

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0033224
(43) 공개일자 2020년03월27일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
 A61K 8/49 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
 A61Q 7/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/445 (2013.01)
 A61K 31/439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7034497</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년07월27일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년11월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/028277</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/022235
 국제공개일자 2019년01월31일</p> <p>(30) 우선권주장
 JP-P-2017-145442 2017년07월27일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 도레이 카부시카이가이샤
 일본국 도오교오도 주우오오구 니혼바시 무로마찌 2쵸메 1-1</p> <p>(72) 발명자
 사사키 리에
 일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1
 도레이 카부시카이가이샤 키소 켄큐 센터 나이
 하야시 신노스케
 일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1
 도레이 카부시카이가이샤 키소 켄큐 센터 나이
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 하영욱</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제**(57) 요약**

본 발명은 ROR γ 안타고니스트 활성을 갖는 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제를 제공하는 것을 목적으로 하고, 이 목적을 달성하기 위해서 하기 화합물로 대표되는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 8/4926 (2013.01)

A61P 17/14 (2018.01)

A61Q 7/00 (2019.01)

(72) 발명자

발레트 마사

일본국 에히메켄 이요군 마사키쵸 오아자츠츠이
1515 도레이 카부시키키가이샤 에히메 코쵸 나이

요코사카 신야

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

오스미 카즈야

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

아오키 타쿠미

일본국 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 무로마치 2쵸메
1-1 도레이 카부시키키가이샤 도쿄 지교쵸 나이

메구로 히로유키

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

카이노 미에

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

타카가키 코즈에

일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

타카하시 타케히로

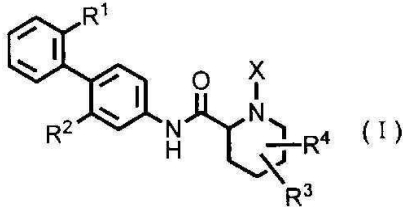
일본 카나가와켄 카마쿠라시 테비로 6쵸메 10-1 도
레이 카부시키키가이샤 키소 켄큐 센터 나이

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제.



[식 중, R¹은 탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로겐 원자로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R²는 할로겐 원자를 나타내고, R³은 수소원자, 할로겐 원자 또는 수산기를 나타내고, R⁴는 수소원자 또는 할로겐 원자를 나타내고, X는 -C(=O)-(CH₂)_n-R⁵ 또는 -S(=O)₂-R⁶을 나타내고, n은 0~5의 정수를 나타내고, R⁵는 수소원자, -OR⁷, -SR⁷, -S(=O)₂-R⁷, -C(=O)-OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로겐 원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 헤테로아틸기(상기 헤테로아틸기는 임의의 수소원자가 탄소수 1~3의 알킬기로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R⁶은 탄소수 1~5의 알킬기를 나타내고, R⁷은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로겐 원자로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R⁸은 수소원자, 탄소수 1~3의 알킬기, 탄소수 2~4의 아실기 또는 탄소수 1~3의 알킬술포닐기를 나타낸다.]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R¹은 탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)이며,

R²는 불소원자 또는 염소원자이며,

R³은 수소원자, 불소원자, 염소원자 또는 수산기이며,

R⁴는 수소원자, 불소원자 또는 염소원자이며,

R⁵는 수소원자, -OR⁷, -SR⁷, -S(=O)₂-R⁷, -C(=O)-OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 헤테로아틸기(상기 헤테로아틸기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)이며,

R⁶은 탄소수 1~3의 알킬기이며,

R⁷은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)인 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 은 메톡시기(상기 메톡시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)이며,

R^2 는 불소원자 또는 염소원자이며,

R^3 은 수소원자, 불소원자 또는 수산기이며,

R^4 는 수소원자 또는 불소원자이며,

n은 0~4의 정수이며,

R^5 는 수소원자, $-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 5원환 헤테로아릴기(상기 5원환 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)이며,

R^6 은 메틸기 또는 에틸기이며,

R^7 은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)이며,

R^8 은 수소원자, 메틸기, 탄소수 2~4의 아실기 또는 탄소수 1~3의 알킬술폰닐기인 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1 은 트리플루오로메톡시기이며,

R^2 는 염소원자이며,

R^3 은 수소원자이며,

R^4 는 수소원자이며,

X는 $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$ 이며,

n은 0~3의 정수이며,

R^5 는 메틸기, 트리플루오로메틸기, $-N(R^7)R^8$, 이미다졸릴기, 트리아졸릴기 또는 테트라졸릴기(상기 이미다졸릴기, 트리아졸릴기 또는 테트라졸릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)이며,

R^7 은 수소원자, 메틸기 또는 에틸기이며,

R^8 은 수소원자, 메틸기, 아세틸기, 프로피오닐기, 메틸술폰닐기 또는 에틸술폰닐기인 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

레티노이드 관련 오피온 수용체 γ 안타고니스트인 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 원형 탈모증은 모모 세포(毛母細胞)가 일시적으로 어떠한 원인에 의해 장애됨으로써 발증하고, 전구증상이나 자각증상을 알아차리지 못하고, 갑자기 경계 선명한 탈모반이 출현하는 질환이다. 중증도에 따라 후두부부터 측두부의 모의 언저리에 걸쳐서 탈모되는 사행상 탈모증, 탈모반이 융합함으로써 두발 전체가 탈모되는 전두탈모증 및 두발 뿐만 아니라 전신의 모가 탈모되는 범발성 탈모증으로 분류된다(비특허문헌 1).

[0003] 원형 탈모증의 치료는 주로는 스테로이드제의 내복 또는 외용이며, 그 외에도, 염화칼프로늄, DNCB 감작요법 및 PUVA 요법 등이 사용되고 있다(비특허문헌 2).

[0004] 한편, 최근, 핵내 수용체인 레티노이드 관련 오피온 수용체 γ (이하, ROR γ)가 Th17 세포의 분화 증식 및 IL-17의 발현에 필수인 전사인자로서 기능하고 있는 것이 명백하게 되고(비특허문헌 3), ROR γ 의 발현 또는 기능을 억제함으로써, Th17 세포의 분화 및 활성화 및 IL-17의 산생이 억제되는 것이 나타내어졌다(비특허문헌 4).

[0005] ROR γ 안타고니스트로서는 지금까지 N-(5-(N-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐)술폰과모일)-4-메틸티아졸-2-일)아세트아미드(비특허문헌 5) 및 6-(2-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-시클로프로필-5-(3-네오펜틸시클로부틸)이소옥사졸-3-일)-5-옥소헥산산을 비롯한 치환 아졸 유도체(특허문헌 1)나, N-(5-(2-클로로벤조일)-4-(3-클로로페닐)티아졸-2-일)-2-(4-(에틸술폰닐)페닐)아세트아미드 등의 술폰닐벤젠 유도체(특허문헌 2)가 보고되어 있지만, 1위 치환 피페리딘-2-카르복사미드 등의 환상 아민 구조를 갖는 것은 개시되어 있지 않다.

[0006] 또한 1위 치환 피페리딘-2-카르복사미드 등의 환상 아민 구조를 갖는 화합물로서는 칸나비노이드 2형 수용체 아고니스트로서 (S)-1-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)아세틸)-N-(1-에틸-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-2-카르복사미드 등이 보고되고(특허문헌 3), 아실코엔자임A:디아실글리세롤아실 변환 효소 1조해제로서 (R)-N-(5-벤질-4-페닐티아졸-2-일)-1-(2-시클로펜틸아세틸)피페리딘-2-카르복사미드 등이 보고되어 있지만(특허문헌 4), 이들 화합물의 ROR γ 에 대한 작용 및 원형 탈모증에 대한 치료 효과 또는 예방 효과에 대해서는 개시도 시사도 되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 일본 특허공개 2012-236822호
- (특허문헌 0002) 국제공개 제2012/027965호
- (특허문헌 0003) 국제공개 제2010/096371호
- (특허문헌 0004) 국제공개 제2010/007046호

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Hordinsky 등, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 2013년, 제16권, p.S13-S15
- (비특허문헌 0002) Hordinsky 등, Journal of Investigative Dermatology Symposium, 2015년, 제17권, p.44-46
- (비특허문헌 0003) Ivanov 등, Cell, 2006년, 제126권, p.1121-1133
- (비특허문헌 0004) Jetten, Nuclear Receptor Signaling, 2009년, 제7권, e003
- (비특허문헌 0005) Solt 등, Nature, 2011년, 제472권, p.491-494

발명의 내용

해결하려는 과제

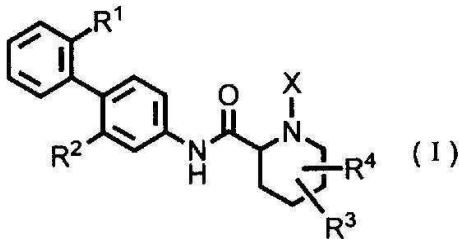
[0009] 그러나, 원형 탈모증은 외견상의 문제로부터 정신적인 고통을 수반하는 일도 많으며, 여러가지 원형 탈모증의 예방제 또는 치료제가 연구되고 있지만, 현재에서도 충분히 효과 및 안전성의 점에서 만족할 수 있는 약제는 발견되지 않았다. 현재, 원형 탈모증의 치료에 주로 사용되고 있는 스테로이드제에 있어서도, 효과가 한정적, 또는 거의 효과를 기대할 수 없다. 또한 감염증 등의 중독한 부작용의 우려로부터 충분한 약효가 확인되기 전에 투여를 중지하지 않을 수 없는 케이스가 임상적으로 다수 존재하고 있는 것이 현상이다. 따라서, 이들 과제를 해결 또는 개선한 새로운 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제의 개발이 요구되고 있다.

[0010] 그래서, 본 발명은 ROR γ 안타고니스트 활성을 갖는 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구를 거듭한 결과, ROR γ 안타고니스트 활성을 갖는 신규인 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이 원형 탈모증의 치료 또는 예방에 유효한 것을 찾아내어 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0012] 즉, 본 발명은 하기의 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제를 제공한다.



[0013] [식 중, R¹은 탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R²는 할로젠 원자를 나타내고, R³은 수소원자, 할로젠 원자 또는 수산기를 나타내고, R⁴는 수소원자 또는 할로젠 원자를 나타내고, X는 -C(=O)-(CH₂)_n-R⁵ 또는 -S(=O)₂-R⁶을 나타내고, n은 0~5의 정수를 나타내고, R⁵는 수소원자, -OR⁷, -SR⁷, -S(=O)₂-R⁷, -C(=O)-OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 헤테로아릴기(상기 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 탄소수 1~3의 알킬기로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R⁶은 탄소수 1~5의 알킬기를 나타내고, R⁷은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R⁸은 수소원자, 탄소수 1~3의 알킬기, 탄소수 2~4의 아실기 또는 탄소수 1~3의 알킬술폰닐기를 나타낸다.]

[0015] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체에 있어서, R¹은 탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)이며, R²는 불소원자 또는 염소원자이며, R³은 수소원자, 불소원자, 염소원자 또는 수산기이며, R⁴는 수소원자, 불소원자 또는 염소원자이며, R⁵는 수소원자, -OR⁷, -SR⁷, -S(=O)₂-R⁷, -C(=O)-OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 헤테로아릴기(상기 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)이며, R⁶은 탄소수 1~3의 알킬기이며, R⁷은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 바람직하다.

[0016] 이 경우에는 보다 높은 ROR γ 안타고니스트 활성을 기대할 수 있다.

[0017] 또한 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체에 있어서, R^1 은 메톡시기(상기 메톡시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)이며, R^2 는 불소원자 또는 염소원자이며, R^3 은 수소원자, 불소원자 또는 수산기이며, R^4 는 수소원자 또는 불소원자이며, n 은 0~4의 정수이며, R^5 는 수소원자, $-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 5원환 헤테로아릴기(상기 5원환 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)이며, R^6 은 메틸기 또는 에틸기이며, R^7 은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)이며, R^8 은 수소원자, 메틸기, 탄소수 2~4의 아실기 또는 탄소수 1~3의 알킬술폰닐기인 것이 보다 바람직하다.

[0018] 이 경우에는 보다 높은 ROR γ 안타고니스트 활성을 기대할 수 있다.

[0019] 또한 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체에 있어서, R^1 은 트리플루오로메톡시기이며, R^2 는 염소원자이며, R^3 은 수소원자이며, R^4 는 수소원자이며, X 는 $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$ 이며, n 은 0~3의 정수이며, R^5 는 메틸기, 트리플루오로메틸기, $-N(R^7)R^8$, 이미다졸릴기, 트리아졸기 테트라졸릴기(상기 이미다졸릴기, 트리아졸릴기 또는 테트라졸릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)이며, R^7 은 수소원자, 메틸기 또는 에틸기이며, R^8 은 수소원자, 메틸기, 아세틸기, 프로피오닐기, 메틸술폰닐기 또는 에틸술폰닐기인 것이 더욱 바람직하다.

[0020] 이 경우에는 보다 높은 ROR γ 안타고니스트 활성을 기대할 수 있고, 또한 원형 탈모증에 있어서의 우수한 치료 효과 또는 예방 효과를 기대할 수 있다.

[0021] 다른 일양태에 있어서, 본 발명은 원형 탈모증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 원형 탈모증의 치료 또는 예방이 필요한 대상에 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 투여하는 공정을 포함하는 방법을 제공한다. 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체에 관한 상기 바람직한 양태는 본 양태에도 적용된다.

[0022] 또 다른 일양태에 있어서, 본 발명은 원형 탈모증을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서 사용하기 위한 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체에 관한 상기 바람직한 양태는 본 양태에도 적용된다.

[0023] 또 다른 일양태에 있어서, 본 발명은 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 사용을 제공한다. 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체에 관한 상기 바람직한 양태는 본 양태에도 적용된다.

발명의 효과

[0024] 본 발명의 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제는 ROR γ 의 기능을 효과적으로 억제하여 원형 탈모증의 증상을 현저하게 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 마우스 원형 탈모증 모델에 있어서의 탈모 범위의 증가에 대한 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물의 억제 효과를 나타내는 사진이다.

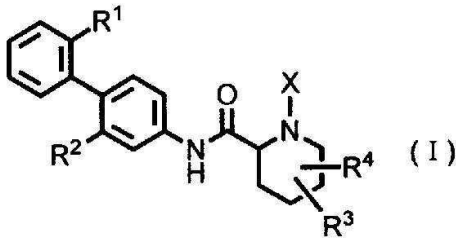
도 2는 마우스 원형 탈모증 모델에 있어서의 탈모 스코어의 상승에 대한 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물의 예방적 프로토콜에 의한 억제 효과를 나타내는 도면이다.

도 3은 마우스 원형 탈모증 모델에 있어서의 탈모 스코어의 상승에 대한 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물의 치료적 프로토콜에 의한 억제 효과를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명의 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제는 하기의 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그

약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하고 있다.



[0027]

[0028]

[식 중, R¹은 탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R²는 할로젠 원자를 나타내고, R³은 수소원자, 할로젠 원자 또는 수산기를 나타내고, R⁴는 수소원자 또는 할로젠 원자를 나타내고, X는 -C(=O)-(CH₂)_n-R⁵ 또는 -S(=O)₂-R⁶을 나타내고, n은 0~5의 정수를 나타내고, R⁵는 수소원자, -OR⁷, -SR⁷, -S(=O)₂-R⁷, -C(=O)-OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 헤테로아릴기(상기 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 탄소수 1~3의 알킬기로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R⁶은 탄소수 1~5의 알킬기를 나타내고, R⁷은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.)를 나타내고, R⁸은 수소원자, 탄소수 1~3의 알킬기, 탄소수 2~4의 아실기 또는 탄소수 1~3의 알킬술폰닐기를 나타낸다.]

[0029]

본 명세서에서 사용하는 다음의 용어는 특별히 기재하지 않는 한, 하기의 정의와 같다.

[0030]

「탄소수 1~3의 알킬기」는 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 이소프로필기를 나타낸다.

[0031]

「탄소수 1~5의 알킬기」란 탄소원자를 1~5개 갖는 직쇄상 또는 탄소원자를 3~5개 갖는 분기쇄상의 포화 탄화수소기를 의미하고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기 또는 tert-펜틸기를 들 수 있다.

[0032]

「탄소수 1~3의 알킬옥시기」는 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기 또는 이소프로필옥시기를 의미한다.

[0033]

「탄소수 2~4의 아실기」는 아세틸기, 프로피오닐기, 부타노일기 또는 2-메틸프로파노일기를 나타낸다.

[0034]

「탄소수 1~3의 알킬술폰닐기」는 메틸술폰닐기, 에틸술폰닐기, 프로필술폰닐기 또는 이소프로필술폰닐기를 의미한다.

[0035]

「헤테로아릴기」란 질소원자, 산소원자 및 황원자로 이루어지는 군에서 임의로 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 포함하는 복소환식 방향족기를 의미하고, 예를 들면 티에닐기, 피롤릴기, 푸릴기, 티아졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸릴기, 이소티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 트리아졸릴기, 옥사디아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리달기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기 또는 트리아지닐기를 들 수 있다.

[0036]

「5원환 헤테로아릴기」란 질소원자, 산소원자 및 황원자로 이루어지는 군에서 임의로 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 포함하는 환구성 원자수가 5개인 복소환식 방향족기를 의미하고, 예를 들면 티에닐기, 피롤릴기, 푸릴기, 티아졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸릴기, 이소티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 트리아졸릴기, 옥사디아졸릴기 또는 테트라졸릴기를 들 수 있다.

[0037]

「할로젠 원자」는 불소원자, 염소원자, 브롬원자 또는 요오드원자를 의미한다.

[0038]

「탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 탄소수 1~3의 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 상기 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 2-플루오로에틸기, 트리플루오로에틸기, 트리클로로메틸기 또는 트리클로로에틸기를 들 수 있다.

[0039]

「탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도

중다.)」란 상기 탄소수 1~3의 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 2-플루오로에틸기, 트리플루오로에틸기, 트리클로로메틸기 또는 트리클로로에틸기를 들 수 있다.

[0040] 「탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 탄소수 1~3의 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 2-플루오로에틸기 또는 트리플루오로에틸기를 들 수 있다.

[0041] 「탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 탄소수 1~3의 알킬옥시기의 1~3개의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 상기 할로젠 원자로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기, 이소프로필옥시기, 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 2-플루오로에톡시기, 트리플루오로에톡시기, 트리클로로메톡시기 또는 트리클로로에톡시기를 들 수 있다.

