딘-4-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0480] (R)-3-(2-(4-클로로페닐)피리미딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [0481] (R)-3-(벤질옥시)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [0482] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)인돌린-5-카복사미드,
- [0483] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-N-메틸인돌린-5-카복사미드,
- [0484] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0485] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0486] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0487] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2'-메틸-[3,4'-바이피리딘]-6-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [0488] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카

복사미드,

- [0489] 1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-5(1H)-카보니트릴,
- [0490] (3aR,6aR)-1-(3-페녹시아제티딘-1-카보닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-5(1H)-카보니트릴,
- [0491] N-(1-시아노피페리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카복사미드,
- [0492] 1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피페리딘-3-일)우레아,
- [0493] 1-(1-시아노피페리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아,
- [0494] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)우레아,
- [0495] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [0496] 1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피콜리딘-3-일)우레아,
- [0497] 1-([1,1'-바이페닐]-4-일)-3-(1-시아노피콜리딘-3-일)우레아,
- [0498] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아,
- [0499] 3-(3-벤질페닐)-1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [0500] 3-(3-클로로페닐)-1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [0501] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸-3-(3-페녹시페닐)우레아,
- [0502] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [0503] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)-1-메틸우레아,
- [0504] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [0505] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-인돌-2-카복사미드,
- [0506] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피콜로[2,3-c]피리딘-2-카복사미드,
- [0507] N-((R)-1-시아노피콜리딘-3-일)-N-메틸-2-페닐모폴린-4-카복사미드,
- [0508] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-N-메틸인돌린-1-카복사미드,
- [0509] (R)-1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸-3-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아,
- [0510] (R)-3-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [0511] (3aR,6aR)-1-(3-클로로-4-모폴리노벤조일)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-5(1H)-카보니트릴,
- [0512] (3aR,6aR)-1-(인돌린-1-카보닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-5(1H)-카보니트릴,
- [0513] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [0514] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(3,4-다이메틸페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [0515] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(2,4-다이플루오로페닐)이속사졸-5-카복사미드, 또는
- [0516] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-N-메틸-3-(2-메틸피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드.
- [0517] 상기 열거된 화학적 화합물 각각은 본 발명의 특정한 독립적 양태를 나타냄을 주지해야 한다.
- [0518] 하기 화학식 IV의 아민을 화합물  $R^{12}$ -Y-COOH와 반응시켜 아미드를 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 본원에 개시된다:



[0519]

[0520]

상기 식에서,

[0521]

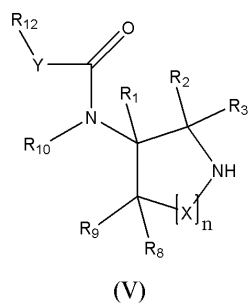
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , X 및 n은 본원에 정의된 바와 같고, PG는 아민 보호기이다.

[0522]

상기 보호기는 비제한적으로 BOC일 수 있다. 당업자는 이런 보호 화학적 기를 조합 또는 조정할 수 있음이 당업자에게는 명확하다.  $R^{12}$ -Y-COOH를 커플링시켜 아마이드를 형성한 후, 상기 보호기는 제거되어 화학식 V에 따른 유리 아민을 남기고, 그 후 이는 시아노겐 브로마이드로 처리되어 화학식 I에 따른 화합물을 형성할 수 있다.

[0523]

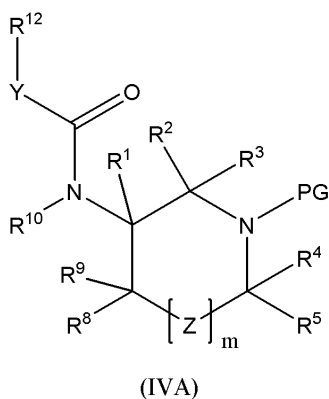
하기 화학식 V의 아민과 시아노겐 브로마이드를 반응시켜 N-CN 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 또한 제공된다:



[0524]

[0525]

본 발명의 추가의 양태에 따르면, 하기 화학식 IVA의 아민과 화합물  $R^{12}$ -Y-COOH를 반응시켜 아마이드를 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 제공된다:



[0526]

[0527]

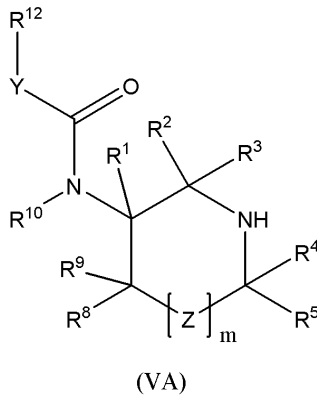
상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ , Z 및 m은 화학식 II에 대해 본원에 정의된 바와 같고, PG는 아민 보호기이다.

[0528]

상기 보호기는 비제한적으로 BOC일 수 있다. 당업자는 이런 보호 화학적 기를 조합 또는 조정할 수 있음이 당업자에게는 명확하다.  $R^{12}$ -Y-COOH를 커플링시켜 아마이드를 형성한 후, 상기 보호기는 제거되어 화학식 VA에 따른 유리 아민을 남기고, 그 후 이는 시아노겐 브로마이드로 처리되어 화학식 II에 따른 화합물을 형성할 수 있다.

[0529]

본 발명의 추가의 양태에 따르면, 하기 화학식 VA의 아민과 시아노겐 브로마이드를 반응시켜 N-CN 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 제공된다:



[0530]

[0531]

상기 식에서,

[0532]

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, Z$  및  $m$ 은 화학식 II에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0533]

본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0534]

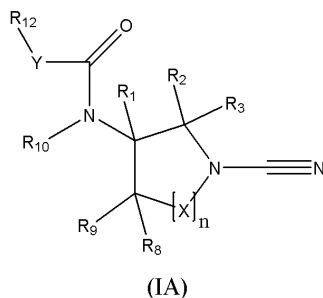
본 발명의 약학 조성물은 임의의 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클과 조합된 임의의 본 발명의 화합물을 포함한다. 제약 상 허용되는 담체의 예는 당업자에게 공지되어 있으며 보존제, 충전제, 붕 해제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향료, 방향제, 향균제, 항진균제, 항진균제, 윤활제 및 분산제를 함유 할 수 있다. 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 과립, 엘릭서, 로젠지제, 좌약, 시럽 및 현탁액 및 용액을 포함하는 액체 제제의 형태일 수 있다. 본 발명의 문맥에서 용어 "약학 조성물"은 활성제를 포함하고 추가로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 의미한다. 조성물은 예를 들어 희석제, 보조제, 부형제, 비히클, 보존제, 충전제, 붕 해제, 습윤제, 현탁제, 감미제, 향료, 방향제, 향균제, 항진균제 제형, 제제, 윤활제 및 분산제를 함유 할 수 있다.

[0535]

본 발명의 추가의 양태에 따르면, 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 약학 조성물이 제공된다.

[0536]

암 및 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 약학 조성물이 또한 제공된다:



[0537]

[0538]

상기 식에서,

[0539]

$n$ 은 1 또는 2이고;

[0540]

$n$ 이 1일 때  $X$ 는  $CR^4R^5$ 이고,  $n$ 이 2일 때  $X$ 는  $CR^6R^7CR^4R^5$ 이고(이때  $CR^4R^5$ 는 헤테로사이클 N 원자에 인접함);

[0541]

$R^2$ 는 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[0542]

$R^1, R^3, R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

[0543]

$R^6, R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기를 나타내고;

- [0544] R<sup>9</sup>은 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는 R<sup>10</sup>과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;
- [0545] R<sup>10</sup>은 수소 원자, C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내거나, 또는 R<sup>9</sup> 또는 R<sup>11</sup>과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;
- [0546] Y는 공유 결합, NR<sup>11</sup> 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌을 나타내고;
- [0547] R<sup>11</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는 R<sup>10</sup>과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;
- [0548] R<sup>12</sup>는 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타낸다.
- [0549] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> 및 Y의 추가 정의는 화학식 I, IB 및 IID에 대한 상기의 실시양태에 기재된 것들을 포함한다.
- [0550] 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상
- [0551] 화학식 I, IA 및 II에 따른 본 발명의 화합물은 미토콘드리아 기능 장애, 특히 DUB 활성화와 관련된 장애 또는 질환과 관련된 성분을 갖는 장애 또는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 장애 또는 질병은 USP30 활성화와 관련되어 있다.
- [0552] 본원에 기재된 화학식 I, IA 및 II의 화합물은 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0553] 본 발명의 또 다른 양태에서, 약학적 효과량의 화학식 I, IA 및 II의 화합물 또는 이의 약학 조성물을, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상으로 진단된 개체에 투여하는 것을 포함하는, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.
- [0554] 미토콘드리아 기능 장애는, 적혈구를 제외한 신체의 모든 세포에 존재하는 특수화된 구획인 미토콘드리아의 결함으로부터 발생한다. 미토콘드리아가 파괴되면 세포 내에서 에너지 생성이 점점 적어지고 세포 손상이나 세포 사멸이 뒤따른다. 이 과정이 몸 전체에 걸쳐 반복되는 경우, 이런 일이 일어나고 있는 대상의 삶은 심하게 손상된다. 미토콘드리아의 질병은 뇌, 심장, 간, 골격근, 신장 및 내분비선 및 호흡계와 같이 에너지 요구량이 매우 많은 기관에서 가장 자주 나타난다.
- [0555] 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상은 미토콘드리아 결함을 수반하는 증상, 미토콘드리아 DNA의 돌연변이를 수반하는 증상, 미토콘드리아 산화적 스트레스를 수반하는 증상, 미토콘드리아 막 전위의 결함을 수반하는 증상, 미토콘드리아 바이오제네시스, 미토콘드리아 형상 또는 형태 결함을 수반하는 증상 및 리소좀 저장 결함을 수반하는 증상을 포함한다.
- [0556] 특히, 상기 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상은 하기로부터 선택될 수 있다: 신경 퇴행성 질환; 미토콘드리아 근병증, 뇌병증(encephalopathy), 젖산 산증 및 뇌졸중 유사 증후군(MELAS) 증후군; 레버스(Leber's) 유전성 시신경병증(LHON); 암; 신경병증, 실조증, 색소성 망막염 - 모계 유전 리(Leigh) 증후군(NARP-MILS); 대논(Danon) 병; 당뇨병; 대사 장애; 심근 경색을 초래하는 허혈성 심장 질환; 정신병, 예를 들어 정신 분열증; 다중 설파타제 결핍증(MSD); 점액지질증 II(ML II); 점액지질증 III(ML III); 점액지질증 IV(ML IV); GM1-강글리오시드 증(GM1); 신경 세로이드-리포푸신증(neuronal ceroid-lipofuscinoses) (NCL1); 알퍼스(Alpers) 병; 바르트 증후군; 베타-산화 결함; 카르니틴-아실 카르니틴 결핍증; 카르니틴 결핍증; 크레아틴 결핍 증후군; 보조 효소 Q10 결핍증; 콤플렉스 I 결핍증; 콤플렉스 II 결핍증; 콤플렉스 III 결핍증; 콤플렉스 IV 결핍증; 콤플

렉스 V 결핍증; COX 결핍증; 만성 진행성 외안근 마비 증후군(CPEO); CPT I 결핍증; CPT II 결핍증; 글루타르 산노 유형 II; 켄스-세이어(Kearns-Sayre) 증후군; 젓산 산증; 장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증(LCHAD); 리(Leigh) 병 또는 증후군; 치명적인 영아성 심근병증 (LIC); 루프트(Luft) 병; 글루타르 산노 유형 II; 중쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증(MCAD); 불균일 적색 섬유 관련 근대 간질(MERRF) 증후군; 미토콘드리아 사이토파티(cytopathy); 미토콘드리아 열성 실조 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈(depletion) 증후군; 근신경내장관(myoneurogastrointestinal) 장애 및 뇌병증; 피어슨 증후군; 피루베이트 탈수소효소 결핍증; 피루베이트 카르복실라제 결핍증; POLG 돌연변이; 중쇄/단쇄 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소(M/SCHAD) 결핍증; 및 매우 긴 쇄의 아실-CoA 탈수소효소(VLCAD) 결핍증.

- [0557] 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상은 CNS 장애, 예를 들어 신경 퇴행성 질환일 수 있다.
- [0558] 신경 퇴행성 질환으로는, 파킨슨 병, 알츠하이머 병, 근 위축성 측삭 경화증 (ALS), 헌팅턴병, 허혈, 뇌졸중, 루비 소체를 갖는 치매, 및 전두측두 치매가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0559] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은  $\alpha$ -시누 클레인에서의 돌연변이와 관련된 PD, 파킨(parkin) 및 PINK1, 파킨이 돌연변이된 상 염색체 열성 연소성 파킨슨 병(AR-JP)을 포함하는 파킨슨 병의 치료에 유용하다.
- [0560] 본원에 기재된 화학식 I, IA 및 II의 화합물 또는 그의 약학 조성물은, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상의 치료에 사용될 때 하나 이상의 추가의 제제와 병용될 수 있다. 상기 화합물은 레보도파, 도파민 작용제, 모노아미노 옥시게나제(MAO) B 억제제, 카테콜 O-메틸 트랜스퍼라제(COMT) 억제제, 항콜린제, 킬루졸, 아만타딘, 콜린에스테라제 억제제, 메탄틴, 테트라베나진, 항정신병제, 다이아제팜, 클로나제팜, 항우울제 및 항경련제로부터 선택된 하나 이상의 제제와 병용될 수 있다.
- [0561] 앞
- [0562] 화학식 I 및 IA의 화합물은 또한 암의 치료에, 특히 DUB 활성, 특히 USP30 활성과 관련된 암의 치료에 사용된다.
- [0563] 화학식 II에 따른 본 발명의 화합물은 또한 암의 치료에, 특히 DUB 활성 또는 테수모일화 활성과 관련된 암의 치료에 사용된다. 본 발명의 화합물은 USP30 및 USP10을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 DUB 또는 테수모일화 효소에 대해 유용할 수 있다.
- [0564] 본원에 기재된 화합물은, DUB 활성과 관련된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0565] 본원에 기재된 화학식 I, IB 및 II의 화합물은 또한 암의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 추가의 양태에서, 약학적 효과량의 화학식 I, IB 및 II의 화합물 또는 그의 약학 조성물을 암으로 고통받는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.
- [0566] 본 발명의 화합물은 또한 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 암의 치료에 사용된다.
- [0567] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 세포자멸 경로가 조절되지 않는 암, 특히 BCL-2 패밀리의 단백질이 돌연변이되거나 과다 또는 과소 발현되는 암의 치료에 사용한다.
- [0568] "암" 또는 "종양"에 대한 언급은 유방암, 난소암, 전립선암, 폐암, 신장암, 위암, 결장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, 흑색종, 골암 또는 조직 기관 암, 및 림프종 및 백혈병과 같은 혈액 세포 암을 포함하지만 이로 한정되지는 않는다. 특정 암에는 림프종, 다발성 골수종, 결장직장암 및 비소세포 폐암종이 포함된다.
- [0569] 본원에 기재된 화학식 I, IA 및 II의 화합물 또는 그의 약학 조성물은 암의 치료에 사용될 때 하나 이상의 추가의 제제와 병용될 수 있다. 상기 화합물은 추가적인 항종양 치료제, 예를 들어 화학요법 약물 또는 다른 조절 단백질의 억제제와 병용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 추가의 항종양 치료제는 BH-3 모방체이다. 또 다른 실시양태에서, 비제한적으로, BH-3 모방체는 ABT-737, ABT-199, ABT-263 및 오바토클락스(Obatoclax) 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 추가의 항종양제는 화학요법제이다. 화학요법제는 올라파리브, 미토마이신 C, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 이온화 방사선(IR), 캄포테신, 이리노테칸, 토포테칸, 테모졸로마이드, 탁산, 5-플루오로피리미딘, 젠시타빈, 및 독소루비신으로부터 선택될 수 있다.
- [0570] 미토콘드리아 기능 장애의 장애를 치료하기 위해, 본 발명의 약학 조성물은, 경구, 비경구 또는 점막 경로에 의한 투여를 위해 설계될 수 있으며, 조성물의 선택 또는 특정 형태는 투여 경로에 의존한다. 따라서, 경구 투여의 경우, 조성물은 예를 들어 정제, 로젠지제, 당의정, 필름, 분말, 엘릭서, 시럽, 분산액, 현탁액, 유제, 용액 또는 스프레이를 포함하는 액체 제제, 카세제, 과립제, 캡슐 등의 형태일 수 있다. 점막 투여를 위해, 조성물은



스프레이, 흡입제, 분산액, 현탁액, 유제, 용액, 겔, 패치, 필름, 연고, 크림, 로션, 좌제 등의 형태일 수 있다. 비경구 투여를 위해, 조성물은 분산액, 에멀전 또는 현탁액과 같은 액체 제제의 형태일 수 있다.

[0571] CNS 장애를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 혈액-뇌 장벽을 통과하는 능력을 가져야 한다. 이와 같이, 그러한 화합물은 환자의 중추 신경계에 들어가는 능력을 갖는다. 대안적으로, 본 발명의 약학 조성물은, 혈액 뇌 장벽을 우회하기 위한 당 업계에 공지된 조성물 및 방법의 사용을 통해 혈액 뇌 장벽을 우회할 수 있거나, 또는 뇌에 직접 주입될 수 있다. 주사에 적합한 영역은, 대뇌 피질, 소뇌, 중뇌, 뇌간, 시상 하부, 척수 및 심실 조직, 및 경동맥체 및 부신 수질을 포함하는 PNS 영역을 포함한다. 추가의 투약 형태는 정제, 당의정, 분말, 엘릭서, 시럽, 현탁액을 포함하는 액체 제제, 스프레이, 흡입제, 정제, 로젠지제, 유제, 용액, 카세제, 과립 및 캡슐제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 경구 전달에 적합한 것들을 포함한다. 비경구 투여를 위해, 제제에는 멸균 수성, 수성-유기 및 유기 용액, 현탁액 및 유제가 포함된다.

[0572] 암을 치료하기 위해, 본 발명의 약학 조성물은 암 세포를 표적화하기에 적합한 임의의 효과적인 방법으로, 예를 들어 정제, 당의정, 분말, 엘릭서, 시럽, 현탁액을 포함하는 액체 제제, 스프레이, 흡입제, 정제, 로젠지제, 유제, 용액, 카세제, 과립제 및 캡슐제를 포함하지만 이로 한정되지는 않는, 임의의 경구적으로 허용가능한 투여 형태로 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 본 발명에 따른 제제는 멸균 수성, 수성-유기 및 유기 용액, 현탁액 및 유화액을 포함한다.

[0573] 이러한 투여 형태는 약학 제제 분야에 공지된 기술에 따라 제조된다. 스프레이 또는 흡입제의 형태인 경우, 약학 조성물은 비강으로 투여 될 수 있다. 이러한 목적을위한 적합한 제제는 당업자에게 공지되어 있다.

[0574] 본 발명의 약학 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있고, 리포솜 제제를 비롯한 주사용 무균 액체 제제의 형태일 수 있다.

[0575] 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여용 좌약의 형태일 수 있다. 이들은 약학 조성물이 실온에서 고체이고, 활성 화합물의 방출을 허용하도록 체온에서 액체가 되도록 제형화된다.

[0576] 투여량은 환자의 필요 조건, 치료되는 상태의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 다양할 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 당업자에게 맡겨진다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량 미만의 더 적은 투여량으로 개시된다. 그 후 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 복용량이 조금씩 증가한다.

[0577] 물론, 화합물의 유효 투여량의 크기는 치료될 상태의 중증도 및 특정 화합물 및 이의 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 적절한 투여량의 선택은 과도한 부담없이 당업자의 능력 내에 있다. 1 일 투여량 범위는 인간 및 비인간 동물의 체중 kg 당 약 10 μg 내지 약 100mg이며, 일반적으로 투여 당 체중 kg 당 약 10 μg 내지 30mg일 수 있다. 상기 용량은 1 일 1 회 내지 3 회 투여될 수 있다.

#### [0578] 합성 방법

[0579] 본 발명의 화합물은 다양한 합성 경로를 통해 제조될 수 있다. 본 발명의 특정 화합물에 대한 예시적인 경로를 하기에 나타낸다. 본 발명의 대표적인 화합물은 이하에 기술된 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있으며, 보다 구체적으로하기 반응식에 예시되어 있다. 반응식은 예시이기 때문에, 본 발명은 표시된 화학 반응 및 조건에 의해 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 상기 반응식에 사용된 다양한 출발 물질의 제조는 당업자의 기술 범위 내에 있다. 당업자는, 적절한 경우, 반응식에서의 개별적인 변환이 다른 순서로 완료될 수 있다는 것을 이해한다. 하기 반응식은 본 발명의 중간체 화합물 및 표적 화합물을 제조 할 수 있는 일반적인 합성 방법을 기술한다. 추가의 대표적인 화합물 및 입체 이성질체, 라세미 혼합물, 부분 입체 이성질체 및 거울상이성질체는 일반적인 반응식 및 당업자에게 공지된 다른 물질, 화합물 및 시약에 따라 제조된 중간체를 사용하여 합성할 수 있다. 모든 상기 화합물, 입체 이성질체, 라세미 혼합물, 부분 입체 이성질체 및 거울상이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0580] 상기 화합물은 액체 크로마토그래피 - 질량 분광법 (LCMS) 및/또는 <sup>1</sup>H NMR에 의해 특성 규명되었다.

#### [0581] 약어:

[0582]	aq	수성
[0583]	Ar	아릴
[0584]	BOC	Tert-부틸옥시카보닐

[0585]	br	넓은 (NMR 신호)
[0586]	d	이중항 (NMR 신호)
[0587]	CDI	카보닐다이이미다졸
[0588]	DCM	다이클로로메탄
[0589]	DCE	1,2-다이클로로에탄
[0590]	DIPEA	다이이소프로필에틸아민
[0591]	DMA	다이메틸아세트아미드
[0592]	DMAP	다이메틸아미노피리딘
[0593]	DMF	N,N-다이메틸포름아미드
[0594]	DMSO	다이메틸설폭사이드
[0595]	dppf	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
[0596]	EDC	1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
[0597]	ES	전기분무
[0598]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0599]	EtOH	에탄올
[0600]	Fmoc	플루오레닐메틸옥시카보닐
[0601]	h	시간(들)
[0602]	HATU	1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
[0603]	HBTU	O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트
[0604]	HOAt	1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸
[0605]	HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
[0606]	IPA	이소프로필 알코올
[0607]	LDA	리튬 다이이소프로필아미드
[0608]	LiHMDS	리튬 헥사메틸다이실라자이드
[0609]	m	다중항 (NMR 신호)
[0610]	MeCN	아세토니트릴
[0611]	MeOH	메탄올
[0612]	min	분(들)
[0613]	NCS	N-클로로석신이미드
[0614]	PE	페트롤륨 에테르
[0615]	rt	실온
[0616]	RT	체류 시간
[0617]	s	단일항 (NMR 신호)
[0618]	t	삼중항 (NMR 신호)
[0619]	T3P	2,4,6-트라이프로필-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이포스포리난-2,4,6-트라이옥사이드



- [0620]TBAI테트라부틸암모늄 요오다이드
- [0621]TBD1,5,7-트라이아자바이사이클로[4.4.0]데크-5-엔
- [0622]TEA트라이에틸아민
- [0623]TFAA트라이플루오로아세트산 무수물
- [0624]TFA트라이플루오로아세트산
- [0625]THF테트라하이드로푸란
- [0626]TLC박층 크로마토그래피
- [0627]Xantphos4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
- [0628]X-Phos2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐

[0629] 분석 방법 :

방법 A		
컬럼	X-브릿지 C18, 50x4.6mm, 3.5μm 또는 균등물	
이동 상	(A) 수 중 0.1% 암모니아; (B) MeCN 중 0.1% 암모니아	
유속	1.0 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95

[0630]

방법 B		
컬럼	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7μm 또는 균등물	
이동 상	(A) 5mM 암모늄 아세테이트 + 수 중 0.1% 포름산 (B) MeCN 중 0.1% 포름산	
유속	0.45 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95

[0631]

방법 C		
컬럼	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7 $\mu$ m 또는 균등물	
이동 상	(A) 5mM 암모늄 아세테이트 + 수 중 0.1% 포름산 (B) MeCN 중 0.1% 포름산	
유속	0.55 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100

[0632]

방법 D		
컬럼	애질런트 TC-C18, 50x2.1mm, 5 $\mu$ m	
이동 상	(A) 수 중 0.04% TFA; (B) MeCN 중 0.02% TFA	
유속	0.8 ml/분	
	시간	%B
구배	0	0
	0.4	1
	3.4	100
	4	100
온도	50°C	

[0633]

방법 E		
컬럼	X-브릿지 실드 RP18, 50x2.1mm, 5 $\mu$ m	
이동 상	(A) 수 중 0.05% 암모니아; (B) MeCN	
유속	0.8 ml/분	
	시간	%B
구배	0	0
	0.4	5
	3.4	100
	4	100
온도	40°C	

[0634]

방법 F		
컬럼	애질런트 TC-C18, 50×2.1mm, 5μm	
이동 상	(A) 수 중 0.04% TFA; (B) MeCN 중 0.02% TFA	
유속	0.6 ml/분	
	시간	%B
구배	0	0
	0.4	0
	3.4	100
	4	100
온도	40°C	

[0635]

방법 G		
컬럼	YMC 트리아트 C18, 150×4.6mm, 5μm	
이동 상	(A) 10mM 수 중 암모늄 아세테이트; (B) MeCN	
유속	1.0 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	10
	5.00	90
	7.00	100
	11.00	100

[0636]

방법 H		
컬럼	X-브릿지 C18, 250×4.6mm, 5μm 또는 균등물	
이동 상	(A) 수 중 0.1% 암모니아; (B) MeCN 중 0.1% 암모니아	
유속	1.0 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	5
	5.00	5
	10.00	30
	15.00	30
	25.00	60
	30.00	90
	35.00	90

[0637]

키랄 HPLC 방법 X		
컬럼	키랄팩_IC, 250×4.6mm, 5μm	
이동 상	(A) 헥산 중 0.1% TFA; (B) 50% IPA / MeOH 중 0.1% TFA	
유속	1.00 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	20
	3.00	20
	5.00	55
	15.00	85
	25.00	85

[0638]

키랄 HPLC 방법 Y		
컬럼	키랄팩_IB, 250×4.6mm, 5μm	
이동 상	(A) 헥산 중 0.1% TFA; (B) EtOH 중 0.1% TFA	
유속	1.00 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	20
	3.00	20
	10.00	55
	15.00	85
	25.00	85

[0639]

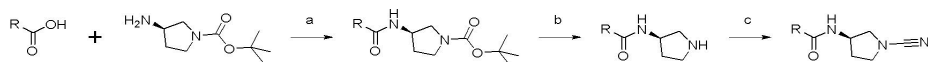
키랄 HPLC 방법 Z		
컬럼	키랄팩_IB, 250×4.6mm, 5μm	
이동 상	(A) 헥산 중 0.1% TFA; (B) IPA 중 0.1% TFA	
유속	1.00 ml/분	
	시간	%B
구배	0.01	20
	3.00	20
	10.00	55
	15.00	70
	20.00	70

[0640]

[0641]

#### 일반적 방법 A

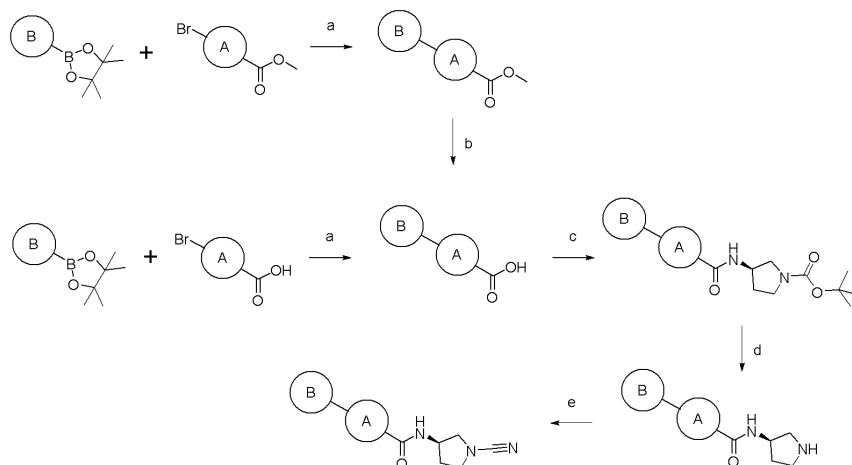
[0642]



[0643]

시약 및 조건: a) EDC.HCl, HOBT, DIPEA, THF, 실온, 15 시간; b) TFA, DCM, 0℃ 이후 50℃, 12 시간; c) 시아노젠 브로마이드, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 0℃ 이후 실온, 30 분

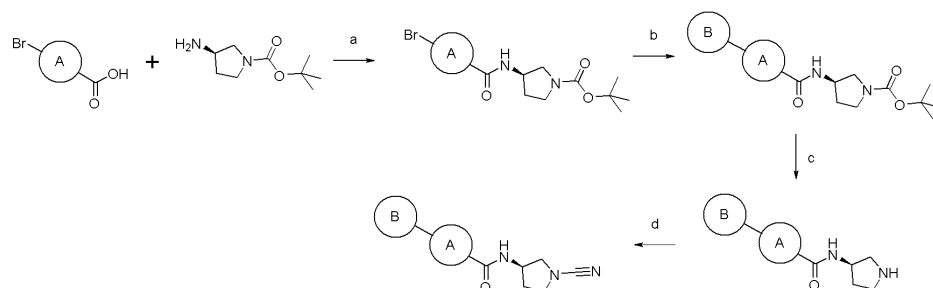
[0644] 일반적 방법 B



[0645]

[0646] 시약 및 조건: a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1,4-다이옥산:물 (2:1),  $90^\circ\text{C}$ , 8 시간; b)  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , THF, 물 (1:1), 실온, 3 시간; c) HATU, DIPEA, THF,  $0^\circ\text{C}$  이후 실온, 2 시간; d) TFA, DCM,  $0^\circ\text{C}$  이후 실온, 2 시간; e) 시아노겐 브로마이드,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  이후 실온, 1 시간

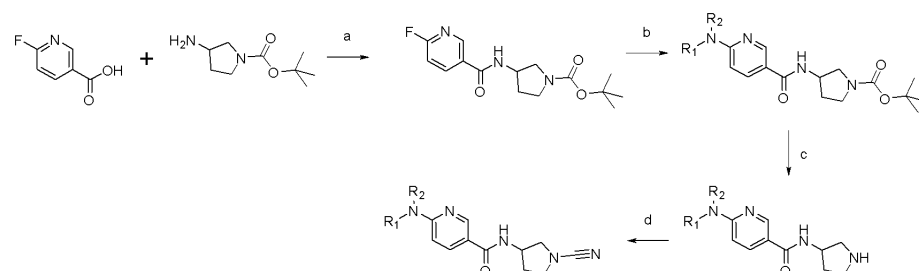
[0647] 일반적 방법 C



[0648]

[0649] 시약 및 조건: a) T3P (EtOAc 중 50%), DIPEA, THF,  $0^\circ\text{C}$  이후 실온, 1.5 시간; b)  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1,4-다이옥산:물 (5:1),  $80^\circ\text{C}$ , 2 시간; c) TFA, DCM,  $0^\circ\text{C}$  이후 실온, 2 시간; d) 시아노겐 브로마이드,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  이후 실온, 20 분