[0042] 「탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 탄소수 1~3의 알킬옥시기의 1~3개의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기, 이소프로필옥시기, 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 2-플루오로에톡시기, 트리플루오로에톡시기, 트리클로로메톡시기 또는 트리클로로 에톡시기를 들 수 있다.

[0043] 「메톡시기(상기 메톡시기는 1~3개의 임의의 수소원자가 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)」는 메톡시기, 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기 또는 트리플루오로메톡시기를 의미한다.

[0044] 「헤테로아릴기(상기 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 탄소수 1~3의 알킬기로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 헤테로아릴기의 1개 이상(예를 들면 1~4개)의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 상기 탄소수 1~3의 알킬기로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 티에닐기, 피롤릴기, 푸릴기, 티아졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸릴기, 이소티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 트리아졸릴기, 옥사디아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 트리아지닐기, 메틸티에닐기, 디메틸티에닐기, 에틸티에닐기, 메틸피롤릴기, 디메틸피롤릴기, 에틸피롤릴기, 메틸푸릴기, 디메틸푸릴기, 에틸푸릴기, 메틸티아졸릴기, 디메틸티아졸릴기, 에틸티아졸릴기, 메틸이미다졸릴기, 디메틸이미다졸릴기, 에틸이미다졸릴기, 메틸옥사졸릴기, 디메틸옥사졸릴기, 에틸옥사졸릴기, 메틸피라졸릴기, 디메틸피라졸릴기, 에틸피라졸릴기, 메틸이소티아졸릴기, 디메틸이소티아졸릴기, 에틸이소티아졸릴기, 메틸이소옥사졸릴기, 디메틸이소옥사졸릴기, 에틸이소옥사졸릴기, 메틸트리아졸릴기, 디메틸트리아졸릴기, 에틸트리아졸릴기, 메틸옥사디아졸릴기, 디메틸옥사디아졸릴기, 에틸옥사디아졸릴기, 메틸테트라졸릴기, 에틸테트라졸릴기, 메틸피리딜기, 디메틸피리딜기, 에틸피리딜기, 메틸피리다지닐기, 디메틸피리다지닐기, 에틸피리다지닐기, 메틸피리미디닐기, 디메틸피리미디닐기, 에틸피리미디닐기, 메틸피라지닐기, 디메틸피라지닐기, 에틸피라지닐기, 메틸트리아지닐기, 디메틸트리아지닐기 또는 에틸트리아지닐기를 들 수 있다.

[0045] 「헤테로아릴기(상기 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 헤테로아릴기의 1개 이상(예를 들면 1~4개)의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 메틸기로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 티에닐기, 피롤릴기, 푸릴기, 티아졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 피라졸릴기, 이소티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 트리아졸릴기, 옥사디아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 트리아지닐기, 메틸티에닐기, 디메틸티에닐기, 메틸피롤릴기, 디메틸피롤릴기, 메틸푸릴기, 디메틸푸릴기, 메틸티아졸릴기, 디메틸티아졸릴기, 메틸이미다졸릴기, 디메틸이미다졸릴기, 메틸옥사졸릴기, 디메틸옥사졸릴기, 메틸피라졸릴기, 디메틸피라졸릴기, 메틸이소티아졸릴기, 디메틸이소티아졸릴기, 메틸이소옥사졸릴기, 디메틸이소옥사졸릴기, 메틸트리아졸릴기, 디메틸트리아졸릴기, 메틸옥사디아졸릴기, 디메틸옥사디아졸릴기, 메틸테트라졸릴기, 메틸피리딜기, 디메틸피리딜기, 메틸피리다지닐기, 디메틸피리다지닐기, 메틸피리미디닐기, 디메틸피리미디닐기, 에틸피리미디닐기, 메틸피라지닐기, 디메틸피라지닐기, 메틸트리아지닐기 또는 디메틸트리아지닐기를 들 수 있다.

[0046] 「5원환 헤테로아릴기(상기 5원환 헤테로아릴기는 임의의 수소원자가 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)」란 상기 5원환 헤테로아릴기의 1개 이상(예를 들면 1~4개)의 임의의 수소원자가 각각 독립하여 메틸기로 치환되어 있어도 좋은 기를 의미하고, 예를 들면 티에닐기, 피롤릴기, 푸릴기, 티아졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기,

피라졸릴기, 이소티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 트리아졸릴기, 옥사디아졸릴기, 테트라졸릴기, 메틸티에닐기, 디메틸티에닐기, 메틸피롤릴기, 디메틸피롤릴기, 메틸푸릴기, 디메틸푸릴기, 메틸티아졸릴기, 디메틸티아졸릴기, 메틸이미다졸릴기, 디메틸이미다졸릴기, 메틸옥사졸릴기, 디메틸옥사졸릴기, 메틸피라졸릴기, 디메틸피라졸릴기, 메틸이소티아졸릴기, 디메틸이소티아졸릴기, 메틸이소옥사졸릴기, 디메틸이소옥사졸릴기, 메틸트리아졸릴기, 디메틸트리아졸릴기, 메틸옥사디아졸릴기, 디메틸옥사디아졸릴기 또는 메틸테트라졸릴기를 들 수 있다.

- [0047] 상기 환상 아민 유도체는 일반식(I)에 있어서, R¹은 탄소수 1~3의 알킬옥시기(상기 알킬옥시기의 1~3개의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 바람직하고, 메톡시기(상기 메톡시기의 1~3개의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 보다 바람직하고, 트리플루오로메톡시기인 것이 더욱 바람직하다.
- [0048] R²는 불소원자 또는 염소원자인 것이 바람직하고, 염소원자인 것이 보다 바람직하다.
- [0049] R³은 수소원자, 불소원자, 염소원자 또는 수산기인 것이 바람직하고, 수소원자, 불소원자 또는 수산기인 것이 보다 바람직하고, 수소원자인 것이 더욱 바람직하다.
- [0050] R⁴는 수소원자, 불소원자 또는 염소원자인 것이 바람직하고, 수소원자 또는 불소원자인 것이 보다 바람직하고, 수소원자인 것이 더욱 바람직하다.
- [0051] X는 -C(=O)-(CH₂)_n-R⁵인 것이 바람직하다.
- [0052] n은 0~4의 정수인 것이 바람직하고, 0~3의 정수인 것이 보다 바람직하다.
- [0053] R⁵는 수소원자, -OR⁷, -SR⁷, -S(=O)₂-R⁷, -C(=O)-OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 헤테로아릴기(상기 헤테로아릴기의 1개 이상의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 바람직하고, 수소원자, -OR⁷, -N(R⁷)R⁸, 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.) 또는 5원환 헤테로아릴기(상기 5원환 헤테로아릴기의 1개 이상의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 보다 바람직하고, 메틸기, 트리플루오로메틸기, -N(R⁷)R⁸, 이미다졸릴기, 트리아졸릴기 또는 테트라졸릴기(상기 이미다졸릴기, 트리아졸릴기 또는 테트라졸릴기의 1개 이상의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 메틸기로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 더욱 바람직하다.
- [0054] R⁶은 탄소수 1~3의 알킬기인 것이 바람직하고, 메틸기 또는 에틸기인 것이 보다 바람직하다.
- [0055] R⁷은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 불소원자 또는 염소원자로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 바람직하고, 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기(상기 알킬기의 1~3개의 임의의 수소원자는 각각 독립하여 불소원자로 치환되어 있어도 좋다.)인 것이 보다 바람직하고, 수소원자, 메틸기 또는 에틸기인 것이 더욱 바람직하다.
- [0056] R⁸은 수소원자, 메틸기, 탄소수 2~4의 아실기 또는 탄소수 1~3의 알킬술포닐기인 것이 보다 바람직하고, 수소원자, 메틸기, 아세틸기, 프로피오닐기, 메틸술포닐기 또는 에틸술포닐기인 것이 보다 바람직하다.
- [0057] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체의 바람직한 화합물의 구체예를 표 1-1~1-3에 나타내지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0058]

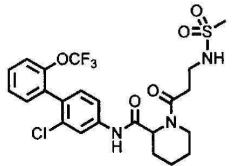
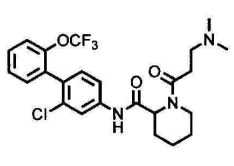
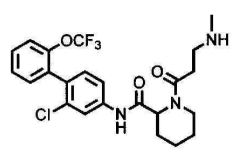
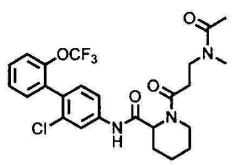
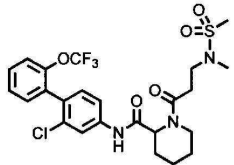
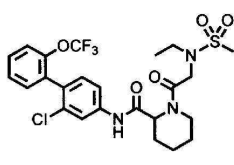
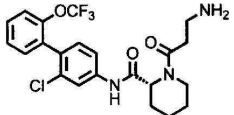
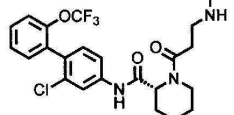

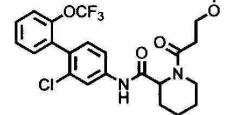
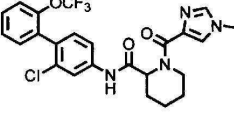
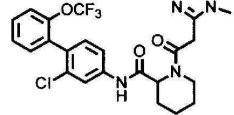
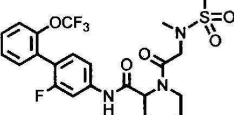
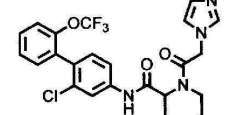
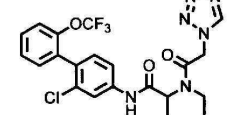
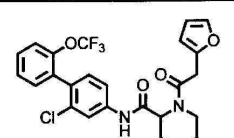
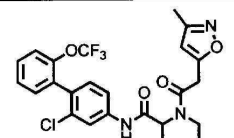
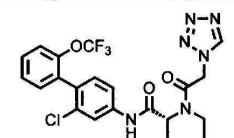
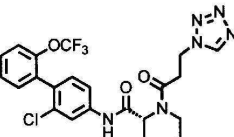
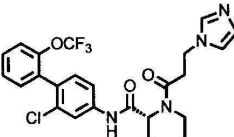
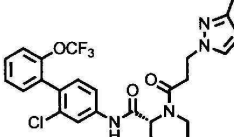
[표 1-1]

구조식	구조식	구조식

[0059]

[0060]

[표 1-2]

구조식	구조식	구조식
		
		
		
		
		
		
		

[0061]

[0062] [표 1-3]

구조식	구조식	구조식

[0063]

[0064] 표 1-1~1-3에 기재되는 화합물은 그 약리학적으로 허용되는 염도 포함한다.

[0065] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체는 배좌이성체, 회전이성체, 호변이성체, 광학이성체, 디아스테레오머 등이 존재하는 경우가 있지만, 단일이성체 뿐만 아니라, 라세미체 및 디아스테레오머 혼합물도 포함한다.

[0066] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체는 하나 이상의 동위원소로 표지되어 있어도 좋고, 표지되는 동위원소로서는 예를 들면 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁸O 및/또는 ¹²⁵I를 들 수 있다.

[0067] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체의 「약리학적으로 허용되는 염」으로서, 예를 들면 무기 염기와 염, 유기염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염을 들 수 있다. 무기염기와 염으로서, 예를 들면 나트륨염 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염 또는 마그네슘염 등의 알칼리 토류 금속염, 암모늄염, 알루미늄염 또는 아연염을 들 수 있고, 유기염기와 염으로서, 예를 들면 트리에틸아민, 에탄올아민, 모르폴린, 피페리딘 또는 디시클로헥실아민 등의 유기 아민과의 염 또는 아르기닌 또는 리신 등의 염기성 아미노산과의 염을 들 수 있다. 무기산과의 염으로서, 예를 들면 염산염, 황산염, 질산염, 브롬화 수소산염, 요오드화 수소산염 또는 인산염 등을 들 수 있고, 유기산과의 염으로서, 예를 들면 옥살산염, 말론산염, 시트르산염, 푸말산염, 락트산염, 말산염, 숙신산염, 주석산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 말레산염, 글루콘산염, 벤조산염, 아스코르브산염, 글루타르산염, 만델산염, 프탈산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 캄페르산염, 아스파르트산염, 글루탐산염 또는 신남산염 등을 들 수 있다.

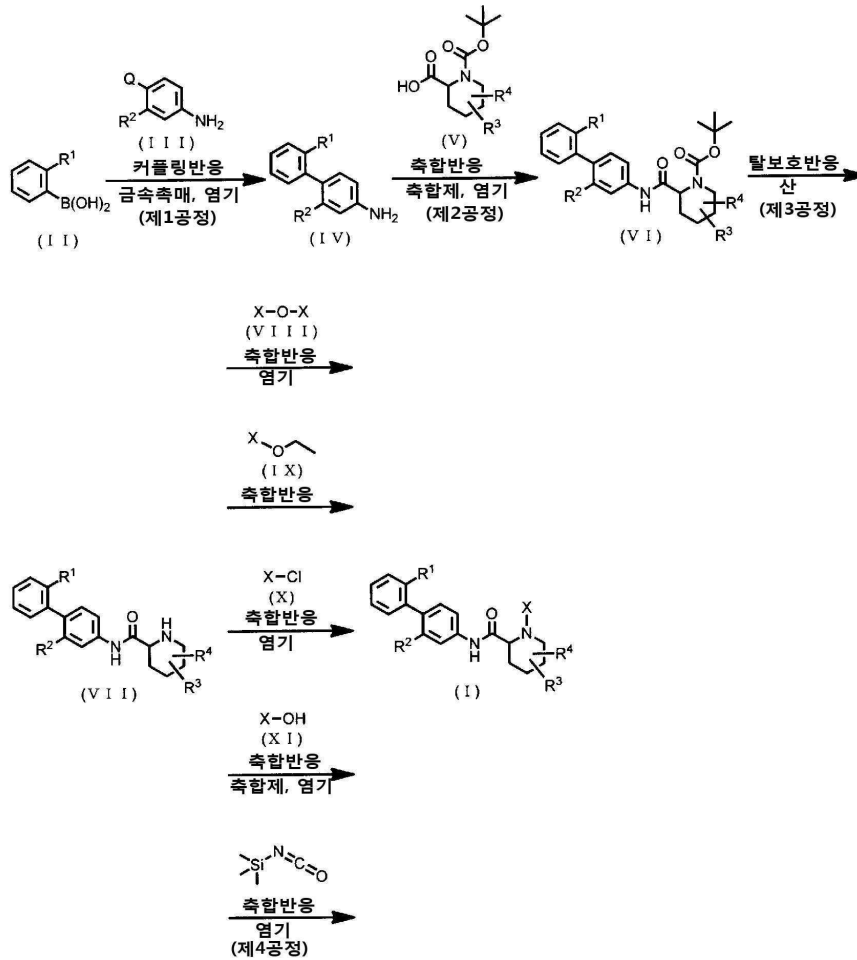
[0068] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 무수물이어도 좋고, 수화물 등의 용매화물을 형성하고 있어도 상관없다. 여기에서 용매화물로서는 약리학적으로 허용되는 용매화물이 바람직하다. 약리학적으로 허용되는 용매화물은 수화물 또는 비수화물 어느 것이어도 상관없지만, 수화물이 바람직하다. 용매화물을 구성하는 용매로서는 예를 들면 메탄올, 에탄올 또는 n-프로판올 등의 알콜계 용매, N,N-디메틸포름아미드(이하, DMF), 디메틸설폭사이드(이하, DMSO) 또는 물을 들 수 있다.

[0069] 상기 일반식(I)으로 나타내어지는 환상 아민 유도체(이하, 환상 아민 유도체(I))는 그 기본골격이나 치환기의 종류에 유래하는 특징에 의거한 적절한 방법으로 제조할 수 있다. 또, 이들 화합물의 제조에 사용하는 출발 물질과 시약은 일반적으로 구입할 수 있거나 또는 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0070] 환상 아민 유도체(I) 및 그 제조에 사용하는 중간체 및 출발 물질은 공지의 수단에 의해 단리 정제할 수 있다.

단리 정제를 위한 공지의 수단으로서는 예를 들면 용매추출, 재결정 또는 크로마토그래피를 들 수 있다.

- [0071] 환상 아민 유도체(I)가 광학이성체 또는 입체이성체를 함유하는 경우에는 공지의 방법에 의해, 각각의 이성체를 단일화합물로서 얻을 수 있다. 공지의 방법으로는 예를 들면 결정화, 효소분할 또는 키랄크로마토그래피를 들 수 있다.
- [0072] 이하에 기재하는 제조 방법의 각 반응에 있어서, 원료화합물이 아미노기 또는 카르복실기를 갖는 경우, 이들 기에 보호기가 도입되어 있어도 좋고, 반응 후에 필요에 따라 보호기를 탈보호함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다.
- [0073] 아미노기의 보호기로서는 예를 들면 탄소수 2~6의 알킬카르보닐기(예를 들면 아세틸기), 벤조일기, 탄소수 2~8의 알킬옥시카르보닐기(예를 들면 tert-부톡시카르보닐기 또는 벤질옥시카르보닐기), 탄소수 7~10의 아랄킬기(예를 들면 벤질기) 또는 프탈로일기를 들 수 있다.
- [0074] 카르복실기의 보호기로서는 예를 들면 탄소수 1~6의 알킬기(예를 들면 메틸기, 에틸기 또는 tert-부틸기) 또는 탄소수 7~10의 아랄킬기(예를 들면 벤질기)를 들 수 있다.
- [0075] 보호기의 탈보호는 보호기의 종류에 따라 다르지만, 공지의 방법(예를 들면 Greene, T. W., 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」; Wiley-Interscience사) 또는 그것에 준하는 방법에 따라서 행할 수 있다.
- [0076] 환상 아민 유도체(I)는 예를 들면 스킴 1에 나타내듯이 금속촉매 및 염기존재 하, 보론산 유도체(II)와 할로겐화 아릴 유도체(III)의 커플링 반응(제1공정), 계속해서, 축합제 및 염기존재 하, 제1공정에서 얻어진 비페닐아민 유도체(IV)와 피페코린산 유도체(V)의 축합반응(제2공정), 계속해서 산존재 하, 제2공정에서 얻어진 N-tert-부톡시카르보닐피페코린산 아마이드 유도체(VI)의 탈보호반응(제3공정), 계속해서 염기존재 하, 제3공정에서 얻어진 피페코린산 아마이드 유도체(VII)와 유기산 무수물 유도체(VIII)의 축합반응에 의해 얻을 수 있다(제4공정). 또한 피페코린산 아마이드 유도체(VII)와 유기산 에스테르 유도체(IX)의 축합반응에 의해, 환상 아민 유도체(I)를 얻을 수도 있다. 또한 염기존재 하, 피페코린산 아마이드 유도체(VII)와 유기산 클로리드 유도체(X)의 축합반응에 의해, 환상 아민 유도체(I)를 얻을 수도 있다. 또한 축합제 및 염기존재 하, 피페코린산 아마이드 유도체(VII)와 유기산 유도체(XI)의 축합반응에 의해, 환상 아민 유도체(I)를 얻을 수도 있다. 또한 염기존재 하, 피페코린산 아마이드 유도체(VII)와 이소시아산 트리메틸실릴의 축합반응에 의해, 환상 아민 유도체(I)를 얻을 수도 있다.
- [0077] 또, 상기 환상 아민 유도체(I)에 있어서, 예를 들면 아미노기를 포함하는 경우에는 상기 아미노기를 축합반응 또는 환원적 아미노화 반응 등에 의해, 아마이드기 또는 술폰아미드기 등 또는 N-알킬체로 변환해도 좋다. 또한 술폰드기를 포함하는 경우에는 상기 술폰드기를 산화 반응에 의해, 술폰닐기로 변환해도 좋다. 또한 에스테르기를 포함하는 경우에는 상기 에스테르기를 가수분해반응에 의해, 카르복실기로 변환해도 좋다.



스킵1

- [0078]
- [0079] [식 중, Q는 할로젠 원자를 나타내고, R¹~R⁴ 및 X는 상기 정의와 같다.]
- [0080] (제1공정)
- [0081] 커플링 반응에 사용하는 할로겐화 아릴 유도체(III)의 양은 보론산 유도체(II)에 대해서 0.5~10당량이 바람직하고, 0.7~3당량이 보다 바람직하다.
- [0082] 커플링 반응에 사용하는 금속촉매로서는 예를 들면 1,1'-비스(디페닐포스피노)펠로센디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물, 염화팔라듐(II), 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐(0), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) 또는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 들 수 있지만, 1,1'-비스(디페닐포스피노)펠로센디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물이 바람직하다.
- [0083] 커플링 반응에 사용하는 금속촉매의 양은 보론산 유도체(II)에 대해서 0.01~5당량이 바람직하고, 0.05~0.5당량이 보다 바람직하다.
- [0084] 커플링 반응에 사용하는 염기로서는 예를 들면 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등의 유기염기, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 등의 무기염기, 리튬헥사메틸디실라지드 또는 리튬다이소프로필아미드 등의 리튬아미드, tert-부틸옥시나트륨 또는 tert-부틸옥시칼륨 등의 금속 알콕사이드 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 등의 무기염기가 바람직하다.
- [0085] 커플링 반응에 사용하는 염기의 양은 보론산 유도체(II)에 대해서 0.5~10당량이 바람직하고, 1~3당량이 보다 바람직하다.
- [0086] 커플링 반응에 사용하는 반응 용매는 사용하는 시약의 종류 등에 따라 적당하게 선택되지만, 반응을 저해하지

않는 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 에틸렌글리콜디메틸에테르 또는 디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트릴계 용매, 벤젠 또는 톨루엔 등의 방향족 탄화수소계 용매, DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성 용매, 물 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있지만, 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트릴계 용매와 물의 혼합 용매가 바람직하다.

- [0087] 커플링 반응의 반응온도는 0~200℃가 바람직하고, 50~150℃가 보다 바람직하다.
- [0088] 커플링 반응의 반응시간은 반응온도 등의 조건에 따라 적당하게 선택되지만, 1~30시간이 바람직하다.
- [0089] 커플링 반응에 사용하는 보론산 유도체(II)의 반응 개시시의 농도는 1mmol/L~1mol/L가 바람직하다.
- [0090] 커플링 반응에 사용하는 보론산 유도체(II) 및 할로젠화 아릴 유도체(III)는 구입할 수 있거나 또는 공지의 방법으로 제조할 수 있다.
- [0091] (제2공정)
- [0092] 축합반응에 사용하는 피페코린산 유도체(V)의 양은 비페닐아민 유도체(IV)에 대해서 0.1~10당량이 바람직하고, 0.5~3당량이 보다 바람직하다.
- [0093] 축합반응에 사용하는 축합제로서는 예를 들면 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, N-에틸-N'-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드 염산염, N,N'-카르보디이미다졸, {[{(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴)아미노}옥시}-4-모르폴리노메틸렌}디메틸암모늄헥사플루오로인산염(이하, COMU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(이하, HATU) 또는 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(이하, HBTU)를 들 수 있지만, HATU 또는 HBTU가 바람직하다.
- [0094] 축합반응에 사용하는 축합제의 양은 비페닐아민 유도체(IV)에 대해서 0.5~10당량이 바람직하고, 1~3당량이 보다 바람직하다.
- [0095] 축합반응에 사용하는 염기로서는 예를 들면 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등의 유기염기, 탄산수소나트륨 또는 탄산칼륨 등의 무기염기, 수소화나트륨, 수소화칼륨 또는 수소화칼슘 등의 수소화 금속 화합물, 메틸리튬 또는 부틸리튬 등의 알킬리튬, 리튬헥사메틸디실라지드 또는 리튬디이소프로필아미드 등의 리튬아미드 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등의 유기염기가 바람직하다.
- [0096] 축합반응에 사용하는 염기의 양은 비페닐아민 유도체(IV)에 대해서 0.5~10당량이 바람직하고, 1~5당량이 보다 바람직하다.
- [0097] 축합반응에 사용하는 비페닐아민 유도체(IV)는 프리체이어도 좋고, 염산염 등의 염이어도 상관없다.
- [0098] 축합반응에 사용하는 반응 용매는 사용하는 시약의 종류 등에 따라 적당하게 선택되지만, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 에틸렌글리콜디메틸에테르 또는 디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠계 용매, DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성용매 또는 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트릴계 용매 등을 들 수 있지만, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠계 용매 또는 DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성용매가 바람직하다.
- [0099] 축합반응의 반응온도는 0~200℃가 바람직하고, 20~100℃가 보다 바람직하다.
- [0100] 축합반응의 반응시간은 반응온도 등의 조건에 따라 적당하게 선택되지만, 0.5~100시간이 바람직하다.
- [0101] 축합반응에 사용하는 비페닐아민 유도체(IV)의 반응 개시시의 농도는 1mmol/L~1mol/L가 바람직하다.
- [0102] 축합반응에 사용하는 피페코린산 유도체(V)는 구입할 수 있거나 또는 공지의 방법 또는 그것에 준한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0103] (제3공정)
- [0104] 탈보호반응에 사용하는 산으로서의 예를 들면 염산, 트리플루오로아세트산 또는 불화수소산을 들 수 있지만, 염산 또는 트리플루오로아세트산이 바람직하다.
- [0105] 탈보호반응에 사용하는 산의 양은 N-tert-부톡시카르보닐피페코린산 아미드 유도체(VI)에 대해서 0.5~100당량이 바람직하고, 1~30당량이 보다 바람직하다.

- [0106] 탈보호반응에 사용하는 반응 용매로서는 사용하는 시약의 종류에 따라 적당하게 선택되지만, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄 또는 1,4-디옥산 등의 에테르계 용매, 아세트산 에틸 또는 아세트산 프로필 등의 에스테르계 용매, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 염소계 용매, 메탄올 또는 에탄올 등의 알콜계 용매, DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성용매 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있지만, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠계 용매 또는 DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성용매가 바람직하다.
- [0107] 탈보호반응의 반응온도는 -78℃~200℃가 바람직하고, -20℃~100℃가 보다 바람직하다.
- [0108] 탈보호반응의 반응시간은 반응온도 등의 조건에 따라 적당하게 선택되지만, 1~50시간이 바람직하다.
- [0109] 탈보호반응에 사용하는 N-tert-부톡시카르보닐피페코린산 아마이드 유도체(VI)의 반응 개시시의 농도는 1mmol/L~1mol/L가 바람직하다.
- [0110] (제4공정)
- [0111] 축합반응에 사용하는 유기산 무수물 유도체(VIII), 유기산 에스테르 유도체(IX), 유기산 클로리드 유도체(X), 유기산 유도체(XI) 또는 이소시아산 트리메틸실릴의 양은 피페코린산 아마이드 유도체(VII)에 대해서 1~200당량이 바람직하고, 1~80당량이 보다 바람직하다.
- [0112] 축합반응에 사용하는 축합제로서는 예를 들면 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, N-에틸-N'-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드 염산염, N,N'-카르보디이미다졸, COMU, HATU 또는 HBTU를 들 수 있지만, HATU 또는 HBTU가 바람직하다.
- [0113] 축합반응에 사용하는 축합제의 양은 피페코린산 아마이드 유도체(VII)에 대해서 0~10당량이 바람직하고, 0~3당량이 보다 바람직하다.
- [0114] 축합반응에 사용하는 염기로서는 예를 들면 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등의 유기염기, 탄산수소나트륨 또는 탄산칼륨 등의 무기염기, 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 또는 수소화 칼슘 등의 수소화 금속 화합물, 메틸리튬 또는 부틸리튬 등의 알킬리튬, 리튬헥사메틸디실라지드 또는 리튬디이소프로필아미드 등의 리튬아미드 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등의 유기염기가 바람직하다.
- [0115] 축합반응에 사용하는 염기의 양은 피페코린산 아마이드 유도체(VII)에 대해서 0~10당량이 바람직하고, 0~5당량이 보다 바람직하다.
- [0116] 축합반응에 사용하는 피페코린산 아마이드 유도체(VII)는 프리체이어도 좋고, 염산염 등의 염이어도 상관없다.
- [0117] 축합반응에 사용하는 반응 용매는 사용하는 시약의 종류 등에 따라 적당하게 선택되지만, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 에틸렌글리콜디메틸에테르 또는 디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 염소계 용매, DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성용매 또는 아세트니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트릴계 용매 등을 들 수 있지만, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠계 용매 또는 DMF 또는 DMSO 등의 비프로톤성 극성용매가 바람직하다.
- [0118] 축합반응의 반응온도는 -78℃~200℃가 바람직하고, -20℃~100℃가 보다 바람직하다.
- [0119] 축합반응의 반응시간은 반응온도 등의 조건에 따라 적당하게 선택되지만, 0.5~100시간이 바람직하다.
- [0120] 축합반응에 사용하는 피페코린산 아마이드 유도체(VII)의 반응 개시시의 농도는 1mmol/L~1mol/L가 바람직하다.
- [0121] 축합반응에 사용하는 유기산 무수물 유도체(VIII), 유기산 에스테르 유도체(IX), 유기산 클로리드 유도체(X), 유기산 유도체(XI) 및 이소시아산 트리메틸실릴은 구입할 수 있거나 또는 공지된 방법 또는 그것에 준한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0122] 「ROR γ 안타고니스트」란 ROR γ의 기능을 억제하고, 그 활성을 소실 또는 감약하는 작용을 갖는 화합물을 의미한다.
- [0123] 「원형 탈모증」이란 모모 세포가 일시적으로 어떠한 원인에 의해 장애됨으로써 발증하고, 전구증상이나 자각증상을 알아차리지 못하고, 갑자기 경계 선명한 탈모반이 출현하는 질환이다. 중증도에 따라, 후두부부터 측두부의 모의 언저리에 걸쳐서 탈모되는 사행상 탈모증, 탈모반이 융합됨으로써 두발 전체가 탈모되는 전두탈모증 및

두발 뿐만 아니라 전신의 모도 탈모되는 범발성 탈모증으로 분류된다.

- [0124] 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이 ROR γ 와 코어 큐티베이터의 결합을 저해하는 ROR γ 안타고니스트 활성을 갖는 것은 in vitro 시험을 이용하여 평가할 수 있다. in vitro 시험으로서는 예를 들면 ROR γ 와 아고니스트(예를 들면 콜레스테롤)의 결합을 평가하는 방법(국제공개 제2012/158784호, 국제공개 제2013/018695호)이나, ROR γ 의 리간드 결합 도메인과 코어 큐티베이터의 결합을 평가하는 방법을 들 수 있다(국제공개 제2012/064744호, 국제공개 제2013/018695호). 또한 ROR γ 의 전사 활성 저해 작용은 각종 레포타진 에세이를 이용하여 평가할 수 있다(국제공개 제2012/158784호, 국제공개 제2012/064744호, 국제공개 제2013/018695호).
- [0125] 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이 ROR γ 의 기능을 억제하는 것은 비장 또는 말초혈 등의 각종 장기 유래의 림프구 세포를 이용하여, IL-17의 산생 또는 Th17 세포분화를 지표로 평가할 수 있다. IL-17 산생을 지표로 한 방법으로는 예를 들면 마우스 비세포를 이용하여, IL-23 자극에 의한 IL-17 산생을 측정하는 방법을 들 수 있다(The Journal of Biological Chemistry, 2003년, 제278권, 제3호, p.1910-1914). Th17 세포분화를 지표로 한 방법으로는 예를 들면 마우스 비세포 또는 인간 PBMC 유래의 CD4 양성 naive T세포를 이용하여, 각종 사이토카인(예를 들면 IL-1 β , IL-6, IL-23 및/또는 TGF- β)과 각종 항체(예를 들면 항CD3항체, 항CD28항체, 항IL-4항체, 항IFN- γ 항체 및/또는 항IL-2항체)로 자극해서 Th17로 분화시키고, IL-17 산생량 또는 IL-17 양성세포 비율 등을 측정하는 방법을 들 수 있다(국제공개 제2012/158784호, 국제공개 제2013/018695호).
- [0126] 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이 원형 탈모증의 치료 또는 예방에 유효한 것은 병태 모델을 이용하여 평가할 수 있다. 병태 모델로서는 예를 들면 원형 탈모증 모델(Journal of Investigative Dermatology, 2015년, 제135권, p.2530-2532)을 들 수 있다. 원형 탈모증 모델은 탈모를 자연발증한 도너 마우스의 림프구를 레시피언트 마우스에 이식하고, 전신성의 탈모가 야기되는 동물모델이다. 그 증상 및 병리소견의 인간으로의 유사성으로부터 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제의 약효검토에 널리 사용되고 있다.
- [0127] 예를 들면 본 병태 모델에 있어서 야누스 키나아제(JAK) 조해제인 루키소리티닙의 투여에 의해 탈모 증상 억제 작용이 확인되고 있다(Nature Medicine, 2014년, 제20호, p.1043-1049). 또한, 루키소리티닙의 원형 탈모증 환자에게 투여에 의해, 투여군의 75%의 환자에 있어서 발모작용이 확인되고 있다(Journal of Clinical Investigation Insight, 2016년, 제22호, e89790). 이들의 결과로부터도 본 병태 모델 동물을 사용한 약효평가는 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제의 검토에 유용하다.
- [0128] 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 원형 탈모증의 치료 또는 예방에 대한 유효성은 상기 in vitro 시험을 이용하여, 예를 들면, ROR γ 의 리간드 결합 도메인과 코어 큐티베이터의 결합량의 저하 또는 ROR γ 의 기능의 지표인 IL-17 산생량의 저하를 지표로 평가할 수 있다. 또한 원형 탈모증의 치료 또는 예방에 대한 유효성은 상기 원형 탈모증 모델을 이용하여, 예를 들면 원형 탈모증의 특징적 지표인 탈모 스코어의 저하를 지표로 평가할 수 있다.
- [0129] 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 포유 동물(예를 들면 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 개, 고양이, 원숭이, 소, 양 또는 인간), 특히 인간에 대해서 투여한 경우에 유용한 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제로서 사용할 수 있다. 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제로서 임상에서 사용할 때는 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 그대로 또는 부형제, 안정화제, 보존제, 완충제, 용해보조제, 유화제, 희석제 또는 등장화제 등의 첨가제 등의 약리학적으로 허용되는 담체를 적당하게 혼합해서 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 또한 상기 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제는 이들의 약제용 담체를 적당하게 사용해서 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 상기 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제의 투여 형태로서는 예를 들면 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 또는 시럽제 등에 의한 경구제, 흡입제, 주사제, 좌제 또는 액제 등에 의한 비경구제 또는 국소투여를 하기 위한 연고제, 크림제 또는 첩부제를 들 수 있다. 또한 공지의 지속형 제제로 해도 상관없다.
- [0130] 상기 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제는 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 0.00001~90중량% 함유하는 것이 바람직하고, 0.01~70중량% 함유하는 것이 보다 바람직하다. 용량은 환자의 증상, 연령 및 체중, 및 투여방법에 따라 적당하게 선택되지만, 성인에 대한 유효 성분량으로서, 주사제의 경우에는 1일당 0.1 μ g~1g, 경구제의 경우에는 1일당 1 μ g~10g, 첩부제의 경우에는 1일 1 μ g~10g, 연고제의 경우에는 1일당 1 μ g~10g, 크림제의 경우에는 1일당 1 μ g~10g이 바람직하고, 각각 1회 또는 수회에 나누어서 투여할 수 있다.
- [0131] 상기 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제의 약리학적으로 허용되는 담체 또는 희석제로서는 예를 들면 결합제(시

럼, 젤라틴, 아라비아 고무, 소르비톨, 폴리비닐 클로리드 또는 트라간트 등), 부형제(설탕, 유당, 옥수수전분, 인산 칼슘, 소르비톨 또는 글리신 등) 또는 활택제(스테아린산 마그네슘, 폴리에틸렌글리콜, 탈크 또는 실리카 등)를 들 수 있다.

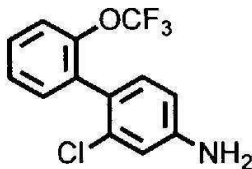
[0132] 상기 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제는 그 치료 또는 예방 효과의 보완 또는 증강 또는 투여량의 저감을 위해서 다른 약제와 적당량 배합 또는 병용해서 사용해도 상관없다.