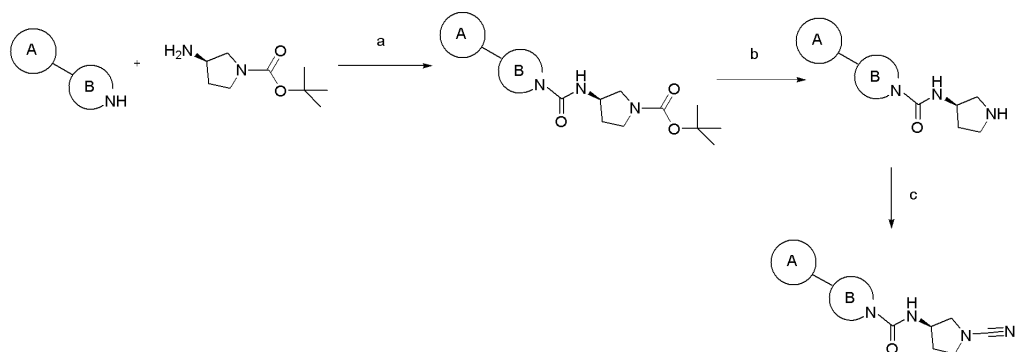
[0650] 일반적 방법 D



[0651]

[0652] 시약 및 조건: a) HATU, DIPEA, DCM,  $0^\circ\text{C}$ , 16 시간; b)  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $120^\circ\text{C}$ , 16 시간; c)  $\text{HCl}$ /EtOAc, 실온, 2 시간; d) 시아노겐 브로마이드,  $\text{NaHCO}_3$ , EtOH, 실온, 16 시간

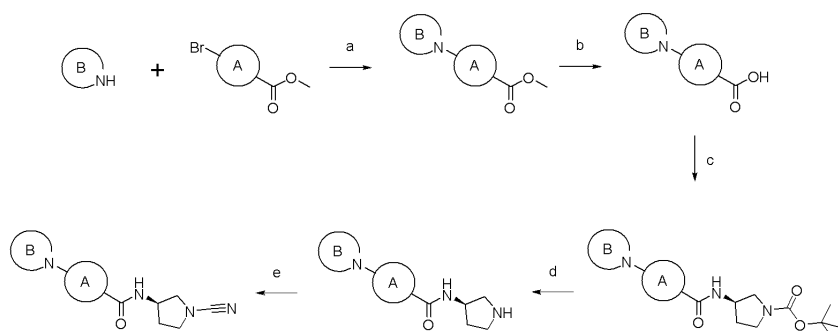
[0653] 일반적 방법 E



[0654]

[0655] 시약 및 조건: a) CDI, 물, (또는 THF 또는 DCM), 0℃, 30 분, 18 시간 (또는 트라이포스겐, TEA, DCM, 0℃); b) TFA, DCM, 실온, 3 시간; c) 시아노겐 브로마이드, DIPEA, DCM, 0℃, 30 분

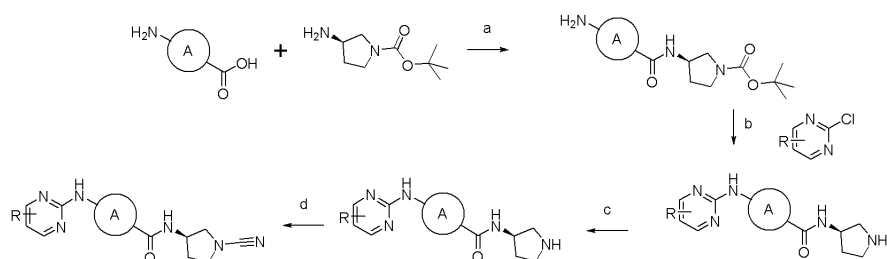
[0656] 일반적 방법 F



[0657]

[0658] 시약 및 조건: a) (임의로 치환된) 시스-2,6-다이메틸모폴린, NaOtBu, 잔트포스, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 헨, 110℃, 1 h; b) LiOH.H<sub>2</sub>O, THF, 물, 50℃ 4 시간, 이후 실온, 15 시간; c) HATU, DIPEA, DMF, 시간, 2 시간; d) TFA, DCM, 시간, 1 시간; e) 시아노겐 브로마이드, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 시간, 30 분

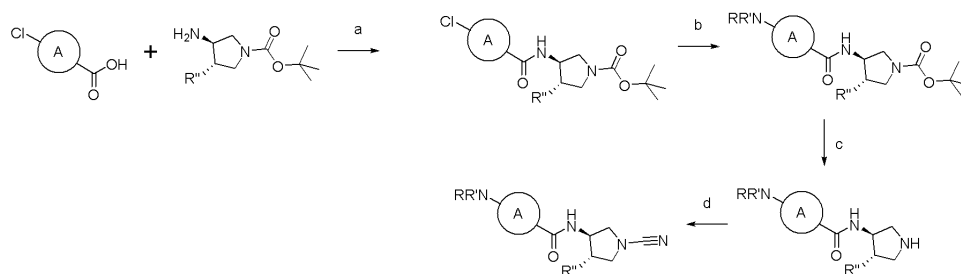
[0659] 일반적 방법 G



[0660]

[0661] 시약 및 조건: a) HATU, DIPEA, THF, 실온, 4 시간; b) NaOtBu, DBU, BINAP, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 톨루엔, 110℃, 1 시간; c) TFA, DCM, 실온 1 시간; d) 시아노겐 브로마이드, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 실온, 30 분

[0662] 일반적 방법 H

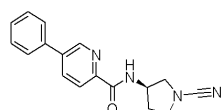


[0663]

[0664] 시약 및 조건: a) HATU, DIPEA, THF, 실온, 4 시간; b) R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH, NaOtBu 또는 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, BINAP 또는 잔트포스, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 톨루엔 또는 다이옥산:물, 110℃, 1 시간; c) TFA, DCM, 실온 1 시간; d) 시아노겐 브로마이드, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 실온, 30 분

[0665] 실시예 1 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피롤리딘아미드

[0666] (일반적 방법 A에 따라 제조됨)



[0667]

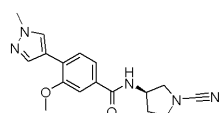
[0668] 단계 a. THF (10 ml) 중 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (0.24 mmol)의 용액에 실온에서 EDC·HCl (0.33 mmol), HOBT (0.33 mmol) 및 DIPEA (0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 5-페닐피롤리딘-2-카복실산 (0.22 mmol)을 실온에서 첨가하고 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(5-페닐피롤리딘아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 312.2 (M-tBu).

[0669] 단계 b. 0℃에서 DCM (10 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(5-페닐피롤리딘아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.27 mmol) 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 50℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DCM (2 x 10 ml)을 사용하여 공비 증류하고 감압하에 건조시켜 (R)-5-페닐-N-(피롤리딘-3-일)피롤리딘아미드 TFA 염 (정량적)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 268.2

[0670] 단계 c. THF (15 ml) 중 (R)-5-페닐-N-(피롤리딘-3-일)피롤리딘아미드 TFA 염 (0.26 mmol)의 용액에 0℃에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 시아노겐 브로마이드 (0.31 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 부어 넣고 EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 40 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.11 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 B, RT 3.68 분, MS: ES+ 293.5; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.05 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.95 - 8.96 (m, 1 H), 8.29 (dd, J= 1, 2.4 Hz, 1 H), 8.10 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 2 H), 7.55 - 7.57 (m, 2 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 4.53 - 4.58 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 2 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 2.12 - 2.15 (m, 1 H), 2.05 - 2.10 (m, 1 H)

[0671] 실시예 2 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드

[0672] (일반적 방법 B에 따라 제조됨)



[0673]

[0674] 단계 a. 1,4-다이옥산:물 (2:1) (6 ml) 중 메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트 (1.02 mmol), 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 (1.52 mmol)의 용액에 실온에서  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로써 10 분 동안 퍼징하였다.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.04 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 8 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조에이트 (정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS : ES + 247.1

[0675] 단계 b. THF : 물 (1 : 1, 10ml) 중 3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조에이트 (3.65mmol)의 용액에  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (14.60mmol)를 실온에서 분획 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 생성물을 함유하는 생성된 수성 층을 0℃로 냉각시키고 희석된 수성 HCl 용액을 서서히 첨가하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조산 (1.63 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 233.2

[0676] 단계 c. THF (7 ml) 중 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (0.86 mmol) 및 3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조산 (0.86 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (1.29 mmol) 및 DIPEA (2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고 묽은 시트르산 용액 (2 x 50 ml), 염수 (1 x 100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)-피롤리딘-1-카복실레이트 (0.9 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 401.3

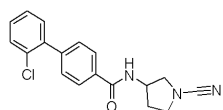
[0677] 단계 d. DCM (10 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.9 mmol) 용액에 0℃에서 TFA (29.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DCM (3 x 25 ml)으로 공비 증류시키고 건조시켜 (R)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 TFA 염 (0.57 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 301.24

[0678] 단계 e. THF (10 ml) 중 (R)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 TFA 염 (0.57 mmol) 용액에 0℃에서  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.7 mmol) 및 시아노젠 브로마이드 (0.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 에틸 아세테이트 (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 1-5 % MeOH)에 의해 정제하여 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드 (0.29 mmol)를 수득하였다.

[0679] LCMS: 방법 B, RT 2.97 분, MS: ES+ 326.27;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.56 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.48 - 7.50 (m, 2 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.30 - 3.33 (m, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H)

[0680] 실시예 3 2'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드

[0681] (일반적 방법 C에 따라 제조됨)



[0682]

[0683] 단계 a. THF (20 ml) 중 4-브로모벤조산 (4.97 mmol)의 용액에 0℃에서 T3P (EtOAc 중 50 %) (14.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (5.93 mmol)과 DIPEA (14.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 (80 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 40 ml)로 추출하였다. 유기층을 M HCl (40 ml)로 세척하



고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 Et<sub>2</sub>O:헥산 (1:1)을 사용하여 마쇄하여 정제하여 tert-부틸-3-(4-브로모벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.90 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 369.13

[0684] 단계 b. 1,4-다이옥산:물 중의 tert-부틸-3-(4-브로모벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.67 mmol) 및 2-클로로-페닐보론산 (1.01 mmol) (5:1) (7.5 ml) 용액에 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 질소로 퍼징하였다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.03 mmol)를 질소 대기하에 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 80℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 0.5 % MeOH)에 의해 정제하여 3-(2'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.5 mmol)를 수득하였다.

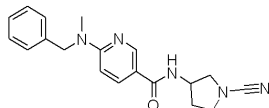
[0685] MS: ES+ 401.18, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.65 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=2, 5.6 Hz, 2H), 4.44 - 4.45 (m, 1H), 3.51- 3.60 (m, 1H), 3.16 - 3.30 (m, 1H), 2.08 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.93 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0686] 단계 c, d. 표제 화합물을 실시예 2에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0687] LCMS: 방법 B, RT 4.01 분, MS: ES+ 326.23; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.70 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.00 Hz, 2 H), 7.59 - 7.62 (m, 1 H), 7.54 (d, J=8.00 Hz, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 3 H), 4.49 - 4.53 (m, 1 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.58 (m, 1 H), 3.45-3.56 (m, 1 H), 3.34-3.44 (m, 1 H), 2.01- 2.17 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H)

[0688] **실시예 4 6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드**

[0689] (일반적 방법 D에 따라 제조됨)



[0690]

[0691] 단계 a. DCM (20 ml) 중 6-플루오로피리딘-3-카복실산 (5.32 mmol)의 용액에 HATU (15.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (5.33 mmol) 및 DIPEA (15.96 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (80 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 40 ml)로 추출하였다. 유기층을 1M HCl (40 ml)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 0 내지 20 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-[(6-플루오로피리딘)-3-카보닐]아미노]피롤리딘-1-카복실레이트 (3.88 mmol)를 수득하였다.

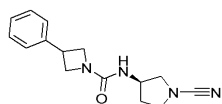
[0692] MS: ES+ 310.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.75 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.35 - 8.46 (m, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 1 H), 4.34 - 4.51 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 1 H), 3.33-3.43 (m, 2 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 1.37 - 1.46 (m, 9 H)

[0693] 단계 b. DMF (1 ml) 중 3-[(6-플루오로프로필)-3-카보닐]아미노]피롤리딘-1-카복실레이트 (0.2 mmol) 및 N-메틸-1-페닐-메탄아민 (0.24 mmol)의 용액에 실온에서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (PE/EtOAc = 1:2)로 정제하여 tert-부틸 3-(6-(벤질(메틸)아미노)-니코틴아미도)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다. MS : ES + 411.2

[0694] 단계 c, d. 상기 중간체로부터 실시예 2에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물 (23.2 mg, 0.069 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 F, RT 2.39 분, MS : ES + 336.2

[0695] **실시예 5 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드**

[0696] (일반적 방법 E에 따라 제조됨)



[0697]

[0698] 단계 a. 물 (5 ml) 중의 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (1.34 mmol)의 용액에 0℃에서 CDI (2.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 3-페닐아제티딘 (1.61 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (150 ml)에 붓고 DCM (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 1.5 % MeOH)에 의해 정제하여 (R)-3-(3-페닐아제티딘-1-카복사미드)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.60 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 346.1

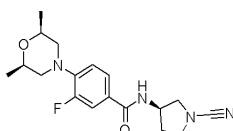
[0699] 단계 b. DCM (5 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-페닐아제티딘-1-카복사미드)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.60 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 DCM (3 x 10 ml)과 공비시켰다. 생성된 잔류물을 다이에틸 에테르 (5 ml)로 마쇄하여 정제하였다. 수득된 물질을 감압하에 건조시켜 (R)-3-페닐-N-(피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드 TFA 염 (0.25 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 246.53

[0700] 단계 c. DCM (5 ml) 중의 (R)-3-페닐-N-(피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드 TFA 염 (0.25 mmol)의 용액에 DIPEA (0.75 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10 분간 교반하였다. 시아노겐 브로마이드 (0.37 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 30 분 동안 더 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 얼음물 (100 ml)에 붓고 DCM (3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 2.0 % MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (0.08 mmol)을 수득하였다.

[0701] LCMS: 방법 B, RT 3.26 분, MS: ES+ 271.38; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.32 - 7.38 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 6.58 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.13 - 4.21 (m, 3 H), 3.74 - 3.81 (m, 3 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.14 - 3.17 (m, 1 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 1.76-1.84 (m, 1 H).

[0702] **실시예 6** N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((S)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤조아미드

[0703] (일반적 방법 F에 따라 제조됨)



[0704]

[0705] 단계 a. 무수 THF (2 ml) 중 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트 (0.42 mmol), 시스-2,6-다이메틸모폴리노 (0.42 mmol) 및 NaOtBu (0.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 질소로 퍼징하였다. Xantphos (0.021 mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.009 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 유리관을 밀봉 하였다. 반응 혼합물을 110℃ (외부 온도)에서 1 시간 가열하였다. 완료시 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (30 ml)로 희석시켰다. 생성된 반응 혼합물을 물 (40 ml)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (25 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 50 % EtOAc)로 정제하여 메틸 4-((시스)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤조에이트 (0.37 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 268.3.

[0706] 단계 b. THF:물 (1:1, 8ml) 중의 메틸 4-((시스)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤조에이트 (1.49 mmol)의 용액에 LiOH (14.98 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 1 M HCl 수용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 4-((시스)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤조산 (0.95 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음

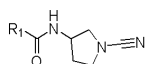
단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 254.26.

[0707] 단계 c. DMF (3 ml) 중 4-((시스)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤조산 (0.95 mmol)의 용액에 실온에서 HATU (1.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. DMF (1 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (0.85 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. DIPEA (2.85 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (150 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(4-((시스)-2,6-다이메틸모폴리노)-3-플루오로벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 422.4.

[0708] 단계 d, e. 상기 중간체로부터 실시예 2에 대해 기재된 것과 유사한 과정을 이용하여 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물 (0.25 mmol)을 수득하였다.

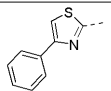
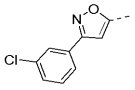
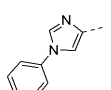
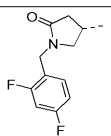
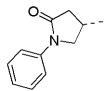
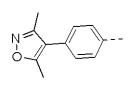
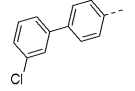
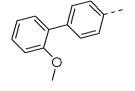
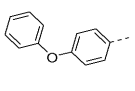
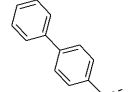
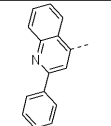
[0709] LCMS: 방법 A, RT 3.87 분, MS: ES+ 346.98; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.48 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.64 - 7.67 (m, 2 H), 7.08 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 4.43 - 4.47 (m, 1 H), 3.71- 3.75 (m, 2 H), 3.60 - 3.64 (m, 1 H), 3.51- 3.55 (m, 1 H), 3.43 - 3.47 (m, 1 H), 3.27 - 3.38 (m, 3 H), 2.39 - 2.45 (m, 2 H), 2.11- 2.15 (m, 1 H), 1.90 - 1.95 (m, 1 H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 6 H)

[0710] (rac)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 186550-13-0)를 사용하여 실시예 1 내지 6에 예시된 바와 같이 일반적 방법 A 내지 F를 이용하여 표 1의 화합물을 합성하였다.

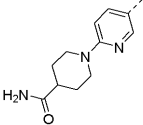
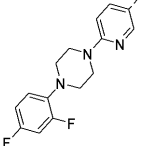
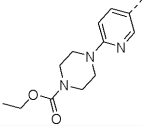
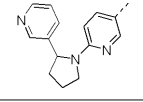
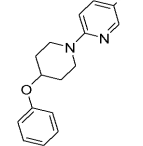
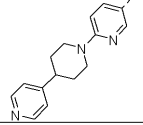
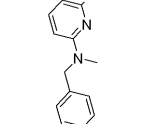
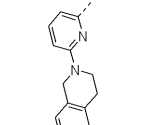
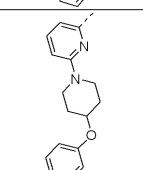


[0711]

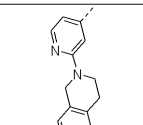
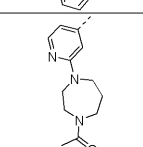
[0712] 표 1

실 시 예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
7		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐티아졸-2-카복사미드	A	B	3.87	ES+ 299.2
8		3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드	A	B	3.95	ES+ 317.23
9		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐-1H-이미다졸-4-카복사미드	A	A	3.25	ES+ 282.15
10		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2,4-다이플루오로벤질)-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드	A	A	3.27	ES+ 348.99
11		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드	A	A	3.03	ES+ 299.10
12		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)벤즈아미드	B	A	3.51	ES+ 311.00
13		3'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드	C	A	4.58	ES+ 325.92
14		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드	C	A	4.24	ES+ 321.91
15		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페녹시벤즈아미드	A	D	2.69	ES+ 308.2
16		2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아세트아미드	A	D	2.96	ES+ 306.1
17		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐퀴놀린-4-카복사미드	A	D	2.80	ES+ 343.1

[0713]

실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
18		6-(4-카바모일피롤리딘-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드	D	E	1.69	ES+ 343.2
19		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(2,4-다이플루오로페닐)피페라진-1-일)니코틴아미드	D	D	2.52	ES+ 413.1
20		에틸 4-(5-(1-시아노피롤리딘-3-일)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트	D	E	2.10	ES+ 373.3
21		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)니코틴아미드	D	D	1.72	ES+ 363.1
22		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)니코틴아미드	D	D	2.42	ES+ 392.2
23		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)니코틴아미드	D	F	1.82	ES+ 377.3
24		6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)피콜린아미드	D	D	2.87	ES+ 336.1
25		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미드	D	D	2.95	ES+ 348.1
26		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)피콜린아미드	D	D	3.06	ES+ 392.3

[0714]

실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
27		N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드	D	D	1.97	ES+ 348.2
28		2-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드	D	E	1.68	ES+ 357.3

[0715]

[0716]

(R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 147081-49-0)를 사용하여 실시예 1 내지 6에 예시된

바와 같이 일반적 방법 A 내지 F를 이용하여 표 2의 화합물을 합성하였다.

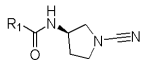
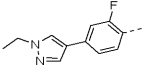
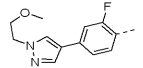
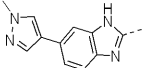
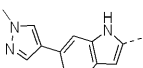
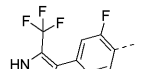
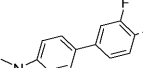


표 2

실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
29		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피롤리나미드	A	A	4.22	ES+ 292.90
30		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피롤리나미드	A	B	3.65	ES+ 293.16
31		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드	A	B	2.85	ES+ 302.32
32		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-모폴리노벤즈아미드	A	B	3.03	ES+ 319.52
33		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐이속사졸-5-카복사미드	A	B	3.50	ES+ 283.20
34		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-4-일)이속사졸-3-카복사미드	A	B	2.42	ES+ 284.20
35		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드	A	A	4.20	ES+ 291.94
36		(R)-6-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드	B	A	4.19	ES+ 327.05
37		(R)-2-(2-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드	B	B	3.81	ES+ 333.13
38		(R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)벤즈아미드	B	B	3.22	ES+ 327.20
39		(R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드	B	B	3.28	ES+ 357.27
40		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤즈아미드	B	B	2.43	ES+ 337.27

실 시 예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
41		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-모폴리노피리딘-4-일) 벤즈아미드	B	B	2.60	ES+ 408.36
42		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(피리딘-4-일) 벤즈아미드	B	A	3.36	ES+ 311.00
43		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤즈아미드	B	B	3.07	ES+ 314.26
44		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤즈아미드	B	B	2.79	ES+ 296.17
45		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 피리미딘-2-카복사미드	C	A	3.01	ES+ 298.00
46		N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐피롤리딘-1-카복사미드	E	A	3.67	ES+ 285.04
76		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤즈아미드	B	B	3.12	ES+ 314.31
77		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤즈아미드	C	B	3.06	ES+ 314.26
78		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤즈아미드	C	A	3.35	ES+ 332.01
79		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로벤즈아미드	C	A	3.27	ES+ 328.02
80		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드	C	B	3.19	ES+ 328.54

[0720]

실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
81		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드	C	B	3.33	ES+ 328.64
82		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	C	A	3.23	ES+ 358.03
83		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드	C	B	3.02	ES+ 336.64
84		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드	C	A	3.37	ES+ 335.0
85		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	C	A	3.42	ES+ 368.01
86		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)벤즈아미드	C	A	3.82	ES+ 364.08

[0721]

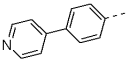
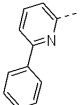
[0722]

(S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 147081-44-5)를 사용하여 실시예 1 내지 6에 예시된 바와 같이 일반적 방법 A 내지 F를 이용하여 표 3의 화합물을 합성하였다.

[0723]

[0724]

표 3

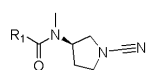
실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
47		(S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-4-일)벤즈아미드	A	A	3.01	ES+ 293.00
48		(S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피콜린아미드	A	A	4.25	ES+ 292.96

[0725]

[0726]

(R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 199336-83-9)를 사용하여 실시예 1 내지 6에 예시된 바와 같이 일반적 방법 A 내지 F를 이용하여 표 4의 화합물을 합성하였다.

[0727]





[0728] 표 4

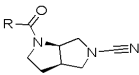
실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
49		(R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸벤즈아미드	B	B	3.283	ES+ 341.20
50		(R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-1-메틸우레아	E	B	2.19	ES+ 285.24
87		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	B	B	3.22	ES+ 328.44
88		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드	C	A	2.97	ES+ 349.97
262		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이소자졸-4-일)-N-메틸-1H-인돌-2-카복사미드	C	A	3.98	ES+ 364.21

[0729]

실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
263		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-카복사미드	C	B	2.55	ES+ 350.25
264		N-(R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-2-페닐모폴린-4-카복사미드	E	B	3.70	ES+ 315.51
265		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸인돌린-1-카복사미드	E	A	3.85	ES+ 271.08
266		(R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아	E	A	3.61	ES+ 313.93
267		(R)-3-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아	E	A	3.57	ES+ 279.95

[0730]

[0731] tert-부틸 rac-(3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트 (CAS 번호 180975-51-3)를 사용하여 실시예 1 내지 6에 예시된 바와 같이 일반적 방법 A 내지 F를 이용하여 표 5의 화합물을 합성하였다.

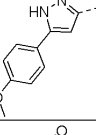
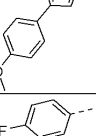
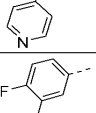
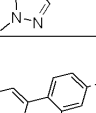
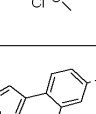
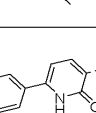
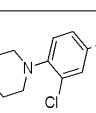




[0732]

[0733] 표 5

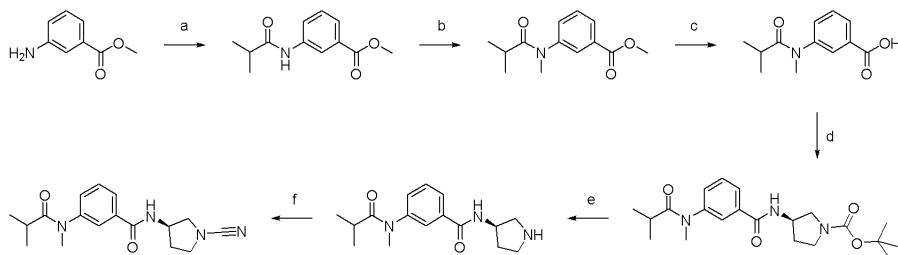
실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
51		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-([1,1'-바이페닐]-3-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	B	3.94	ES+ 318.27
52		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	B	3.30	ES+ 308.27
53		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(3-페닐이속사졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	A	3.99	ES+ 308.99
54		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(1-페닐-1H-이미다졸-4-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	A	3.32	ES+ 308.00

[0734]

실시예	R1	명칭	합성 방법	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
55		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	A	3.59	ES+ 337.93
56		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	A	4.02	ES+ 338.93
57		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	B	A	3.34	ES+ 337.00
58		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	B	B	3.17	ES+ 340.00
59		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(4-(3-클로로피리딘-4-일)-3-메톡시벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	B	B	3.41	ES+ 383.28
60		<i>rac</i> -(3aR,6aR)-1-(3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	B	A	3.24	ES+ 351.97
61		(3aR,6aR)-1-(2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로피리딘-3-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	E	1.88	ES+ 335.20
268		(3aR,6aR)-1-(3-클로로-4-모폴리노벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	A	A	3.64	ES+ 361.02
269		(3aR,6aR)-1-(인돌린-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴	E	A	3.75	ES+ 383.12

[0735]

[0736] 실시예 62 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(N-메틸이소부티르아미도)벤즈아미드



[0737]

[0738] 단계 a. DCM (10 ml) 중 메틸 3-아미노벤조에이트 (3.31 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (9.93 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 염화 이소부티릴 (4.96 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 DCM (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 3-이소부티르아미도벤조에이트를 수득하였다 (정량적). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 222.2.

[0739] 단계 b. THF (10 ml) 중 메틸 3-이소부티르아미도벤조에이트 (1.80 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (60 % 미네랄 오일, 3.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (3.61 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 얼음물 (50 ml)에 부어 넣고 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 3-(N-메틸이소부티르아미도) 벤조에이트 (1.65 mmol)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 236.6.

[0740] 단계 c. THF : 물 (10 : 2, 12 ml) 중 3-(N-메틸이소부티르아미도) 벤조에이트 (1.61 mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH.H<sub>2</sub>O (4.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 수성 시트르산 용액을 서서히 첨가하여 pH 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 3-(N-메틸이소부티르아미도) 벤조산 (1.44 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 222.2

[0741] 단계 d. 0℃에서 THF (15 ml) 중 3-(N-메틸이소부티르아미도) 벤조산 (1.26 mmol)의 용액에 HATU (1.90 mmol) 및 DIPEA (2.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (1.52 mmol)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, tert-부틸 (R)-3-(3-(N-메틸이소부티르아미도)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES- 388.6.

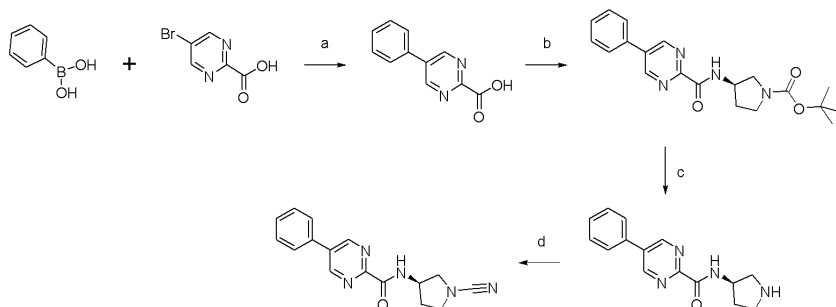
[0742] 단계 e. DCM (15 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(N-메틸이소부티르아미도)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.02 mmol)의 용액에 TFA (4ml)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 (R)-3-(N-메틸이소부티르아미도)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 TFA 염 (0.99 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 290.4.

[0743] 단계 f. THF (15 ml) 중 (R)-3-(N-메틸이소부티르아미도)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 TFA 염 (0.99 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.97 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 시아노젠 브로마이드 (1.48 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 77 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.28mmol)을 수득하였다.

[0744] LCMS: 방법 B, RT 3.15 분, MS: ES+ 315.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (d, J=6Hz, 1 H), 7.81-7.86 (m, 2 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 4.46 - 4.49 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 2.33 - 2.39 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.93 - 1.98 (m, 1 H),

0.88 - 1.0 (m, 6 H)

[0745] 실시예 63 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리미딘-2-카복사미드



[0746]

[0747]

단계 a. 1,4-다이옥산:물 (3 : 1, 7 ml) 중 5-브로모피리미딘-2-카복실산 (1.47 mmol)의 용액에 페닐보론산 (2.19 mmol) 및  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.79 mmol)을 실온에서 유리 튜브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 질소로 퍼징하였다. 반응 혼합물에 질소 분위기 하에서  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.14 mmol)을 첨가하고, 유리관을 밀봉 하였다. 반응 혼합물을 100℃ (외부 온도)에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 1M NaOH 용액 (50 ml)에 붓고, 다이에틸 에테르 (50 ml)로 세척하였다. 생성물을 함유하는 생성된 수성 층을 1M HCl로 산성화시키고 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 5-페닐피리미딘-2-카복실산 (1.25 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 201.02,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 13.62 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 3 H).

[0748]

단계 b. DCM (5 ml) 중 5-페닐피리미딘-2-카복실산 (0.60 mmol)의 용액에 HATU (0.90 mmol), TEA (1.20 mmol) 및 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (0.60 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(5-페닐피리미딘-2-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.35 mmol)를 첨가하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 369.40.

[0749]

단계 c. DCM (5 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(5-페닐피리미딘-2-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.33 mmol)의 용액에 TFA (0.5 ml)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 다이에틸 에테르 (5 ml)로 마쇄하여 (R)-5-페닐-N-(피롤리딘-3-일)피리미딘-2-카복사미드 TFA 염 (0.30 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 269.30.

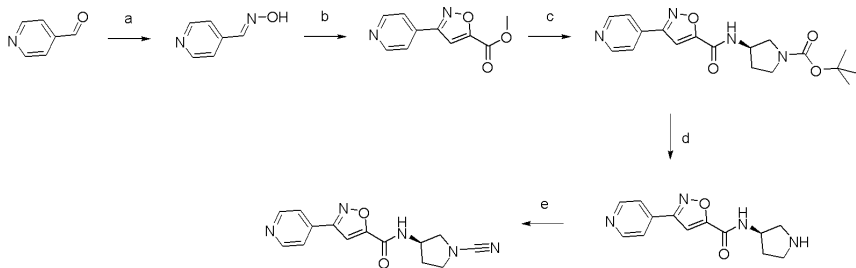
[0750]

단계 d. DCM (5 ml) 중 (R)-5-페닐-N-(피롤리딘-3-일)피리미딘-2-카복사미드 TFA 염 (0.27 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.54 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 시아노젠 브로마이드 (0.40 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 DCM (3 x 20 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 다이에틸 에테르 (10 ml)로 분쇄시켜 표제 화합물 (0.15 mmol)을 수득하였다.