[0133] 이하의 참고예 및 실시예에 의해 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0134] 실시예

[0135] 참고예 및 실시예의 화합물의 합성에 사용되는 화합물에서 합성법의 기재가 없는 것에 대해서는 시판의 화합물을 사용했다. 이하의 참고예 및 실시예 중의 「실온」은 통상 약 10℃~약 35℃를 나타낸다. %는 수율에 대해서는 mol/mol%, 컬럼 크로마토그래피 및 고속 액체 크로마토그래피에서 사용되는 용매에 대해서는 체적%, 기타에 대해서는 특별히 기재하지 않는 한 중량%를 나타낸다. NMR 데이터 중에 나타내어지는 용매명은 측정에서 사용한 용매를 나타내고 있다. 또한 400MHz NMR 스펙트럼은 JNM-AL400형 핵자기 공명 장치(니혼 덴시 가부시키키가이샤) 또는 JMN-ECS400형 핵자기 공명 장치(니혼 덴시 가부시키키가이샤)를 이용하여 측정했다. 케미컬 시프트는 테트라메틸실란을 기준으로 해서, δ (단위:ppm)로 나타내고, 시그널은 각각 s(1중선), d(2중선), t(3중선), q(4중선), quint(5중선), sept(7중선), m(다중선), br(폭확), dd(2중2중선), dt(2중3중선), ddd(2중2중2중선), dq(2중4중선), td(3중2중선), tt(3중3중선)로 나타냈다. 수산기나 아미노기 등의 프로톤이 매우 완만한 피크였던 경우에는 기재하지 않는다. ESI-MS 스펙트럼은 Agilent Technologies 1200 Series, G6130A(Agilent Technology사)를 이용하여 측정했다. 실리카겔은 실리카겔60(메르크사)을 사용하고, 아민실리카겔은 아민실리카겔 DM1020(후지 시리시아 가가쿠 가부시키키가이샤)을 사용하고, 크로마토그래피는 YFLC W-prep2XY(야마젠 가부시키키가이샤)를 사용했다.

[0136] (참고예 1) 2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-아민의 합성:



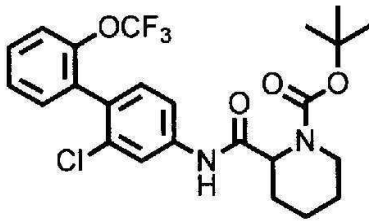
[0137]

[0138] 2-트리플루오로메톡시페닐보론산(1.10g, 5.33mmol)의 아세토니트릴(9.0mL) 용액에 4-브로모-3-클로로아닐린(1.00g, 4.84mmol), 탄산칼륨(1.00g, 7.27mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)펠로센디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.396g, 0.484mmol) 및 증류수(3.0mL)를 실온에서 첨가하고, 90℃로 승온 후 18시간 교반했다. 반응액을 실리카겔 여과 후, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=85/15~67/33)로 정제하고, 2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-아민(이하, 참고예 1의 화합물)(1.03g, 3.57mmol, 73.6%)을 황색 유상물로서 얻었다.

[0139] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :3.79(s, 2H), 6.62(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.80(d, J=2.3Hz, 1H), 7.05(d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 4H).

[0140] ESI-MS:m/z=288(M+H)⁺.

[0141] (참고예 2) 2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



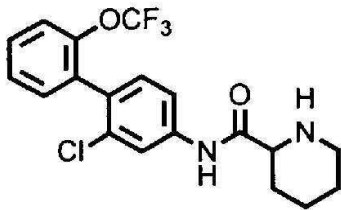
[0142]

[0143] 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산(0.263g, 1.15mmol)의 DMF(2.0mL) 용액에 참고예 1의 화합물(0.300g, 1.04mmol)의 DMF(2.0mL) 용액, HATU(0.436g, 1.15mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.273mL, 1.56mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 16시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, n-헥산/아세트산 에틸=20/80(v/v)의 혼합 용매로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=90/10~67/33)로 정제하고, 2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 2의 화합물)(0.483g, 0.968mmol, 92.8%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.51(m, 2H), 1.53(s, 9H), 1.60-1.75(m, 3H), 2.35(d, J=12.7Hz, 1H), 2.80-2.89(m, 1H), 4.03-4.13(m, 1H), 4.86-4.89(m, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.45(m, 6H), 7.80(br, 1H).

[0145] ESI-MS: m/z=499(M+H)⁺.

[0146] (참고예 3) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



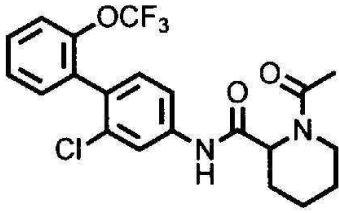
[0147]

[0148] 참고예 2의 화합물(0.483g, 0.968mmol)의 디클로로메탄(5.0mL) 용액에 트리플루오로아세트산(0.522mL, 6.78mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 20시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 탄산칼륨 수용액을 첨가해서 중화 후, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(아민실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=60/40~20/80)로 정제하고, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 참고예 3의 화합물)(0.309g, 0.775mmol, 80.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53(ddd, J=36.8, 17.9, 8.8Hz, 4H), 1.78-1.86(m, 1H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.74-2.82(m, 1H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.38(dd, J=9.6, 3.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.53(dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=2.2Hz, 1H), 9.02(br, 1H).

[0150] ESI-MS: m/z=399(M+H)⁺.

[0151] (실시예 1) 1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



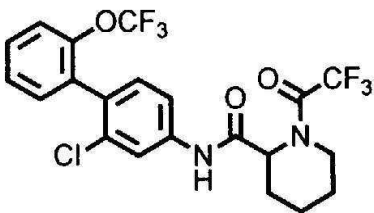
[0152]

[0153] 참고예 3의 화합물(0.0700g, 0.176mmol)의 디클로로메탄(3.0mL) 용액에 트리에틸아민(0.0367mL, 0.263mmol) 및 무수 아세트산(0.0182mL, 0.193mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 1시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/메탄올=95/5)로 정제하고, 1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 1의 화합물)(0.0730g, 0.166mmol, 94.3%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0154] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.63(m, 1H), 1.67(d, J=7.8Hz, 1H), 1.89-2.02(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.29(d, J=12.9Hz, 1H), 3.22(t, J=13.2Hz, 1H), 3.78(d, J=12.7Hz, 1H), 5.29(d, J=5.1Hz, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.80(br, 1H), 8.65(br, 1H).

[0155] ESI-MS:m/z=441(M+H)⁺.

[0156] (실시예 2) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



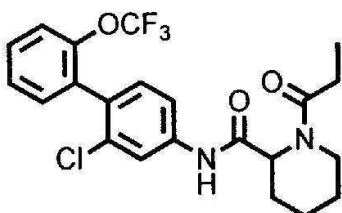
[0157]

[0158] 무수 아세트산 대신에 트리플루오로아세트산 무수물을 이용하고, 그 이외는 실시예 1과 동일한 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 2의 화합물)(0.0500g, 0.101mmol, 99.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0159] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.56-1.86(m, 4H), 1.98(dt, J=11.2,4.6Hz, 1H), 2.36(d, J=14.1Hz, 1H), 3.37(td, J=13.4,2.6Hz, 1H), 4.01(d, J=13.9Hz, 1H), 5.18(d, J=5.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.79(br, 1H), 7.89(br, 1H).

[0160] ESI-MS:m/z=495(M+H)⁺.

[0161] (실시예 3) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-프로피오닐피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



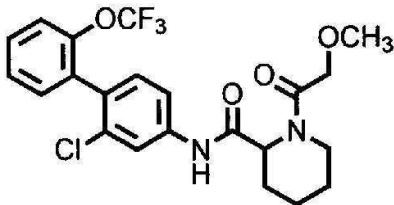
[0162]

[0163] 참고예 3의 화합물(0.0300g, 0.0752mmol)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액에 트리에틸아민(0.0157mL, 0.113mmol) 및 프로피오닐클로리드(0.00719mL, 0.0828mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 30분간 교반했다. 반응액에 메탄올을 첨가해서, 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/메탄올=100/0~90/10)로 정제하고, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-프로피오닐피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 3의 화합물)(0.0340g, 0.0747mmol, 99.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0164] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.22(t, J=7.3Hz, 3H), 1.55(br, 2H), 1.76(br, 2H), 1.97(t, J=13.2Hz, 1H), 2.30(d, J=12.7Hz, 1H), 2.48(dq, J=6.6,2.0Hz, 2H), 3.12(td, J=13.2, 2.8Hz, 1H), 3.83(d, J=13.2Hz, 1H), 5.29(d, J=5.4Hz, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 4H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.84(br, 1H), 8.56(br, 1H).

[0165] ESI-MS:m/z=455(M+H)⁺.

[0166] (실시예 4) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



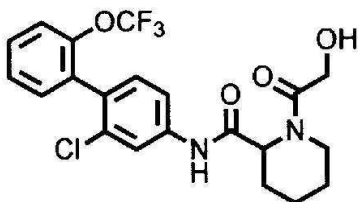
[0167]

[0168] 2-메톡시아세트산(0.00693mL, 0.0903mmol)의 DMF(0.5mL) 용액에 참고예 3의 화합물(0.0300g, 0.0752mmol)의 DMF(0.5mL) 용액, HATU(0.0343g, 0.0902mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.0197mL, 0.113mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 3시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, n-헥산/아세트산 에틸=20/80의 혼합 용매로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=50/50~0/100)로 정제하고, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 4의 화합물)(0.0266g, 0.0565mmol, 74.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0169] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.58-2.00(m, 5H), 2.33(d, J=14.4Hz, 0.8H), 2.48(d, J=12.7Hz, 0.2H), 2.63(t, J=12.7Hz, 0.2H), 3.14(t, J=13.0Hz, 0.8H), 3.48(s, 2.4H), 3.51(s, 0.6H), 3.82(d, J=12.7Hz, 0.8H), 4.12(d, J=11.7Hz, 0.2H), 4.18(d, J=13.9Hz, 0.8H), 4.26(d, J=13.9Hz, 0.8H), 4.34(d, J=11.7Hz, 0.2H), 4.52-4.60(m, 0.2H), 4.64-4.68(m, 0.2H), 5.23(d, J=6.1Hz, 0.8H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.28-7.45(m, 5H), 7.65-7.90(m, 1H), 8.46(br, 0.8H), 8.57(br, 0.2H).

[0170] ESI-MS:m/z=471(M+H)⁺.

[0171] (실시예 5) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-히드록시아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0172]

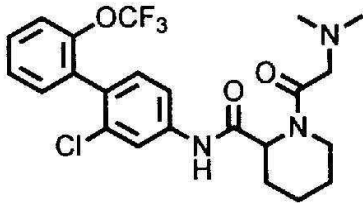
[0173] 2-메톡시아세트산 대신에 글리콜산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-히드록시아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 5의 화합물)

물)(0.0114g, 0.0250mmol, 33.2%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.55(m, 1H), 1.63-1.71(m, 1H), 1.75-1.85(m, 2H), 1.91-2.02(m, 1H), 2.32(d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.17-3.25(m, 1H), 3.43-3.53(m, 2H), 4.28-4.32(m, 2H), 5.26(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.77(br, 1H), 8.14(br, 1H).

[0175] ESI-MS: $m/z=457(\text{M}+\text{H})^+$.

[0176] (실시예 6) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(디메틸아미노)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



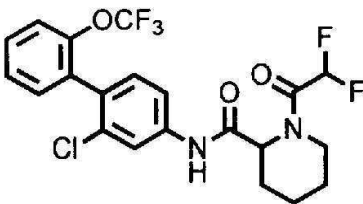
[0177]

[0178] 2-메톡시아세트산 대신에 N,N-디메틸글리신염산염을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(디메틸아미노)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드 (이하, 실시예 6의 화합물)(0.0273g, 0.0564mmol, 90.0%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0179] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-2.20(m, 6H), 2.34(s, 3H), 2.47-2.50(m, 3.4H), 2.56-2.64(m, 0.4H), 2.92(d, $J=12.6\text{Hz}$, 0.6H), 3.06-3.14(m, 0.4H), 3.24(s, 0.6H), 3.67(d, $J=12.6\text{Hz}$, 0.6H), 4.03-4.07(m, 0.4H), 4.54-4.62(m, 1.2H), 5.24-5.27(m, 0.4H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.73-7.75(m, 1H), 8.53(br, 0.4H), 10.69(br, 0.6H).

[0180] ESI-MS: $m/z=484(\text{M}+\text{H})^+$.

[0181] (실시예 7) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2,2-디플루오로아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0182]

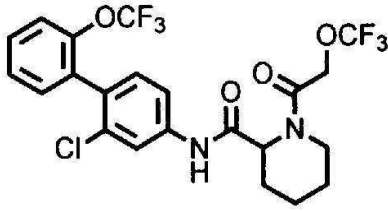
[0183] 2-메톡시아세트산 대신에 디플루오로아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2,2-디플루오로아세틸)피페리딘-2-카르복사미드 (이하, 실시예 7의 화합물)(0.0212g, 0.0444mmol, 59.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0184] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.40-1.80(m, 5.0H), 2.21-2.24(m, 0.7H), 2.29-2.34(m, 0.3H), 2.65-2.68(m, 0.3H), 3.46-3.55(m, 0.7H), 3.82-3.88(m, 0.7H), 4.28-4.34(m, 0.3H), 4.79-4.81(m, 0.3H), 5.07-5.10(m, 0.7H), 6.73(t, $J=52.6\text{Hz}$, 0.3H), 6.83(t, $J=52.7\text{Hz}$, 0.7H), 7.32(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.43(m, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.90-7.93(m, 1H), 10.19(br, 0.3H), 10.25(br, 0.7H).

[0185] ESI-MS: $m/z=477(\text{M}+\text{H})^+$.

[0186] (실시예 8) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(트리플루오로메톡시)아세틸)피페

리딘-2-카르복사미드의 합성:



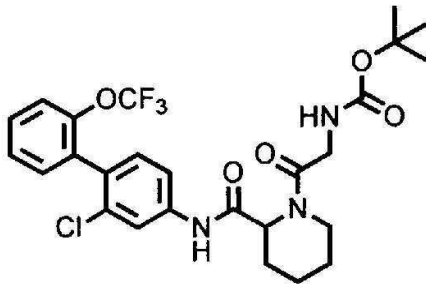
[0187]

[0188] 2-메톡시아세트산 대신에 2-트리플루오로메톡시아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(트리플루오로메톡시)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 8의 화합물)(0.00890g, 0.0170mmol, 16.9%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0189] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.71(m, 2H), 1.76-1.84(m, 2H), 1.94-2.03(m, 1H), 2.32(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 3.29(td, $J=13.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.76(m, 2H), 5.22(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.45(m, 6H), 7.81(br, 1H), 8.26(s, 1H).

[0190] ESI-MS: $m/z=523(\text{M-H})^-$.

[0191] (참고예 4) (2-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바민산 tert-부틸의 합성:



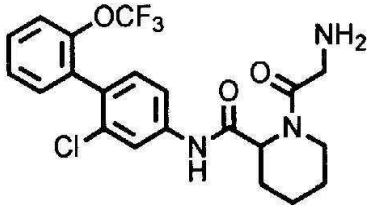
[0192]

[0193] 2-메톡시아세트산 대신에 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (2-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바민산 tert-부틸(이하, 참고예 4의 화합물)(0.116g, 0.208mmol, 정량적)을 백색 고체로서 얻었다.

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46(s, 9H), 1.45-1.90(m, 5H), 2.38(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.21 (t, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.75(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.95(dd, $J=16.7, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.09-4.15(m, 1H), 5.32(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 5.42(br, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.52(br, 1H), 7.80(br, 1H), 8.31(br, 1H).

[0195] ESI-MS: $m/z=556(\text{M+H})^+$.

[0196] (참고예 5) 1-(2-아미노아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



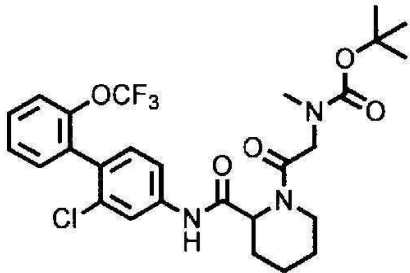
[0197]

[0198] 참고예 4의 화합물(0.115g, 0.207mmol)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에 트리플루오로아세트산(0.112mL, 1.45mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 15시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 탄산칼륨 수용액을 첨가해서 중화 후, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(아민실리카겔, 클로로포름/메탄올=100/0~96/4)로 정제하고, 1-(2-아미노아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 참고예 5의 화합물)(0.0613g, 0.134mmol, 65.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0199] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.63(m, 2H), 1.70-1.81(m, 2H), 1.89-1.99(m, 1H), 2.31(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.16(td, $J=14.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.60(d, $J=1.0\text{Hz}$, 2H), 3.68(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 5.27(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.77(br, 1H), 8.39(br, 1H).

[0200] ESI-MS: $m/z=456(\text{M}+\text{H})^+$.

[0201] (참고예 6) (2-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바민산 tert-부틸의 합성:



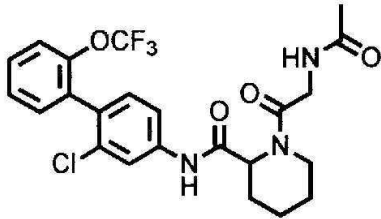
[0202]

[0203] 2-메톡시아세트산 대신에 N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸글리신을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (2-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바민산 tert-부틸(이하, 참고예 6의 화합물)(0.132g, 0.232mmol, 92.6%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0204] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57(s, 9H), 1.38-1.80(m, 5H), 2.46-2.53(m, 1H), 3.05(s, 3H), 3.15-3.22(m, 1H), 3.66(d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.84(m, 1H), 4.41(d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 5.41-5.44(m, 1H), 7.19(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.44(m, 4H), 7.70(br, 1H), 7.88(br, 1H), 8.61(br, 1H).

[0205] ESI-MS: $m/z=571(\text{M}+\text{H})^+$.

[0206] (실시예 9) 1-(2-아세트아미드아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



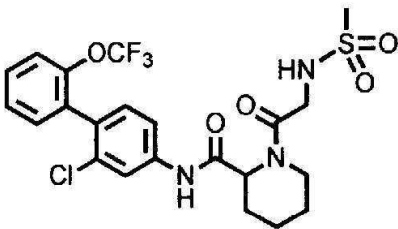
[0207]

[0208] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 5의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 아세틸클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, 1-(2-아세트아미드아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 9의 화합물)(0.0274g, 0.0550mmol, 80.9%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0209] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.90(m, 5H), 2.09(s, 3H), 2.37(d, J=14.4Hz, 1H), 3.25(td, J=13.0, 2.4Hz, 1H), 3.75(d, J=12.4Hz, 1H), 4.11(dd, J=17.2, 4.0Hz, 1H), 4.21(dd, J=17.2, 4.0Hz, 1H), 5.29(d, J=5.1Hz, 1H), 6.53(br, 1H), 7.21(d, J=8.5Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.80(br, 1H), 8.26(br, 1H).

[0210] ESI-MS: m/z=498(M+H)⁺.