[0751]

LCMS: 방법 A, RT 3.34 분, MS: ES+ 294.10;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.29 (s, 2 H), 9.22 (d, J=7.20 Hz, 1 H), 7.89 - 7.91 (m, 2 H), 7.51- 7.61 (m, 3 H), 4.52 - 4.57 (m, 1 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.54 - 3.58 (m, 1 H), 3.51- 3.53 (m, 1 H), 3.40 - 3.45 (m, 1 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H)

[0752] **실시예 64** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드



[0753]

[0754] 단계 a. MeOH (30 ml) 중 4-피리딘 카복스알데히드 (28.04 mmol)의 용액에 실온에서  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (55.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 30 분간 가열하였다. 반응 혼합물에 침전이 관찰되었다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고 감압하에 건조시켜 이소니코틴알데히드 옥심 (23.77 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 122.8;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.78 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.40 Hz, 2 H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2 H)

[0755] 단계 b. DMF (30 ml) 중 이소니코틴알데히드 옥심 (22.95 mmol)의 용액에 실온에서 NCS (34.36 mmol)를 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM (5 ml) 중 메틸 프로피올레이트 (21.90 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 TEA (43.56 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 26 % EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-(피리딘-4-일) 이속사졸-5-카복실레이트 (2.45 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 205.19.

[0756] 단계 c. THF (5 ml) 중 메틸 3-(피리딘-4-일) 이속사졸-5-카복실레이트 (1.96 mmol)의 용액에 TBD (3.79 mmol)를 실온에서 첨가하였다. tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (1.96 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 2 % MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(3-피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미도) 피롤리딘-1-카복실레이트 (0.33 mmol)을 첨가하였다. MS : ES + 358.90.

[0757] 단계 d. DCM (2 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(3-피리딘-4-일) 이속사졸-5-카복사미도) 피롤리딘-1-카복실레이트 (0.31 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (0.8 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 다이에틸 에테르 (5 ml)로 마쇄하여 (R)-3-(피리딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일) 이속사졸-5-카복사미드 TFA 염 (0.20 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 259.20

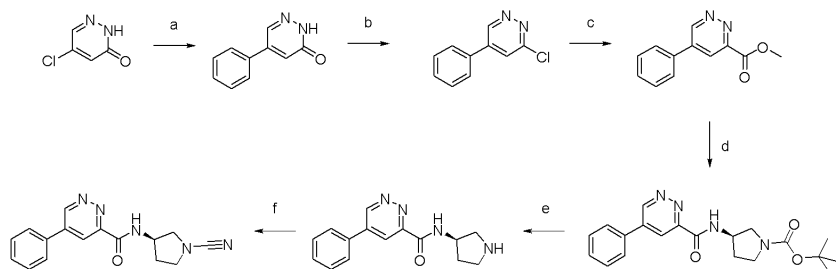
[0758] 단계 e. DCM (2 ml) 중 (R)-3-(피리딘-4-일)-N-(피롤리딘-3-일) 이속사졸-5-카복사미드 TFA 염 (0.18 mmol)의 용액에 0℃에서  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.55 mmol)를 첨가하였다. 시아노젠 브로마이드 (0.27 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 DCM (3 x 20 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 2 % MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (0.07 mmol)을 수득하였다.

[0759] LCMS: 방법 A, RT 2.90 분, MS: ES+ 283.90;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.37 (d, J=6.80 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J=4.80, 1.60 Hz, 2 H), 7.92 (dd, J=4.40, 1.60 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 4.48 - 4.52 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 3.44 - 3.49 (m, 1 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 2.11 - 2.17 (m, 1 H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H)





[0767] 실시예 67 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리다진-3-카복사미드



[0768]

[0769] 단계 a. 1,4-다이옥산 (10 ml) 중 5-클로로피리다진-3(2H)-온 (9.96 mmol) 및 페닐보론산 (11.95 mmol)의 용액을 유리관에 취하였다.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (19.92 mmol)를 2M 수용액으로서 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 질소로 퍼징하였다.  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4.98 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 유리관을 밀봉하여 110℃ (외부 온도)에서 24 시간 가열하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 하이플로우 (celite hyflow)를 통해 여과하고 EtOAc (3 x 50 ml)로 세척하였다. 물 (2 x 50 ml)을 여액에 첨가하였다. 유기층 상을 분리하고 염수 (100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조하고 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 27 % EtOAc)로 정제하여 5-페닐피리다진-3(2H)-온 (6.25 mmol)을 수득하였다.

[0770] MS: ES+ 172.79;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 13.14 (s, 1 H), 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.81- 7.84 (m, 2 H), 7.53 - 7.54 (m, 3 H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1 H)

[0771] 단계 b. 실온에서 5-페닐피리다진-3(2H)-온 (12.19 mmol)을 함유하는 100 ml 둥근 바닥 플라스크에  $\text{POCl}_3$  (22 ml)를 매우 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 얼음물 (50 ml)에 조심스럽게 붓고, 고체  $\text{NaHCO}_3$  (pH를 8 내지 9로 조정)를 사용하여 염기성화시키고 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 (3 x 20 ml)으로 마쇄하고 건조시켜 3-클로로-5-페닐피리다진 (12.06 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS : ES + 192.1.

[0772] 단계 c. MeOH : DMF (1 : 1, 10 ml) 중 3-클로로-5-페닐피리다진 (2.63 mmol)의 용액을 실온에서 25 ml 유리 튜브에 취하였다. TEA (3.95 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고 5 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 dppf (0.26 mmol)로 처리하고 10 분 동안 질소로 퍼징하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 대기하에 오토클레이브로 옮겼다.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.13 mmol)를 질소 대기 하에서 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브 내에서 10 psi  $\text{CO}_2$  압력하에 70℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 조심스럽게 여과하고 EtOAc (2 x 50 ml)로 세척하였다. 물 (2 x 50 ml)을 여액에 첨가하였다. 유기상을 분리시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 40 % EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 5-페닐피리다진-3-카복실레이트 (0.65 mmol)를 수득하였다.

[0773] MS: ES+ 215.18;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.86 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.99 - 8.04 (m, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 3 H), 4.00 (s, 3 H)

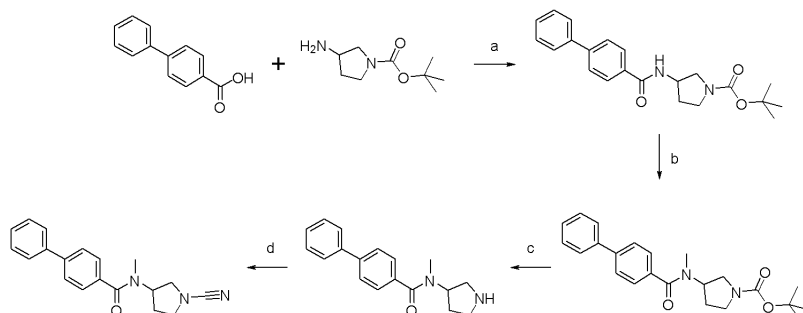
[0774] 단계 d. THF (4 ml) 중 메틸 5-페닐피리다진-3-카복실레이트 (0.51 mmol)의 용액에 TBD (0.77 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 실온에서 THF (1 ml) 중의 (R)-3-아미노-1N-BOC-1-피롤리딘 (0.51 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, EtOAc (2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (50 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 30 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(5-페닐피리다진-3-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.19 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 369.19.

[0775] 단계 e, f. 상기 표제 화합물을 실시예 64의 단계 d, e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간

체로부터 합성하였다.

[0776] LCMS: 방법 B, RT 3.25 분, MS: ES+ 294.27;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.85 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 9.62 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 8.41 (d,  $J=2$  Hz, 1 H), 8.00 - 8.07 (m, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 3 H), 4.60 - 4.65 (m, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 3.45 - 3.50 (m, 2 H), 2.07 - 2.21 (m, 2 H)

[0777] **실시예 68** *N*-(1-시아노피롤리딘-3-일)-*N*-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드



[0778]

[0779] 단계 a. THF (12.5 ml) 중 4-페닐벤조산 (2.52 mmol)의 용액에 0℃에서 T3P (EtOAc 중 50 %) (7.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반하였다. tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (2.52 mmol) 및 DIPEA (7.56 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 1M HCl (30 ml), 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액 (30 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-([1,1'-바이페닐]-4-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.03 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 367.28.

[0780] 단계 b. DMF (9 ml) 중 tert-부틸 3-([1,1'-바이페닐]-4-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.96 mmol)의 용액에 NaH (60 % 광유, 1.95 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (1.45 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (50 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 3-(*N*-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.18 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 381.4

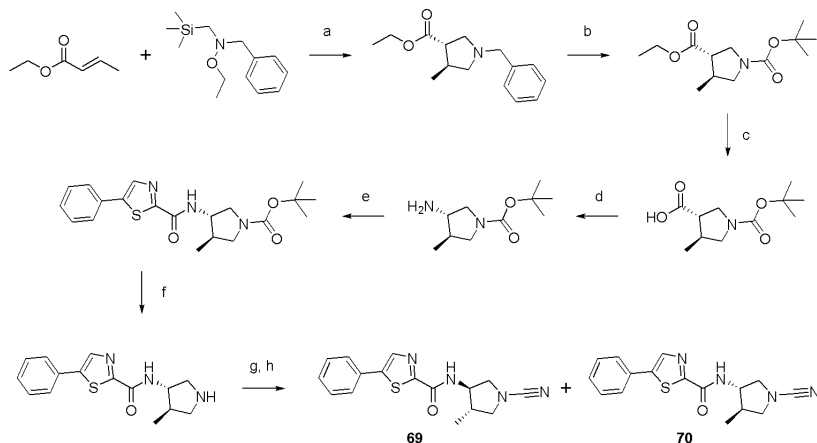
[0781] 단계 c, d. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b, c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0782] LCMS: 방법 A, RT 4.27 분, MS: ES+ 305.94;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.63 - 7.68 (m, 2 H), 7.61 - 7.62 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 4 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 5.13 (br s, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 2 H), 3.45 - 3.48 (m, 2 H), 3.03 (s, 3H), 2.13 - 2.21 (m, 2 H)

[0783] **실시예 69** *N*-((3*R*,4*S*)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드



[0784] 실시예 70 N-((3S, 4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드



[0785]

[0786]

단계 a. 톨루엔 (40 ml) 중 에틸 크로토네이트 (17.5 mmol) 및 N-벤질-O-에틸-N-((트라이메틸실릴)메틸) 하이드록실 아민 (19.2 mmol)의 용액을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 실온에서 TFA (17.5 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16 시간 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 고체 NaHCO<sub>3</sub>로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 180 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-9 % EtOAc)로 정제하여 에틸-(±)-트랜스-1-벤질-4-메틸피롤리딘-3-카복실레이트 (9.0 mmol)를 수득하였다.

[0787]

MS: ES+ 248.33; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.24 - 7.36 (m, 5 H), 4.13 (q, J= 8.0, 5.2 Hz 2 H), 3.67 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 3 H), 2.47 - 2.59 (m, 2 H), 2.21- 2.26 (m, 1 H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.16 (d, J=6.71 Hz, 3 H).

[0788]

단계 b. EtOH (30 ml) 중의 에틸-(±)-트랜스-1-벤질-4-메틸피롤리딘-3-카복실레이트 (10 mmol)의 용액에 폴리 메틸 하이드로실록산 (1.0 w/w), 20 % 탄소상 Pd(OH)<sub>2</sub> (0.5 w/w) 및 BOC 무수물 (20 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 조심스럽게 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-10 % EtOAc)에 의해 정제하여 1-tert-부틸 3-에틸 (±) -4-메틸피롤리딘-1,3-다이카복실레이트 (8.5 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 202.2 (M-tBu)

[0789]

단계 c. THF (15 ml) 중의 1-tert-부틸 3-에틸 (±) -4-메틸피롤리딘-1,3-다이카복실레이트 (8.5 mmol)의 용액을 0℃에서 5 분 동안 교반하였다. 0℃에서 물 (15 ml) 중의 NaOH (34.0 mmol) 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (200 ml)에 붓고 묽은 HCl로 pH 4.0으로 산성화시켰다. 수득된 혼합물을 EtOAc (2 x 150 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 1-[(tert-부톡시)카보닐]-(±)-트랜스-4-메틸피롤리딘-3-카복실산 (7.1mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0790]

MS: ES- 228.28; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.51 (br s, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 3.34 (m, 1 H), 2.78 - 2.86 (m, 1 H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.04 (d, J=4.8 Hz, 3 H).

[0791]

단계 d. 톨루엔 (7 mL) 중의 1-[(tert-부톡시)카보닐]-(±)-트랜스-4-메틸피롤리딘-3-카복실산 (2.62 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (5.24 mmol) 및 다이페닐 포스포릴라지드 (3.93 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 8M NaOH (2ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30 분간 더 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (70 ml)에 붓고, 다이에틸 에테르 (2 x 70 ml)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 생성된 수성층을 DCM (3 x 70 ml)으로 추가로 추출하였다. 합친 DCM 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 1-[(tert-부톡시)카보닐]-(±)-트랜스-3-아미노-4-메틸피롤리딘 (1.17 mmol, 정량적)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접

사용하였다. MS : ES + 145.09 (M-tBu).

[0792] 단계 e, f, g. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 a, b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 라세미 혼합물로서 합성하였다.

[0793] 단계 h. 거울상이성질체를 분취용 키랄 HPLC[이동상 : (A) 헥산 중 0.1 % TFA (B) EtOH 중 0.1 % TFA, 컬럼 : 키랄팩 IB, 250 x 4.6 mm, 5 μm, 유속 : 1 ml/min]에 의해 분리하였다.

[0794] **실시예 69** *N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드*

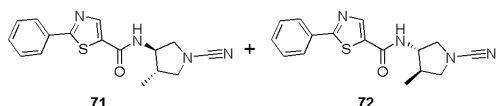
[0795] LCMS: 방법 B, RT 3.78 분, MS: ES+ 313.22; 키랄 HPLC: 방법 Y, RT 12.90 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.82 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.99 - 8.016 (m, 2 H), 7.52 - 7.55 (m, 3 H), 4.11- 4.15 (m, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.66 - 3.70 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

[0796] **실시예 70** *N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드*

[0797] LCMS: 방법 B, RT 3.78 분, MS: ES+ 313.22; 키랄 HPLC: 방법 Y, RT 15.61 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.82 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.99 - 8.016 (m, 2 H), 7.52 - 7.55 (m, 3 H), 4.11- 4.15 (m, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.66 - 3.70 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

[0798] **실시예 71** *N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드*

[0799] **실시예 72** *N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드*



[0800]

[0801] 상기 실시예 69/70에서 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 라세미 혼합물로서 표제 화합물을 합성하고, 거울상이성질체를 분취용 키랄 HPLC[이동상 : (A) 헥산 중 0.1 % TFA (B) IPA 중 0.1 % TFA, 컬럼 : 키랄팩 IB, 250 x 4.6 mm, 5 μm, 유속 : 1 ml/min]로 분리하였다; .

[0802] **실시예 71** *N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드*

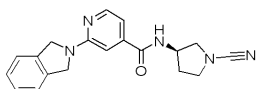
[0803] LCMS: 방법 B, RT 4.21 분, MS: ES+ 312.96; 키랄 HPLC: 방법 Z, RT 14.29 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.79 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 3 H), 4.15 - 4.23 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

[0804] **실시예 72** *N-((3S,4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드*

[0805] LCMS: 방법 B, RT 4.21 분, MS: ES+ 312.96; 키랄 HPLC: 방법 Z, RT 12.49 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.79 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 3 H), 4.15 - 4.23 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

[0806] **실시예 73** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드*

[0807] (일반적 방법 D에 따라 제조됨)



[0808]

[0809] 단계 a. 0℃에서 2-플루오로피리딘-4 카복실산 (0.5 g, 3.50 mmol)의 DCM (8 ml) 용액에 HATU (2.01 g, 5.30 mmol) 및 DIPEA (0.91 g, 7.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반한 후 tert-부틸

(R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 147081-49-0) (0.52 g, 2.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 DCM (3 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.5 g, 정량적)를 수득하였다. MS : ES + 254.2 (M-56).

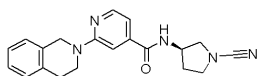
[0810] 단계 b. DMF (4 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.5 g, 4.84 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.33 g, 9.6 mmol)을 실온에서 첨가하고 10 분 동안 교반하였다. DMF (1 ml) 중의 이소인돌린 (CAS 번호 496-12-8) (0.63 g, 5.33 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 40 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, 염수 (2 x 50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 40 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.35 g, 0.85 mmol)을 첨가하였다. MS : ES + 409.3

[0811] 단계 c. DCM (6 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.35 g, 0.85 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (2 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (2 x 20 ml)을 사용하여 공비 증류시켰다. 생성된 물질을 n-펜탄 (2 x 20 ml), 다이에틸 에테르 (2 x 20 ml)로 마쇄하고 최종적으로 건조시켜 (R)-2-(이소인돌린-2-일)-N-(피롤리딘-3-일) 이소니코틴아미드 TFA 염 (0.18 g, 0.42 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 309.3

[0812] 단계 d. THF (6 ml) 중의 (R)-2-(이소인돌린-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드 TFA 염 (0.18 g, 0.42 mmol)의 용액에 0°C에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.23 g, 1.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을, 시아노젠 브로마이드 (0.045 g, 0.42 mmol)를 첨가하기 전에 0°C에서 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 DCM 중 5 % MeOH (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 물질을 n-펜탄 (2 x 30 ml), 다이에틸 에테르 (2 x 30 ml)로 마쇄하고, DCM 중의 3 % MeOH를 이동상으로 사용하여 분취용 TLC로 추가 정제하였다. 수득된 물질을 분취용 HPLC (이동상 : 물/MeCN 중 0.1 % 포름산 : 칼럼 : YMC ACTUS TRIART C18 (250x20mm), 5 $\mu$ m, 유속 : 18ml/분)로 정제하여 표제 화합물 (0.033g, 0.099 mmol)을 수득하였다.

[0813] LCMS: 방법 A, RT 3.92 분, MS: ES+ 334.01; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 4 H), 7.01 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.8 (s, 4 H), 4.47 - 4.52 (m, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.34 - 3.49 (m, 1 H), 3.30 - 3.31 (m, 1 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 1.94 - 1.99 (m, 1 H).

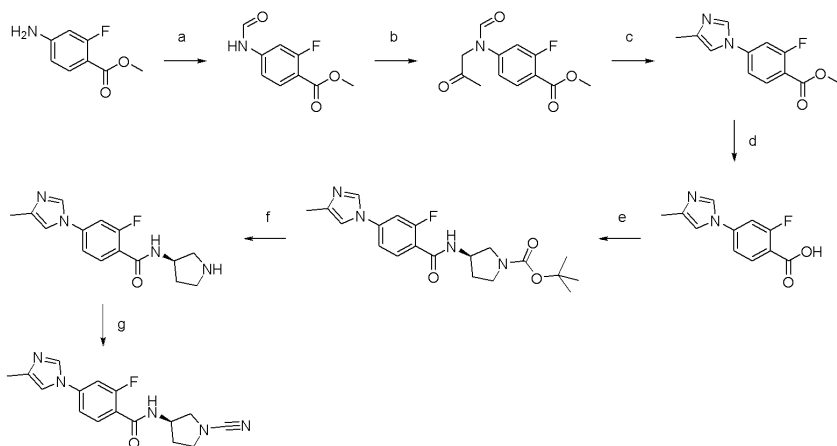
[0814] **실시예 74** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드



[0815]

[0816] 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 (CAS 번호 91-21-4)을 사용하여 실시예 73에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS: 방법 B, RT 3.34 분, MS: ES+ 348.35

[0817] 실시예 75 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드



[0818]

[0819] 단계 a. 포름산 (1.3 ml) 중 아세트산 무수물 (0.89 g, 8.74 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. THF (4 ml) 중의 4-아미노-2-플루오로벤조산 메틸 에스테르 (CAS 번호 73792-08-2) (0.4 g, 2.36 mmol)의 용액을 적가하고, 이어서 반응 혼합물을 60℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (150 ml)에 붓고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물 (2 x 25 ml)로 세척하고 최종적으로 진공하에 건조시켜 메틸 2-플루오로-4-포름아미도벤조에이트 (0.31 g, 1.56 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 198.28

[0820] 단계 b. DMF (4 ml) 중 메틸 2-플루오로-4-포름아미도벤조에이트 (0.31 g, 1.56 mmol)의 용액에 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.32 g, 2.34 mmol) 및 KI (0.025 g, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 클로로아세톤 (0.36 g, 3.90 mmol)을 반응 혼합물에 적가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 2-플루오로-4-(N-(2-옥소프로필) 포름아미도) 벤조에이트 (0.3 g, 1.18 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 254.5.

[0821] 단계 c. 빙초산 (4 ml) 중 2-플루오로-4-(N-(2-옥소프로필) 포름아미도) 벤조에이트 (0.3 g, 1.18 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트 (0.54 g, 7.10 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수성 암모늄 하이드록사이드를 사용하여 pH 7로 조정하여 염기성화시켰다. 생성된 수용액을 EtOAc (3 x 120 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수거하고, 물 (100 ml), 염수 (150 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일) 벤조에이트 (0.32 g, 1.38 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 235.2.

[0822] 단계 d. THF : 물 (1 : 1) 중의 메틸 2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일) 벤조에이트 (0.32 g, 1.38 mmol)의 용액에 LiOH.H<sub>2</sub>O (0.58 g, 13.80 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 1M HCl을 사용하여 산성화시켜 pH 4로 조정하였다. 생성된 수용액을 EtOAc (3 x 150 ml)로 추출하였다. 목적하는 생성물은 수성 층에 잔류하여 증발되었다. DCM (40 ml) 중의 10 % MeOH를 사용하여 목적 생성물을 수득된 잔류물로부터 추출하였다. 수득된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일) 벤조산 (0.29 g, 1.31 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 221.14.

[0823] 단계 e. DMF (5 ml) 중 2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일) 벤조산 (0.29 g, 1.31 mmol)의 용액에 실온에서 HATU (0.8 g, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. DMF (1 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 186550-13-0) (0.19 g, 1.05 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 DIPEA (0.51 g, 3.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각된 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하였다. 생성된 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.3 g, 0.77 mmol)를 수득하였다. MS : ES + 389.4

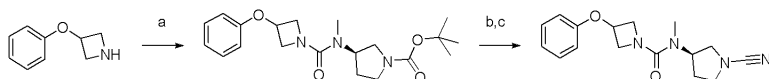
[0824] 단계 f. DCM (4 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미도)-피롤리딘-1-카복실레이트 (0.3 g, 0.77 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.586 ml, 7.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 다이에틸 에테르 (3 × 25 ml)로 마쇄하고 건조시켜 (R)-2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 TFA 염 (0.15 g, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0825] 단계 g. THF (3 ml) 중 (R)-2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(피롤리딘-3-일)벤즈아미드 TFA 염 (0.15 g, 0.37 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.206 g, 1.49 mmol) 및 시아노겐 브로마이드 (0.039 g, 0.37 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (70 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.020g, 0.06mmol)을 수득하였다.

[0826] LCMS: 방법 A, RT 2.97 분, MS: ES+ 313.98; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 2 H), 4.44 - 4.47 (m, 1 H), 3.61- 3.65 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 - 2.13 (m, 1 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H).

[0827] **실시예 89** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드

[0828] (일반적 방법 E에 따라 제조됨)



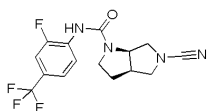
[0829]

[0830] 단계 a. DCM (5 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 199336-83-9) (0.22 g, 1.08 mmol) 및 TEA (0.5 ml, 3.59 mmol)의 용액에 0℃에서 트라이포스젠 (0.1 g, 0.355 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 0℃에서 3-페녹시아제티딘 하이드로클로라이드 (CAS 번호 301335-39-7) (0.2g, 1.08mmol) 및 TEA (0.25ml, 1.80mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (50 ml)에 붓고 DCM (3 x 25 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (25 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 5 % MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(N-메틸-3-페녹시아제티딘-1-카복사아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.3 g, 0.80 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT, 2.25 분, MS : ES + 376.69.

[0831] 단계 b, c. 상기 실시예 5의 단계 b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0832] LCMS: 방법 A, RT 3.84 분, MS: ES+ 301.21; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.30 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.97 (t, 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.96 - 4.98 (m, 1H), 4.56 - 4.60 (m, 1H), 4.31- 4.38 (m, 2H), 3.83 - 3.89 (m, 2H), 3.37 - 3.52 (m, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.89 - 1.98 (m, 2H).

[0833] **실시예 90** (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드



[0834]

[0835] 단계 a에서 (3aR,6aR)-5-N-BOC-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤 (CAS 번호 370882-39-6)를 사용하여 실시예 89에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

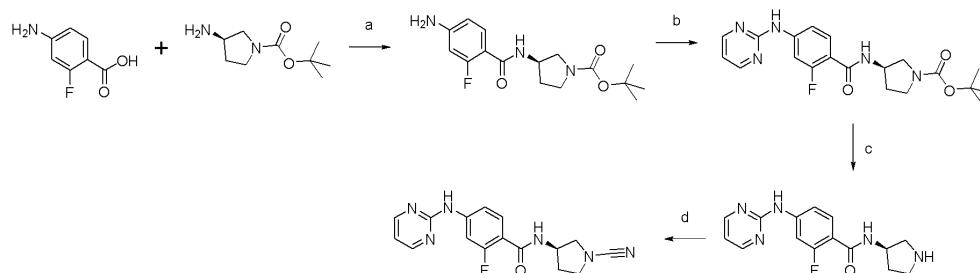
[0836] LCMS: 방법 A, RT 4.19 분, MS: ES+ 343.05; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (s, 1 H), 8.46 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.51- 3.61 (m, 4



H), 3.41- 3.45 (m, 1 H), 3.24 - 3.28 (m, 1 H), 2.96 - 2.98 (m, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.80 - 1.86 (m, 1 H).

[0837] **실시예 91** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드

[0838] (일반적 방법 G에 따라 제조됨)



[0839]

[0840] 단계 a. THF (10 ml) 중 4-아미노-2-플루오로벤조산 (0.4 g, 2.58 mmol)의 용액에 실온에서 HATU (1.46 g, 3.868 mmol) 및 DIPEA (1.3 ml, 7.74 mmol)를 첨가하고 20 분 동안 교반하였다. (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (0.52 g, 2.84 mmol)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (30 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(4-아미노-2-플루오로벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.2 g, 3.71 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.99 분, MS : ES + 324.29.

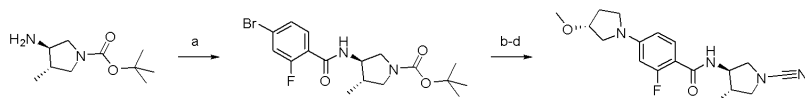
[0841] 단계 b. 톨루엔 (15 ml) 중 (R)-3-(4-아미노-2-플루오로벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.7 g, 2.16 mmol), 2-클로로피리미딘 (0.24 g, 2.16 mmol), DBU (0.03 g, 1.73 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (0.31 g, 3.25 mmol)를 실온에서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 탈기시킨 후, 라세미 BINAP (0.013 g, 0.021 mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 g, 0.021 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 1.5 % MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.3 g, 0.75 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.04 분, MS : ES + 402.5.

[0842] 단계 c, d. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b, c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0843] LCMS: 방법 B, RT 2.98 분, MS: ES+ 305.94; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.58 (d, J=5 Hz, 2H), 8.35 (d, J=5 Hz, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 2H), 6.97 (t, J=5 Hz, 1H), 4.42 - 4.46 (m, 1H), 3.60 - 3.64 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.94 (m, 1H)

[0844] **실시예 92** N-((트랜스)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드

[0845] (일반적 방법 H에 따라 제조됨)



[0846]

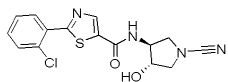
[0847] 1-[(tert-부톡시)카보닐]-(±)-트랜스-3-아미노-4-메틸피롤리딘(실시예 69/70)을 사용하여 실시예 91에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 단계 a를 수행하였다.

[0848] 단계 b는 실시예 6의 단계 a와 유사한 절차를 사용하여 수행하였다.

[0849] 단계 c-d는 실시예 91의 단계 c-d와 유사한 절차를 사용하여 수행하였다.

[0850] LCMS: 방법 B, RT 3.74 분, MS: ES+ 347.32; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.86 - 7.89 (m, 1 H), 7.51 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 6.30 - 6.41 (m, 2 H), 4.11- 4.15 (m, 2 H), 3.61- 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.45 (m, 1 H), 3.27 - 3.33 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.21- 3.24 (m, 2 H), 3.05 - 3.10 (m, 1 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 2.04 - 2.09 (m, 2 H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

[0851] **실시예 93** 2-(2-클로로페닐)-N-((트랜스)-1-시아노-4-하이드록시피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드

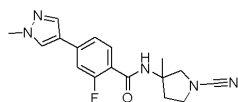


[0852]

[0853] 단계 a에서 에틸 2-브로모티아졸-5-카복실레이트 (CAS 번호 41731-83-3)를 사용하고 단계 c에서 (3R,4R)-rel-tert-부틸 3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 148214-90-8)를 사용하여 실시예 2에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 합성하였다.

[0854] LCMS: 방법 A, RT 3.76 분, MS: ES+ 348.84; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.86 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.25- 8.27 (m, 1 H), 7.68 - 7.70 (m, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 2 H), 5.65 (dd, J=16.4, 4.0 Hz, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 2 H), 3.75 - 3.79 (m, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 1 H), 3.40 - 3.43 (m, 1 H), 3.24 - 3.27 (m, 1 H).

[0855] **실시예 94** N-(1-시아노-3-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드

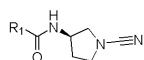


[0856]

[0857] 단계 c에서 tert-부틸 3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 1158758-59-8)를 사용하여 실시예 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0858] LCMS: 방법 A, RT 3.43 분, MS: ES+ 328.15; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.04 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.38 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.89 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.58 - 3.66 (m, 2 H), 3.52 (d, J=10 Hz, 1 H), 2.44 - 2.46 (m, 1 H), 2.00 - 2.04 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H).

[0859] 실시예 1 내지 6 및 실시예 89에 예시된 바와 같이 일반적 방법 A 내지 F를 이용하여 또는 실시예 91에 예시된 바와 같이 일반적 방법 G에 의해 또는 실시예 92에 예시된 바와 같이 일반적 방법 H에 의해 표 7의 화합물을 합성하였다.



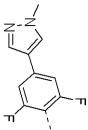
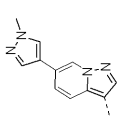
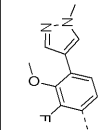
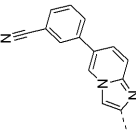
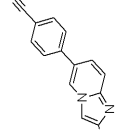
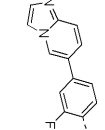
[0860]

실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LC/MS 방법	LC/MS RT (분)	MS
95		(R)-N-(1-Ni아노피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드	A	13.49 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.72 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.02 (d, J=8.0, 3 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 3.10 3.22 (m, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H)	A	3.38	ES+ 312.0
96		(R)-N-(1-Ni아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드	A	13.99 (s, 1 H), 8.50 - 8.72 (m, 2 H), 7.85 - 7.98 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 3.42 - 3.44 (m, 2 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H)	A	2.63	ES+ 283.0
97		(R)-N-(1-Ni아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드	A	13.17 (s, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.03 - 7.06 (m, 2 H), 4.48 - 4.53 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.53 - 3.65 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.33 - 3.37 (m, 1 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 1 H)	A	3.44	ES+ 312.3
98		(R)-N-(1-Ni아노피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드	A	10.95 (s, 1 H), 6.95 - 7.73 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 3 H), 7.06 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.69 - 4.76 (m, 1 H), 3.76 - 3.80 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 2 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H)	H	3.37	ES+ 300.2
99		(R)-N-(1-Ni아노피롤리딘-3-일)-6-모폴리노니코틴아미드	A	8.61 (dd, J=12.4, 2.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 6.86 - 6.88 (m, 1 H), 4.41 - 4.46 (m, 1 H), 4.68 - 4.70 (m, 4 H), 3.51 - 3.64 (m, 6 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H)	B	2.50	ES+ 302.29
100		(R)-N-(1-Ni아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)아측사졸-5-카복사미드	A	9.25 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.08 - 7.11 (m, 2 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H)	C	2.01	ES+ 313.43



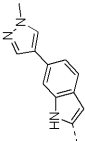
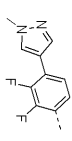
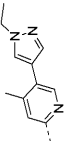
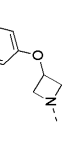
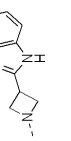
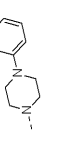
실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
101		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사미드	A	13.64 (s, 1 H), 8.71 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 4.54 - 4.59 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H)	B	3.11	ES+ 256.37
102		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐-1H-피라졸-3-카복사미드	A	13.65 (s, 1 H), 8.44 - 8.65 (m, 1 H), 7.79 - 7.81 (m, 2 H), 7.29 - 7.50 (m, 3 H), 7.09 (s, 1 H), 4.47 - 4.50 (m, 1 H), 3.52 - 3.68 (m, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H)	B	3.30	ES+ 282.39
103		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드	A	13.83 - 13.86 (m, 1 H), 8.99 - 9.04 (m, 1 H), 8.51 - 8.72 (m, 2 H), 8.13 - 8.20 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 1 H), 4.49 - 4.52 (m, 1 H), 3.52 - 3.68 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 2 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H)	B	2.32	ES+ 283.32
104		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤자미드	B	8.77 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 4.44 - 4.48 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.64 - 3.66 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.27 - 3.34 (m, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.87 - 1.95 (m, 1 H)	A	3.11	ES+ 314.0
105		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-4-일)벤자미드	B	8.82 - 8.84 (m, 2 H), 8.10 - 8.15 (m, 2 H), 8.01 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 3.46 - 4.30 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 2 H), 3.30 - 3.33 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 1.91 - 1.96 (m, 1 H)	A	3.11	ES+ 326.0
106		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘아미드	B	8.93 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.51 - 4.55 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.38 - 3.52 (m, 2 H), 1.98 - 2.15 (m, 2 H)	A	2.90	ES+ 296.96

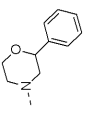
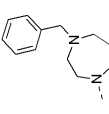
실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
107		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-클루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	B	8.73 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 7.28 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.44 - 4.48 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.62 - 3.66 (m, 1 H), 3.39 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H)	A	3.15	ES+ 314.05
108		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-클루오로-4-(피리미딘-4-일)벤즈아미드	B	9.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.95 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1 H), 8.12 - 8.16 (m, 2 H), 7.75 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 4.44 - 4.51 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H)	H	2.97	ES+ 311.92
109		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-클루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)벤즈아미드	B	9.46 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.98 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 2 H), 7.72 - 7.74 (m, 2 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.34 - 3.56 (m, 2 H), 3.30 - 3.32 (m, 1 H), 2.10 - 2.16 (m, 1 H), 1.91 - 1.97 (m, 1 H)	B	2.48	ES+ 351.25
110		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	B	8.27 (s, 1 H), 8.24 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1 H), 4.44 - 4.48 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.59 - 3.63 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 1 H), 1.91 - 1.97 (m, 1 H)	B	3.12	ES+ 326.19
111		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코틴아미드	C	8.93 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.71 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.31 - 3.33 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H)	A	2.68	ES+ 296.96
112		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	C	8.72 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 4.45 - 4.49 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.31 - 3.32 (m, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.92 - 1.98 (m, 1 H)	B	3.35	ES+ 332.59

실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
113		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조아미드	C	8.05 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 2 H), 3.21 - 3.25 (m, 1 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 1.88 - 1.90 (m, 1 H)	A	3.15	ES+ 332.01
114		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸리(1,5-이)피리딘-3-카복사미드	C	9.07 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 8.17 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.74 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.64 - 3.68 (m, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.46 - 3.48 (m, 2 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 1.92 - 1.98 (m, 1 H)	B	3.01	ES+ 336.22
115		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조아미드	C	8.62 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 4.42 - 4.46 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.10 - 2.15 (m, 1 H), 1.90 - 1.94 (m, 1 H)	B	3.20	ES+ 344.21
116		(R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-2-카복사미드	C	9.09 (s, 1 H), 8.74 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 3 H), 4.51 - 4.56 (s, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 2 H)	A	3.67	ES+ 356.96
117		(R)-6-(4-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-2-카복사미드	C	9.12 (s, 1 H), 8.74 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 4.51 - 4.56 (s, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 2 H)	A	3.67	ES+ 357.03
118		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-이미다조[1,2- <i>a</i> ]피리딘-6-일)벤조아미드	C	9.08 (s, 1 H), 8.71 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 6 H), 4.45 - 4.48 (m, 1 H), 3.62 - 3.66 (m, 1 H), 3.46 - 3.54 (m, 2 H), 3.29 - 3.31 (m, 1 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 1.91 - 1.96 (m, 1 H)	A	3.15	ES+ 350.04

실 예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
119		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤조아미드	C	8.74 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (dd, J=1.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.49 (m, 1H), 3.71 - 3.73 (m, 4H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.44 - 3.56 (m, 5H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 1H), 1.90 - 1.95 (m, 1H)	B	2.68	ES+ 396.4
120		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤리나미드	C	9.00 (d, J=7.2 Hz, 1 H ), 8.89 (s, 1 H), 8.25 - 8.28 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1H), 4.10 (s, 3 H), 3.62 - 3.66 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.44 - 3.49 (m, 1 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 1.97 - 2.02 (m, 1 H)	B	3.50	ES+ 365.2
121		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤리나미드	C	9.00 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.29 - 8.32 (m, 1 H), 7.64 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.62 - 3.66 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.44 - 3.49 (m, 1 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 2.10 - 2.17 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H)	B	3.52	ES+ 365.33
122		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로피롤리나미드	C	8.91 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.58 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (dd, J=1.6 Hz, 12.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.51 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.51 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 2.00 (m, 1H)	B	3.06	ES+ 329.3
123		(R)-3-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-클루오로페닐)피롤리나미드	C	9.03 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.88 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.88 - 7.92 (m, 2 H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 3.30 - 3.32 (m, 1 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 1.91 - 1.96 (m, 1 H)	A	4.09	ES+ 345.1
124		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드	C	8.83 (t, J=1.2 Hz, 1 H ), 8.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.88 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H ), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.34 - 3.47 (m, 2 H), 2.00 - 2.13 (m, 2 H)	A	2.78	ES+ 336.3

실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
125		(R)-N-(1-N이아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드	C	8.63 - 8.67 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=9.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.48 - 4.56 (m, 1H), 3.80 (s, 3 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 3.34 - 3.47 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.98 - 2.18 (m, 2 H)	A	2.19	ES+ 350.3
126		(R)-N-(1-N이아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드	C	13.70 (s, 1 H), 8.69 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 4.54 - 4.58 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H)	A	2.98	ES+ 336.0
127		(R)-N-(1-N이아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드	C	13.56 (s, 1 H), 8.67 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.48 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.52 - 4.57 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 3.38 - 3.48 (m, 2 H), 2.01 - 2.17 (m, 2 H)	B	3.03	ES+ 336.7
128		(R)-N-(1-N이아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속시졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드	C	11.66 (s, 1 H), 8.65 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.50 - 4.54 (m, 1 H), 3.65 - 3.69 (m, 1 H), 3.55 - 3.60 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H)	A	3.86	ES+ 350.0
129		(R)-N-(1-N이아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드	C	11.53 (s, 1 H), 8.57 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 - 3.69 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.45 - 3.50 (m, 1 H), 3.31 - 3.34 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H)	B	3.34	ES+ 349.3

실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
130		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드	C	11.56 (s, 1 H), 8.59 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 7.16 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 4.50 - 4.52 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.65 - 3.69 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 1 H), 3.45 - 3.50 (m, 1 H), 3.32 - 3.35 (m, 1 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H)	B	3.21	ES+ 335.3
131		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,3-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드	C	8.74 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 2.08 - 2.18 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H)	A	3.30	ES+ 332.28
132		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피롤리딘아미드	C	(MeOD) 8.63 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 4.63 - 4.66 (m, 1 H), 4.26 - 4.32 (q, J=14.8, 7.2 Hz, 2 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.44 - 3.48 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.29 - 2.34 (m, 1 H), 2.10 - 2.15 (m, 1 H), 1.53 (t, J=7.2 Hz, 3 H)	B	3.33	ES+ 325.24
133		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐시아제티딘-1-카복사미드	E	7.31 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.99 (m, 1H), 4.24 - 4.28 (m, 2H), 4.09 - 4.14 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 1.75 - 1.80 (m, 1H)	A	3.95	ES+ 287.0
134		(R)-3-(1H-벤조트리아졸-2-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드	E	8.32 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.15 - 7.17 (m, 2 H), 6.62 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.09 - 4.23 (m, 5 H), 3.99 - 4.04 (m, 1 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.36 - 3.42 (m, 1 H), 3.14 - 3.18 (m, 1 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.77 - 1.85 (m, 1 H)	A	2.80	ES+ 310.99
135		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피페라진-1-카복사미드	E	7.20 - 7.24 (m, 2 H), 6.95 - 6.97 (m, 2 H), 6.78 - 6.82 (m, 1 H), 6.65 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.16 - 4.20 (m, 1 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.44 - 3.48 (m, 5 H), 3.36 - 3.39 (m, 1 H), 3.15 - 3.19 (m, 1 H), 3.08 - 3.10 (m, 4 H), 1.91 - 2.06 (m, 1 H), 1.80 - 1.88 (m, 1 H)	A	3.55	ES+ 300.01

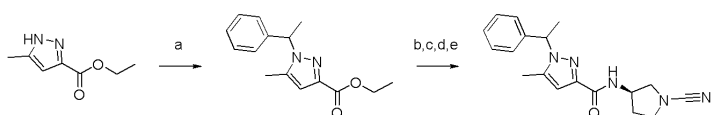
실 시 예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
136		N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)- 2-페닐모폴린-4-카복사מיד	E	7.30 - 7.41 (m, 5 H), 6.67 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.36 - 4.37 (m, 1 H), 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 3.95 - 3.98 (m, 2 H), 3.86 - 3.89 (m, 1 H), 3.44 - 3.59 (m, 3 H), 3.37 - 3.41 (m, 1 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 2.83 - 2.89 (m, 1 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.79 - 1.85 (m, 1 H)	A	3.54	ES+ 301.01
137		(R)-4-(2-클로로-6- 플루오로벤질)-N-(1- 시아노피롤리딘-3-일)-1,4- 디아제판-1-카복사מיד	E	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.25 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 4.38 - 4.44 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.65 - 3.69 (m, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 6 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 2.75 - 2.80 (m, 3 H), 2.18 - 2.23 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 3 H)	A	3.95	ES+ 379.98
138		(R)-4-벤질-N-(1- 시아노피롤리딘-3-일)-1,4- 디아제판-1-카복사מיד	E	7.23 - 7.34 (m, 5 H), 6.25 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.15 - 4.19 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.43 - 3.52 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 6 H), 3.14 - 3.18 (m, 1 H), 2.51 - 2.55 (m, 3 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.79 - 1.86 (m, 1 H), 1.74 - 1.78 (m, 2 H)	G	6.07	ES+ 328.25
139		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)- 1,3,4,9-테트라하이드로-2H- 피리도[3,4-b]인돌-2- 카복사מיד	E	10.83 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.03 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.18 - 4.22 (m, 1 H), 3.66 - 3.68 (m, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.17 - 3.21 (m, 1 H), 2.68 - 2.69 (m, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 1.83 - 1.90 (m, 1 H)	B	3.64	ES+ 310.16
140		N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)- 2-(2S,6R)-2,6- 다이메틸모폴린-5- 플루오로이소니코틴아מיד	H	8.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.92 (d, J=4, 1H), 4.41 - 4.45 (m, 1H), 4.06 - 4.09 (m, 2H), 3.58 - 3.65 (m, 3H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 3.26 - 3.32 (m, 1H), 2.33 - 2.41 (m, 2), 2.10 - 2.15 (m, 1), 1.87 - 1.92 (m, 1H), 1.15 (d, J=6 Hz, 6H)	B	3.53	ES+ 348.3

실 시 예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
141		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)- 5-플루오로-2-이소인돌란-2- 일)이소니코티아미드	H	8.90 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 2H), 6.67 (d, J=4 Hz, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.45 - 4.48 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 3.29 - 3.33 (m, 1H), 2.12 - 2.17 (m, 1H), 1.89 - 1.94 (m, 1H)	B	3.84	ES+ 352.6
142		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)- 3-플루오로-4-(피리미딘-2- 일)아미노)벤조아미드	G	9.33 (s, 1H), 8.55 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.026 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 6.92 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.43 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 1.94 - 1.99 (m, 1H)	B	3.07	ES+ 327.5
143		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)- 2-플루오로-4-(피롤리딘-1- 일)벤조아미드	H	7.91 - 7.93 (m, 1 H), 7.51 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J=14.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.41 - 4.45 (m, 1 H), 3.58 - 3.62 (m, 1 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.41 - 3.45 (m, 1 H), 3.25 - 3.31 (m, 5 H), 2.05 - 2.12 (m, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 5 H)	B	3.88	ES+ 303.37
144		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)- 2,5-다이플루오로-4- 모폴리노벤조아미드	H	8.43 (d, J=6.8, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 4.40 - 4.44 (m, 1 H), 3.73 (t, J=4.8, 4 H), 3.59 - 3.63 (m, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 2 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 3.10 (t, J=4.4, 4 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H)	B	3.35	ES+ 337.00
145		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)- 2,5-다이플루오로-4-(피롤리딘- 1-일)벤조아미드	H	8.07 - 8.10 (m, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 1 H), 6.46 - 6.51 (m, 1 H), 4.38 - 4.45 (m, 1 H), 3.59 - 3.64 (m, 1 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.40 - 3.45 (m, 5 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.87 - 1.95 (m, 5 H)	B	4.10	ES+ 321.30
146		N-(R)-1-시아노피롤리딘-3-일)- 2-플루오로-4-(R)-3- 메톡시피롤리딘-1- 일)벤조아미드	H	7.95 - 7.97 (m, 1 H), 7.51 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J=14.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.41 - 4.45 (m, 1 H), 4.08 - 4.09 (m, 1 H), 3.57 - 3.61 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 4 H), 3.26 (s, 3 H), 2.03 - 2.13 (m, 3 H), 1.87 - 1.95 (m, 1 H)	A	3.63	ES+ 333.01



실시예	R1	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
147		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(4-메틸피리미딘-2-일)아미드	G	8.54 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 8.46 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.50 - 7.53 (m, 2 H), 6.94 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 4.47 - 4.51 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.36 - 3.39 (m, 1 H), 2.10 - 2.17 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H)	A	3.49	ES+ 339.00
148		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(4-메틸피리미딘-2-일)아미드	G	8.39 - 8.47 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 6.83 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 1 H), 3.29 - 3.34 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H), 1.93 - 2.00 (m, 1 H)	B	3.55	ES+ 353.62
149		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-클로로-4-(4-메톡시피리미딘-2-일)아미드	G	10.02 (s, 1 H), 8.34 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 2 H), 6.41 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 4.42 - 4.46 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.60 - 3.64 (m, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 3.27 - 3.32 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 1 H), 1.89 - 1.94 (m, 1 H)	A	3.71	ES+ 357.03

**실시예 150** N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카복사미드



단계 a. THF (25 ml) 중 에틸 3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트 (1.0 g, 6.49 mmol)의 교반된 용액에 KOH (0.435 g, 7.78 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 반응물을 (1-브로모에틸)벤젠 (1.2 g, 6.49 mmol)으로 처리하고 8 시간 동안 80℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (40 ml)에 신속하게 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 헥산 중 5 % EtOAc에서 원치 않는 위치 이성질체 에틸 3-메틸-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 (0.12 g, 0.464 mmol) 및 12 % EtOAc 헥산 용액에서 원하는 위치 이성질체 에틸 5-메틸-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (0.8 g,

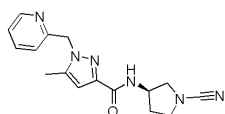
3.10 mmol)를 수득하였다.

[0875] LCMS: 방법 C, RT 2.20 분, MS: ES+ 259.32;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.26 - 7.34 (m, 2 H), 7.12 - 7.25 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 5.51 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.99 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.41 (t, J=6.8 Hz, 3 H).

[0876] 단계 b-e. 표제 화합물을 실시예 2에 대해 기재된 바와 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0877] LCMS: 방법 B, RT 3.71 분, MS: ES+ 324.38;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.19 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.31- 7.35 (m, 2 H), 7.26 - 7.27 (m, 1 H), 7.16 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.64 - 5.66 (m, 1 H), 4.46 - 4.48 (m, 1 H), 3.58 - 3.62 (m, 2 H), 3.51- 3.53 (m, 1 H), 3.41- 3.46 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 - 2.11 (m, 1 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 1.83 (d, J=6.8 Hz, 3 H)

[0878] 실시예 151 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드

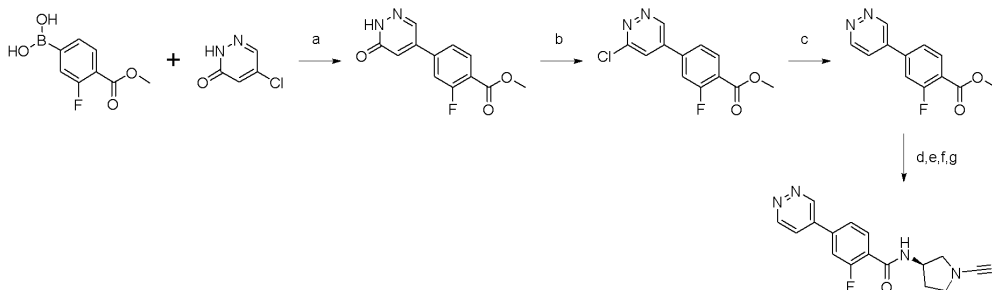


[0879] 실시예 150에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 합성하였다.

[0880]

[0881] LCMS: 방법 B, RT 2.82 분, MS: ES+ 311.21;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.53 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 1 H), 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 6.98 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.41- 4.46 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.03 - 2.06 (m, 1 H), 1.91- 1.96 (m, 1 H).

[0882] 실시예 152 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리다진-4-일)벤즈아미드



[0883]

[0884] 단계 a. 1,4-다이옥산:물 (9 : 1, 10ml) 중 5-클로로피리다진-3(2H)-온 (0.50 g, 3.83 mmol) 및 3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐보론산 (0.91 g, 4.59 mmol)의 용액에 실온에서  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.81g, 7.66mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 20 분 동안 탈기시킨 후에  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (0.14 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (100ml)로 세척하였다. 합친 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 다이에틸 에테르 (2 x 10 ml)로 마쇄하고 진공하에 여과하여 메틸 2-플루오로-4-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일) 벤조에이트 (0.70 g, 2.82 mmol)을 첨가하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.66 분, MS : ES + 249.22;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 13.24 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.91 J = 12.40Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.00Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

[0885] 단계 b.  $\text{POCl}_3$  (1.06 ml, 1.08 mmol) 중 메틸 2-플루오로-4-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일) 벤조에이트 (0.90 g, 3.62 mmol)의 용액을 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음물 (20 ml)에 부었다. 고체  $\text{NaHCO}_3$ 를 사용하여 pH를 약 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x

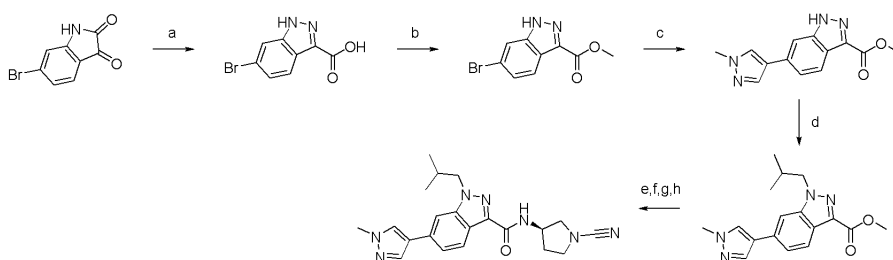
100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 4-(6-클로로피리다진-4-일)-2-플루오로벤조에이트 (1.1 g, 정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.96 분, MS : ES + 267.26.

[0886] 단계 c. EtOAc : MeOH (1 : 1, 20ml) 중 메틸 4-(6-클로로피리다진-4-일)-2-플루오로벤조에이트 (1.10g, 4.10mmol)의 용액을 오토클레이브에서 제조하였다. 반응 혼합물에 암모늄 포르메이트 (0.51 g, 8.21 mmol) 및 20 % 탄소상 Pd(OH)<sub>2</sub> (0.5 g, 0.71 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 하이플로우를 통해 조심스럽게 여과하였다. 셀라이트 베드를 조심스럽게 MeOH (5 x 30 ml)로 세척하였다. 합친 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중의 2 % MeOH)로 정제하여 메틸 2-플루오로-4-(피리다진-4-일) 벤조에이트 (0.17 g, 0.73 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.69 분, MS : ES + 233.26; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.73-9.74 (m, 1H), 9.36-9.37 (m, 1H), 8.03-8.15 (m, 3H), 7.93-7.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)

[0887] 단계 d-g. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b 내지 e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0888] LCMS: 방법 A, RT 2.68 분, MS: ES+ 312.32; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.72 - 9.73 (m, 1 H), 9.34 (dd, J=5.60, 1.20 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J=5.60, 2.80 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=11.60, 1.60 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.40, 2.00 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=7.60 Hz, 1 H), 4.44 - 4.51 (m, 1 H), 3.63 - 3.70 (m, 1 H), 3.39 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H)

[0889] **실시예 153** (R)-N-(1-시아노피리다진-3-일)-1-이소부틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드



[0890]

[0891] 단계 a. 물 (55 ml) 중의 6-브로모인돌린-2,3-다이온 (5 g, 22.12 mmol)의 혼합물에 실온에서 NaOH (0.97 g, 24.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30 ml 물 중 NaNO<sub>2</sub> (1.68 g, 24.3 mmol)의 용액을 5℃에서 30 분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 20 분간 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 적가 깔때기에 옮기고 물 (55 ml) 중 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4.5 ml)의 용액에 10℃ 이하의 온도에서 25 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 10℃에서 20 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 5℃에서 진한 HCl (21 ml) 중의 주석 (II) 클로라이드 (10.06 g, 53.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공하에 여과하였다. 목적하는 고체를 헥산 (4 x 50 ml)으로 세척하고 고 진공하에서 건조시켜 6-브로모-1H-인다졸-3-카복실산 (5.95 g, 24.9 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.66 분, MS : ES + 239.20, 241.20

[0892] 단계 b. MeOH (95 ml) 중 6-브로모-1H-인다졸-3-카복실산 (5.95 g, 24.9 mmol)의 용액에 실온에서 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5.8 ml, 58.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액 (250 ml)에 붓고 EtOAc (4 x 200 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (2 x 150 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 11 % EtOAc)에 의해 정제하여 6-브로모-1H-인다졸-3-카복실산 메틸 (1.81 g, 7.98 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.08 분, MS : ES + 255.13, 257.10.

[0893] 단계 c. DMF (3 ml) 및 물 (3 ml) 중의 6-브로모-1H-인다졸-3-카복실산 (0.25 g, 0.98 mmol)의 혼합물에 실온에서 실온에서 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.30 g, 2.07 mmol), 이

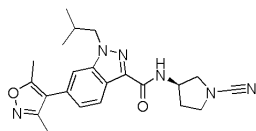
어서  $\text{NaHCO}_3$  (0.33 g, 3.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 15 분 동안 탈기시키고,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.071 g, 0.098 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을  $140^\circ\text{C}$ 에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 차가운 물 (150 ml)에 붓고  $\text{EtOAc}$  (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (100ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실레이트 (0.31 g, 1.21 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.29 분, MS : ES + 256.19.

[0894] 단계 d. DMF (7 ml) 중의 메틸 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실레이트 (0.31 g, 1.21 mmol)의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.59 g, 1.81 mmol) 및 1-요오도-2-메틸프로판 (0.16 ml, 1.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 물 (150 ml)에 붓고  $\text{EtOAc}$  (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (100ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 1-이소부틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복실레이트 (0.027g, 0.08mmol)[LCMS: 방법 C, RT 2.24 분, MS: ES+ 313.38,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.29 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 8.0 (s, 1 H), 7.57 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)] 및 메틸 2-이소부틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-인다졸-3-카복실레이트 (0.007 g, 0.022 mmol)의 혼합물을 수득하였다. LCMS: 방법 C, RT 2.40 분, MS: ES+ 313.43.

[0895] 단계 e-h. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b 내지 e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0896] LCMS: 방법 A, RT 3.98 분, MS: ES+ 392.23;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.60 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.54 - 4.58 (m, 1 H), 4.30 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 2.11- 2.16 (m, 1 H), 2.01- 2.06 (m, 1 H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 6 H).

[0897] 실시예 154 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-이소부틸-1H-인다졸-3-카복사미드

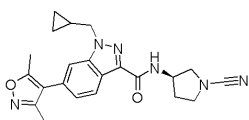


[0898]

[0899] 단계 c에서 3,5-다이메틸이속사졸-4-보론산 (CAS 번호 16114-47-9)를 사용하여 실시예 153에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0900] LCMS: 방법 A, RT 4.54 분, MS: ES+ 407.07;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.67 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.27 (dd, J=8.8, J=1.2 Hz, 1 H), 4.57 - 4.58 (m, 1 H), 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.33 - 3.48 (m, 2 H), 2.44 - 2.46 (m, 4 H), 2.28 - 2.33 (m, 4 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 0.85 - 0.89 (m, 6 H).

[0901] 실시예 155 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(사이클로프로필메틸)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드



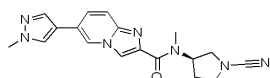
[0902]

[0903] 단계 d에서 사이클로프로필메틸 브로마이드 (CAS 번호 7051-34-5)를 사용하여 실시예 154에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0904] LCMS: 방법 A, RT 4.37 분, MS: ES+ 404.99;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.68 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1 H), 4.56 - 4.61 (m, 1 H), 4.43 -

4.45 (m, 2 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 1.34 - 1.38 (m, 1 H), 0.44 - 0.54 (m, 4 H).

[0905] **실시예 156** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드

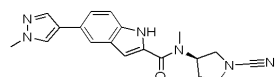


[0906]

[0907] (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 199336-83-9)를 사용하여 실시예 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0908] LCMS: 방법 A, RT 2.87 분, MS: ES+ 350.17; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.82 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.43 - 3.47 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.07 - 2.17 (m, 2 H).

[0909] **실시예 157** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드

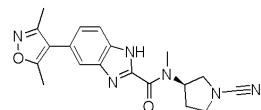


[0910]

[0911] (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 199336-83-9)를 사용하여 실시예 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0912] LCMS: 방법 A, RT 3.38 분, MS: ES+ 349.11; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.56 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 5.16 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 2.08 - 2.17 (m, 2 H).

[0913] **실시예 158** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이소자솔-4-일)-N-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드

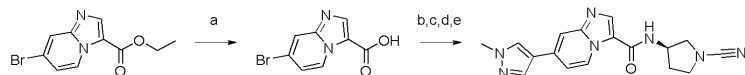


[0914]

[0915] (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 199336-83-9)를 사용하여 실시예 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0916] LCMS: 방법 B, RT 3.45 분, MS: ES+ 365.3; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.02 (s, 1 H), 7.49 - 7.82 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 3 H), 3.02-3.09 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.13 - 2.21 (m, 2 H).

[0917] **실시예 159** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드



[0918]

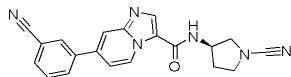
[0919] 단계 a. THF : 물 (1 : 1) (12ml) 중의 7-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 (0.2g, 0.743mmol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.062 g, 1.49 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 10 % 시트르산 용액을 적가하여 pH 4로 산성화시키고 10 분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공하에 여과하고 건조시켜 7-브로모이미다조 [1,2-a]피리딘-3-카복실산 (0.16 g, 0.666 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.39 분, MS : ES + 241.08, 242.99

[0920] 단계 b-e. 상기 중간체로부터 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 합성하여 표

제 화합물을 수득하였다.

[0921] LCMS: 방법 B, RT 2.76 분, MS: ES<sup>+</sup> 336.32; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.33 - 9.37 (m, 1H), 8.54 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.51- 4.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.60 (m, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 3.31- 3.35 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.94 - 2.01 (m, 1H)

[0922] **실시예 160** (R)-7-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드

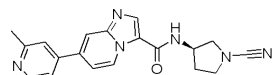


[0923]

[0924] 실시예 159에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0925] LCMS: 방법 A, RT 3.69 분, MS: ES<sup>+</sup> 357.16; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 2H), 7.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 3.67 - 3.71 (m, 1H), 3.55 - 3.61 (m, 1H), 3.47 - 3.51 (m, 1H), 3.33 - 3.36 (m, 1H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 1.96 - 2.01 (m, 1H)

[0926] **실시예 161** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드

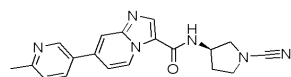


[0927]

[0928] 실시예 159에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0929] LCMS: 방법 A, RT 3.04 분, MS: ES<sup>+</sup> 361.09; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.04 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.11- 5.15 (m, 1H), 3.57 - 3.69 (m, 2H), 3.35 - 3.50 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.10 - 2.22 (m, 2H)

[0930] **실시예 162** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드

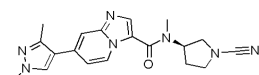


[0931]

[0932] 실시예 159에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0933] LCMS: 방법 A, RT 3.15 분, MS: ES<sup>+</sup> 361.09; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.03 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.14 - 8.20 (m, 3 H), 7.53 (dd, J=1.6 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.12 - 5.15 (m, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H)

[0934] **실시예 163** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드



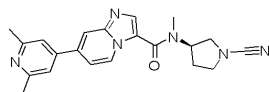
[0935]

[0936] 실시예 159에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0937] LCMS: 방법 A, RT 3.06 분, MS: ES<sup>+</sup> 364.15; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.27 (dd, J=7.2, 2 Hz, 1 H), 5.08 - 5.15 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.08 - 2.23 (m, 2

H).

[0938] **실시예 164** (R)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-7-(2,6-다이메틸피리딘-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드

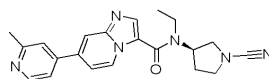


[0939]

[0940] 실시예 159에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0941] LCMS: 방법 A, RT 3.28 분, MS: ES+ 375.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.11 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 5.19 - 5.26 (m, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.61 (s, 6 H), 2.24 - 2.35 (m, 2 H).

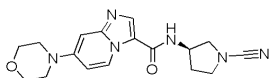
[0942] **실시예 165** (R)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-N-에틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드



[0943]

[0944] 실시예 159에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS: 방법 A, RT 3.37 분, MS: ES+ 375.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.96 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.70 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 4.86 - 4.90 (m, 1 H), 3.69 - 3.73 (m, 1 H), 3.38 - 3.61 (m, 5 H), 2.56 (s, 3 H), 2.16 - 2.23 (m, 2 H), 1.23 (t, J=6.8 Hz, 3 H).