[0211] (실시예 10) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



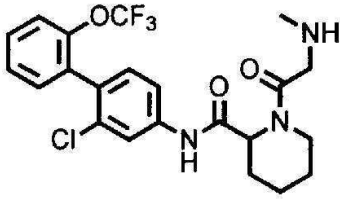
[0212]

[0213] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 5의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 10의 화합물)(0.0202g, 0.0378mmol, 79.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0214] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.95(m, 5H), 2.32(d, J=14.1Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 3.33(t, J=12.8Hz, 1H), 3.64(d, J=13.0Hz, 1H), 4.08(d, J=4.6Hz, 2H), 5.25(d, J=4.6Hz, 1H), 5.48(br, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.45(m, 5H), 7.81(br, 1H), 8.09(br, 1H).

[0215] ESI-MS: m/z=534(M+H)⁺.

[0216] (실시예 11) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



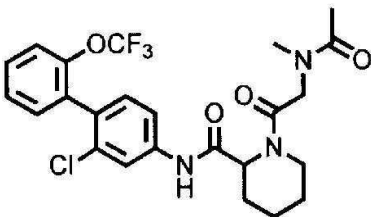
[0217]

[0218] 참고예 4의 화합물 대신에 참고예 6의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 5와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(메틸아미노)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 11의 화합물)(0.0799g, 0.170mmol, 73.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.76(m, 5H), 1.90-2.06(m, 1H), 2.28-2.42(m, 1H), 2.50(s, 2.4H), 2.60-2.63(m, 0.8H), 3.15 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 0.8H), 3.43(d, $J=12.7\text{Hz}$, 0.2H), 3.52(s, 1.6H), 3.70-3.76(m, 1H), 4.58-4.63(m, 0.4H), 5.28(d, $J=4.9\text{Hz}$, 0.8H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.75-7.77(m, 1H), 8.44(s, 0.8H), 10.49(s, 0.2H).

[0220] ESI-MS: $m/z=470(\text{M}+\text{H})^+$.

[0221] (실시예 12) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸아세트아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



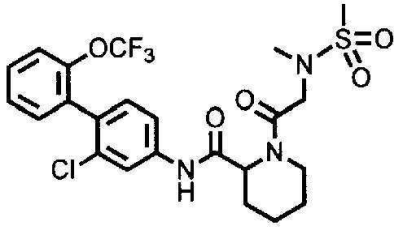
[0222]

[0223] 참고예 3의 화합물 대신에 실시예 11의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 아세틸클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸아세트아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 12의 화합물)(0.0261g, 0.0510mmol, 95.8%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.76(m, 5H), 2.20(s, 3H), 2.50-2.65(m, 1H), 3.24(s, 2.1H), 3.30(s, 0.9H), 3.20-3.31(m, 1H), 3.34(d, $J=15.0\text{Hz}$, 0.3H), 3.63(d, $J=15.0\text{Hz}$, 0.7H), 3.83-3.89(m, 0.7H), 4.60(d, $J=15.0\text{Hz}$, 0.7H), 4.64-4.70(m, 0.6H), 4.78(d, $J=15.0\text{Hz}$, 0.3H), 5.41(d, $J=4.5\text{Hz}$, 0.7H), 7.20-7.22(m, 1H), 7.30-7.35(m, 3H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.60-7.75(m, 0.7H), 7.77(dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 0.3H), 7.98-8.07(m, 0.7H), 8.14(d, $J=1.8\text{Hz}$, 0.3H), 8.64(br, 0.7H), 9.63(br, 0.3H).

[0225] ESI-MS: $m/z=512(\text{M}+\text{H})^+$.

[0226] (실시예 13) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



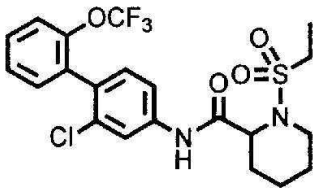
[0227]

[0228] 참고예 3의 화합물 대신에 실시예 11의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 13의 화합물)(0.0264g, 0.0482mmol, 90.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0229] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.89(m, 5H), 2.35-2.38(m, 1H), 3.03-3.07(m, 6H), 3.20-3.31(m, 1H), 3.67-3.76(m, 1H), 4.16-4.27(m, 2H), 5.25-5.26(m, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.83(s, 1H), 8.22(br, 1H).

[0230] ESI-MS: $m/z=548(\text{M}+\text{H})^+$.

[0231] (실시예 14) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(에틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



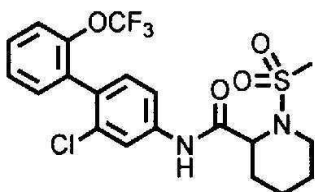
[0232]

[0233] 프로피오닐클로리드 대신에 에탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(에틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 14의 화합물)(0.0660g, 0.134mmol, 99.3%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.68(m, 2H), 1.69-1.84(m, 3H), 2.59(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.06-3.21(m, 4H), 3.88(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.56(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.38(m, 3H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.85(s, 1H), 8.53(br, 1H).

[0235] ESI-MS: $m/z=491(\text{M}+\text{H})^+$.

[0236] (실시예 15) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



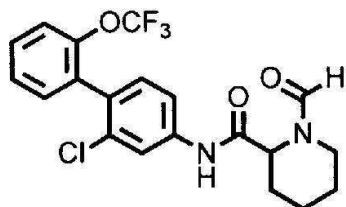
[0237]

[0238] 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 15의 화합물)(0.0800g, 0.168mmol, 66.9%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.61(m, 1H), 1.62-1.81(m, 4H), 2.45(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.04(s, 3H), 3.23(td, $J=13.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.93(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.64(br, 1H), 7.25(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.43(dt, $J=10.8, 3.7\text{Hz}$, 2H), 7.84(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.29(br, 1H).

[0240] ESI-MS: $m/z=477(\text{M}+\text{H})^+$.

[0241] (실시예 16) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-포르밀피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



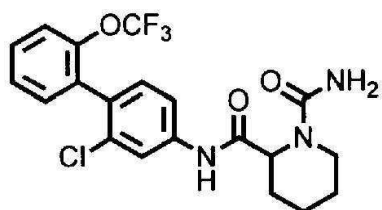
[0242]

[0243] 참고예 3의 화합물(0.0400g, 0.100mmol)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에 포름산 에틸(0.567mL, 7.02mmol)을 0℃에서 첨가하고, 90℃로 승온 후 18시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/메탄올=100/0~90/10)로 정제하고, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-포르밀피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 16의 화합물)(0.0300g, 0.0703mmol, 70.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0244] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.64(m, 2H), 1.82(d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 1.95(dt, $J=8.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.35(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.29(td, $J=13.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.63(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.45(m, 5H), 7.80(br, 1H), 8.21(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.32(br, 1H).

[0245] ESI-MS: $m/z=427(\text{M}+\text{H})^+$.

[0246] (실시예 17) N²-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-1,2-디카르복사미드의 합성:



[0247]

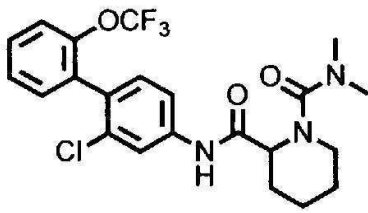
[0248] 참고예 3의 화합물(0.100g, 0.251mmol)의 디클로로메탄(3.0mL) 용액에 이소시아산 트리메틸실릴(0.0333mL, 0.251mmol) 및 트리에틸아민(0.0349mL, 0.251mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 72시간 교반했다. 반응액에 메탄올을 첨가해서, 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름)로 정제하고, N²-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-1,2-디카르복사미드(이하, 실시예 17의 화합물)(0.0300g, 0.0679mmol, 27.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0249] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.68(m, 2H), 1.73(br, 2H), 1.81-1.92(m, 1H), 2.30(d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.21(dt, $J=12.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.52(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.81(br, 2H), 5.03(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.42(dt, $J=10.8, 3.8\text{Hz}$, 2H), 7.81(br, 1H), 8.95(br, 1H).

[0250] ESI-MS: $m/z=442(\text{M}+\text{H})^+$.

[0251] (실시예 18) N²-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N1,N1-디메틸피페리딘-1,2-디카르복사

미드의 합성:



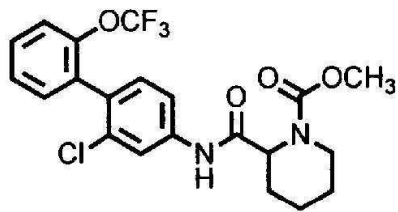
[0252]

[0253] 프로피오닐클로리드 대신에 디메틸카르바모일클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N²-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-N¹,N¹-디메틸피페리딘-1,2-디카르복사미드(이하, 실시예 18의 화합물)(0.0231g, 0.0492mmol, 65.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0254] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.78(m, 4H), 1.92-2.05(m, 1H), 2.27-2.35(m, 1H), 2.94(s, 6H), 2.87-2.99(m, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 4.47-4.51(m, 1H), 7.20(d, J=8.6Hz, 1H), 7.30-8.00(m, 6H), 10.60(br, 1H).

[0255] ESI-MS:m/z=470(M+H)⁺.

[0256] (실시예 19) 2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실산 메틸의 합성:



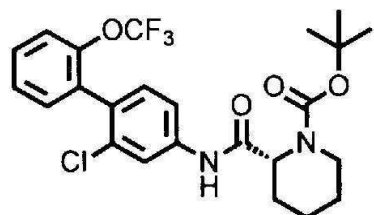
[0257]

[0258] 프로피오닐클로리드 대신에 클로로포름산 메틸을 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, 2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실산 메틸(이하, 실시예 19의 화합물)(0.0316g, 0.0692mmol, 92.0%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0259] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.78(m, 5H), 2.30-2.41(m, 1H), 2.92(t, J=12.1Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 4.05-4.20(br, 1H), 4.93(d, J=4.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.5Hz, 1H), 7.31-7.45(m, 5H), 7.74-7.86(m, 1H), 8.21(br, 1H).

[0260] ESI-MS:m/z=457(M+H)⁺.

[0261] (참고예 7) (R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



[0262]

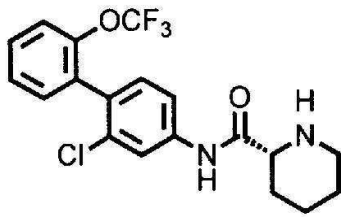
[0263] (R)-(+)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산(0.840g, 3.66mmol)의 DMF(18mL) 용액에 참고예 1의 화합물(1.05g, 3.66mmol), HATU(1.53g, 4.03mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.768mL, 4.40mmol)을 실온에서 첨가

하고, 동 온도에서 18시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=80/20)로 정제하고, (R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 7의 화합물)(1.60g, 3.20mmol, 87.3%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.51(m, 2H), 1.53(s, 9H), 1.60-1.75(m, 3H), 2.35(d, J=12.7Hz, 1H), 2.80-2.89(m, 1H), 4.03-4.13(m, 1H), 4.86-4.89(m, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.45(m, 6H), 7.80(br, 1H).

[0265] ESI-MS: m/z=499(M+H)⁺.

[0266] (참고예 8) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



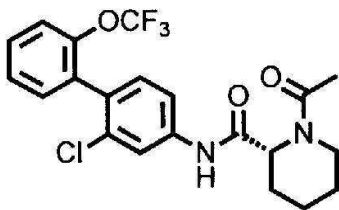
[0267]

[0268] 참고예 7의 화합물(1.60g, 3.21mmol)의 디클로로메탄(30mL) 용액에 트리플루오로아세트산(8.02mL, 104mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 2시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 수층에 1M 수산화 나트륨 수용액을 첨가해서 중화 후, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 참고예 8의 화합물)(1.13g, 2.84mmol, 88.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53(ddd, J=36.8, 17.9, 8.8Hz, 4H), 1.78-1.86(m, 1H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.74-2.82(m, 1H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.38(dd, J=9.6, 3.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.53(dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.82(d, J=2.2Hz, 1H), 9.02(br, 1H).

[0270] ESI-MS: m/z=399(M+H)⁺.

[0271] (실시예 20) (R)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0272]

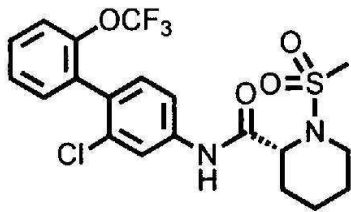
[0273] 참고예 8의 화합물(1.43g, 3.59mmol)의 디클로로메탄(36mL) 용액에 트리에틸아민(0.750mL, 5.38mmol) 및 무수 아세트산(0.338mL, 3.59mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 30분간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/메탄올=95/5)로 정제하고, (R)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 20의 화합물)(1.02g, 2.32mmol, 64.6%)을 백색 고체로서 얻었다. 키랄 컬럼을 이용하여 분석한 결과, 얻어진 실시예 20의 화합물의 유지시간은 32.8분이며, 그 때의 광학순도는 99.0%ee였다. 키랄 컬럼을 사용한 분석 조건은 아래와 같다.

- [0274] 측정기기; 가부시키가이샤 시마즈 세이사쿠쇼 고속 액체 크로마토그래프 LC-2010CHT
- [0275] 컬럼; 다이셀 가가쿠 고교 가부시키가이샤 CHIRALCEL OD-RH 0.46cm φ × 15cm 입자지름 5μm
- [0276] 컬럼 온도; 40℃
- [0277] 이동상; (A액) 20mM 인산 2수소칼륨 수용액, (B액) 아세트니트릴
- [0278] 이동상의 조성; A액:B액=60:40~50:50(0~40분, 리니어 그라디언트)
- [0279] A액:B액=50:50~60:40(40~41분, 리니어 그라디언트)
- [0280] A액:B액=60:40(41분~50분)
- [0281] 유속; 0.5mL/분
- [0282] 검출; UV(210nm)

[0283] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.63(m, 1H), 1.67(d, J=7.8Hz, 1H), 1.89-2.02(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.29(d, J=12.9Hz, 1H), 3.22(t, J=13.2Hz, 1H), 3.78(d, J=12.7Hz, 1H), 5.29(d, J=5.1Hz, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.80(br, 1H), 8.65(br, 1H).

[0284] ESI-MS:m/z=441(M+H)⁺.

[0285] (실시예 21) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(메틸술포닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



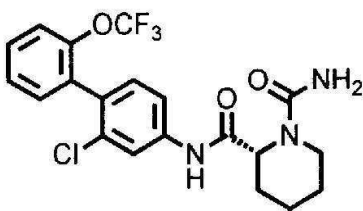
[0286]

[0287] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술포닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(메틸술포닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 21의 화합물)(0.0600g, 0.126mmol, 99.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0288] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.47-1.61(m, 1H), 1.62-1.81(m, 4H), 2.45(d, J=10.4Hz, 1H), 3.04(s, 3H), 3.23(td, J=13.3, 2.4Hz, 1H), 3.93(t, J=7.0Hz, 1H), 4.64(br, 1H), 7.25(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.43(dt, J=10.8, 3.7Hz, 2H), 7.84(d, J=2.2Hz, 1H), 8.29(br, 1H).

[0289] ESI-MS:m/z=477(M+H)⁺.

[0290] (실시예 22) (R)-N²-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-1,2-디카르복사미드의 합성:



[0291]

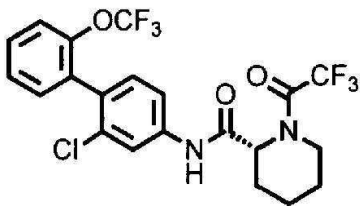
[0292] 참고예 8의 화합물(3.00g, 7.52mmol)의 디클로로메탄(30mL) 용액에 이소시안산 트리메틸실릴(2.00mL,

15.04mmol) 및 트리에틸아민(1.05mL, 7.57mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 18시간 교반했다. 반응액에 메탄올을 첨가해서, 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름)로 정제하고, (R)-N²-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-1,2-디카르복사미드(이하, 실시예 22의 화합물)(2.50g, 5.66mmol, 75.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0293] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.50-1.68(m, 2H), 1.73(br, 2H), 1.81-1.92(m, 1H), 2.30(d, J=12.9Hz, 1H), 3.21(dt, J=12.8, 2.6Hz, 1H), 3.52(d, J=13.2Hz, 1H), 4.81(br, 2H), 5.03(d, J=4.6Hz, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.42(dt, J=10.8, 3.8Hz, 2H), 7.81(br, 1H), 8.95(br, 1H).

[0294] ESI-MS:m/z=442(M+H)⁺.

[0295] (실시예 23) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0296]

[0297] 참고예 8의 화합물(3.00g, 7.52mmol)의 디클로로메탄(75mL) 용액에 트리에틸아민(1.57mL, 11.28mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물(1.17mL, 8.27mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 30분간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=20/80)로 정제하고, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 23의 화합물)(2.50g, 5.05mmol, 67.2%)를 백색 고체로서 얻었다. 키랄 컬럼을 이용하여 분석한 결과, 얻어진 실시예 23의 화합물의 유지시간은 33.6분이며, 그 때의 광학순도는 95.0%ee였다. 키랄 컬럼을 사용한 분석 조건은 아래와 같다.

[0298] 측정기기;가부시키가이샤 시마즈 세이사쿠쇼 고속 액체 크로마토그래프 LC-2010CHT

[0299] 컬럼;다이셀 가가쿠 고교 가부시키가이샤 CHIRALCEL OD-RH 0.46cm φ×15cm 입자지름 5μm

[0300] 컬럼 온도;40℃

[0301] 이동상; (A액) 20mM 인산 2수소칼륨 수용액, (B액) 아세트니트릴

[0302] 이동상의 조성;A액:B액=60:40~50:50(0~40분, 리니어 그라디언트)

[0303] A액:B액=50:50~60:40(40~41분, 리니어 그라디언트)

[0304] A액:B액=60:40(41~50분)

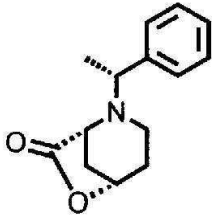
[0305] 유속;0.5mL/분

[0306] 검출;UV(210nm)

[0307] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.56-1.86(m, 4H), 1.98(dt, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 2.36(d, J=14.1Hz, 1H), 3.37(td, J=13.4, 2.6Hz, 1H), 4.01(d, J=13.9Hz, 1H), 5.18(d, J=5.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.79(br, 1H), 7.89(br, 1H).

[0308] ESI-MS:m/z=495(M+H)⁺.