[0945] **실시예 166** (R)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-7-모폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드

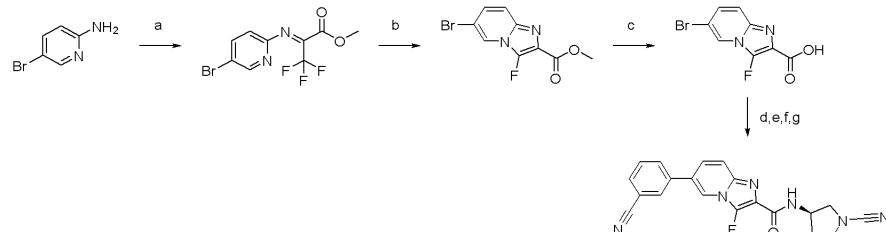


[0946]

[0947] 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복실산(실시예 159, 단계 a에서 기재된 방법에 따라 제조됨)을 사용하여 실시예 91에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[0948] LCMS: 방법 A, RT 2.92 분, MS: ES+ 341.19; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.04 (dd, J=2.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.51 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 4H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.44 - 3.48 (m, 1H), 3.25 - 3.33 (m, 5H), 2.09 - 2.18 (m, 1H), 1.91 - 1.98 (m, 1H).

[0949] **실시예 167** (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드



[0950]

[0951] 단계 a. 톨루엔(30 ml) 중 5-브로모피리딘-2-아민 (5 g, 28.9 mmol)의 용액에 메틸 3,3,3-트라이플루오로-2-옥소프로파노에이트 (CAS 번호 13089-11-7) (4.5 g, 28.9 mmol) 및 피리딘 (4.65 ml, 57.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, SOCl<sub>2</sub> (3.43 g, 28.9 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 차가운 물 (200 ml)에 붓고, 고체 NaHCO<sub>3</sub>로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 1 % EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (Z)-2-((5-브로모피리딘-2-일)이미노)-3,3,3-트라이플루오로프로파노에이트 (5 g, 16.07 mmol)



을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.75 분, MS : ES + 313.10, 315.10

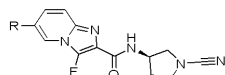
[0952] 단계 b. MeCN (50 ml) 중 메틸 (Z)-2-((5-브로모피리딘-2-일)이미노)-3,3,3-트라이플루오로프로파노에이트 (5 g, 16.1 mmol)의 용액에 실온에서 트라이메틸 포스파이트 (2.99 g, 24.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 차가운 물 (150 ml)에 붓고, 이어서 5 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25 % EtOAc)로 정제하여 메틸 6-브로모-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복실레이트 (1.5 g, 5.49 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.94 분, MS : ES + 273.10, 275.13

[0953] 단계 c. 진한 HCl 중의 메틸 6-브로모-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복실레이트 (1.5 g, 5.49 mmol)의 혼합물을 100°C에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DCM (3 x 10 ml)으로 공비 증류하고 감압하에 건조시켜 6-브로모-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복실산 HCl 염 (1.2 g, 4.06 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.68 분, MS : ES + 259.30, 261.30

[0954] 단계 d-g. 상기 중간체로부터 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0955] LCMS: 방법 A, RT 3.80 분, MS: ES+ 374.99; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 8.76 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=1.6 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.50 - 4.55 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 2.01- 2.14 (m, 2 H).

[0956] 실시예 167에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표 8의 화합물을 합성하였다.



[0957]



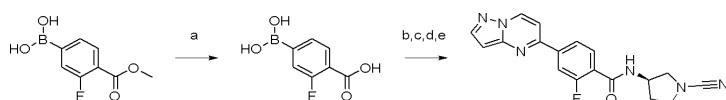
[0958] 표 8

실 시 예	R	명칭	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
168		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드	8.69 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.61 - 7.64 (m, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 3.36 - 3.43 (m, 2 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H)	A	2.98	ES+ 354.2
169		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드	8.68 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.64 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 4.14 - 4.19 (m, 2 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 2.01 - 2.11 (m, 2 H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3 H)	B	3.22	ES+ 368.2
170		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드	8.69 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.58 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=9.6, 1.2 Hz, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.53 - 3.63 (m, 2 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.00 - 2.13 (m, 2 H)	A	3.11	ES+ 368.1
171		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이소자졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드	8.75 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.63 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.50 - 4.55 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.00 - 2.14 (m, 2 H)	B	3.34	ES+ 369.2

[0959]

[0960]

실시예 172 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)벤즈아미드



[0961]

[0962]

단계 a. THF : 물 (5 : 2, 14 ml) 중 3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐보론산 (CAS 번호 505083-04-5) (0.50 g, 2.50 mmol)의 용액에 0℃에서 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.32 g, 7.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한 다음, 60℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1M HCl 용액을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 4-보로노-2-플루오로벤조산 (0.42 g, 2.31 mmol)을 수득하였다.

[0963]

LCMS: 방법 C, RT 1.32 분, MS: ES<sup>-</sup> 183.20; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.22 (s, 1 H), 8.42 (s, 2 H), 7.81 (t, J=7.60 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=4.00 Hz, 1 H)

[0964]

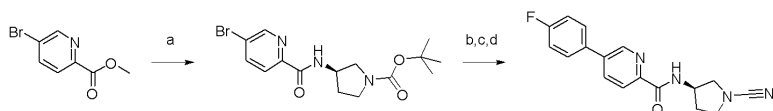
단계 b-e. 상기 중간체로부터 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0965]

LCMS: 방법 A, RT 3.38 분, MS: ES<sup>+</sup> 351.04; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.27 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=6.80 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 2 H), 7.75 - 7.77 (m, 2 H), 6.83 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 4.47 - 4.49 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.40 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 3.30 (m,

1 H), 2.10 - 2.17 (m, 1 H), 1.91- 1.96 (m, 1 H)

**실시예 173** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드



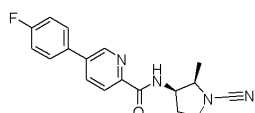
단계 a. THF (10 ml) 중의 메틸 5-브로모피콜리네이트 (CAS 번호 29682-15-3) (1 g, 4.62 mmol)의 용액에 DIPEA (1.79 g, 13.9 mmol) 및 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (1.03 g, 5.55 mmol), 이어서 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2 M) (11.5 ml, 2.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (150 ml)에 붓고, 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 여과하였다. 셀라이트 층을 EtOAc (50 ml)로 세척하였다. 여액을 EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(5-브로모피콜린아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.2 g, 3.24 mmol)을 수득하였다.

LCMS: 방법 C, RT 2.34 분, MS: ES+ 314.18, 316.18 [M-56]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.77 - 8.78 (m, 1 H), 8.26 (dd, J = 2, 8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.42 - 4.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.37 - 3.39 (m, 1 H), 3.21- 3.29 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H)

단계 b-d. 상기 중간 화합물로부터 실시예 3의 단계 b-d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS: 방법 A, RT 4.15 분, MS: ES+ 311.06; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 2 H), 7.39 (t, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.53 - 4.57 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H)

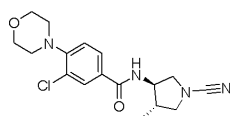
**실시예 174** N-((시스)-1-시아노-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드



단계 c에서 시스-3-아미노-1-BOC-2-메틸피롤리딘 (CAS 번호 1374653-02-7)을 사용하여 실시예 2에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 라세믹 혼합물로서 합성하였다.

LCMS: 방법 A, RT 4.35 분, MS: ES+ 324.96; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.96 (s, 1 H), 8.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 2 H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 4.54 - 4.59 (m, 1 H), 3.82 - 3.87 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 1.08 (t, J=6.4 Hz, 3 H).

**실시예 175** 3-클로로-N-((트랜스)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드



단계 e에서 3-클로로-4-모폴리노벤조산 (CAS 번호 26586-20-9)을 사용하여 실시예 69/70에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 라세믹 혼합물로서 합성하였다.

[0979] LCMS: 방법 B, RT 3.66 분, MS: ES+ 349.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.52 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=2.0, 1 H), 7.81 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.09 - 4.14 (m, 1 H), 3.75 (t, J=4.8, 4 H), 3.63 - 3.72 (m, 2 H), 3.21-3.25 (m, 1 H), 3.06 - 3.11 (m, 1 H), 3.04 (t, J=4.4, 4 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.99 (d, J=6.8, 3 H).

[0980] **실시예 176** N-((트랜스)-1-시아노-4-플루오로피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드

[0981]

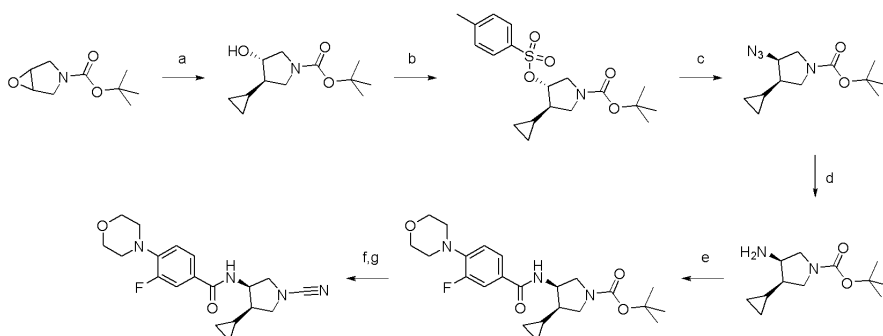
[0982] 단계 a. THF (5 ml) 중 4-페닐벤조산 (0.110 g, 0.555 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.110 g, 0.852 mmol) 및 HATU (0.243 g, 0.639 mmol)를 첨가하고 30 분 동안 교반하였다. 트랜스-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 1363382-79-9) (0.100 g, 0.427 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (20 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 25 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10 % EtOAc)에 의해 정제하여 트랜스-tert-부틸 3-([1,1'-바이페닐]-4-카복사미도)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트 (0.170 g, 0.443 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 C, RT 2.52 분, MS: ES- 383.45; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.72 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.73 - 7.82 (m, 4 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 4.52 - 4.54 (m, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 2 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

[0983] 단계 b. 포름산 (7.5 ml) 중의 트랜스-tert-부틸 3-([1,1'-바이페닐]-4-카복사미도)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트 (0.150 g, 0.390 mmol)의 용액을 실온에서 제조하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 수득된 물질을 DCM (2 x 30 ml)과 함께 공-증발시키고 진공하에서 건조시켜 트랜스-N-(4-플루오로피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드 포름산 염 (0.140 g, 정량적)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.83 분, MS : ES + 285.22.

[0984] 단계 c. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0985] LCMS: 방법 H, RT 26.23 분, MS: ES+ 309.92; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.75 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.73 - 7.75 (m, 2 H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 5.12 - 5.24 (m, 1 H), 4.54 - 4.61 (m, 1 H), 3.82 - 3.89 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.56 - 3.59 (m, 1 H).

[0986] **실시예 177** N-((시스)-1-시아노-4-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드



[0987]

[0988] 단계 a. THF (40 ml) 중의 tert-부틸 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-카복실레이트 (CAS 번호 114214-49-2) (1.00 g, 5.405 mmol)의 용액을 -30℃로 냉각시키고 구리 (I) 브로마이드 메틸 셀파이드 착물 (0.221 g, 1.078 mmol)로 처리하였다. THF 중 사이클로프로필마그네슘 브로마이드 (41 ml, 20.5 mmol)의 0.5M 용액을 -30℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 가온시키고 1 시간 동안 교반하였다. 생성

된 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 ml)의 포화 용액에 붓고 EtOAc (2 x 70 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30 % EtOAc)로 정제하여 트랜스-tert-부틸 3-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.70 g, 7.49 mmol)을 수득하였다.

[0989] LCMS: 방법 A, RT 3.91 분, MS: ES+ 228.00;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.97 (d,  $J=4.0$  Hz, 1 H), 3.97 - 3.99 (m, 1 H), 3.59 - 3.72 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.02 - 3.07 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 0.55 - 0.60 (m, 1 H), 0.33 - 0.45 (m, 2 H), 0.17 - 0.23 (m, 1 H), 0.06 - 0.12 (m, 1 H).

[0990] 단계 b. THF (20 ml) 중 트랜스-tert-부틸 3-사이클로프로필-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.70 g, 7.49 mmol)의 용액에 NaH (파라핀 오일 중 60 % 분산액, 0.898 g, 37.42 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. THF (10 ml) 중 p-톨루엔 설포닐 클로라이드 (2.800 g, 14.74 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (500 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 17 % EtOAc)에 의해 정제하여 트랜스-tert-부틸 3-사이클로프로필-4-(토실옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.500 g, 3.94 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.65 분, MS : ES + 326.30 (M-56).

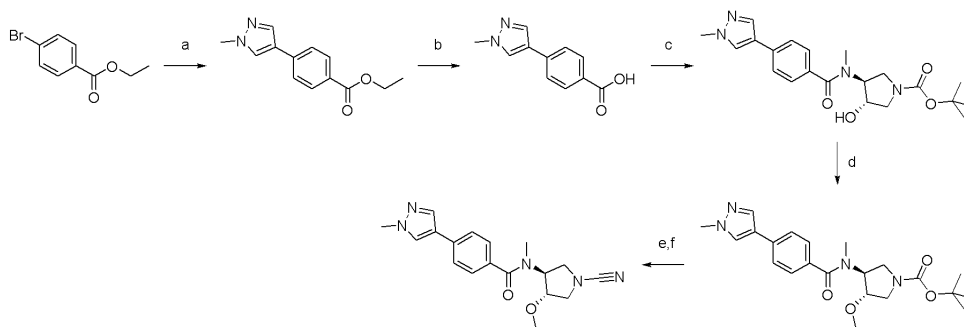
[0991] 단계 c. DMF (20 ml) 중 트랜스-tert-부틸 3-사이클로프로필-4-(토실옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.40 g, 3.67 mmol)의 용액에 실온에서  $\text{NaN}_3$  (4.700 g, 72.31 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 차가운 물 (400 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 70 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 시스-tert-부틸 3-아지도-4-사이클로프로필피롤리딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0992] 단계 d. MeOH (20 ml) 중 시스-tert-부틸 3-아지도-4-사이클로프로필피롤리딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 3.97 mmol)의 용액에 실온에서 10 % Pd/탄소 (건조) (1.00 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 수소로 피징하였다. 생성된 반응 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 조심스럽게 여과하고, 수득된 여액을 감압하에 농축시켜 시스-tert-부틸 3-아미노-4-사이클로프로필피롤리딘-1-카복실레이트 (0.570 g, 2.52 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.75 분, MS : ES + 227.00. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0993] 단계 e-g. 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[0994] LCMS: 방법 B, RT 3.64 분, MS: ES+ 354.60;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.56 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 8.24 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.84 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 2 H), 4.64 - 4.68 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.68 - 3.72 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 1.68 - 1.74 (m, 1 H), 0.69 - 0.85 (m, 1 H), 0.39 - 0.42 (m, 2 H), 0.35 - 0.38 (m, 2 H).

[0995] **실시예 178** *N-((트랜스)-1-시아노-4-메톡시피롤리딘-3-일)-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드*



[0996]

[0997] 단계 a. 1,4-다이옥산 (10 ml) 중 에틸 4-브로모벤조에이트 (4.00 g, 17.47 mmol)의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (CAS 번호 761446-44-0) (5.44 g, 26.20 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 30 분 동안 탈기시킨 후,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.201 g, 0.174 mmol) 및

$K_2CO_3$  (4.82 g, 34.93 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 수성  $NaHCO_3$  (10 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을  $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 에틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조에이트 (4.00 g, 17.39 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.124 분, MS : ES + 231.10. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0998] 단계 b. THF (25 ml) 중 에틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조에이트 (4.00 g, 17.39 mmol)의 용액에 물 (10 ml) 중의 NaOH (1.40 g, 35.0 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (20 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 생성된 수성층을 묽은 HCl 용액으로 산성화시켰다. 수득된 고체를 여과하고 물 (20 ml)로 세척하였다. 수득된 고체 물질을 고 진공하에 건조시켜 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조산 (2.500 g, 12.376 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.586, MS : ES + 203.01. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

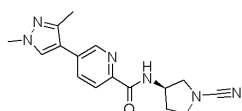
[0999] 단계 c. THF (10 ml) 중의 트랜스-tert-부틸-3-하이드로-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 203503-49-5) (0.800 g, 3.703 mmol)의 용액에 실온에서 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤조산 (0.90 g, 4.44 mmol), HATU (2.80 g, 7.37 mmol) 및 DIPEA (2 ml, 11.11 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (20 ml)에 붓고 EtOAc (4 x 25 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을  $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 10 % MeOH)에 의해 정제하여 트랜스-tert-부틸 3-하이드록시-4-(N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.170 g, 0.425 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.90 분, MS : ES + 401.65.

[1000] 단계 d. DMF (3 ml) 중 트랜스-tert-부틸 3-하이드로-4-(N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실산 (0.250 g, 0.625 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (파라핀 오일 중 60 % 분산액, 0.061 g, 1.54 mmol)를 첨가하였다. 메틸 요오다이드 (0.264 g, 1.86 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 얼음물 (10 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을  $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중의 10 % MeOH)에 의해 정제하여 트랜스-tert-부틸 3-메톡시-4-(N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.250 g, 0.603 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.08 분, MS : ES + 415.75.

[1001] 단계 e, f. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b, c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[1002] LCMS: 방법 A, RT 3.17 분, MS: ES+ 340.06;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.22 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.09 - 4.13 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 - 3.76 (m, 3 H), 3.54 - 3.58 (m, 1 H), 3.42 - 3.45 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H).

[1003] 실시예 179 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피롤린아미드



[1004]

[1005] 실시예 173에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1006] LCMS: 방법 A, RT 3.01 분, MS: ES+ 311.06;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.96 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.02 (s, 2 H), 4.51- 4.54 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 3.38 - 3.48 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H)

[1007] **실시예 180** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)피롤린아미드*

[1008]

[1009] 단계 a. THF (15 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(5-브로모피롤린아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.5 g, 1.35 mmol) (실시예 173의 a 단계에 대해 기재된 방법에 따라 제조됨)의 용액에 비스(피나콜레이트)다이보론 (0.51 g, 2.02 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 CH<sub>3</sub>COOK (0.26 g, 2.70 mmol) 및 X-Phos (0.064 g, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 15 분 동안 탈기시킨 후에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.062 g, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 6 시간 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (200 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (200 ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 10 % MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤린아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.2 g, 0.19 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 A, RT 2.10 분, MS : ES + 336.07.

[1010] 단계 b-d. 상기 중간 화합물로부터 실시예 3의 단계 b-d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1011] LCMS: 방법 B, RT 4.03 분, MS: ES+ 377.12; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.49 (s, 1 H), 9.18 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.86 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.55 - 4.59 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H)

[1012] **실시예 181** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드*

[1013]

[1014] 단계 a. 0℃에서 THF (800 ml) 중 4-브로모-2-플루오로벤조산 (35.0 g, 159.81 mmol)의 용액에 DIPEA (82.4 ml, 479 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 HATU (91.1 g, 240 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 tert-부틸 (R)-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 (29.7 g, 160 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 15 분간, 이어서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (1500 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 500 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 35 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(4-브로모-2-플루오로벤즈아미도) 피롤리딘-1-카복실레이트 (50.50 g, 130 mmol)을 첨가하였다.

[1015] LCMS: 방법 C, RT 2.37 분, MS: ES+ 387.23; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.65 (d, J=6.80 Hz, 1 H), 7.65 - 7.67 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 4.36 - 4.39 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H), 3.14 - 3.18 (m, 1 H), 2.05 - 2.08 (m, 1 H), 1.83 - 1.86 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

[1016] 단계 b. DMF (10 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(4-브로모-2-플루오로벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (2.75 g, 8.33 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이트)다이보론 (2.53 g, 9.99 mmol)을 실온에서 첨가한 후, CH<sub>3</sub>COOK (2.55 g, 26.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 10 분 동안 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.34 g, 0.41 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 6.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다.



생성된 반응 혼합물을 얼음물 (125 ml)에 부어 넣고 DCM (4 x 25 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (1200 ml)로 희석하고 DCM (4 x 100 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (2.20 g, 5.07 mmol)를 첨가하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.93 분, MS : ES + 353.30

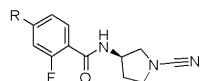
[1017] 단계 c. 1,4-다이옥산: 물 (8:2, 10 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.250 g, 0.576 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.238 g, 1.724 mmol), 이어서 4-클로로-2,6-다이메틸피리미딘 (CAS 번호 4472-45-1) (0.082 g, 0.576 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 탈기시켰다.  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.042 g, 0.057 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 반응 혼합물을 물 (25 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 25 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 70 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(4-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.110 g, 0.265 mmol)을 수득하였다. LCMS : C 2.18, MS : ES + 415.38

[1018] 단계 d, e. 상기 화합물은 실시예 3의 단계 c, d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[1019] LCMS: 방법 B, RT 3.64 분, MS: ES+ 340.10;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.79 (d,  $J=6.80$  Hz, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.71- 7.75 (m, 1 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.27 - 3.32 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 1.91- 1.96 (m, 1 H).

[1020] 실시예 181에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표 9의 화합물을 합성하였다.

[1021]

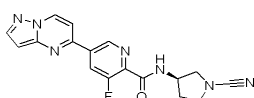


[1022] 표 9

실 시 예	R	명칭	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
182		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드	8.90 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.89 - 7.95 (m, 2 H), 7.77 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 4.47 - 4.49 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.34 - 3.53 (m, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.12-2.17 (m, 1 H), 1.91 - 1.95 (m, 1 H)	B	3.46	ES+ 344.26
183		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)벤즈아미드	9.19 -9.21 (m, 1 H), 8.86 - 8.89 (m, 1 H), 8.52 - 8.53 (m, 1 H), 8.20 - 8.21 (m, 2 H), 7.79 - 7.81 (m, 1 H), 4.47 - 4.50 (m, 1H), 3.66 - 3.67 (m, 1 H), 3.42 - 3.51 (m, 3 H), 2.14 - 2.17 (m, 1 H), 1.91 - 1.97 (m, 1 H)	B	3.94	ES+ 380.11
184		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드	12.12 (s, 1 H), 8.80 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=1.6 Hz, 11.6 Hz, 1 H), 7.77 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 4.48 - 4.52 (m, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 3.33 - 3.37 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 1.92 - 1.97 (m, 1 H)	A	3.17	ES+ 365.01
185		(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피라진-3-일)벤즈아미드	9.19 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.70 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.00 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 3 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 H)	B	2.89	ES+ 351.31

[1023]

[1024] 실시예 186 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)피콜린아미드



[1025]

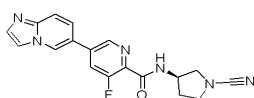
[1026] 단계 a에서 5-브로모-3-플루오로피콜린산 (CAS 번호 669066-91-5) 및 단계 c에서 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 (CAS 번호 29274-24-6)을 사용하여 실시예 181에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1027]

LCMS: 방법 A, RT 3.19 분, MS: ES+ 352.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.36 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 9.13 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J=1.6 Hz, 11.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.89 - 6.90 (m, 1 H), 4.51- 4.53 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.36 - 3.38 (m, 1 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 1.99 - 2.02 (m, 1 H)

[1028]

실시예 187 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피콜린아미드



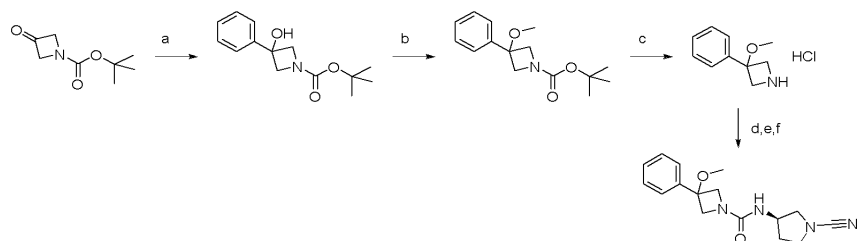
[1029]

[1030] 실시예 186에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.



[1031] LCMS: 방법 A, RT 3.02 분, MS: ES+ 351.04;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.19 (s, 1 H), 9.02 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.29 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 4.05 - 4.54 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.46 - 3.58 (m, 2 H), 3.36 - 3.38 (m, 1 H), 2.12 - 2.33 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H)

[1032] **실시예 188** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-3-페닐아제티딘-1-카복사미드



[1033]

[1034] 단계 a. THF (100 ml) 중 tert-부틸 3-옥사아제티딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 398489-26-4) (10 g, 58.41 mmol)의 용액에 페닐 마그네슘 브로마이드 (THF 중 1M) (64.2 ml, 64.25 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 ml)의 포화 용액에 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물 (2 x 50 ml), 염수 (2 x 50 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20 % EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 3-하이드록시-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (11.92 g, 47.8 mmol)를 수득하였다.

[1035] LCMS: 방법 C, RT 2.22 분, MS: ES+ 194.1 [M-56],  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.03 (s, 4 H), 1.41 (s, 9 H)

[1036] 단계 b. MeCN (40 ml) 중 tert-부틸 3-하이드록시-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1 g, 4.01 mmol)의 용액에 NaH (파라핀 오일 중 60 % 분산액, 0.3 g, 7.63 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. MeCN (5 ml) 중 메틸 요오다이드 (0.75 g, 5.28 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수 (2 x 20 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 3-메톡시-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.13 g, 4.29 mmol)를 수득하였다.

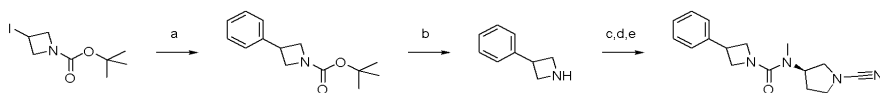
[1037] LCMS: 방법 C, RT 2.39 분, MS: ES+ 208.01 [M-56],  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.34 - 7.50 (m, 5 H), 4.03 - 4.11 (m, 4 H), 2.96 (s, 1 H), 1.39 (s, 9 H)

[1038] 단계 c. 1,4-다이옥산 (10 ml) 중의 tert-부톡시 3-메톡시-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.12 g, 4.24 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4 M HCl (10 ml)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 수득된 잔류물을 n-펜탄 (20ml), 다이에틸 에테르 (20ml)로 마쇄하고 진공하에 건조시켜 3-메톡시-3-페닐아제티딘 HCl 염 (0.7 g, 3.5 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.50 분, MS : ES + 164.04

[1039] 단계 d-f. 상기 표제 화합물은 상기 실시예 89에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 상기 중간체로부터 합성하였다.

[1040] LCMS: 방법 B, RT 3.38 분, MS: ES+ 301.20;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.34 - 7.46 (m, 5 H), 6.65 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.14 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 4.02 - 4.07 (m, 4 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 3.45 - 3.40 (m, 1 H), 3.13 - 3.16 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 1.75 - 1.83 (m, 1 H).

[1041] **실시예 189** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드*



[1042]

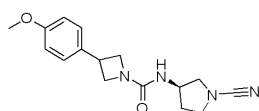
[1043] 단계 a. 마이크로웨이브가 가능한 유리 튜브에서 IPA (4.5 ml) 중의 페닐보론산 (0.65 g, 5.33 mmol)의 용액을 제조하였다. 반응 혼합물에  $\text{NiI}_2$  (0.05g, 0.15mmol) 및 트랜스-2-아미노사이클로헥산을 하이드로클로라이드 (0.024g, 0.15mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 실온에서 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아미드 (THF 중 1M) (5.3 ml, 5.28 mmol)를 적가하였다. N-BOC-3-요오드아제티딘 (CAS 번호 254454-54-1) (0.75 g, 2.65 mmol)을 첨가하고, 유리관을 밀봉하고, 반응 혼합물을 80°C에서 50 분 동안 마이크로파 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 증발시켜 흑색 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 6 % EtOAc)에 의해 정제하여 3-부틸 3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.3 g, 5.57 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.47 분, MS : ES + 234.4

[1044] 단계 b. DCM 중의 3-부틸 3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.2 g, 5.15 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (3.6 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르 (10 ml)로 공비 증류하고 진공하에 건조시켜 3-페닐아제티딘 TFA 염 (0.3 g, 1.21 mmol)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.08 분, MS : ES + 134.19

[1045] 단계 c-e. 상기 실시예 89에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1046] LCMS: 방법 A, RT 3.88 분, MS: ES+ 285.18;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.34 - 7.38 (m, 4H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 4.59 - 4.63 (m, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 2H), 3.85 - 3.91 (m, 2H), 3.75 - 3.79 (m, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 2H), 3.25 - 3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.91- 2.01 (m, 2H).

[1047] **실시예 190** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)아제티딘-1-카복사미드*

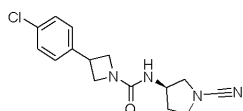


[1048]

[1049] 4-메톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 189의 단계 a, b, 이어서 실시예 5의 단계 a-c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1050] LCMS: 방법 A, RT 3.44 분, MS: ES+ 301.08;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2 H ), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2 H ), 6.56 (d, J=6.4 Hz, 1 H ), 4.12 - 4.20 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.53 - 3.73 (m, 3 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 1.77 - 1.83 (m, 1 H).

[1051] **실시예 191** *(R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드*

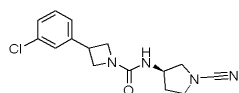


[1052]

[1053] 4-클로로페닐보론산을 사용하여 실시예 189의 단계 a, b, 이어서 실시예 5의 단계 a-c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1054] LCMS: 방법 A, RT 3.86 분, MS: ES+ 304.94;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.36-7.43 (m, 4 H ), 6.59 (d, J=6.4 Hz, 1 H ), 4.12 - 4.22 (m, 3 H), 3.73 - 3.79 (m, 3 H), 3.45 - 3.77 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 1.98 - 2.03 (m, 1 H), 1.78 - 1.82 (m, 1 H).

[1055] **실시예 192** (R)-3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드

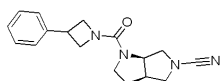


[1056]

[1057] 3-클로로페닐보론산을 사용하여 실시예 189의 단계 a, b, 이어서 실시예 5의 단계 a-c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1058] LCMS: 방법 B, RT 3.75 분, MS: ES+ 305.22; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.38 - 7.41 (m, 2 H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 6.58 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.13 - 4.20 (m, 3 H), 3.77 - 3.78 (m, 3 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 1.77 - 1.83 (m, 1 H).

[1059] **실시예 193** (3aR,6aR)-1-(3-페닐아제티딘-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴

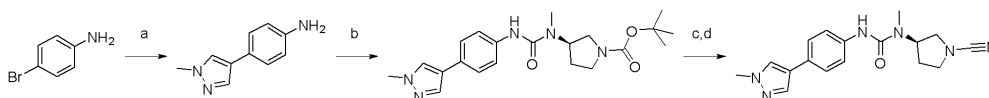


[1060]

[1061] 실시예 189에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1062] LCMS: 방법 A, RT 3.82 분, MS: ES+ 297.09; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.35 - 7.39 (m, 4 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 4.35 - 4.40 (m, 1 H), 4.20 - 4.27 (m, 2 H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 3 H), 3.50 - 3.55 (m, 2 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 3.16 - 3.23 (m, 1 H), 2.87 - 2.89 (m, 1 H), 1.74 - 1.78 (m, 1 H), 1.74 - 1.78 (m, 1 H).

[1063] **실시예 194** (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)우레아



[1064]

[1065] 단계 a. DMF : 물 (8 : 2) (60 ml) 중 4-브로모아닐린 (3 g, 17.4 mmol)의 혼합물에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (CAS 번호 761446-44-0) (3.62 g, 17.4 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.69 g, 34.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 10 분 동안 탈기시킨 후에 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1.27 g, 1.74 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 110℃에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 차가운 물 (300 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 300 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아닐린 (1.8 g, 10.39 mmol)을 수득하였다.

[1066] LCMS: 방법 A, RT 2.84 분, MS: ES+ 173.97, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.85 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H).