[0309] (참고예 9) (1R,5S)-2-((R)-1-페닐에틸)-6-옥사-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-7-온의 합성:



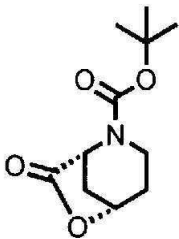
[0310]

[0311] (R)- α -메틸벤질아민(3.77mL, 29.6mmol)의 DMF(30mL) 용액에 탄산칼륨(4.09g, 29.6mmol) 및 4-브로모-1-부텐(3.01mL, 29.6mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 24시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 디에틸 에테르로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사의 테트라히드로푸란(12mL) 용액에 글리옥실산(4.09mL, 36.8mmol)을 0°C에서 첨가하고, 60°C로 승온 후 9시간 교반했다. 반응액에 증류수 및 1M 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=91/9~85/15)로 정제하고, (1R,5S)-2-((R)-1-페닐에틸)-6-옥사-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-7-온(이하, 참고예 9의 화합물)(1.73g, 7.48mmol, 25.3%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[0312] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33(d, J=6.6Hz, 3H), 1.82(d, J=11.7Hz, 1H), 1.87-1.95(m, 1H), 2.03-2.12(m, 2H), 2.47(td, J=11.8, 5.1Hz, 1H), 3.19(d, J=5.1Hz, 1H), 3.35(dd, J=12.0, 6.6Hz, 1H), 3.70(q, J=6.6Hz, 1H), 4.78 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.39-7.41(m, 2H).

[0313] ESI-MS:m/z=232(M+H) $^+$.

[0314] (참고예 10) (1R,5S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-6-옥사-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-7-온의 합성:



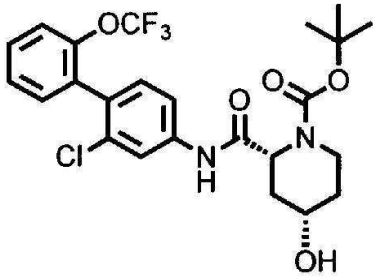
[0315]

[0316] 참고예 9의 화합물(1.73g, 7.48mmol)의 아세트산 에틸(25mL) 용액에 20중량% 수산화 팔라듐-탄소(50중량% 함수, 0.210g) 및 2탄산디-tert-부틸(1.80g, 8.23mmol)을 실온에서 첨가하고, 수소분위기 하, 동 온도에서 36시간 교반했다. 반응액을 세라이트 여과 후, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 디에틸에테르/n-헥산=1/9(v/v)에 현탁하고, 생긴 고체를 여과채취한 후에 건조하고, (1R,5S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-6-옥사-2-아자비시클로[3.2.1]옥탄-7-온(이하, 참고예 10의 화합물)(1.63g, 7.17mmol, 95.9%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48(s, 9H), 1.84-1.93(m, 1H), 1.95(d, J=12.0Hz, 1H), 2.03-2.06(m, 1H), 2.29-2.32(m, 1H), 3.18-3.21(m, 1H), 4.06(m, 1H), 4.70-4.85(m, 1H), 4.97(t, J=5.1Hz, 1H).

[0318] ESI-MS:m/z=228(M+H) $^+$.

[0319] (참고예 11) (2R,4S)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



[0320]

[0321]

참고예 10의 화합물(0.320g, 1.41mmol)의 톨루엔(2.3mL) 용액에 트리메틸알루미늄-톨루엔 용액(1.4M, 1.31mL, 1.83mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 30분 교반했다. 참고예 1의 화합물(0.486g, 1.690mmol)의 톨루엔(2.3mL) 용액을 첨가하고, 50℃로 승온 후 4시간 교반했다. 반응액을 1M 염산을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하고, (2R,4S)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 11의 화합물)(0.654g, 1.27mmol, 90.2%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0322]

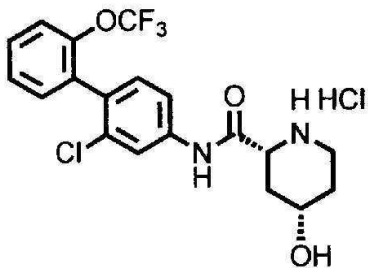
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54(s, 9H), 1.66-1.69(m, 1H), 1.78-1.82(m, 1H), 1.93-2.00(m, 1H), 2.40(d, J=13.4Hz, 1H), 3.25(td, J=13.2, 2.4Hz, 1H), 3.86-3.88(m, 1H), 4.12-4.14(m, 1H), 4.98-5.00(m, 1H), 5.20(br, 1H), 7.24(d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.75-7.78(m, 1H), 9.08(br, 1H).

[0323]

ESI-MS: $m/z=515(\text{M}+\text{H})^+$.

[0324]

(참고예 12) (2R,4S)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시피페리딘-2-카르복사미드 염산염의 합성:



[0325]

[0326]

참고예 11의 화합물(0.0500g, 0.0973mmol)의 아세트산 에틸(0.5mL) 용액에 염화수소-아세트산 에틸 용액(4.0M, 0.486mL, 1.94mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 3시간 교반했다. 반응액을 여과하고, 여과채취한 고체를 아세트산 에틸로 세정 후에 건조하고, (2R,4S)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시피페리딘-2-카르복사미드 염산염(이하, 참고예 12의 화합물)(0.0409g, 0.0908mmol, 93.3%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0327]

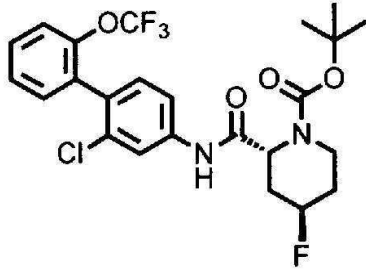
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.46-1.62(m, 2H), 1.91-1.94(m, 1H), 2.42-2.45(m, 1H), 3.01 (t, J=12.2Hz, 1H), 3.28-3.32(m, 1H), 3.69-3.78(m, 1H), 4.00(d, J=12.0Hz, 1H), 5.28(d, J=4.9Hz, 1H), 7.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.94(s, 1H), 8.93(br, 1H), 11.00(s, 1H).

[0328]

ESI-MS: $m/z=415(\text{M}+\text{H})^+$.

[0329]

(참고예 13) (2R,4R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



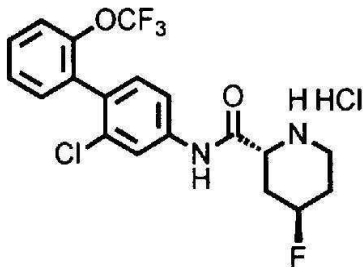
[0330]

[0331] 참고예 11의 화합물(0.100g, 0.194mmol)의 디클로로메탄(1.9mL) 용액에 (디에틸아미노)설파이트리플루오리드(0.0380mL, 0.291mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 24시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=90/10~80/20)로 정제하고, (2R,4R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 13의 화합물)(0.0272g, 0.0527mmol, 27.2%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0332] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.56(m, 1H), 1.54(s, 9H), 1.59-1.86(m, 2H), 2.07-2.19(m, 1H), 2.65-2.71(m, 1H), 2.93(t, J=12.8Hz, 1H), 4.10-4.13(m, 1H), 5.04-5.06(m, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 4H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.76(br, 1H).

[0333] ESI-MS:m/z=517(M+H)⁺.

[0334] (참고예 14) (2R,4R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-플루오로피페리딘-2-카르복사미드 염산염의 합성:



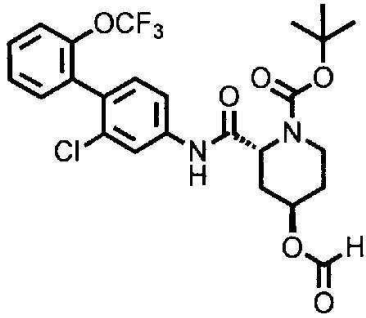
[0335]

[0336] 참고예 11의 화합물 대신에 참고예 13의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 12와 같은 수순에 의해, (2R,4R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-플루오로피페리딘-2-카르복사미드 염산염(이하, 참고예 14의 화합물)(0.0186g, 0.0410mmol, 84.9%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0337] ¹H-NMR(DMSO-D₆) δ : 1.89-2.06(m, 2H), 2.24-2.33(m, 1H), 3.12-3.27(m, 2H), 4.18(d, J=12.4Hz, 1H), 5.16(d, J=47.1Hz, 1H), 7.38(d, J=8.5Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.9,1.8Hz, 1H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.95(br, 1H), 9.12(br, 1H), 10.97(s, 1H).

[0338] ESI-MS:m/z=417(M+H)⁺.

[0339] (참고예 15) (2R,4R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-(포르밀옥시)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



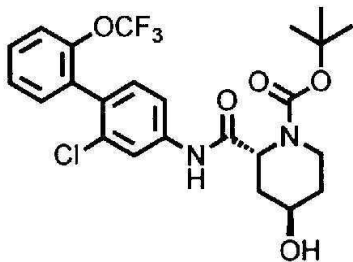
[0340]

[0341] 트리페닐포스핀(0.153g, 0.583mmol)의 테트라히드로푸란(1.0mL) 용액에 아조 디카르복실산 디이소프로필 (0.113mL, 0.583mmol)을 0°C에서 첨가하고, 동 온도에서 1시간 교반후, 포름산(0.0220mL, 0.583mmol)을 첨가하고, 동 온도에서 30분간 교반했다. 참고예 11의 화합물(0.200g, 0.388mmol)의 테트라히드로푸란(1.00mL) 용액을 적하하고, 실온으로 승온 후 12시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=85/15~70/30)로 정제하고, (2R,4R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-(포르밀옥시)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 15의 화합물)(0.0939g, 0.173mmol, 44.5%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0342] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.28-1.37(m, 2H), 1.54(s, 9H), 1.67-1.74(m, 1H), 2.07-2.12(m, 1H), 2.61-2.63(m, 1H), 2.96-3.02(m, 1H), 4.12-4.14(m, 1H), 5.06(br, 1H), 5.43(br, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 3H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.80(br, 1H), 8.06(s, 1H).

[0343] ESI-MS:m/z=543(M+H)⁺.

[0344] (참고예 16) (2R,4R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



[0345]

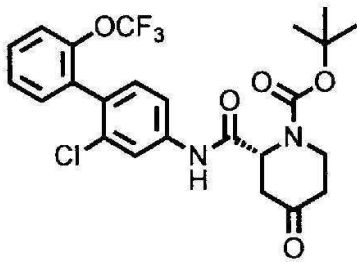
[0346] 참고예 15의 화합물(0.0900g, 0.166mmol)의 메탄올(1.1mL) 용액에 나트륨메톡사이드-메탄올 용액(4.0M, 0.0207mL, 0.0828mmol)을 0°C에서 첨가하고, 동 온도에서 15분 교반했다. 반응액에 1M 염산을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하고, (2R,4R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 16의 화합물)(0.0844g, 0.164mmol, 99.3%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0347] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.54(m, 2H), 1.54(s, 9H), 1.68-1.71(m, 1H), 1.94-1.97(m, 1H), 2.54-2.56(m, 1H), 2.86-2.93(m, 1H), 4.13-4.22(m, 2H), 5.04(br, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.78(br, 1H), 8.52(s, 1H).

[0348] ESI-MS:m/z=515(M+H)⁺.

[0349] (참고예 17) (R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-옥소피페리딘-1-카

르복실산 tert-부틸의 합성:



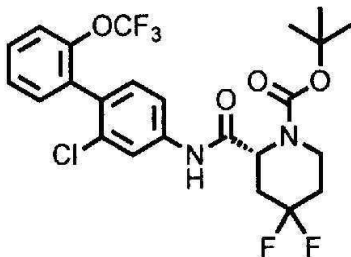
[0350]

[0351] 참고예 11의 화합물(0.210g, 0.408mmol)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액에 데스마틴 피요오디난(0.190g, 0.449mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 3시간 교반했다. 반응액에 티오황산 나트륨 수용액을 첨가해서, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 증류수 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=90/10~60/40)로 정제하고, (R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 17의 화합물)(0.190g, 0.370mmol, 90.9%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0352] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.56(s, 9H), 2.46-2.53(m, 1H), 2.61-2.73(m, 2H), 3.00(dd, J=16.5, 3.3Hz, 1H), 3.66-3.73(m, 1H), 3.82(br, 1H), 5.05(s, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.78(br, 1H), 9.14(br, 1H).

[0353] ESI-MS:m/z=513(M+H)⁺.

[0354] (참고예 18) (R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸의 합성:



[0355]

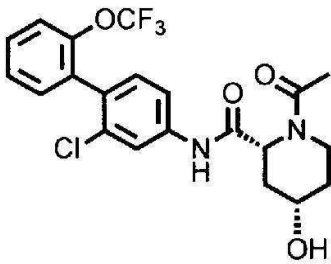
[0356] 참고예 17의 화합물(0.190g, 0.370mmol)의 디클로로메탄(1.9mL) 용액에 (디에틸아미노)설파이트리플루오리드(0.108mL, 0.815mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 24시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=85/15~70/30)로 정제하고, (R)-2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(이하, 참고예 18의 화합물)(0.0393g, 0.0735mmol, 19.8%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0357] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.54(s, 9H), 1.86-2.15(m, 3H), 2.99-3.07(m, 1H), 3.21(td, J=13.3, 2.7Hz, 1H), 4.22-4.25(m, 1H), 5.07(br, 1H), 7.24(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.97(br, 1H).

[0358] ESI-MS:m/z=535(M+H)⁺.

[0359] (실시예 24) (2R,4S)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시피페리딘

-2-카르복사미드의 합성:



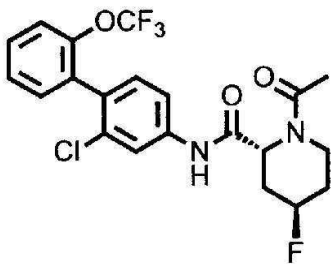
[0360]

[0361] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 12의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 아세틸클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, (2R,4S)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 24의 화합물)(0.0166g, 0.0363mmol, 91.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0362] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.76(m, 1H), 1.87-1.98(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.39(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 3.61-3.66(m, 1H), 4.14-4.17(m, 1H), 5.42(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.52(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.77(br, 1H), 9.15(s, 1H).

[0363] ESI-MS: $m/z=457(\text{M}+\text{H})^+$.

[0364] (실시예 25) (2R,4R)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-플루오로피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



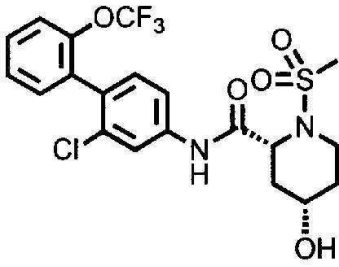
[0365]

[0366] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 14의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 아세틸클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, (2R,4R)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-플루오로피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 25의 화합물)(0.0108g, 0.0235mmol, 62.8%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0367] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.85(m, 2H), 2.22-2.25(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.62-2.69(m, 1H), 3.21-3.28(m, 1H), 3.85(dd, $J=13.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 5.24-5.43(m, 1H), 5.43(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.36(m, 3H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.70-7.82(m, 1H), 8.72(s, 1H).

[0368] ESI-MS: $m/z=459(\text{M}+\text{H})^+$.

[0369] (실시예 26) (2R,4S)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시-1-(메틸술포닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



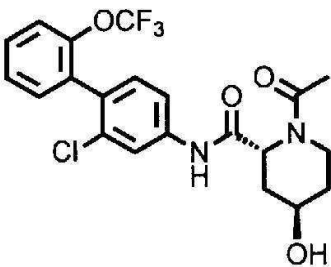
[0370]

[0371] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 12의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, (2R,4S)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시-1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 26의 화합물)(0.00841g, 0.0171mmol, 42.7%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0372] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.68-1.76(m, 1H), 1.85-1.88(m, 1H), 1.99(ddd, J=14.9, 6.9, 3.1Hz, 1H), 2.61(d, J=14.9Hz, 1H), 3.03(s, 3H), 3.55-3.62(m, 1H), 3.72(d, J=4.6Hz, 1H), 3.75-3.79(m, 1H), 4.22-4.24(m, 1H), 4.66(d, J=6.6Hz, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.81(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58(s, 1H).

[0373] ESI-MS:m/z=493(M+H)⁺.

[0374] (실시예 27) (2R,4R)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



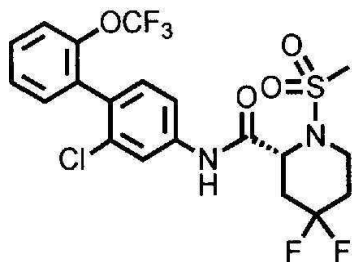
[0375]

[0376] 참고예 16의 화합물(0.0200g, 0.0388mmol)의 아세트산 에틸(0.4mL) 용액에 염화수소-아세트산 에틸 용액(4.0M, 0.194mL, 1.94mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 디클로로메탄(0.8mL)에 용해한 후, 트리에틸아민(0.00135mL, 0.0970mmol) 및 아세틸클로리드(0.00359mL, 0.0504mmol)을 0°C에서 첨가하고, 동 온도에서 1시간 교반했다. 반응액에 메탄올을 첨가해서, 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 아세트산 에틸/메탄올=100/0~97/3)로 정제하고, (2R,4R)-1-아세틸-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-히드록시피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 27의 화합물)(0.0106g, 0.0232mmol, 59.7%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0377] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.47-1.57(m, 2H), 1.81(d, J=3.6Hz, 1H), 2.04-2.09(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.50(ddt, J=13.1, 5.0, 1.8Hz, 1H), 3.22(td, J=13.4, 2.6Hz, 1H), 3.85(d, J=13.4Hz, 1H), 4.40-4.48(m, 1H), 5.43(d, J=5.9Hz, 1H), 7.21(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.69-7.83(m, 1H), 8.65(s, 1H).

[0378] ESI-MS:m/z=457(M+H)⁺.

[0379] (실시예 28) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4,4-디플루오로-1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



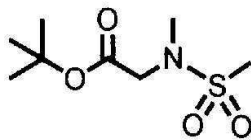
[0380]

[0381] 참고예 16의 화합물 대신에 참고예 18의 화합물을, 아세틸클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 이외는 실시예 27과 같은 수순에 의해, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4,4-디플루오로-1-(메틸술폰닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 28의 화합물)(0.0127g, 0.0248mmol, 77.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0382] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.12(m, 1H), 2.15-2.32(m, 2H), 2.95-3.02(m, 1H), 3.10(s, 3H), 3.60(td, J=13.5, 3.0Hz, 1H), 4.02-4.08(m, 1H), 4.89(d, J=7.2Hz, 1H), 7.26(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.93(s, 1H).

[0383] ESI-MS: $m/z=513(\text{M}+\text{H})^+$.

[0384] (참고예 19) 2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세트산 tert-부틸의 합성:

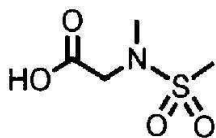


[0385]

[0386] 2-(메틸아미노)아세트산 tert-부틸염산염(0.100g, 0.550mmol)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액에 트리에틸아민(0.192mL, 1.385mmol) 및 메탄술폰닐클로리드(0.0515mL, 0.661mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 3시간 교반했다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가해서, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=90/10~70/30)로 정제하고, 2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세트산 tert-부틸(이하, 참고예 19의 화합물)(0.117g, 0.524mmol, 95.2%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[0387] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48(s, 9H), 2.98(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.98(s, 2H).

[0388] (참고예 20) 2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세트산의 합성:



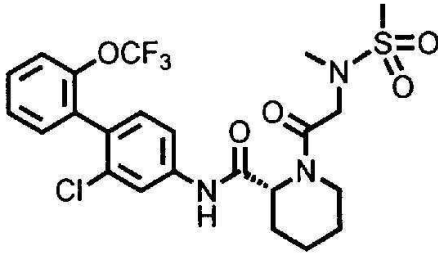
[0389]

[0390] 참고예 19의 화합물(0.117g, 0.524mmol)의 아세트니트릴(1.5mL) 용액에 염화수소-아세트산 에틸 용액(4.0M, 1.31mL, 5.24mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 16시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 조 2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세트산(이하, 참고예 20의 화합물)(0.0855g)을 무색 유상물로서 얻었다. 참고예 20의 화합물은 그대로 다음 반응에 사용했다.

[0391] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.99(s, 3H), 3.01(s, 3H), 4.14(s, 2H).

[0392] ESI-MS: $m/z=168(\text{M}+\text{H})^+$.

[0393] (실시예 29) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0394]

[0395] 참고예 20의 화합물(0.0850g, 0.508mmol)의 DMF(2.0mL) 용액에 참고예 8의 화합물(0.184g, 0.462mmol)의 DMF(1.0mL) 용액, HATU(0.193g, 0.508mmol) 및 디소프로필에틸아민(0.121mL, 0.693mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 18시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, n-헥산/아세트산 에틸=20/80(v/v)의 혼합 용매로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=50/50~30/70)로 정제하고, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 29의 화합물)(0.209g, 0.380mmol, 82.0%)를 백색 고체로서 얻었다. 키랄 컬럼을 이용하여 분석한 결과, 얻어진 실시예 29의 화합물의 유지시간은 34.5분이며, 그 때의 광학순도는 98.2%ee였다. 키랄 컬럼을 사용한 분석 조건은 아래와 같다.

[0396] 측정기기:가부시키가이샤 시마즈 세이사쿠쇼 고속 액체 크로마토그래프 LC-2010CHT

[0397] 컬럼:다이셀 가가쿠 고교 가부시키가이샤 CHIRALCEL OD-RH 0.46cm φ×15cm 입자지름 5μm

[0398] 컬럼 온도:40℃

[0399] 이동상: (A액) 20mM 인산 2수소칼륨 수용액, (B액) 아세트니트릴

[0400] 이동상의 조성:A액:B액=60:40~50:50(0~40분, 리니어 그라디언트)

[0401] A액:B액=50:50~60:40(40~41분, 리니어 그라디언트)

[0402] A액:B액=60:40(41~50분)

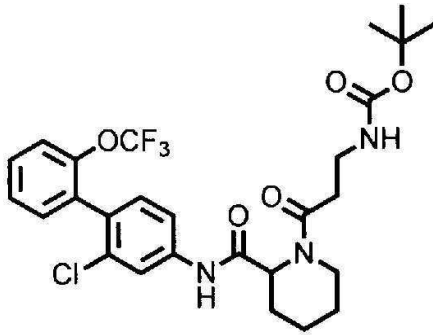
[0403] 유속:0.5mL/분

[0404] 검출:UV(210nm)

[0405] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.52-1.89(m, 5H), 2.35-2.38(m, 1H), 3.03-3.07(m, 6H), 3.20-3.31(m, 1H), 3.67-3.76(m, 1H), 4.16-4.27(m, 2H), 5.25-5.26(m, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.83(s, 1H), 8.22(br, 1H).

[0406] ESI-MS:m/z=548(M+H)⁺.

[0407] (참고예 21) (3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바민산 tert-부틸의 합성:



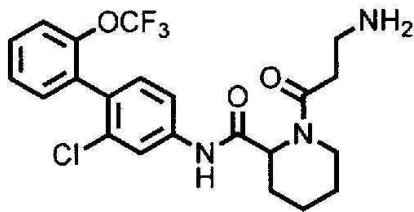
[0408]

[0409] 2-메톡시아세트산 대신에 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바민산 tert-부틸(이하, 참고예 21의 화합물)(0.288g, 0.505mmol, 정량적)을 백색 고체로서 얻었다.

[0410] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39(s, 9H), 1.50-1.90(5H,m), 2.35(d, J=13.7Hz, 1H), 2.55-2.75(m, 2H), 3.20(t, J=12.8Hz, 1H), 3.41-3.49(m, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 3.80(d, J=13.7Hz, 1H) 5.17(br, 1H), 5.33(d, J=4.9Hz, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.60(m, 5H), 7.70-7.89(m, 1H), 8.65(br, 1H).

[0411] ESI-MS:m/z=570(M+H)⁺.

[0412] (실시예 30) 1-(3-아미노프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



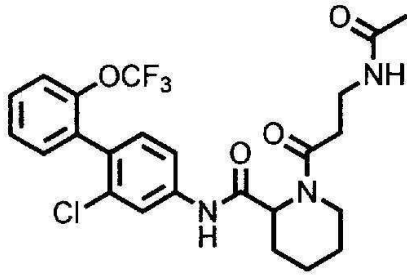
[0413]

[0414] 참고예 4의 화합물 대신에 참고예 21의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 5와 같은 수순에 의해, 1-(3-아미노프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 30의 화합물)(0.155g, 0.329mmol, 65.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0415] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.82(m, 5H), 2.43(d, J=13.1Hz, 1H) 2.56(dt, J=15.3, 6.2Hz, 1H), 2.71-2.79(m, 1H), 3.09-3.21(m, 3H), 3.88(d, J=13.1Hz, 1H), 5.43(d, J=5.0Hz, 1H), 7.19(d, J=8.2Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 7.40-7.85(m, 3H), 8.96(br, 1H).

[0416] ESI-MS:m/z=470(M+H)⁺.

[0417] (실시예 31) 1-(3-아세트아미드프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



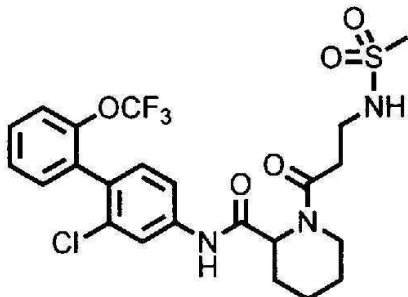
[0418]

[0419] 참고예 3의 화합물 대신에 실시예 30의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 아세트릴클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, 1-(3-아세트아미드프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 31의 화합물)(0.0218g, 0.0420mmol, 99.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0420] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.94(m, 5H), 1.98(s, 3H), 2.34(d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.73(m, 2H), 3.20(td, $J=13.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.70(m, 2H), 3.79(d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 5.30(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.23(br, 1H), 7.21(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.90(m, 6H), 8.51(br, 1H).

[0421] ESI-MS: $m/z=512(\text{M}+\text{H})^+$.

[0422] (실시예 32) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸술폰아미드)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



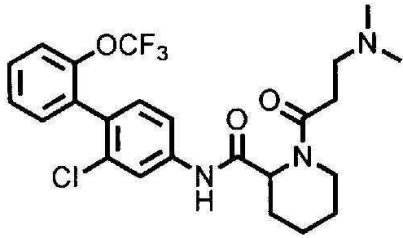
[0423]

[0424] 참고예 3의 화합물 대신에 실시예 30의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸술폰아미드)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 32의 화합물)(0.0224g, 0.0409mmol, 96.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.90(m, 5H), 2.33(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.80(m, 2H) 3.00(s, 3H), 3.22(t, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.51(m, 2H), 3.77(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 5.26-5.30(m, 2H), 7.22(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.44(m, 5H), 7.80(br, 1H), 8.22(br, 1H).

[0426] ESI-MS: $m/z=548(\text{M}+\text{H})^+$.

[0427] (실시예 33) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(디메틸아미노)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



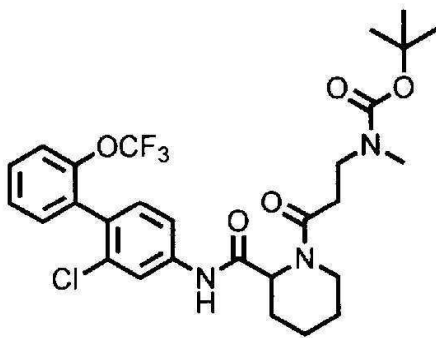
[0428]

[0429] 2-메톡시아세트산 대신에 3-(디메틸아미노)프로판산염산염을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(디메틸아미노)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 33의 화합물)(0.0274g, 0.0550mmol, 73.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0430] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.83(m, 5H), 2.27(s, 6H), 2.38-2.45(m, 1H), 2.56-2.61(m, 1H), 2.66-2.80(m, 3H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.85-3.93(m, 1H), 5.42(d, J=5.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 7.27-7.45(m, 6H), 8.73(br, 1H).

[0431] ESI-MS: m/z=498(M+H)⁺.

[0432] (참고예 22) (3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)(메틸)카르바민산 tert-부틸의 합성:



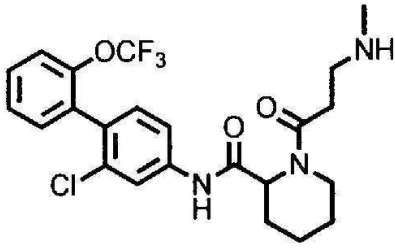
[0433]

[0434] 2-메톡시아세트산 대신에 3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로판산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)(메틸)카르바민산 tert-부틸(이하, 참고예 22의 화합물)(0.130g, 0.223mmol, 89.0%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0435] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35(s, 9H), 1.30-1.77(m 5H), 2.37-2.80(m, 3H), 2.93(s, 3H), 3.18-3.30(m, 2H), 3.84(d, J=13.7Hz, 1H), 3.95-4.03(m, 1H), 5.38-5.42(m, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31-7.46(m, 4H), 7.66-7.72(m, 1H), 7.90-7.92(m, 1H), 9.10(br, 1H).

[0436] ESI-MS: m/z=584(M+H)⁺.

[0437] (실시예 34) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



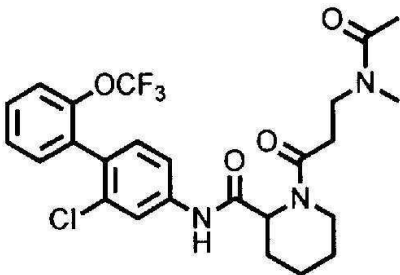
[0438]

[0439] 참고예 4의 화합물 대신에 참고예 22의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 5와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 34의 화합물)(0.804g, 0.166mmol, 74.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.83(m, 5H), 2.47(s, 3H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.75-2.83(m, 1H), 2.94-2.99(m, 2H), 3.16(td, $J=13.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.88(d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 5.41(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.81(m, 6H), 8.80(br, 1H).

[0441] ESI-MS: $m/z=484(\text{M}+\text{H})^+$.

[0442] (실시예 35) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(N-메틸아세트아미드)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



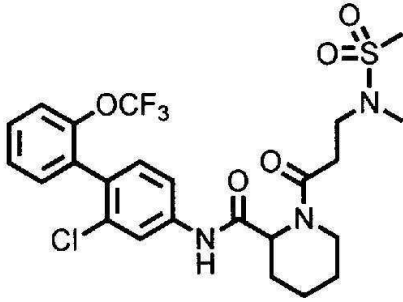
[0443]

[0444] 참고예 3의 화합물 대신에 실시예 34의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 아세트클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(N-메틸아세트아미드)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 35의 화합물)(0.0316g, 0.0601mmol, 74.5%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.77(m, 5H), 2.09(s, 3H), 2.45(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 2.59-2.79(m, 2H), 3.11(s, 3H), 3.20-3.29(m, 2H), 3.84(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.28(m, 1H), 5.35(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36(m, 3H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.70-7.80(m, 1H), 7.97-8.06(m, 1H), 9.09(br, 1H).

[0446] ESI-MS: $m/z=526(\text{M}+\text{H})^+$.

[0447] (실시예 36) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(N-메틸메틸술폰아미드)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0448]

[0449] 참고예 3의 화합물 대신에 실시예 34의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(N-메틸메틸술폰아미드)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 36의 화합물)(0.0380g, 0.0676mmol, 86.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0450]

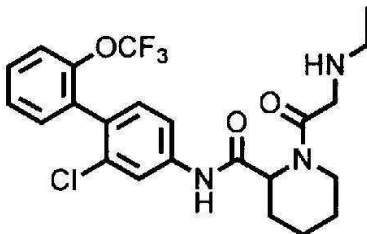
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.50-1.98(m, 5H), 2.35(d, J=13.5Hz, 1H), 2.76(dt, J=15.9, 7.0Hz, 1H) 2.86(s, 3H), 2.83-2.89(m, 1H), 2.95(s, 3H), 3.20(td, J=13.5, 2.7Hz, 1H), 3.50-3.57(m, 2H), 3.85(d, J=13.5Hz, 1H), 5.31(d, J=5.0Hz, 1H), 7.21(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 3H), 7.40-7.52(m, 2H), 7.80-7.83(m, 1H), 8.42(br, 1H).

[0451]

ESI-MS:m/z=584(M+H)⁺.

[0452]

(참고예 23) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(에틸아미노)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0453]

[0454] 참고예 5의 화합물(0.0400g, 0.0877mmol)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에 아세트알데히드(0.00464g, 0.105mmol)의 디클로로메탄(0.0600mL) 용액, 아세트산(0.000502mL, 0.00877mmol) 및 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(0.0279mg, 0.132mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 2.5시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가해서, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(아민실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=40/60~0/100)로 정제하고, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(에틸아미노)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 참고예 23의 화합물)(0.0193g, 0.00399mmol, 45.5%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0455]

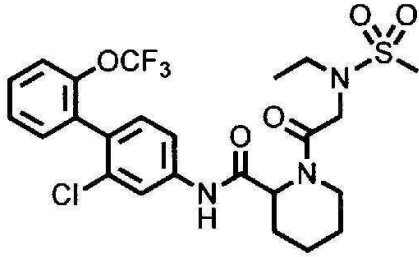
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.17(t, J=7.1Hz, 3H), 1.38-1.80(m, 5H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.30-2.45(m, 1H), 2.55-2.90(m, 2H), 3.16 (t, J=13.3Hz, 1H), 3.56(s, 2H), 3.70-3.76(m, 1H), 5.29(d, J=4.9Hz, 1H), 7.20-7.45(m, 6H), 7.70-7.90(m, 1H), 8.46(s, 1H).

[0456]

ESI-MS:m/z=484(M+H)⁺.

[0457]

(실시예 37) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-에틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



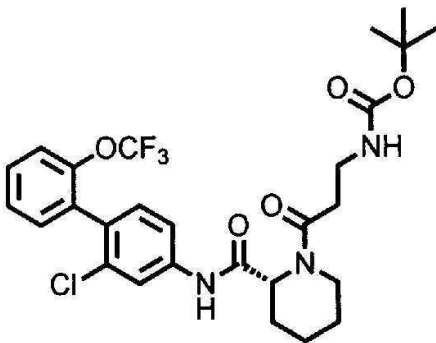
[0458]

[0459] 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 23의 화합물을, 프로피오닐클로리드 대신에 메탄술폰닐클로리드를 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-에틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 37의 화합물)(0.0175g, 0.0311mmol, 78.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0460] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.50-1.90(m, 5H), 2.38(d, J=13.0Hz, 1H), 3.07(s, 3H), 3.25 (t, J=13.0Hz, 1H), 3.43(q, J=7.1Hz, 2H), 3.76(d, J=13.0Hz, 1H), 4.14(d, J=17.0Hz, 1H), 4.30(d, J=17.0Hz, 1H), 5.27(d, J=4.6Hz, 1H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.83-7.85(m, 1H), 8.23(br, 1H).

[0461] ESI-MS:m/z=584(M+Na)⁺.

[0462] (참고예 24) (R)-(3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바민산 tert-부틸의 합성:



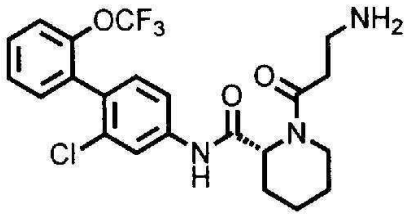
[0463]

[0464] 2-메톡시아세트산 대신에 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-(3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)카르바민산 tert-부틸(이하, 참고예 24의 화합물)(0.104g, 0.182mmol, 96.7%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0465] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.39(s, 9H), 1.50-1.90(5H,m), 2.35(d, J=13.7Hz, 1H), 2.55-2.75(m, 2H), 3.20(t, J=12.8Hz, 1H), 3.41-3.49(m, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 3.80(d, J=13.7Hz, 1H) 5.17(br, 1H), 5.33(d, J=4.9Hz, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.60(m, 5H), 7.70-7.89(m, 1H), 8.65(br, 1H).

[0466] ESI-MS:m/z=570(M+H)⁺.

[0467] (실시예 38) (R)-1-(3-아미노프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



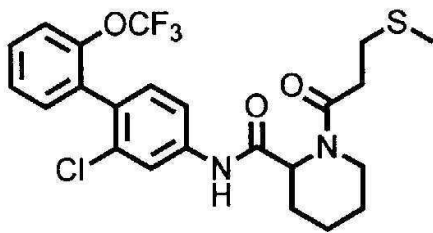
[0468]

[0469] 참고예 4의 화합물 대신에 참고예 24의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 5와 같은 수순에 의해, (R)-1-(3-아미노프로판노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 38의 화합물)(0.497g, 0.106mmol, 58.5%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.82(m, 5H), 2.43(d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 2.56(dt, $J=15.3, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.79(m, 1H), 3.09-3.21(m, 3H), 3.88(d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 5.43(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 7.40-7.85(m, 3H), 8.96(br, 1H).

[0471] ESI-MS: $m/z=470(\text{M}+\text{H})^+$.