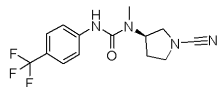
[1067] 단계 b. DCM (10 ml) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아닐린 (0.5 g, 2.89 mmol)의 용액에 피리딘 (0.69 ml, 8.67 mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (0.057 g, 4.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 실온에서 (R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (0.693 g, 3.46 mmol)를 첨가하고, 추가로 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 차가운 물 (100 ml)에 붓고 DCM (3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 1 % 시트르산 (1 x 100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(1-메틸-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)우레이도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.6 g, 1.50 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.07 분, MS : ES + 400.40.

[1068] 단계 c, d. 상기 실시예 5의 단계 b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1069] LCMS: 방법 A, RT 3.14 분, MS: ES+ 325.03; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.35 (s, 1 H), 8.02 (s, 1

H), 7.77 (s, 1 H), 7.41- 7.46 (m, 4 H), 4.88 - 4.92 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.50 - 3.56 (m, 2 H), 3.35 - 3.39 (m, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H).

[1070] 실시예 195 (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아

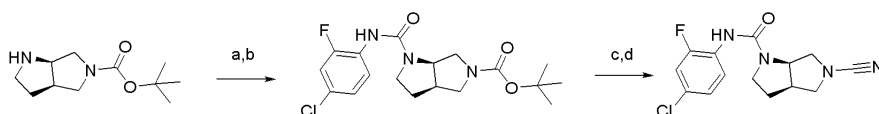


[1071]

[1072] 실시예 194의 단계 b-d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1073] LCMS: 방법 A, RT 4.14 분, MS: ES+ 312.99; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 4.84 - 4.92 (m, 1 H), 3.51- 3.57 (m, 2 H), 3.42 - 3.49 (m, 1 H), 3.31- 3.34 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 1.92 - 2.08 (m, 2 H).

[1074] 실시예 196 (3aR,6aR)-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피콜로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드



[1075]

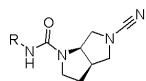
[1076] 단계 a. 클로로포름 중의 4-클로로-2-플루오로아닐린 (CAS 번호 57946-56-2) (0.500 g, 3.434 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (0.891 g, 6.906 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (0.831 g, 4.122 mmol)를 반응 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 60℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (70 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 40 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 11 % EtOAc)로 정제하여 4-니트로페닐 (4-클로로-2-플루오로페닐) 카바메이트 (0.230 g, 0.740 mmol)를 수득하였다.

[1077] 단계 b. 피리딘 (10 ml) 중 4-니트로페닐 (4-클로로-2-플루오로페닐) 카바메이트 (0.220 g, 0.709 mmol)의 용액에 tert-부틸 (3aR,6aR)-헥사하이드로피콜로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트 (CAS 번호 370882-39-6) (0.181 g, 0.852 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃로 8 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (100 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 포화 시트르산 (2 x 50 ml)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 43 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3aR,6aR)-1-((4-클로로-2-플루오로페닐)카바모일) 헥사하이드로피콜로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트 (0.097 g, 0.252 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, 2.263, MS : ES- 382.59.

[1078] 단계 c, d. 상기 실시예 5의 단계 b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.






[1079] LCMS : 방법 B, RT 3.59 분, MS : ES + 309.42; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.52 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.4Hz, 10.4Hz, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.93 - 2.98 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H).

[1080] 실시예 5, 실시예 89 또는 실시예 196에 예시된 바와 같이 일반적 방법 E와 유사한 절차를 이용하여 표 10의 화합물을 합성하였다.



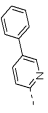
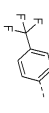
[1081]

표 10

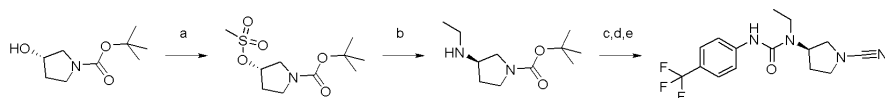
실시예	R	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
197		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)옥시하이드로피롤[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	실시예 5	8.20 (s, 1 H), 7.60 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.34 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 4 H), 3.40 - 3.43 (m, 1 H), 3.24 - 3.28 (m, 1 H), 2.94 - 3.00 (m, 1 H), 2.06 - 2.09 (m, 1 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H)	A	4.27	ES+ 358.80
198		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2-플루오로페닐)헥사하이드로피롤[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	실시예 89	8.37 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 2 H), 7.60 - 7.63 (m, 1 H), 4.36 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 4 H), 3.41 - 3.44 (m, 1 H), 3.24 - 3.27 (m, 1 H), 2.95 - 2.98 (m, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.79 - 1.84 (m, 1 H)	A	3.45	ES- 298.10
199		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2,5-다이플루오로페닐)헥사하이드로피롤[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	실시예 89	8.55 (s, 1 H), 7.90 - 7.98 (m, 2 H), 4.36 - 4.40 (m, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 4 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 2.95 - 2.97 (m, 1 H), 1.99 - 2.18 (m, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 1 H)	A	3.76	ES+ 317.90
200		(3aR,6aR)-N-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노-헥사하이드로피롤[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	실시예 89	8.15 (s, 1 H), 7.68 (dd, J=7.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H), 4.35 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 4 H), 3.41 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 2.95 - 2.97 (m, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.79 - 1.84 (m, 1 H)	B	3.64	ES- 307.06
201		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)헥사하이드로피롤[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	실시예 89	8.30 (s, 1 H), 7.99 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 4.35 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 4 H), 3.43 - 3.46 (m, 1 H), 3.24 - 3.28 (m, 1 H), 2.96 - 2.98 (m, 1 H), 2.03 - 2.08 (m, 1 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H)	A	4.22	ES+ 342.90

[1082]

[1083]

실시예	R	명칭	합성 방법	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
202		(3 <i>SR</i> ,6 <i>SR</i> )-5-시아노-N-( <i>o</i> -페닐-피리딘-2-일)헥사하이드로피롤리드[3,4- <i>b</i> ]피롤-1(2 <i>H</i> )-카복시마이드	실시예 89	9.02 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> =8.8, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.70 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.37 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 4.41 - 4.43 (m, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 4 H), 3.41 - 3.44 (m, 1 H), 3.23 - 3.27 (m, 1 H), 2.93 - 2.97 (m, 1 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 1.79 - 1.83 (m, 1 H)	A	4.11	ES+ 334.07
203		(3 <i>SR</i> ,6 <i>SR</i> )-5-시아노-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-헥사하이드로피롤리드[3,4- <i>b</i> ]피롤-1(2 <i>H</i> )-카복시마이드	실시예 196	8.66 (s, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 H), 4.36 - 4.39 (m, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 3.40 - 3.43 (m, 1 H), 3.24 - 3.28 (m, 1 H), 2.93 - 2.97 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 1.81 - 1.87 (m, 1 H)	A	4.18	ES+ 324.90

**실시예 204** (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아



단계 a. 0℃에서 DCM (2.5 ml) 중 tert-부틸 (S)-3-하이드록시피롤리돈-1-카복실레이트 (1 g, 5.34 mmol)의 용액에 TEA (1.8 ml, 13.3 mmol), 이어서 메실클로라이드 (0.62 ml, 8.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-3-((메틸설포닐)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.5 g, 정량적)를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.05 분, MS : ES + 266.2

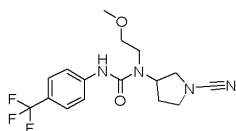
단계 b. 수성 에틸아민 (물 중 70 %) (10 ml) 중 tert-부틸 (S)-3-하이드록시피롤리돈-1-카복실레이트 (0.5 g, 1.88 mmol)의 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 다이에틸 에테르 (3 x 5 ml)로 공비 증류시키고 고 진공하에 건조시켜 tert-부틸 (R)-3-(에틸 아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.3 g, 1.39 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.54 분, MS : ES + 215.29

단계 c-e. 표제 화합물을 실시예 194의 단계 b 내지 d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체

로부터 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1090] LCMS: 방법 A, RT 4.42 분, MS: ES+ 327.15;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.67 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.61- 4.65 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 3.31- 3.43 (m, 3 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.08 (t, J1=6.8, 3 H).

[1091] **실시예 205** 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아

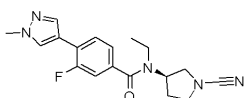


[1092]

[1093] 단계 a에서 tert-부틸 3-((2-메톡시에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 887587-33-9)를 사용하여 실시예 89에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1094] LCMS: 방법 A, RT 4.66 분, MS: ES+ 357.03;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.91 (s, 1 H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.83 - 4.87 (m, 1 H), 3.57 - 3.79 (m, 4 H), 3.56 (s, 3 H), 3.37 - 3.53 (m, 3 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H).

[1095] **실시예 206** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드

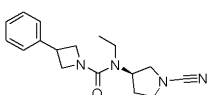


[1096]

[1097] 단계 b에서 tert-부틸 (R)-3-(에틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (실시예 204의 합성에서 기재됨)를 사용하여 실시예 63에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1098] LCMS: 방법 A, RT 3.53 분, MS: ES+ 342.06;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=11.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 4.39 - 4.43 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.51- 3.59 (m, 2 H), 3.41- 3.47 (m, 2 H), 3.28 - 3.33 (m, 2 H), 2.01- 2.15 (m, 2 H), 1.04 - 1.10 (m, 3 H).

[1099] **실시예 207** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드

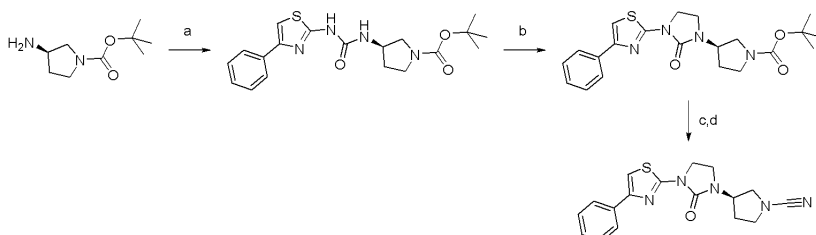


[1100]

[1101] 단계 c에서 tert-부틸 (R)-3-(에틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (실시예 204의 합성에서 기재됨)를 사용하여 실시예 189에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1102] LCMS: 방법 A, RT 4.07 분, MS: ES+ 299.08;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33 - 7.41 (m, 4 H), 7.29 - 7.31 (m, 1 H), 4.38 - 4.46 (m, 3 H), 4.02 - 4.06 (m, 2 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 3.17 - 3.20 (m, 2 H), 2.11- 2.15 (m, 2 H), 1.18 - 1.21 (m, 3 H).

[1103] **실시예 208** (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카보니트릴



[1104]



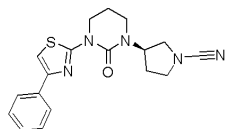
[1105] 단계 a. THF (15 ml) 중의 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (1.0 g, 5.376 mmol) 및 DIPEA (1.04 g, 8.06 mmol)의 교반된 용액에 트라이포스젠 (0.526 g, 1.774 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 4-페닐티아졸-2-아민 (0.95 g, 5.376 mmol)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 ml)에 신속하게 붓고 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-페닐티아졸-2-일)우레이도)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 g, 2.58 mmol)을 첨가하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.51 분, MS : ES + 389.4

[1106] 단계 b. DMF (10 ml) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-페닐티아졸-2-일)우레이도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.5 g, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.71 g, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 1,2-다이브로모에탄 (0.29 g, 1.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 ml)에 신속하게 붓고 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 35 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.07 g, 0.169 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.80 분, MS : ES + 415.4

[1107] 단계 c, d. 상기 실시예 5의 단계 b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1108] LCMS: 방법 B, RT 4.47 분, MS: ES+ 340.28; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.89 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.30 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 4.90 - 4.52 (m, 1 H), 4.07 - 4.12 (m, 2 H), 3.61- 3.65 (m, 2 H), 3.41- 3.58 (m, 4 H), 2.05 - 2.13 (m, 2 H).

[1109] **실시예 209** (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피롤리딘-1-카보닐트릴

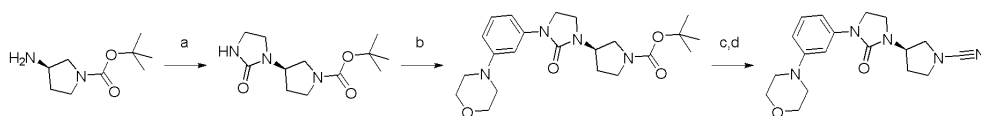


[1110] 실시예 208에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1111]

[1112] LCMS: 방법 B, RT 4.74 분, MS: ES+ 354.31; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.90 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.39 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 7.28 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 4.99 - 5.03 (m, 1 H), 4.08 - 4.20 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 4 H), 1.98 - 2.09 (m, 4 H).

[1113] **실시예 210** (R)-3-(3-(3-모폴리노페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카보닐트릴



[1114]

[1115] 단계 a. THF (12 ml) 중 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (1.0 g, 5.37 mmol)의 교반된 용액에 2-클로로에틸 이소시아네이트 (CAS 번호 1943-83-5) (0.57 g, 5.37 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. NaH (파라핀 오일 중 60 % 분산액, 0.645 g, 16.12 mmol)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 50℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 ml)에 신속하게 붓고 EtOAc (4 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 중 8-9 % MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.03 g, 4.062 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.67 분, MS : ES + 256.32

[1116] 단계 b. tert-부틸 (R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.2 g, 0.829 mmol) 및 4-(3-브

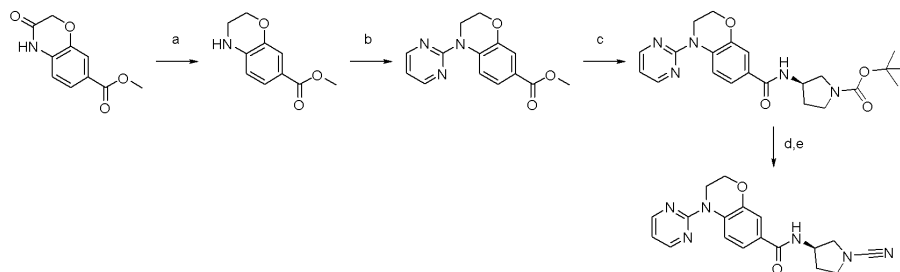


로모페닐)모폴린 (CAS 번호 197846-82-5) (0.21 g, 0.83 mmol) 용액에 실온에서  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.81 g, 2.49 mmol)을 첨가하였다.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.019g, 0.083mmol) 및 BINAP (0.103g, 0.166mmol)를 첨가하기 전에 반응 혼합물을 30 분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 90℃에서 10 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시키고 동일 방법으로 동일한 스케일로 제조된 2 개의 다른 배치와 조합하였다. 과량의 용매를 진공하에 증류시키고, 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 54 % EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(3-모폴리노페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.267 g, 0.461 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.22 분, MS : ES + 417.70

[1117] 단계 c, d. 상기 실시예 5의 단계 b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1118] LCMS: 방법 B, RT 3.33 분, MS: ES+ 342.58;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.23 (s, 1 H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 3.72 - 3.81 (m, 6 H), 3.34 - 3.56 (m, 6 H), 3.07 (t, J=6.8 Hz, 4 H), 1.97-2.12 (m, 2 H).

[1119] **실시예 211** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드



[1120]

[1121] 단계 a. THF (14 ml) 중 메틸 3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복실레이트 (CAS 번호 142166-00-5) (0.7 g, 3.38 mmol)의 교반된 용액에 질소하에 0℃에서 보란 다이메틸 설파이드 착물 (0.513 g, 6.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 0℃에서 MeOH (2 ml)를 서서히 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 10 분간 가열하였다. 과량의 용매를 진공하에 증류시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20 % EtOAc)로 정제하여 메틸 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복실레이트 (0.55 g, 2.85 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.96 분, MS : ES + 194.1

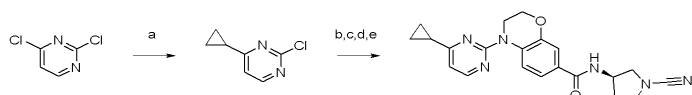
[1122] 단계 b. DMF (13.2 ml) 중 메틸 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복실레이트 (0.44 g, 2.28 mmol) 및 2-클로로피리딘 (0.782 g, 6.83 mmol)의 용액에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.23 g, 6.83 mmol)를 질소 대기 하에서 실온에서 첨가하였다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.021g, 0.023mmol) 및 잔트포스 (0.04g, 0.683mmol)를 첨가하기 전에 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 140℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 ml)에 붓고, EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10 % EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복실레이트 (0.29 g, 1.07 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.25 분, MS : ES + 272.18

[1123] 단계 c. THF (5.8 ml) 중 메틸 4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복실레이트 (0.29 g, 1.07 mmol), (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (0.22 g, 1.18 mmol) 및 DIPEA (0.276 g, 2.14 mmol)의 용액에 톨루엔 중 2 M TMA (2.67 ml, 5.34 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 80℃로 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc : 물 (1 : 1, 100 ml)의 혼합물에 신속하게 부었다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 유기상을 분리하고, EtOAc (2 x 25 ml)를 사용하여 수성상을 재추출하였다. 합친 유기상을 염수 (25 ml)로 세척하고, 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 70 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.28 g, 0.66 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.19 분, MS : ES + 426.28

[1124] 단계 d, e. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 d, e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1125] LCMS: 방법 A, RT 3.38 분, MS: ES+ 351.11; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.58 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 8.47 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 6.99 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 4.43 - 4.47 (m, 1 H), 4.30 - 4.32 (m, 2 H), 4.20 - 4.22 (m, 2 H), 3.60 - 3.64 (m, 1 H), 3.52 - 3.56 (m, 1 H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 1 H), 1.93 - 1.96 (m, 1 H).

[1126] **실시예 212** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드



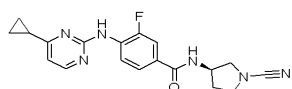
[1127]

[1128] 단계 a. THF (80 ml) 중 2,4-다이클로로피리미딘 (4.0 g, 26.85 mmol) 및 사이클로프로필보론산 (2.54 g, 29.54 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (14.25 g, 67.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 탈기시킨 후 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.965 g, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (150 ml)에 신속하게 붓고, EtOAc (3 x 100 ml)를 사용하여 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (100 ml)로 세척하고, 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20 % EtOAc)로 정제하여 2-클로로-4-사이클로프로필피리미딘 (1.0 g, 6.47 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.01 분, MS : ES + 155.15

[1129] 단계 b-e. 상기 실시예 211의 단계 b 내지 e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1130] LCMS: 방법 A, RT 4.22 분, MS: ES+ 391.16; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.45 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 6.94 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 4.44 - 4.46 (m, 1H), 4.27 - 4.29 (m, 2 H), 4.15 - 4.18 (m, 2 H), 3.60 - 3.64 (m, 1 H), 3.52 - 3.56 (m, 1 H), 3.41- 3.47 (m, 1 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 1.93 - 1.97 (m, 1 H), 1.00 (s, 4 H).

[1131] **실시예 213** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로벤즈아미드

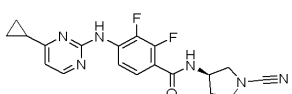


[1132]

[1133] 단계 b에서 2-클로로-4-사이클로프로필피리미딘 (실시예 212에서 기재됨)을 사용하여 실시예 91에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1134] LCMS: 방법 B, RT 3.90 분, MS: ES+ 367.23; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.54 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.72 (m, 2 H), 6.88 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 4.45 - 4.49 (m, 1 H), 3.62 - 3.66 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.30 - 3.31 (m, 1 H), 2.10 - 2.15 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 1.01- 1.03 (m, 4 H).

[1135] **실시예 214** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-2,3-다이하이드로벤즈아미드



[1136]

[1137] 단계 b에서 2-클로로-4-사이클로프로필피리미딘 (실시예 212에서 기재됨)을 사용하여 실시예 91에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1138] LCMS: 방법 A, RT 4.12 분, MS: ES+ 385.11; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 8.65 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 6.89 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 4.43 - 4.47 (m, 1 H), 3.61- 3.65 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 1 H), 1.89 - 2.04 (m, 2 H), 0.97 - 1.05 (m, 4 H).

[1139] **실시예 215** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(N-메틸이소부티르아미도)피롤리딘아미드



[1141] 단계 a, b. 단계 a에서 메틸 4-아미노피롤리네이트 (CAS 번호 71469-93-7)을 사용하여 실시예 62의 단계 a 및 b에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 4-(N-메틸이소부티르아미도) 피롤리네이트를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.72 분, MS : ES + 237.00. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 직접 사용하였다.

[1142] 단계 c. THF (10 ml) 중 메틸 4-(N-메틸이소부티르아미도)피롤리네이트 (0.150 g, 0.635 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.06 ml, 0.317 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 트라이메틸알루미늄 용액 (톨루엔 중 2M) (1.5 ml, 3.177 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반 한 후, (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (0.118 g, 0.633 mmol)으로 처리 하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액 (50 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출 하였다. 유기층을 합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(4-(N-메틸이소부티르아미도)피롤리딘아미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.220 g, 0.564 mmol)를 수득 하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.097 분, MS : ES + 391.50. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 직접 사용하였다.

[1143] 단계 d, e. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b, c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS: 방법 B, RT 3.07 분, MS: ES+ 316.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.08 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 1 H), 4.51 - 4.55 (m, 1 H), 3.50 - 3.63 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.74 - 2.78 (m, 1 H), 1.99 - 2.16 (m, 2 H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 6 H).

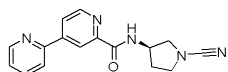
[1144] **실시예 216** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-카복사미드



[1146] 단계 a. 1,4-다이옥산 (10 ml) 중의 메틸 5-브로모피롤리네이트 (CAS 번호 29682-15-3) (0.500 g, 2.314 mmol)의 용액에 2-(트라이부틸스테닐)피리딘 (CAS 번호 17997-47-6) (1.00 g, 2.717 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 탈기시킨 후에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.132g, 0.114mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (70 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 70 ml)로 추출 하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축시켜 메틸 [2,3'-바이피리딘]-6'-카복실레이트 (0.300 g, 1.401 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.75 분, MS : ES + 215.19. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1147] 단계 b-e. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b-e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 C, R t 1.76 분, MS : ES + 294.32; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.33 - 9.34 (m, 1H), 9.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.75-8.77 (m, 1H), 8.64 = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H) 3.55-3.65 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H).

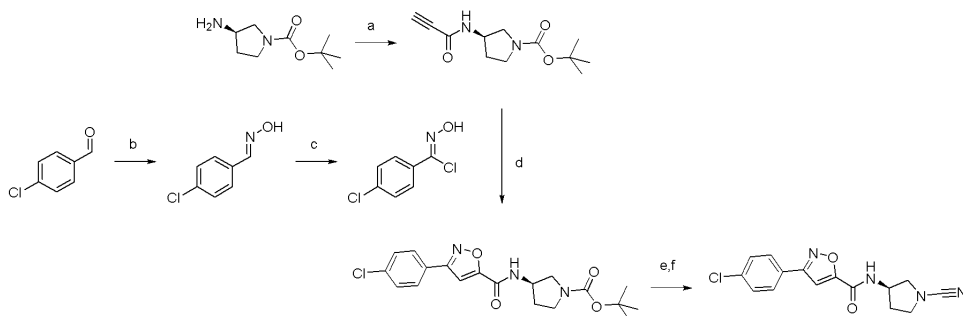
[1148] **실시예 217** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[2,4'-바이피리딘]-2'-카복사미드



[1149]

[1150] 단계 a에서 메틸 4-브로모피콜리네이트 (CAS 번호 29681-42-3)를 사용하여 실시예 216에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 B, RT 3.17 분, MS : ES + 294.33; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.78-8.79 (m, 2H), 8.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29 7.98 - 8.03 (m, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 4.54 - 4.62 (dd, J = 5.2, 1.6Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0Hz, 1H) (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.02-2.11 m, 1H).

[1151] **실시예 218** (R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드



[1152]

[1153] 단계 a. THF (20 ml) 중 프로피올산 (0.800 g, 11.4 mmol)의 용액에 DIPEA (6.00 ml, 35.1 mmol) 및 HATU (6.500 g, 17.105 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (2.120 g, 11.4 mmol)으로 처리한 다음, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (50 ml)에 붓고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (2 x 50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-프로피올아미도피롤리딘-1-카복실레이트 (2.200 g, 9.24 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.88 분, MS : ES + 239.40. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1154]

단계 b. EtOH (50 ml) 중 4-클로로벤즈알데히드 (5.000 g, 35.5 mmol)의 용액에 실온에서 NH<sub>2</sub>OH · HCl (2.500 g, 36.0 mmol)을 첨가하였다. 물 (30 ml) 중 NaOH (4.300 g, 407 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 희석된 HCl 용액을 사용하여 산성화시켜 약 pH 3-4로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고 물 (200 ml)로 세척하였다. 생성된 고체 물질을 EtOAc (100 ml)에 용해시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (3 x 50 ml)으로 세척하였다. 합친 유기층을 염수 (2 x 70 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 (E)-4-클로로벤즈알데히드 옥심 (4.6 g, 29.49 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.06 분, MS : ES + 155.90; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1155]

단계 c, d. DCM (20 ml) 중의 (E)-4-클로로벤즈알데히드 옥심 (0.700 g, 4.49 mmol)의 용액에 0℃에서 N-클로로석신아미드 (0.900 g, 6.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. TEA (1.2 ml, 9.032 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 5 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 tert-부틸 (R)-3-프로피올아미도피롤리딘-1-카복실레이트 (1.300 g, 5.46 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (100 ml)에 붓고 DCM (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (2 x 40 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 12-15 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.400 g, 1.023 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.51 분, MS : ES- 390.70.

[1156]

단계 e, f. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b, c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터

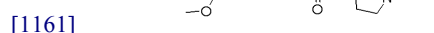
터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 4.30 분, MS : ES + 316.91;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H).

[1157] **실시예 219** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-카복사미드*



[1159] 단계 a에서 4-(트라이플루오로메틸)벤즈알데히드를 사용하여 실시예 218에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 4.48 분, MS : ES + 350.91;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H).

[1160] **실시예 220** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드*



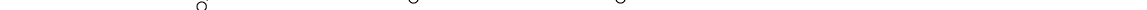
[1162] 단계 a에서 3,4-다이메톡시벤즈알데히드를 사용하여 실시예 218에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.56 분, MS : ES + 343.12;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 - 7.51 (dd, J=8, 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.52 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.45 - 3.49 (m, 1H), 3.34 - 3.38 (m, 1H), 2.10 - 2.19 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 1H).

[1163] **실시예 221** *(R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드*



[1165] 단계 a에서 3-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 실시예 218에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS: 방법 B, RT 3.76 분, MS: ES+ 313.46;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.30 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 3H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 4.48 - 4.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 1H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 2.12 - 2.17 (m, 1H), 1.95 - 2.00 (m, 1H).

[1166] **실시예 222** *N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드*



[1168] 단계 a. 물 (70 ml) 중 2-메틸렌석신산 (CAS 번호 97-65-4) (5.000 g, 38.5 mmol)의 용액에 실온에서 아닐린 (3.000 g, 32.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110  $^{\circ}\text{C}$ 에서 30 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1M NaOH 용액 (100 ml)을 사용하여 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 생성된 여액을 진한 HCl을 사용하여 산성화시켰다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜 5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복실산 (2.000 g, 9.76 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 C, RT 1.70 분, MS: ES+ 206.18;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.78 (s, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 2H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (t, J =7.2 Hz, 1H), 4.03 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 2.67 - 2.82 (m, 2H).

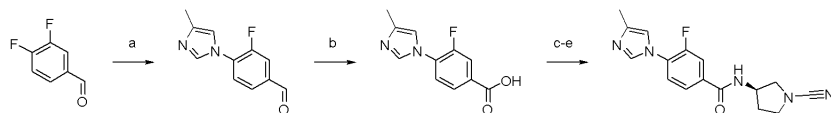


[1169] 단계 b. MeOH (10 ml) 중 5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복실산 (1.000 g, 4.88 mmol)의 용액에 0℃에서 SOCl<sub>2</sub> (0.658 g, 5.82 mmol)를 30 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 메틸 5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 (0.900 g, 4.11 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, 1.90 분, MS : ES + 220.50. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1170] 단계 c. THF (40 ml) 중의 5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 (1.500 g, 6.85 mmol)의 용액에 9-BBN (THF 중 0.5 M) (15 ml, 7.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 40 % EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 1-페닐피롤리딘-3-카복실레이트 (0.640 g, 3.12 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.44 분. MS : ES + 205.90.

[1171] 단계 d-g. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b-e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 B, RT 3.55 분, MS : ES + 285.28; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.59 (t, J = 7.2 Hz, (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 1H).

[1172] **실시예 223** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드



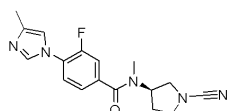
[1173]

[1174] 단계 a. DMF (10 ml) 중 3,4-다이플루오로벤즈알데히드 (1.000 g, 7.04 mmol)의 용액에 실온에서 4-메틸-1H-이미다졸 (0.580 g, 7.07 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.200 g, 8.70 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (150 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30-50 % EtOAc)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데히드 (1.300 g, 6.37 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.38 분, MS : ES + 205.19; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.02 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89-7.92 (m, , 7.40 (s, 1H), 2.18 (s, 3H).

[1175] 단계 b. MeOH : 물 (7 : 1, 16 ml) 중의 3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데히드 (1.300 g, 6.37 mmol)의 용액에 KOH (1.420 g, 25.36 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 가열하였다. 반응 혼합물에 65℃에서 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (물 중 30 % w/w) 용액 (5.60 ml, 49.41 mmol)을 서서히 첨가하고 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (200 ml)에 붓고 1M HCl 용액을 사용하여 산성화시키고 EtOAc (100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데히드 (0.550 g, 2.50 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.25 분, MS : ES + 221.19. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1176] 단계 c-e. 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.12 분, MS : ES + 313.98; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.96 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 7.83-7.85 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H) 3.59 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.32-3.33 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.93-2.00 m, 1H).

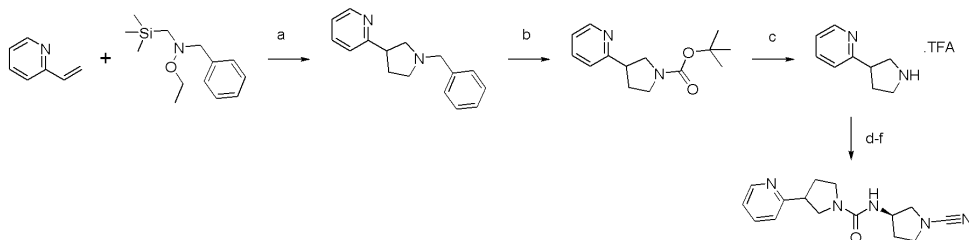
[1177] **실시예 224** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드



[1178]

[1179] 단계 c에서 1-N-BOC-(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘을 사용하여 실시예 223에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS: 방법 A, RT 3.10 분, MS: ES+ 328.02; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.69 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.32 - 4.37 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 2 H), 3.44 - 3.47 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.02 - 2.09 (m, 2 H).

[1180] **실시예 225** N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카복사미드



[1181]

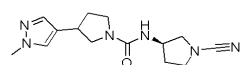
[1182] DCM (30 ml) 중 2-비닐피리딘 (CAS 번호 100-69-6) (5.000 g, 47.62 mmol)의 용액에 TFA (0.542 g, 4.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, DCM (30 ml) 중 N-벤질-1-메톡시-N-((트라이메틸실릴)메틸)메탄아민 (CAS 번호 93102-05-7) (16.92g, 71.39 mmol)의 용액으로 45 분에 걸쳐 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (250 ml)에 붓고 DCM (3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 2-(1-벤질피롤리딘-3-일)피리딘 (8.00 g, 33.61 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.52 분, MS : ES + 239.25. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1183] 단계 b. EtOH (50 ml) 중 2-(1-벤질피롤리딘-3-일)피리딘 (5.00 g, 21.01 mmol)의 용액에 탄소 상의 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>(수분 함량 50 %) (2.50 g)을 실온에서 첨가하였다. 폴리메틸하이드록실실란 (5.00 ml)을 실온에서 10 분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에 BOC 무수물 (9.150 g, 41.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 MeOH (50 ml)로 세척하였다. 합친 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10 % EtOAc)에 의해 정제하여 3-부틸-3-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (2.50 g, 10.08 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.84 분, MS : ES + 249.40.

[1184] 단계 c. DCM (4 ml) 중 tert-부틸 3-(피리딘-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.500 g, 2.016 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.459 g, 4.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (3 x 10 ml)과 함께 공-증발시키고 고 진공하에 건조시켜 2-(피롤리딘-3-일)피리딘 TFA 염 (0.260 g, 0.984 mmol)을 수득하였다. MS : ES + 149.0. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1185] 단계 d-f. 상기 화합물은 실시예 5에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 2.84 분, MS : ES + 285.98; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.27 (m, 1H), 6.24 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H).

[1186] **실시예 226** N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리딘-1-카복사미드

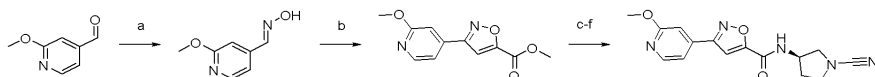


[1187]

[1188] 단계 a에서 1-메틸-4-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸 (CAS 번호 1211542-11-8)을 사용하여 실시예 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 H, RT 13.27 분, MS : ES + 289.07; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11-4.14, 3.78 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.15 - 3.18 (m, 2H), 3.04-3.08

(m, 1H), 2.12-2.14 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H).

**실시예 227** (R)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-3-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-메틸이속사졸-5-카복사미드

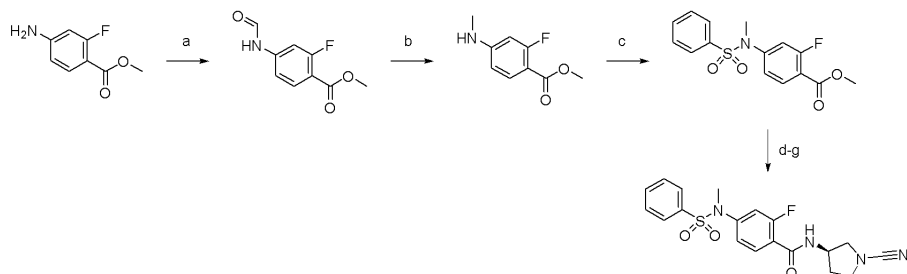


단계 a. MeOH (7 ml) 중 2-메톡시이소니코틴알데히드 (CAS 번호 72716-87-1) (0.500 g, 3.65 mmol)의 용액에 실온에서  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (0.503 g, 7.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 (E)-2-메톡시이소니코틴알데히드 옥심 (1.20 g, 정량적)을 수득하였다. LCMS : 방법 A, RT 2.54 분, MS : ES + 152.91. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 b. DMF (7 ml) 중 (E)-2-메톡시이소니코틴알데히드 옥심 (0.600 g, 3.95 mmol)의 용액에 0℃에서 N-클로로석신아미드 (0.787 g, 5.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (0.900 g, 5.92 mmol) 및 메틸 프로피올레이트 (0.500 g, 5.95 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 차가운 물 (150 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 70 % EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 3-(2-메톡시피리딘-4-일)이속사졸-5-카복실레이트 (0.330 g, 1.410 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.17 분, MS : ES + 235.25.

단계 c-f. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b-e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.68 분, MS : ES + 328.02;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 80℃)  $\delta$  ppm 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.50-5.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.10-2.23 (m, 2H).

**실시예 228** (R)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-2-플루오로-4-(N-메틸페닐설폰아미도)벤즈아미드



단계 a. 메틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트 (0.300 g, 1.77 mmol) 및 에틸 포르메이트 (10 ml)의 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켜 메틸 2-플루오로-4-포름아미도벤조에이트 (0.332g, 1.685mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.79 분, MS : ES-196.12.

단계 b. THF (5 ml) 중의 메틸-2-플루오로-4-포름아미도벤조에이트 (0.332 g, 1.68 mmol)의 용액에 THF (8.42 ml, 8.43 mmol) 중의 1M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  복합체 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 MeOH (5 ml) 중 10 % HCl로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화된  $\text{NaHCO}_3$  수용액을 사용하여 염기성화시켰다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 물 (30 ml)에 붓고 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 2-플루오로-4-(메틸아미노)벤조에이트 (0.331 g, 정량적)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.031 분. MS : ES + 184.06. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

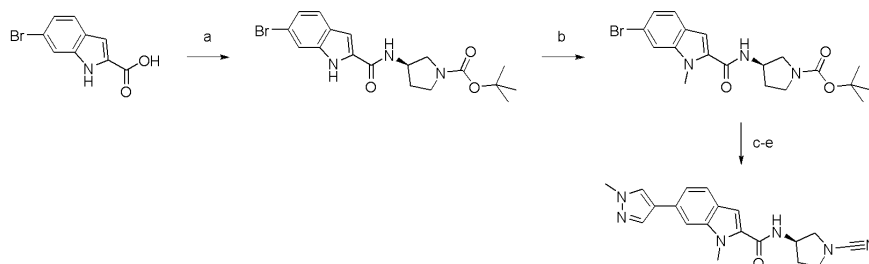
단계 c. 피리딘 (3 ml) 중 메틸 2-플루오로-4-(메틸아미노)벤조에이트 (0.331 g, 1.81 mmol)의 용액에 0℃에서 벤젠설포닐 클로라이드 (0.383 g, 2.17 mmol)를 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산 용액 (20 ml)에 붓고 EtOAc (30 ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 시트르산 수용액 (2 x



20 ml)으로 세척하였다. 유기층을 염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 메틸 2-플루오로-4-(N-메틸 페닐설포아미도) 벤조에이트 (0.506 g, 1.56 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT, 2.36 분, MS : ES + 324.19. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1199] 단계 d-g. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b-e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 4.00 분, MS : ES + 402.94; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 5H), 7.09-7.15 (m, 2 H), 4.41-4.45 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H).

[1200] **실시예 229** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드



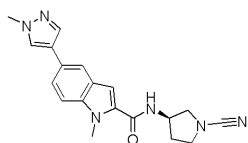
[1201]

[1202] 단계 a. THF (8 ml) 중 6-브로모-1H-인돌-2-카복실산 (CAS 번호 16732-65-3) (0.249 g, 1.04 mmol)의 용액에 DIPEA (0.402 g, 3.112 mmol) 및 HATU (0.394 g, 1.04 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. THF (2 ml) 중의 (R)-3-아미노-1N-BOC-피롤리딘 (CAS 번호 147081-49-0) (0.193 g, 1.03 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 DCM (2 x 25 ml)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 40 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(6-브로모-1H-인돌-2-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.400 g, 0.980 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.24 분, MS : ES + 408.50, 410.50.

[1203] 단계 b. DMF (10 ml) 중 (R)-3-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.460 g, 1.130 mmol)의 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.730 g, 2.239 mmol) 및 메틸 요오다이드 (0.320 g, 2.254 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (150 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (2 x 25 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (25 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카복사미도)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.400 g, 0.95 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.61 분, MS : ES + 422.30, 424.30. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1204] 단계 c-e. 상기 화합물은 실시예 3의 단계 b 내지 d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.56 분, MS : ES + 349.11; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.97 (m, 1H).

[1205] **실시예 230** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드

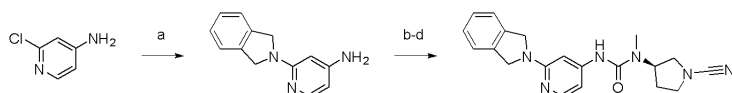


[1206]

[1207] 단계 a에서 5-브로모인돌-2-카복실산 (CAS 번호 7254-19-5)을 사용하여 실시예 229에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.56 분, MS : ES + 349.04; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86

(s, 3H), 3.63-3.67 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.94 - 1.99 (m, 1 H).

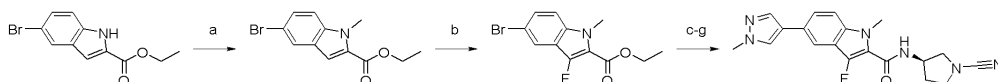
**[1208] 실시예 231** *(R)-1-(1-시아노피리딘-3-일)-3-(2-(이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-1-메틸우레아*



단계 a. 톨루엔 (5 ml) 중 2-클로로피리딘-4-아민 (0.500 g, 3.91 mmol)의 용액에 이소인돌린 (0.557 g, 4.68 mmol), 칼륨 *tert*-부톡사이드 (2.070 g, 9.76 mmol) 및 BINAP (0.243 g, 0.390 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 탈기시킨 후, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.178 g, 0.194 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (200 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 3 % MeOH)로 정제하여 2-(이소인돌린-2-일)피리딘-4-아민 (0.700 g, 3.317 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.68 분, MS : ES + 212.13.

단계 b-d. 실시예 194의 단계 b-d에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.83 분, MS : ES + 363.08; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 4.68 (s, 4H), 3.50-3.88 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.95-2.07 (m, 2H).

**[1212] 실시예 232** *(R)-N-(1-시아노피리딘-3-일)-3-플루오로-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사이드*

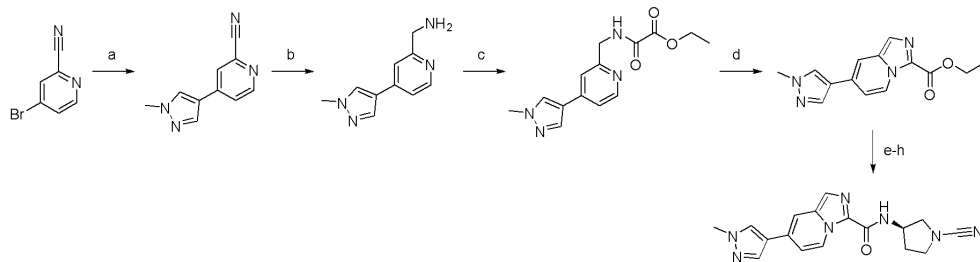


단계 a. DMF (5 ml) 중 에틸 5-브로모-1H-인돌-2-카복실레이트 (CAS 번호 16732-70-0) (0.50 g, 1.86 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.521 g, 3.77 mmol) 및 메틸 요오다이드 (0.536 g, 3.77 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (50 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 에틸 5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.426 g, 1.52 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.83 분, MS : ES + 282.10, 284.10. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 b. 1,2-다이클로로 에탄 (10 ml) 중의 에틸 5-브로모-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.200 g, 0.71 mmol)의 용액에 1-플루오로-2,4,6-트라이메틸피리디늄 트라이플레이트 (CAS 번호 107264-00-6) (0.617 g, 2.13 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (30 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (2 x 20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 2 % EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 5-브로모-3-플루오로-1-메틸-1H-인돌-2-카복실레이트 (0.135 g, 0.450 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.96 분, MS : ES + 300.20, 302.20.

단계 c-g. 상기 화합물은 실시예 2에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.70 분, MS : ES + 367.07; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 - 7.59 (m, 2H), 4.51-4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.39-3.56 (m, 3H), 2.13-2.18 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H).

[1217] 실시예 233 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-3-카복사미드



[1218]

[1219] 단계 a. 1,4-다이옥산:물 (9 : 1, 20 ml) 중 4-브로모피리딘-2-카보니트릴 (CAS 번호 62150-45-2) (1.50 g, 8.20 mmol)의 용액에 1-메틸-4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.870 g, 8.99 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.010 g, 24.57 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 탈기시킨 후에 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.598 g, 0.816 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (40 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 75 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (25 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 n-헵탄 (2 x 5 ml)으로 마쇄하고 고 진공하에 건조시켜 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리니트릴 (2.090 g, 11.36 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.66 분, MS : ES + 185.19. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1220]

단계 b. THF (40 ml) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤리니트릴 (0.900 g, 4.891 mmol)의 용액에 LiAlH<sub>4</sub>의 1M THF 용액 (4.88 ml, 4.891 mmol)을 -5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF (50 ml)로 희석시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O (15.00 g)로 처리하고, 20 분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 여과하고 DCM (50 ml)으로 세척하였다. 합친 여액을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물에 1,4-다이옥산 용액 중의 4M HCl을 첨가하여 상응하는 HCl 염을 형성하였다. 수득된 침전물을 질소 대기하에 여과하여 수집하고 고 진공하에서 건조시켜 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일) 메탄아민 HCl 염 (1.28 g, 정량적)을 수득하였다. MS : ES + 189.12. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1221]

단계 c. DCM (30 ml) 중 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일) 메탄아민 HCl 염 (0.500 g, 2.22 mmol)의 용액에 DIPEA (0.860 g, 6.65 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. DCM (30 ml) 중 에틸 클로로옥소아세테이트 (0.300 g, 2.20 mmol)의 용액을 0℃에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고 DCM (40 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 에틸 2-(((4-메틸-1-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)아미노)-2-옥소아세테이트 (0.540 g, 1.87 mmol)를 수득하였다. LCMS : 방법 F, RT 4.49 분, MS : ES + 289.10. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

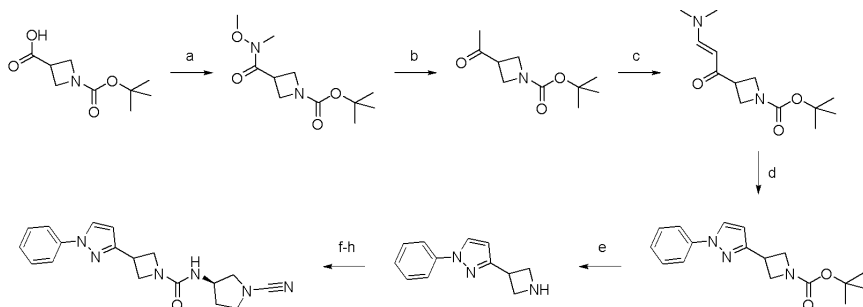
[1222]

단계 d. 에틸 2-(((4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)메틸)아미노)-2-옥소아세테이트 (0.540 g, 1.87 mmol) 및 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1.320 g, 9.295 mmol)의 혼합물을 80℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 염기성화시켰다. 수득된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (40 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 80 % EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-3-카복실레이트 (0.070 g, 0.259 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.78 분, MS : ES + 271.40.

[1223]

단계 e-h. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b-e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.22 분, MS : ES + 336.07; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.32 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.80 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H).

[1224] **실시예 234** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드



[1225]

[1226] 단계 a. THF (30 ml) 중 1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산 (CAS 번호 142253-55-2) (3.00 g, 14.92 mmol)의 용액에 CDI (2.70 g, 16.67 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. MeCN (45 ml) 중 N,N-다이메틸 하이드록실 아민 하이드로클로라이드 (1.90 g, 19.48 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후 TEA (3.10 ml, 22.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 물 (200 ml)에 부었다. 수득된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 시트르산 용액 (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 3-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트 (3.40 g, 13.93 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.96 분, MS : ES + 245.20. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1227] 단계 b. 톨루엔 : THF (7 : 3, 48 ml) 중 CH<sub>3</sub>MgBr (다이에틸 에테르 중 3 M) (9.25 ml, 27.75 mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 THF (20 ml) 중의 tert-부틸 3-(메톡시(메틸)카바모일)아제티딘-1-카복실레이트 (3.40 g, 13.93 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 시트르산 용액 (50 ml)을 서서히 첨가하여 키펠시켰다. 생성된 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수 (2 x 50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 3-아세틸아제티딘-1-카복실레이트 (2.150 g, 10.80 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.98 분, MS : ES + 144.10 (M-56). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

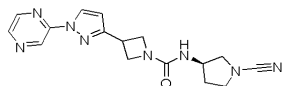
[1228] 단계 c. N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸아세탈 (16 ml, 120.6 mmol) 중 메틸 tert-부틸 3-아세틸아제티딘-1-카복실레이트 (2.15 g, 10.80 mmol)의 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 80-100 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (E)-3-(3-(다이메틸아미노)아크릴로일)아제티딘-1-카복실레이트 (1.900 g, 7.48 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.91 분, MS : ES + 255.20.

[1229] 단계 d. EtOH (6 ml) 중 tert-부틸 (E)-3-(3-(다이메틸아미노)아크릴로일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.500 g, 1.97 mmol)의 용액에 페닐하이드라진 (0.280 g, 2.59 mmol) 및 아세트산 (0.05 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복실레이트 (47 % EtOAc/헥산) (0.170 g, 0.57 mmol) 및 tert-부틸 3-(1-페닐-1H-피라졸-5-일)아제티딘-1-카복실레이트 (70 % EtOAc/헥산) (0.210 g, 0.70 mmol)을 수득하였다. 수득된 tert-부틸 3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복실레이트를 다음 단계에 사용하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.58 분, MS : ES + 300.30; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.46 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 2H), 7.49 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 7.29 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

[1230] 단계 e. 1,4-다이옥산 (5 ml) 중의 tert-부틸 3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.270 g, 0.90 mmol)의 용액에 실온에서 1,4-다이옥산 중 4 M HCl(5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DCM (3 x 10 ml)과 함께 공-증발시키고, 최종적으로 고 진공하에 건조시켜 3-(아제티딘-3-일)-1-페닐-1H-피라졸 HCl 염 (0.270 g, 정량적)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.53 분, MS : ES + 200.30. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1231] f-h 단계. 실시예 89에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 표제 화합물을 합성하였다. LCMS : 방법 B, RT 3.54 분, MS : ES + 337.22; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, , 7.23 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.54-6.57 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 3H), 3.84-3.94 (m, 3H), 3.45-3.54 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H).

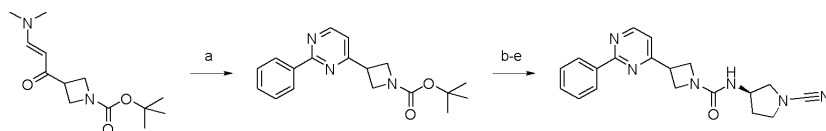
[1232] **실시예 235** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-(피라진-2-일)-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드



[1233]

[1234] 2-하이드라지노피라진 (CAS 번호 54608-52-5)을 사용하여 실시예 134의 단계 a-e, 이어서 실시예 5의 단계 a-c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.04 분, MS : ES + 338.94; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 8.53-8.54 (m, 1H), 6.69 (m, 3H), 3.45-3.54 (m, 3H), 6.58 (d, J = 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H).

[1235] **실시예 236** (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐피리미딘-4-일)아제티딘-1-카복사미드

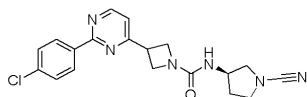


[1236]

[1237] 단계 a. MeOH (10 ml) 중 tert-부틸 (E)-3-(3-(다이메틸아미노)아크릴로일)아제티딘-1-카복실레이트 (실시예 234의 단계 a-c에 기재됨) (0.900 g, 3.54 mmol)의 용액에 실온에서 NaOMe (0.480 g, 8.89 mmol)을 첨가하였다. 벤즈아미딘 하이드로클로라이드 수화물 (0.700 g, 4.47 mmol)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 환류시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 베드를 통해 여과하고, MeOH (10 ml)로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25 % EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(2-페닐피리미딘-4-일)아제티딘-1-카복실레이트 (0.610 g, 1.96 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.55 분, MS : ES + 312.13; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42-8.44 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.39 = 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[1238] 단계 b-e. 표제 화합물을 실시예 134의 단계 e, 이어서 실시예 5의 단계 a 내지 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.83-8.84 (m, 1H), 8.41-8.44 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 1H), 6.63 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 3H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.34-3.42, 1H), 3.15-3.17 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 1H).

[1239] **실시예 237** (R)-3-(2-(4-클로로페닐)피리미딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드

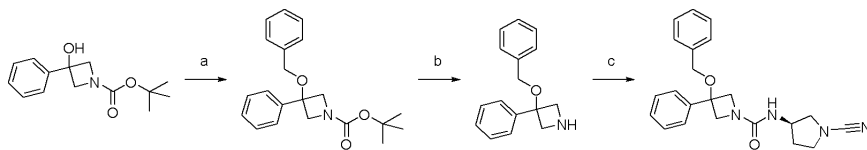


[1240]

[1241] 단계 a에서 4-클로로벤즈아미딘 하이드로클로라이드 (CAS 번호 14401-51-5)를 사용하여 실시예 236에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 4.18 분, MS : ES + 382.97; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, , 7.43 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 3H), 3.99-4.09 (m, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H).



[1242] 실시예 238 (R)-3-(벤질옥시)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드



[1243]

[1244] 단계 a. DCM (50 ml) 중 tert-부틸 3-(벤질옥시)-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 4.016 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.129 g, 0.400 mmol) 및 4 M NaOH 용액 (40 ml)을 첨가하였다. 벤질 브로마이드 (1.43 ml, 12.05 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 염수 (50 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (50 ml)으로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 3-(벤질옥시)-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.80 g, 정량적)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.88 분, MS : ES + 340.30. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1245]

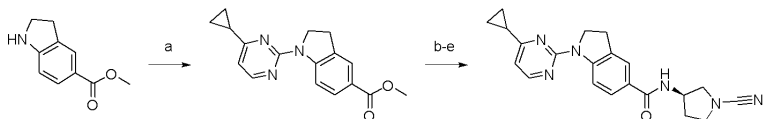
단계 b. DCM (50 ml) 중의 tert-부틸 3-(벤질옥시)-3-페닐아제티딘-1-카복실레이트 (1.80 g, 5.31 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 (18 ml) 중 4 M HCl을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DCM (3 x 50 ml)과 함께 공-증발시켰다. 수득된 물질을 다이에틸 에테르 (3 x 40 ml)로 마쇄하고 고 진공하에 건조시켜 3-(벤질옥시)-3-페닐아제티딘 HCl 염 (1.17 g, 4.25 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 1.72 분, MS : ES + 240.23; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 5H), 7.33-7.36 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (s, 2H). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1246]

단계 c-e. 상기 표제 화합물은 상기 실시예 89에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 4.41 분, MS : ES + 377.06; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.45-7.51 (m, 4H), 7.26-7.40 (m, 6H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.44-3.53 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 1H).

[1247]

실시예 239 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)인돌린-5-카복사미드



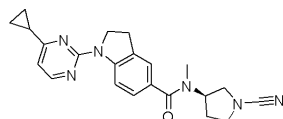
[1248]

[1249] 단계 a. DMF (10 ml) 중 2-클로로-4-사이클로프로필피리미딘 (1.080 g, 7.01 mmol)의 용액에 메틸 인돌린-5-카복실레이트 (CAS 번호 339007-88-4) (1.000 g, 5.65 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.510 g, 16.90 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을, 실온에서 Xantphos (0.320g, 0.553mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.250g, 0.273mmol)을 첨가하기 전에 30 분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 120℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음물 (100 ml)에 부어 넣고 EtOAc (3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기 층을 얼음물 (25 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 다이에틸 에테르 (25 ml)로 마쇄하고 고 진공하에 건조시켜 2-클로로-4-사이클로프로필피리미딘 (1.25 g, 4.21 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 2.81 분, MS : ES + 296.40; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) δ ppm 8.31-8.35 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.8Hz, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 1.23 - 1.28 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1250]

단계 b-e. 표제 화합물을 실시예 2의 단계 b-e에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 B, RT 4.13 분, MS : ES + 375.22; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) δ ppm 8.31-8.35 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 6.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.19-1.21 (m, 2H).

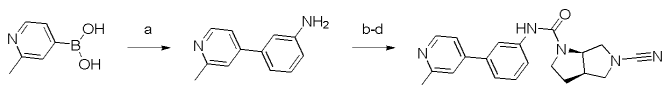
[1251] 실시예 240 (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-N-메틸인돌린-5-카복사미드



[1252]

[1253] 단계 c에서 (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 (CAS 번호 199336-83-9)를 사용하여 실시예 239에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS : 방법 A, RT 4.48 분, MS : ES + 389.10; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) δ ppm 8.30-8.34 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 6.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.01-5.03 (m, 1 H), 4.27 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 3.21 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.01 2.10-2.19 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 2H).

[1254] 실시예 241 (3aR,6aR)-5-시아노-N-(3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드

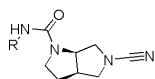


[1255]

[1256] 단계 a. DMF : 물 (8 : 2, 10 ml) 중의 (2-메틸피리딘-4-일) 보론산 (CAS 번호 579476-63-4) (0.500 g, 3.65 mmol) 및 3-브로모아닐린 (0.620 g, 3.60 mmol)의 용액에 실온에서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.570 g, 10.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 탈기시킨 후, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.420 g, 0.363 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (100 ml)에 부었다. 수득된 혼합물을 EtOAc (2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 70 % EtOAc)로 정제하여 3-(2-메틸피리딘-4-일) 아닐린 (0.450 g, 2.445 mmol)을 수득하였다. LCMS : 방법 C, RT 0.97 분, MS : ES + 185.09

[1257] 단계 b-d. 표제 화합물을, 단계 b에서 (3aR,6aR)-5-N-BOC-헥사 하이드로-피 롤로[3,4-b]피롤 (CAS 번호 370882-39-6)을 사용하여 실시예 89에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 B, RT 2.57 분, MS : ES + 348.16; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, , 7.49 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.41- 3.47 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.92-3.97 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H).

[1258] 실시예 241에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 표 11의 화합물을 합성하였다.



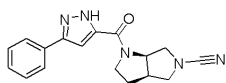
[1259]

[1260] 표 11

실 시 예	R	명칭	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ ppm	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
242		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	8.43 - 8.46 (m, 2 H), 7.66 - 7.73 (m, 4 H), 7.55 (s, 1 H), 7.46 - 7.47 (m, 1 H), 4.37 - 4.40 (m, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 4 H), 3.41 - 3.44 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 2.95 - 2.97 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 1.82 - 1.86 (m, 1 H)	A	3.39	ES+ 348.11
243		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	8.49 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 3 H), 7.61 - 7.63 (m, 1 H), 7.56 - 7.57 (m, 1 H), 4.36 - 4.38 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 4 H), 3.42 - 3.45 (m, 1 H), 3.25 - 3.28 (m, 1 H), 2.96 - 2.97 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.81 - 1.85 (m, 1 H)	A	3.51	ES+ 366.01
244		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2'-메틸-[3,4'-바이피리딘]-6-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	8.66 - 8.67 (m, 1 H), 8.47 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.13 - 8.16 (m, 1 H), 8.04 - 8.06 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 (dd, J=5.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.51 - 4.55 (m, 1 H), 3.71 - 3.75 (m, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 3 H), 3.35 - 3.38 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H)	A	3.21	ES+ 349.04
245		(3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드	7.98 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.50 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 2 H), 4.46 - 4.52 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 3 H), 3.35 - 3.36 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 1.94 - 2.02 (m, 1 H)	A	3.26	ES+ 354.96

[1261]

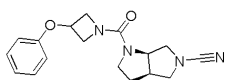
[1262] 실시예 246 1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴



[1263]

[1264] 실시예 52를, 분취용 HPLC[이동상 : (A) 헥산 (B) IPA : MeOH (50:50), 컬럼 : 키랄팩 IC 250x21.0mm, 5 μm, 유속 : 15ml/분]을 사용하여 거울상이성질체 분리후 추가 처리하였다. LCMS : 방법 A, RT 3.56 분, MS : ES + 308.06; 키랄 HPLC : 방법 X, RT 14.99 분; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80℃) δ ppm 13.51 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 1 H), 7.06 (s, 1H), 4.61-5.10 (m, 1H), 3.70-3.098 (m, 2H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 1H), 1.87-1.88 (m, 1H).

[1265] 실시예 247 (3aR,6aR)-1-(3-페녹시아제티딘-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴



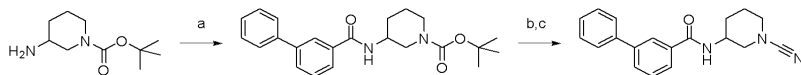
[1266]

[1267] 단계 a에서 (3aR,6aR)-5-N-BOC-헥사하이드로-피롤로[3,4-b]피롤 (CAS 번호 370882-39-6)을 사용하여 실시예 89에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS: 방법 B, RT 3.53 분, MS: ES+ 313.34; <sup>1</sup>H NMR (400



MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.30 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.97 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.98 - 5.01 (m, 1 H), 4.40 - 4.44 (m, 1 H), 4.25 - 4.29 (m, 2 H), 3.90 - 3.94 (m, 1 H), 3.78 - 3.82 (m, 1 H), 3.49 - 3.54 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 3 H), 3.18 - 3.22 (m, 1 H), 2.85 - 2.87 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H), 1.75 - 1.76 (m, 1 H).

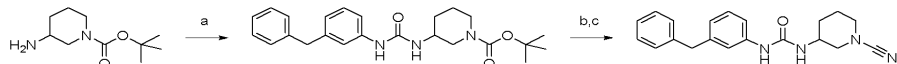
**실시예 248** *N*-(1-시아노피페리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카복사미드



단계 a. DCM (1 ml) 중 3-페닐벤조산 (0.2 mmol)의 용액에 HATU (0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반하였다. tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.2 mmol) 및 DIPEA (0.6 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취용 TLC (PE/EtOAc = 1 : 2)로 정제하여 tert-부틸 3-([1,1'-바이페닐]-3-일카복사미도)피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다. MS : ES + 381.4.

단계 b, c. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b 및 c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. LCMS : 방법 D, RT 2.82 분, MS : ES + 306.2.

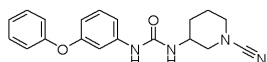
**실시예 249** 1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피페리딘-3-일)우레아



단계 a. DCM (1 ml) 중 1-벤질-3-이소시아네이트벤젠 (0.2 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (0.2 mmol) 및 DIPEA (0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취용-TLC (PE/EtOAc = 1 : 2)로 정제하여 tert-부틸 3-(3-(3-벤질페닐)우레이도)피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다. MS : ES + 410.5.

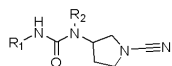
단계 b, c. 표제 화합물을 실시예 1의 단계 b, c에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 상기 중간체로부터 합성하였다. MS : ES + 335.2.

**실시예 250** 1-(1-시아노피페리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아

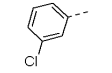


실시예 249에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. LCMS: 방법 D, 2.79 분, MS: ES+ 337.2.

단계 a에서 tert-부틸 3-아미노-1-피롤리딘카복실레이트 (CAS 번호 186550-13-0)를 사용하여 실시예 249에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 표 12의 화합물을 합성하였다.



[1281] 표 12

실시예	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	명칭	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS
251		H	1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)우레아	D	2.68	ES+ 299.0
251		H	1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아	D	2.63	ES+ 299.0
253		H	1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아	D	3.06	ES+ 321.2
254		H	1-([1,1'-바이페닐]-4-일)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아	D	2.68	ES+ 307.2
255		H	1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아	D	3.11	ES+ 323.2
256		Me	3-(3-벤질페닐)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아	D	2.91	ES+ 335.2
257		Me	3-(3-클로로페닐)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아	D	2.46	ES+ 279.1
258		Me	1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(3-페녹시페닐)우레아	D	2.85	ES+ 337.1
259		Me	3-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아	D	2.83	ES+ 321.2
260		Me	1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)-1-메틸우레아	D	2.70	ES+ 313.0
261		Me	1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아	D	2.70	ES+ 313.0

[1282]

[1283] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성

[1284] 약어:

- [1285] TAMRA 카복시테트라메틸로다민
- [1286] PCR 폴리메라아제 연쇄 반응
- [1287] PBS 포스페이트 완충 식염수
- [1288] EDTA 에틸렌아민테트라아세트산
- [1289] Tris 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올
- [1290] NP-40 노니벳 P-40, 옥틸페녹시폴리에톡시에탄올
- [1291] BSA 소혈청 알부민
- [1292] PNS 말초 신경계

- [1293] BH3 Bcl-2 상동(homology) 도메인 3
- [1294] PTEN 포스파타제 및 텐신 동족체
- [1295] **시험관 내 UCHL1 USP30 FP 억제 분석**
- [1296] USP30 생화학적 역학(kinetic) 분석
- [1297] 반응을 21  $\mu$ l의 최종 반응 부피에서 흑색 384 웰 플레이트(소 부피, 그라이너(Greiner) 784076)에서 2 회 수행하였다. USP30 CD(57-517, # 64-0057-050 유비퀴젠트(Ubiquigent))을 0, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 및 0.5  $\mu$ l/웰과 등가로 반응 완충액(40 mM 트리스, pH 7.5, 0.005 % 트윈(Tween) 20, 0.5 mg/ml BSA, 5 mM - 베타-머캅토에탄올)에 희석하였다. 완충액은 최적의 온도, pH, 환원제, 염, 배양 시간 및 세제에 대해 최적화되었다. 형광 편광 기질로서, 이소-펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 50 nM의 TAMRA 표지된 펩티드의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 반응을 실온에서 배양하고 120 분 동안 2 분마다 관독하였다. 관독을 페라스타 플러스(Pherastar Plus) (BMG 랩테크(Labtech))에서 수행하였다.  $\lambda$  여기 540 nm;  $\lambda$  방출 590 nm.
- [1298] USP30 생화학적 IC50 분석
- [1299] 희석 플레이트를 96-웰 폴리프로필렌 V-바닥 플레이트(그라이너 # 651201)에서 50 % DMSO 중의 최종 농도의 21 배(최종 농도 100  $\mu$ M에 대해 2100  $\mu$ M)로 제조하였다. 전형적 8 점 희석 시리즈는 최종 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03  $\mu$ M일 것이다. 반응은 21  $\mu$ l의 최종 반응 부피에서 흑색 384 웰 플레이트(소 부피, 그라이너 784076)에서 2 회 수행하였다. 1  $\mu$ l의 50 % DMSO 또는 희석된 화합물을 플레이트에 첨가하였다. USP30을 0.05  $\mu$ l/웰과 등가로 반응 완충액(40 mM 트리스, pH 7.5, 0.005 % 트윈 20, 0.5 mg/ml BSA, 5 mM - 베타-머캅토에탄올)에 희석하고, 10  $\mu$ l의 희석된 USP30을 화합물에 첨가하였다. 효소 및 화합물을 실온에서 30 분간 배양하였다. 형광 편광 기질로서, 이소-펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 50 nM의 TAMRA 표지된 펩티드의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 기질을 첨가하고 이어서 2 시간 실온에서 배양한 직후에 반응을 관독하였다. 관독은 페라스타 플러스(BMG 랩테크(Labtech))에서 수행되하였다.  $\lambda$  여기 540 nm;  $\lambda$  방출 590 nm.
- [1300] **시험관 내 USP30 FI 억제 분석**
- [1301] USP30 생화학적 형광 강도 역학 분석. 반응을 21  $\mu$ l의 최종 반응 부피에서 흑색 384 웰 플레이트(소 부피, 그라이너 784076)에서 2 회 수행하였다. USP30 CD(보스톤 바이오켐 E-582 또는 57-517, # 64-0057-050 유비퀴젠트)을 0, 0.0005, 0.001, 0.005, 및 0.01  $\mu$ l/웰과 등가로 반응 완충액(40 mM 트리스, pH 7.5, 0.005 % 트윈 20, 0.5 mg/ml BSA, 5 mM - 베타-머캅토에탄올)에 희석하였다. 완충액은 최적의 온도, pH, 환원제, 염, 배양 시간 및 세제에 대해 최적화되었다. 100 nM의 최종 농도로 유비퀴틴-로다민 110(U-555, 보스톤 바이오켐)을 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응을 실온에서 배양시키고, 120 분 동안 2 분 마다 관독하였다. 관독을 페라스타 플러스(BMG 랩테크)에서 수행하였다.  $\lambda$  여기 487 nm;  $\lambda$  방출 535 nm.
- [1302] USP 생화학적 형광 강도 IC<sub>50</sub> 분석
- [1303] 희석 플레이트를 96-웰 폴리프로필렌 V-바닥 플레이트(그라이너 # 651201)에서 50 % DMSO 중의 최종 농도의 21 배(최종 농도 100  $\mu$ M에 대해 2100  $\mu$ M)로 제조하였다. 전형적 8 점 희석 시리즈는 최종 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03  $\mu$ M일 것이다. 반응은 21  $\mu$ l의 최종 반응 부피에서 흑색 384 웰 플레이트(소 부피, 그라이너 784076)에서 2 회 수행하였다. 1  $\mu$ l의 50 % DMSO 또는 희석된 화합물을 플레이트에 첨가하였다. USP30을 0.05  $\mu$ l/웰과 등가로 반응 완충액(40 mM 트리스, pH 7.5, 0.005 % 트윈 20, 0.5 mg/ml BSA, 5 mM - 베타-머캅토에탄올)에 희석하고, 10  $\mu$ l의 희석된 USP30을 화합물에 첨가하였다. 효소 및 화합물을 실온에서 30 분간 배양하였다. 100 nM의 최종 농도로 유비퀴틴-로다민 110(U-555, 보스톤 바이오켐)을 첨가하여 반응을 개시하였다. 기질을 첨가하고 이어서 2 시간 실온에서 배양한 직후에 반응을 관독하였다. 관독을 페라스타 플러스(BMG 랩테크)에서 수행하였다.  $\lambda$  여기 487 nm;  $\lambda$  방출 535 nm.
- [1304] USP30 생화학적 FP 또는 FI IC50 분석에서의 예시 화합물의 활성
- [1305] 범위
- [1306]  $A < 0.1 \mu$ M;
- [1307]  $0.1 < B < 1 \mu$ M;
- [1308]  $1 \mu$ M  $< C < 10 \mu$ M;

[1309] 10 μ M<D<30 μ M

실시예	IC50 범위
1	B
2	A
3	A
4	B
5	B
6	B
7	B
8	A
9	B
10	B
11	C
12	B
13	A
14	A
15	C
16	C
17	C
18	C
19	B
20	C
21	C
22	B
23	B
24	C
25	C
26	C
27	B
28	C
29	B
30	B
31	B
32	B
33	B
34	B
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A

40	A
41	B
42	B
43	B
44	A
45	B
46	B
47	C
48	C
49	B
50	B
51	A
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	B
59	B
60	C
61	B
62	B
63	B
64	B
65	B
66	B
67	B
68	B
69	C
70	A
71	B
72	A
73	B
74	B
75	B
76	A
77	A
78	A

79	A
80	A
81	A
82	B
83	B
84	B
85	A
86	A
87	B
88	B
89	B
90	A
91	A
92	B
93	A
94	C
95	A
96	B
97	A
98	A
99	B
100	A
101	B
102	A
103	B
104	B
105	A
106	B
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	A
113	B
114	B
115	B
116	A
117	B

[1310]

118	A
119	A
120	A
121	A
122	B
123	A
124	B
125	B
126	A
127	B
128	A
129	A
130	A
131	A
132	B
133	B
134	B
135	B
136	B
137	B
138	B
139	B
140	B
141	B
142	A
143	A
144	B
145	A
146	B
147	B
148	B
149	A
150	B
151	B
152	B
153	B
154	A
155	A
156	B
157	A
158	B
159	B

160	A
161	B
162	B
163	B
164	B
165	B
166	B
167	A
168	B
169	B
170	B
171	B
172	A
173	A
174	B
175	A
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	A
182	A
183	B
184	A
185	A
186	B
187	B
188	B
189	B
190	A
191	A
192	A
193	B
194	B
195	B
196	B
197	A
198	B
199	B
200	B
201	A

202	A
203	A
204	A
205	B
206	B
207	B
208	B
209	B
210	B
211	B
212	A
213	A
214	A
215	B
216	B
217	B
218	A
219	B
220	B
221	A
222	B
223	A
224	B
225	C
226	C
227	B
228	B
229	B
220	A
231	B
232	A
233	B
234	A
235	B
236	B
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	B

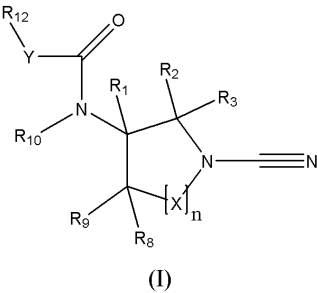
[1311]

244	A
245	B
246	B
247	B
248	C
249	D
250	C
251	B
252	B
253	B
254	A
255	A
256	B
257	B
258	A
259	A
260	B
261	B
262	A
263	B
264	B
265	C
266	B
267	B
268	B
269	C
270	B
271	A
272	A
273	B

[1312]

[1313] 본 발명의 단락

[1314] 1. 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[1315]

[1316] 상기 식에서,

[1317] n은 1 또는 2이고;

[1318] n이 1일 때, X는 CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이고, n이 2일 때, X는 CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이고(이때 CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>는 헤테로사이클 N 원자에 인접함);

[1319] R<sup>2</sup>는 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[1320] R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알

콕시 기를 나타내고;

[1321]  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬 또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기를 나타내고;

[1322]  $R^9$ 는 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

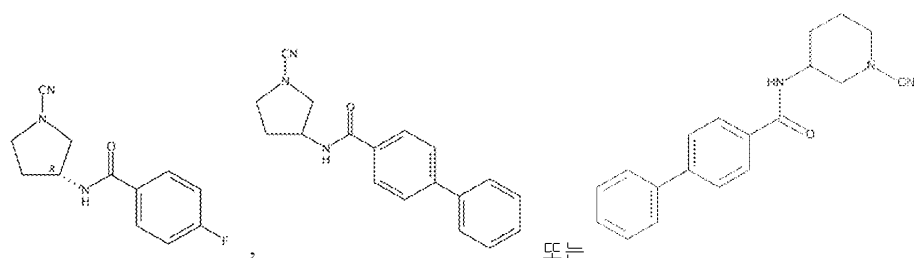
[1323]  $R^{10}$ 은 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬을 나타내거나, 또는  $R^9$  또는  $R^{11}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[1324] Y는 공유 결합,  $NR^{11}$  또는 임의로 치환된  $C_1-C_3$  알킬을 나타내고;

[1325]  $R^{11}$ 은 수소 원자, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는  $R^{10}$ 과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[1326]  $R^{12}$ 는 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[1327] 단, 상기 화합물은 하기 화학식의 화합물이 아니다:



[1328]

[1329] 2. 제 1 단락에 따른 화합물로서,

[1330]  $R^{12}$ 가 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고, 이때

[1331] p는 0 또는 1이고;

[1332]  $Q^1$ 은 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합,  $-NR^{14}-$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-CONR^{14}-$ ,  $-NR^{14}CO-$ , 산소 원자,  $-CO-$ ,  $-S(O)_q-$ ,  $-SO_2NR^{14}$ ,  $-C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ ,  $-NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-CONR^{14}R^{15}$ ,  $-CO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(O)R^{14}$  및  $-NR^{14}SO_2R^{15}$ ,  $NO_2$ , 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

[1333] q는 0, 1 또는 2이고;

[1334]  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌 기를 나타내고;

[1335] p가 1일 때,  $R^{13}$ 은 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내는(p가 0일 때,  $Q^1$ 은 존재하며  $R^{13}$ 은 부재함), 화합물.



[1336] 3. 제 2 단락에 따른 화합물로서,

[1337]  $R^{13}$ 이 할로겐, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알케닐, 임의로 치환된  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬, 옥소, 시아노, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18,19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ ,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$  및  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고; 이때

[1338]  $Q^2$ 는 공유 결합, 산소 원자,  $-CO-$ , 또는  $C_1-C_6$  알킬렌 또는  $C_2-C_6$  알케닐렌 기를 나타내고;

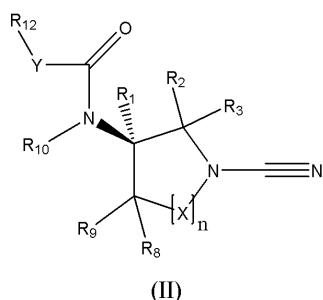
[1339]  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ , 및  $R^{18}$ 은 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 사이클로알킬을 나타내는, 화합물.

[1340] 4. 전술된 어느 단락에 따른 화합물로서,

[1341]  $R^{12}$ 가 페닐, 피롤리딘일, 티아졸일, 피리딘일, 다이하이드로피리딘일, 이속사졸일, 옥사졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 피리다진일, 피리미딘일, 인돌일, 벤즈이미다졸일 및 퀴놀린일로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물.

[1342] 5. 제 1 단락에 따른 화합물로서,

[1343] 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



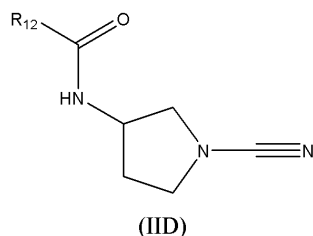
[1344]

[1345] 상기 식에서,

[1346]  $n$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  및  $Y$ 는 화학식 I의 화합물에 대해 청구항 1 내지 4에 정의된 바와 같다.

[1347] 6. 제 1 단락에 따른 화합물로서,

[1348] 하기 화학식 IID의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[1349]

[1350] 상기 식에서,

[1351]  $R^{12}$ 는 하나 이상의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[1352]  $p$ 가 0 또는 1이고;

- [1353]  $Q^1$ 이 할로젠 원자, 시아노, 옥소, 공유 결합,  $-NR^{14}-$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-CONR^{14}-$ ,  $-NR^{14}CO-$ , 산소 원자,  $-CO-$ ,  $-S(O)_q-$ ,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알콕시,  $C_1-C_6$  하이드록시알킬,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $-NRCONR^{14}R^{15}$ ,  $-CONR^{14}R^{15}$ ,  $-CO_2R^{14}$ ,  $-NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $-CONR^{14}$ ,  $-C(O)R^{14}$  및  $-NR^{14}SO_2R^{15}$  또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬렌,  $-C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $-C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;
- [1354]  $R^{13}$ 이 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타낸다.
- [1355] 7. 제 6 단락에 따른 화합물로서,
- [1356]  $R^{12}$ 가 1 또는 2개의  $Q^1-(R^{13})_p$ 로 치환된 5 또는 6 원 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;
- [1357]  $p$ 가 0 또는 1이고;
- [1358]  $Q^1$ 이 할로젠 원자, 공유 결합,  $C_1-C_3$  알콕시 또는  $C_1-C_3$  알킬을 나타내고;
- [1359]  $R^{13}$ 이 5 또는 6 원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 나타내고, 이때 상기 고리는  $C_1-C_3$  알킬로 임의로 치환된, 화합물.
- [1360] 8. 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제 1 단락에 정의된 화학식 I의 화합물:
- [1361] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피롤리나미드,
- [1362] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1363] 2'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [1364] 6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드,
- [1365] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [1366] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-4-((2S,6R)-2,6-다이하이드로폴리노)-3-플루오로벤즈아미드,
- [1367] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐티아졸-2-카복사미드,
- [1368] 3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [1369] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-페닐-1H-이미다졸-4-카복사미드,
- [1370] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(2,4-다이하이드로벤질)-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드,
- [1371] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-옥소-1-페닐피롤리딘-3-카복사미드,
- [1372] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(3,5-다이하이드로이속사졸-4-일)벤즈아미드,
- [1373] 3'-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [1374] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [1375] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페녹시벤즈아미드,
- [1376] 2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- [1377] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐퀴놀린-4-카복사미드,
- [1378] 6-(4-카바모일피페리딘-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드,
- [1379] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(2,4-다이하이드로페닐)피페라진-1-일)니코틴아미드,
- [1380] 에틸 4-(5-((1-시아노피롤리딘-3-일)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트,
- [1381] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)니코틴아미드,

- [1382] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)니코틴아미드,
- [1383] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)니코틴아미드,
- [1384] 6-(벤질(메틸)아미노)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)피롤린아미드,
- [1385] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미드,
- [1386] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(4-페녹시피페리딘-1-일)피롤린아미드,
- [1387] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드,
- [1388] 2-(4-아세틸-1,4-다이아제판-1-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이소니코틴아미드,
- [1389] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피롤린아미드,
- [1390] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피롤린아미드,
- [1391] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드,
- [1392] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-모폴리노벤즈아미드,
- [1393] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐이속사졸-5-카복사미드,
- [1394] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-4-일)이속사졸-3-카복사미드,
- [1395] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [1396] (R)-6-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)니코틴아미드,
- [1397] (R)-2-(2-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드,
- [1398] (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)벤즈아미드,
- [1399] (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드,
- [1400] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [1401] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [1402] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [1403] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1404] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1405] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-카복사미드,
- [1406] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐피롤리딘-1-카복사미드,
- [1407] (S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [1408] (S)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-페닐피롤린아미드,
- [1409] (R)-4-(3-클로로피리딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸벤즈아미드,
- [1410] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-1-메틸우레아,
- [1411] (3aR,6aR)-1-([1,1'-바이페닐]-3-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1412] (3aR,6aR)-1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1413] (3aR,6aR)-1-(3-페닐이속사졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1414] (3aR,6aR)-1-(1-페닐-1H-이미다졸-4-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1415] (3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1416] (3aR,6aR)-1-(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1417] (3aR,6aR)-1-(4-플루오로-3-(피리딘-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,

- [1418] (3aR, 6aR)-1-(4-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1419] (3aR, 6aR)-1-(4-(3-클로로피리딘-4-일)-3-메톡시벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1420] (3aR, 6aR)-1-(3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1421] (3aR, 6aR)-1-(2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로피리딘-3-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1422] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(N-메틸이소부티르아미도)벤즈아미드,
- [1423] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리미딘-2-카복사미드,
- [1424] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [1425] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [1426] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [1427] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐피리다진-3-카복사미드,
- [1428] N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [1429] N-((3S, 4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드,
- [1430] N-((3R, 4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-페닐티아졸-5-카복사미드,
- [1431] N-((3S, 4R)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드,
- [1432] N-((3R, 4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-5-페닐티아졸-2-카복사미드,
- [1433] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드,
- [1434] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-(3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)이소니코틴아미드,
- [1435] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드,
- [1436] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1437] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1438] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1439] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로벤즈아미드,
- [1440] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [1441] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [1442] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1443] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드,
- [1444] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1445] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1446] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)벤즈아미드,
- [1447] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1448] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드,
- [1449] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드,
- [1450] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [1451] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드,

- [1452] N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [1453] 2-(2-클로로페닐)-N-((3R,4R)-1-시아노-4-하이드록시피롤리딘-3-일)티아졸-5-카복사미드,
- [1454] N-(1-시아노-3-메틸피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1455] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1456] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1457] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1458] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1459] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-모폴리노니코틴아미드,
- [1460] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [1461] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [1462] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-페닐-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1463] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1464] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1465] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [1466] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드,
- [1467] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1468] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [1469] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일)벤즈아미드,
- [1470] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1471] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코틴아미드,
- [1472] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3,5-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1473] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,6-다이플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1474] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1475] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-3-메톡시-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1476] (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1477] (R)-6-(4-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1478] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드,
- [1479] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-모폴리노피리딘-4-일)벤즈아미드,
- [1480] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)피콜린아미드,
- [1481] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드,
- [1482] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로피콜린아미드,
- [1483] (R)-3-클로로-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드,
- [1484] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1485] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1486] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [1487] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,

- [1488] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1489] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1490] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1491] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,3-다이하플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1492] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-4-메틸피롤린아미드,
- [1493] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페녹시아제티딘-1-카복사미드,
- [1494] (R)-3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1495] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-페닐피페라진-1-카복사미드,
- [1496] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-페닐모폴린-4-카복사미드,
- [1497] (R)-4-(2-클로로-6-플루오로벤질)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,4-다이하제판-1-카복사미드,
- [1498] (R)-4-벤질-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,4-다이하제판-1-카복사미드,
- [1499] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-카복사미드,
- [1500] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-((2S,6R)-2,6-다이메틸모폴리노)-5-플루오로이소니코틴아미드,
- [1501] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-플루오로-2-(이소인돌린-2-일)이소니코틴아미드,
- [1502] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드,
- [1503] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [1504] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이하플루오로-4-모폴리노벤즈아미드,
- [1505] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2,5-다이하플루오로-4-(피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [1506] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤즈아미드,
- [1507] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-(피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드,
- [1508] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-4-((4-메틸피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드,
- [1509] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-((4-메톡시피리미딘-2-일)아미노)벤즈아미드,
- [1510] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1511] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드,
- [1512] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피리다진-4-일)벤즈아미드,
- [1513] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-이소부틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [1514] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1-이소부틸-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [1515] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(사이클로프로필메틸)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-1H-인다졸-3-카복사미드,
- [1516] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1517] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1518] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-카복사미드,
- [1519] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1520] (R)-7-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1521] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1522] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-7-(6-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,



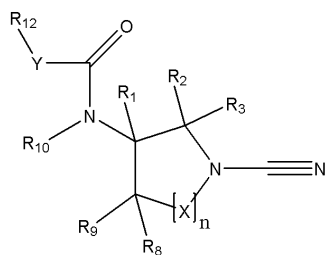
- [1523] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1524] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(2,6-다이메틸피리딘-4-일)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1525] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-에틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1526] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-모폴리노이미다조[1,2-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1527] (R)-6-(3-시아노페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1528] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1529] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1530] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1531] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-카복사미드,
- [1532] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)벤즈아미드,
- [1533] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드,
- [1534] N-((2R,3R)-1-시아노-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4-플루오로페닐)피콜린아미드,
- [1535] 3-클로로-N-((3R,4S)-1-시아노-4-메틸피롤리딘-3-일)-4-모폴리노벤즈아미드,
- [1536] N-((3R,4R)-1-시아노-4-플루오로피롤리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드,
- [1537] N-((3R,4R)-1-시아노-4-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1538] N-((3S,4S)-1-시아노-4-메톡시피롤리딘-3-일)-N-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1539] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드,
- [1540] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-5-(2-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)피콜린아미드,
- [1541] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-4-(2,6-다이메틸피리미딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [1542] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [1543] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [1544] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(2-메틸-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤즈아미드,
- [1545] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-2-플루오로-4-(이미다조[1,2-a]피라진-3-일)벤즈아미드,
- [1546] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)피콜린아미드,
- [1547] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피콜린아미드,
- [1548] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-메톡시-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [1549] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [1550] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-메톡시페닐)아제티딘-1-카복사미드,
- [1551] (R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1552] (R)-3-(3-클로로페닐)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1553] (3aR,6aR)-1-(3-페닐아제티딘-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1554] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)우레아,
- [1555] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [1556] (3aR,6aR)-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,

- [1557] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1558] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2-플루오로페닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1559] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(4-시아노-2,5-다이플루오로페닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1560] (3aR, 6aR)-N-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5-시아노헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1561] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1562] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(5-페닐피리딘-2-일)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1563] (3aR, 6aR)-5-시아노-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)헥사하이드로피콜로[3,4-b]피콜-1(2H)-카복사미드,
- [1564] (R)-1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [1565] 1-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [1566] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-N-에틸-3-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드,
- [1567] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-N-에틸-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [1568] (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)이미다졸리딘-1-일)피콜리딘-1-카보니트릴,
- [1569] (R)-3-(2-옥소-3-(4-페닐티아졸-2-일)테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피콜리딘-1-카보니트릴,
- [1570] (R)-3-(3-(3-모폴리노페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리딘-1-카보니트릴,
- [1571] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-4-(피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드,
- [1572] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-4-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-카복사미드,
- [1573] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로벤즈아미드,
- [1574] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-4-((4-사이클로프로필피리미딘-2-일)아미노)-2,3-다이플루오로벤즈아미드,
- [1575] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-4-(N-메틸이소부티르아미도)피콜린아미드,
- [1576] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-카복사미드,
- [1577] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-[2,4'-바이피리딘]-2'-카복사미드,
- [1578] (R)-3-(4-클로로페닐)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [1579] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [1580] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [1581] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(3-메톡시페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [1582] N-((R)-1-시아노피콜리딘-3-일)-1-페닐피콜리딘-3-카복사미드,
- [1583] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드,
- [1584] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤즈아미드,
- [1585] N-((R)-1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(피리딘-2-일)피콜리딘-1-카복사미드,
- [1586] N-((R)-1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리딘-1-카복사미드,
- [1587] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-3-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-메틸이속사졸-5-카복사미드,
- [1588] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-2-플루오로-4-(N-메틸페닐설폰아미도)벤즈아미드,
- [1589] (R)-N-(1-시아노피콜리딘-3-일)-1-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,



- [1590] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1591] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-(이소인돌린-2-일)피리딘-4-일)-1-메틸우레아,
- [1592] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-플루오로-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1593] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피리딘-3-카복사미드,
- [1594] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1595] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(1-(피라진-2-일)-1H-피라졸-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1596] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-페닐피리미딘-4-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1597] (R)-3-(2-(4-클로로페닐)피리미딘-4-일)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카복사미드,
- [1598] (R)-3-(벤질옥시)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-페닐아제티딘-1-카복사미드,
- [1599] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)인돌린-5-카복사미드,
- [1600] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-(4-사이클로프로필피리미딘-2-일)-N-메틸인돌린-5-카복사미드,
- [1601] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(3-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [1602] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [1603] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [1604] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2'-메틸-[3,4'-바이피리딘]-6-일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [1605] (3aR,6aR)-5-시아노-N-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복사미드,
- [1606] 1-(3-페닐-1H-피라졸-5-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1607] (3aR,6aR)-1-(3-페녹시아제티딘-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1608] N-(1-시아노피페리딘-3-일)-[1,1'-바이페닐]-3-카복사미드,
- [1609] 1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피페리딘-3-일)우레아,
- [1610] 1-(1-시아노피페리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아,
- [1611] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)우레아,
- [1612] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [1613] 1-(3-벤질페닐)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아,
- [1614] 1-([1,1'-바이페닐]-4-일)-3-(1-시아노피롤리딘-3-일)우레아,
- [1615] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3-페녹시페닐)우레아,
- [1616] 3-(3-벤질페닐)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [1617] 3-(3-클로로페닐)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [1618] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(3-페녹시페닐)우레아,
- [1619] 3-([1,1'-바이페닐]-4-일)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [1620] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이클로로페닐)-1-메틸우레아,
- [1621] 1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [1622] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-N-메틸-1H-인돌-2-카복사미드,
- [1623] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-카복사미드,

- [1624] N-((R)-1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-2-페닐모폴린-4-카복사미드,
- [1625] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸인돌린-1-카복사미드,
- [1626] (R)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸-3-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아,
- [1627] (R)-3-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-시아노피롤리딘-3-일)-1-메틸우레아,
- [1628] (3aR,6aR)-1-(3-클로로-4-모폴리노벤조일)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1629] (3aR,6aR)-1-(인돌린-1-카보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카보니트릴,
- [1630] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드,
- [1631] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(3,4-다이메틸페닐)이속사졸-5-카복사미드,
- [1632] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-3-(2,4-다이플루오로페닐)이속사졸-5-카복사미드, 및
- [1633] (R)-N-(1-시아노피롤리딘-3-일)-N-메틸-3-(2-메틸피리딘-4-일)이속사졸-5-카복사미드.
- [1634] 9. 제 1 단락 내지 제 8 단락 중 어느 하나에 정의된 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [1635] 10. 치료에 사용하기 위한, 제 1 단락 내지 제 8 단락 중 어느 하나에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 청구항 9에 정의된 조성물.
- [1636] 11. 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상의 치료에 사용하기 위한, 제 1 단락 내지 제 8 단락 중 어느 하나에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 청구항 9에 정의된 조성물.
- [1637] 12. 제 11 단락에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 조성물로서, 상기 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상이 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 조성물:
- [1638] 신경 퇴행성 질환; 미토콘드리아 근병증, 뇌병증, 젖산 산증 및 뇌졸중 유사 증후군(MELAS) 증후군; 레버스(Leber's) 유전성 시신경병증(LHON); 암; 신경병증, 실조증, 색소성 망막염 - 모계 유전 리(Leigh) 증후군(NARP-MILS); 대논(Danon) 병; 당뇨병; 대사 장애; 심근 경색을 초래하는 허혈성 심장 질환; 정신병, 예를 들어 정신 분열증; 다중 설파타제 결핍증(MSD); 점액지질증 II(ML II); 점액지질증 III(ML III); 점액지질증 IV(ML IV); GM1-강글리오시드 증(GM1); 신경 세로이드-리포푸신증(neuronal ceroid-lipofuscinoses) (NCL1); 알퍼스(Alpers) 병; 바르트 증후군; 베타-산화 결함; 카르니틴-아실 카르니틴 결핍증; 카르니틴 결핍증; 크레아틴 결핍 증후군; 보조 효소 Q10 결핍증; 콤플렉스 I 결핍증; 콤플렉스 II 결핍증; 콤플렉스 III 결핍증; 콤플렉스 IV 결핍증; 콤플렉스 V 결핍증; COX 결핍증; 만성 진행성 외안근 마비 증후군(CPEO); CPT I 결핍증; CPT II 결핍증; 글루타르 산노 유형 II; 컨스-세이어(Kearns-Sayre) 증후군; 젖산 산증; 장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증(LCHAD); 리(Leigh) 병 또는 증후군; 치명적인 영아성 심근병증 (LIC); 루프트(Luft) 병; 글루타르 산노 유형 II; 중쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증(MCAD); 불균일 적색 섬유 관련 근대 간질(MERFF) 증후군; 미토콘드리아 사이토파티(cytopathy); 미토콘드리아 열성 실조 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈(depletion) 증후군; 근신경 내장관(myoneurogastrointestinal) 장애 및 뇌병증; 피어슨 증후군; 피루베이트 탈수소효소 결핍증; 피루베이트 카르복실라제 결핍증; POLG 돌연변이; 중쇄/단쇄 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소(M/SCHAD) 결핍증; 및 매우 긴쇄의 아실-CoA 탈수소효소(VLCAD) 결핍증.
- [1639] 13. 제 11 단락에 따라 사용하기 위한 화합물 또는 조성물로서, 상기 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상이 중추 신경계 장애인, 화합물 또는 조성물.
- [1640] 14. 암 치료에 사용하기 위한, 제 1 단락 내지 제 8 단락 중 어느 하나에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제 9 단락에 정의된 조성물.
- [1641] 15. 효과광의, 제 1 단락 내지 제 8 단락 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 제 9 단락에 정의된 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상, 또는 암의 치료 또는 예방 방법.
- [1642] 16. 미토콘드리아 기능 장애를 수반하는 증상, 또는 암의 치료에 사용하기 위한, 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(IA)

[1643]

상기 식에서,

[1644]

n은 1 또는 2이고;

[1645]

n이 1일 때 X는 CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이고, n이 2일 때 X는 CR<sup>6,7</sup>CR<sup>4,5</sup>이고(이때 CR<sup>4,5</sup>는 헤테로사이클 N 원자에 인접한다);

[1646]

R<sup>2</sup>는 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내고;

[1647]

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기를 나타내고;

[1648]

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기를 나타내고;

[1649]

R<sup>9</sup>은 수소 원자, 불소 원자, 시아노, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 기, 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는 R<sup>10</sup>과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[1650]

R<sup>10</sup>은 수소 원자, C<sub>1-6</sub> 알킬을 나타내거나, 또는 R<sup>9</sup> 또는 R<sup>11</sup>과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[1651]

Y는 공유 결합, NR<sup>11</sup> 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌을 나타내고;

[1652]

R<sup>11</sup>은 수소 원자, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타내거나, 또는 R<sup>10</sup>과 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

[1653]

R<sup>12</sup>는 임의로 치환된 4 내지 10 원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 3 내지 8 원 사이클로알킬 고리를 나타낸다.

[1654]

도면

도면1

이소펩티드-연결된 기질을 사용한 화합물의 고처리량  
스크리닝을 위한 USP30 역학 분석