[0472] (실시예 39) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸티오)프로판노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



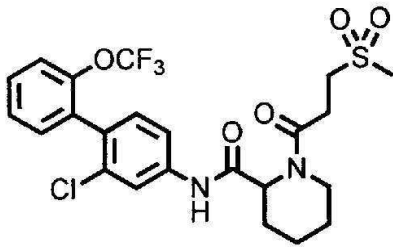
[0473]

[0474] 2-메톡시아세트산 대신에 3-(메틸티오)프로판산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸티오)프로판노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 39의 화합물)(0.0489g, 0.0976mmol, 97.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0475] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.90(m, 5H), 2.18(s, 3H), 2.36(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.77(m, 1H), 2.80-2.99(m, 3H), 3.17(td, $J=13.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.52(m, 5H), 7.66-7.90(m, 1H), 8.49(br, 1H).

[0476] ESI-MS: $m/z=501(\text{M}+\text{H})^+$.

[0477] (실시예 40) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸술포닐)프로판노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



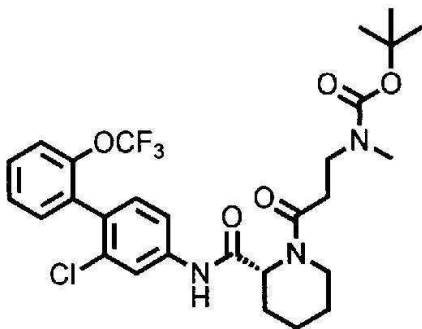
[0478]

[0479] 실시예 39의 화합물(0.0480g, 0.0958mmol)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에 3-클로로 과벤조산(0.0496g, 0.287mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 17시간 교반했다. 반응액에 포화 티오황산 나트륨 수용액 및 포화 탄산수소나트륨을 첨가해서, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=50/50~25/75)로 정제하고, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸술포닐)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 40의 화합물)(0.0412g, 0.0773mmol, 80.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0480] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.50-1.82(m, 5H), 2.45-2.48(m, 1H), 2.79(td, J=11.0, 5.9Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 3.18-3.27(m, 2H), 3.40(dt, J=13.8, 5.5Hz, 1H), 3.77-3.79(m, 1H), 3.93-3.96(m, 1H), 5.41(d, J=5.4Hz, 1H), 7.20(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 3H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.51-7.53(m, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 8.28(br, 1H).

[0481] ESI-MS:m/z=533(M+H)⁺.

[0482] (참고예 25) (R)-(3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)(메틸)카르바민산 tert-부틸의 합성:



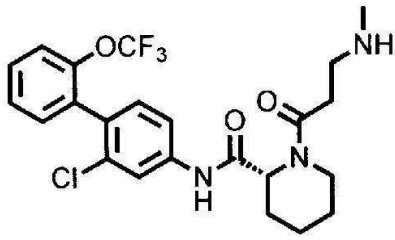
[0483]

[0484] 2-메톡시아세트산 대신에 3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로판산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-(3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)(메틸)카르바민산 tert-부틸(이하, 참고예 25의 화합물)(0.117g, 0.201mmol, 91.5%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0485] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.35(s, 9H), 1.30-1.77(m 5H), 2.37-2.80(m, 3H), 2.93(s, 3H), 3.18-3.30(m, 2H), 3.84(d, J=13.7Hz, 1H), 3.95-4.03(m, 1H), 5.38-5.42(m, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31-7.46(m, 4H), 7.66-7.72(m, 1H), 7.90-7.92(m, 1H), 9.10(br, 1H).

[0486] ESI-MS:m/z=584(M+H)⁺.

[0487] (실시예 41) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



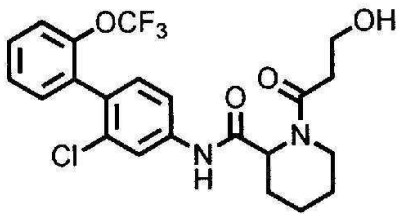
[0488]

[0489] 참고예 4의 화합물 대신에 참고예 25의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 5와 같은 수순에 의해, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드 (이하, 실시예 41의 화합물)(0.748g, 0.155mmol, 77.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0490] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.83(m, 5H), 2.47(s, 3H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.75-2.83(m, 1H), 2.94-2.99(m, 2H), 3.16(td, $J=13.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.88(d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 5.41(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.81(m, 6H), 8.80(br, 1H).

[0491] ESI-MS: $m/z=484(\text{M}+\text{H})^+$.

[0492] (실시예 42) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-히드록시프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



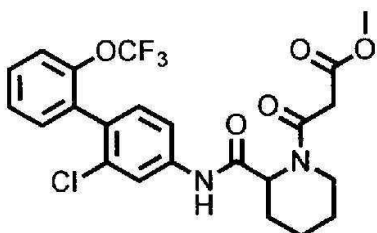
[0493]

[0494] 2-메톡시아세트산 대신에 3-히드록시프로판산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-히드록시프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드 (이하, 실시예 42의 화합물)(0.212g, 0.450mmol, 59.9%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.92(m, 4H), 2.35(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 2.64-2.80(m, 2H), 3.06 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.19(td, $J=13.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.83(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 3.98(q, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 5.34(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.44(m, 6H), 7.70-7.90(brm, 1H), 8.39(br, 1H).

[0496] ESI-MS: $m/z=471(\text{M}+\text{H})^+$.

[0497] (실시예 43) 3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판산 메틸의 합성:



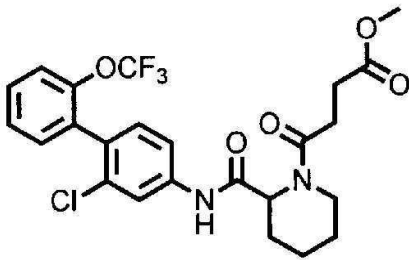
[0498]

[0499] 프로피오닐클로리드 대신에 3-클로로-3-옥소프로판산 메틸을 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, 3-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판산 메틸(이하, 실시예 43의 화합물)(0.0500g, 0.100mmol, 80.0%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0500] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.80(m, 5H), 2.57-2.62(m, 1H), 3.16-3.25(m, 1H), 3.57(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.65(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.85(d, $J=17.2\text{Hz}$, 2H), 5.49(s, 1H), 7.22(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 8.87(br, 1H).

[0501] ESI-MS: $m/z=499(\text{M}+\text{H})^+$.

[0502] (실시예 44) 4-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄산 메틸의 합성:



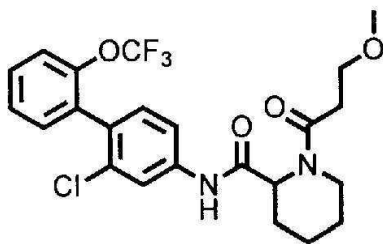
[0503]

[0504] 프로피오닐클로리드 대신에 4-클로로-4-옥소부탄산 메틸을 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, 4-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄산 메틸(이하, 실시예 44의 화합물)(0.0390g, 0.0760mmol, 정량적)을 백색 고체로서 얻었다.

[0505] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.60(m, 5H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.62-2.70(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 2.99-3.08(m, 1H), 3.22(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 3H), 3.97(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 5.46(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.44(m, 6H), 8.49(br, 1H).

[0506] ESI-MS: $m/z=513(\text{M}+\text{H})^+$.

[0507] (실시예 45) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



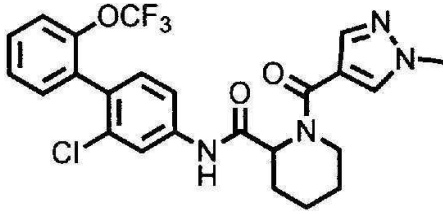
[0508]

[0509] 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산 대신에 1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-2-카르복실산을 이용하고, 그 이외는 참고예 2와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-메톡시프로파노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 45의 화합물)(0.0467g, 0.0963mmol, 50.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0510] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.87(m, 5H), 2.39(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 2.64(dt, $J=15.0, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.85-2.92(m, 1H), 3.14(td, $J=13.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.38(s, 3H), 3.67-3.78(m, 1H), 3.81-3.86(m, 1H), 3.92(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 5.40(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.80(m, 6H), 8.46(s, 1H).

[0511] ESI-MS:m/z=483(M-H)⁻.

[0512] (실시예 46) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



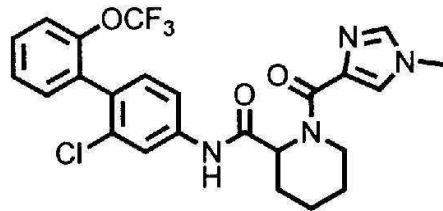
[0513]

[0514] 2-메톡시아세트산 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-카르보닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 46의 화합물)(0.0314g, 0.0619mmol, 82.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0515] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.62-1.71(m, 2H), 1.78-1.87(m, 2H), 1.99-2.11(m, 1H), 2.37(d, J=12.9Hz, 1H), 3.08-3.21(m, 1H), 3.96(s, 3H), 4.13-4.23(m, 1H), 5.18-5.20(m, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.27-7.90(m, 6H), 7.70(s, 1H), 7.81(s, 1H), 9.18(br, 1H).

[0516] ESI-MS:m/z=507(M+H)⁺.

[0517] (실시예 47) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



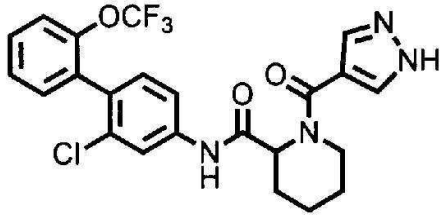
[0518]

[0519] 2-메톡시아세트산 대신에 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복실산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보닐)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 47의 화합물)(0.0369g, 0.0728mmol, 96.9%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0520] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.45-1.83(m, 4H), 2.15-2.32(m, 2H), 2.75-2.87(m, 1H), 3.79(s, 3H), 4.55-4.65(m, 1H), 5.31-5.37(m, 1H), 7.21(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31-7.63(m, 7H), 7.75-7.90(m, 1H), 11.47(br, 1H).

[0521] ESI-MS:m/z=507(M+H)⁺.

[0522] (실시예 48) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(1H-피라졸-4-카르보닐)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



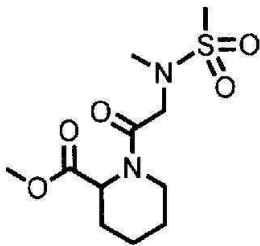
[0523]

[0524] 2-메톡시아세트산 대신에 1H-피라졸-4-카르복실산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(1H-피라졸-4-카르보닐)피페리딘-2-카르복사미드 (이하, 실시예 48의 화합물)(0.0163g, 0.0331mmol, 44.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0525] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.90(m, 4H), 1.95-2.17(m, 1H), 2.33-2.43(m, 1H), 3.15-3.26(m, 1H), 4.09-4.21(m, 1H), 5.20-5.27(m, 1H), 7.22(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.52(m, 5H), 7.70-8.00(m, 3H), 9.16(br, 1H), 10.79(br, 1H).

[0526] ESI-MS: $m/z=493(\text{M}+\text{H})^+$.

[0527] (참고예 26) 1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복실산 메틸의 합성:



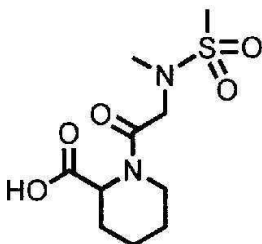
[0528]

[0529] 2-메톡시아세트산 대신에 참고예 20의 화합물을, 참고예 3의 화합물 대신에 피페리딘-2-카르복실산 메틸 염산염을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, 1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복실산 메틸(이하, 참고예 26의 화합물)(0.934g, 3.19mmol, 82.0)을 백색 고체로서 얻었다.

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.76(m, 5H), 2.25-2.32(m, 1H), 2.99(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.25(td, $J=13.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.64(m, 1H), 3.75(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 4.11(d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 4.30(d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.25(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H).

[0531] ESI-MS: $m/z=293(\text{M}+\text{H})^+$.

[0532] (참고예 27) 1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복실산의 합성:



[0533]

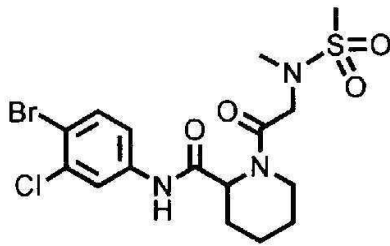
[0534] 참고예 26의 화합물(0.933g, 3.19mmol)의 메탄올(10.0mL) 용액에 1M 수산화 나트륨 수용액(3.83mL, 3.83mmol)을 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 17시간 교반했다. 반응액에 1M 염산을 첨가하고, 클로로포름으로 추출

했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축하고, 조 1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복실산(이하, 참고예 27의 화합물)(0.812g)을 백색 고체로서 얻었다. 참고예 27의 화합물은 그대로 다음 반응에 사용했다.

[0535] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta : 1.18-1.75(\text{m}, 5\text{H}), 2.30(\text{d}, \text{J}=13.1\text{Hz}, 1\text{H}), 2.98(\text{s}, 3\text{H}), 2.99(\text{s}, 3\text{H}), 3.24(\text{t}, \text{J}=12.0\text{Hz}, 1\text{H}), 3.63(\text{d}, \text{J}=13.1\text{Hz}, 1\text{H}), 4.13(\text{d}, \text{J}=17.2\text{Hz}, 1\text{H}), 4.27(\text{d}, \text{J}=17.2\text{Hz}, 1\text{H}), 5.24(\text{d}, \text{J}=4.1\text{Hz}, 1\text{H}).$

[0536] ESI-MS:m/z=279(M+H)⁺.

[0537] (참고예 28) N-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



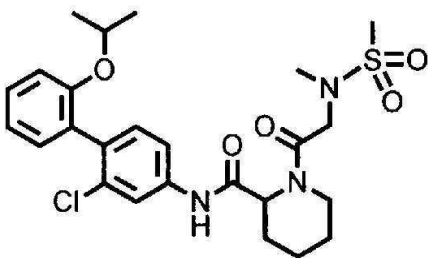
[0538]

[0539] 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산 대신에 참고예 27의 화합물을, 참고예 1의 화합물 대신에 4-브로모-3-클로로아닐린을 이용하고, 그 이외는 참고예 2와 같은 수순에 의해, N-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 참고예 28의 화합물)(0.296g, 0.634mmol, 58.8%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0540] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta : 1.49-1.85(\text{m}, 5\text{H}), 2.34(\text{d}, \text{J}=12.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.03(\text{s}, 3\text{H}), 3.03(\text{s}, 3\text{H}), 3.20(\text{t}, \text{J}=12.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.71(\text{d}, \text{J}=12.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.12(\text{d}, \text{J}=16.7\text{Hz}, 1\text{H}), 4.23(\text{d}, \text{J}=16.7\text{Hz}, 1\text{H}), 5.22(\text{d}, \text{J}=4.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.20-7.24(\text{m}, 1\text{H}), 7.50(\text{dd}, \text{J}=8.5, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.84(\text{t}, \text{J}=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.20(\text{br}, 1\text{H}).$

[0541] ESI-MS:m/z=467(M+H)⁺.

[0542] (실시예 49) N-(2-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



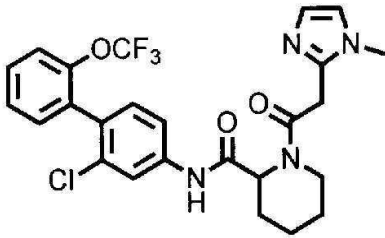
[0543]

[0544] 2-트리플루오로메톡시페닐보론산 대신에 2-이소프로폭시페닐보론산을, 4-브로모-3-클로로아닐린 대신에 참고예 28의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 1과 동일한 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-이소프로폭시-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 49의 화합물)(0.0253g, 0.0485mmol, 75.3%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0545] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta : 1.20(\text{d}, \text{J}=6.0\text{Hz}, 6\text{H}), 1.50-1.88(\text{m}, 5\text{H}), 2.31-2.39(\text{m}, 1\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H}), 3.21-3.28(\text{m}, 1\text{H}), 3.69-3.74(\text{m}, 1\text{H}), 4.19(\text{d}, \text{J}=16.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.25(\text{d}, \text{J}=16.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.41(\text{t}, \text{J}=6.0\text{Hz}, 1\text{H}), 5.23-5.26(\text{m}, 1\text{H}), 6.95-7.00(\text{m}, 2\text{H}), 7.17(\text{dd}, \text{J}=7.4, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.22-7.37(\text{m}, 3\text{H}), 7.76(\text{d}, \text{J}=2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 8.11(\text{s}, 1\text{H}).$

[0546] ESI-MS:m/z=523(M+H)⁺.

[0547] (실시예 50) N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



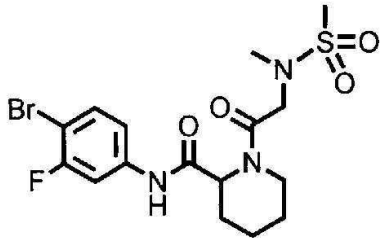
[0548]

[0549] 2-메톡시아세트산 대신에 2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 50의 화합물)(0.0341g, 0.0654mmol, 87.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0550] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.49-1.80(m, 5H), 2.67-2.74(m, 1H), 3.20-3.27(m, 1H), 3.54-3.62(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.73(d, J=15.9Hz, 1H), 4.05(d, J=15.9Hz, 1H), 5.59-5.63(m, 1H), 6.89-6.98(m, 2H), 7.20-7.29(m, 1H), 7.32-7.37(m, 3H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.71-7.99(m, 2H), 10.64(br, 1H).

[0551] ESI-MS:m/z=521(M+H)⁺.

[0552] (참고예 29) N-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



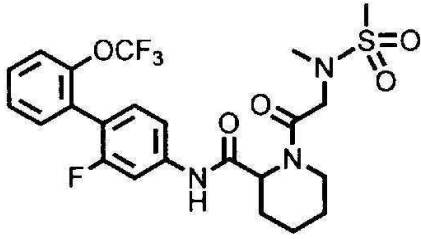
[0553]

[0554] 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산 대신에 참고예 27의 화합물을, 참고예 1의 화합물 대신에 4-브로모-3-플루오로아닐린을 이용하고, 그 이외는 참고예 2와 같은 수순에 의해, N-(4-브로모-3-플루오로페닐)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 참고예 29의 화합물)(0.0253g, 0.0562mmol, 52.1%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0555] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.83(m, 5H), 2.31-2.39(m, 1H), 3.03(s, 3H), 3.03(s, 3H), 3.16-3.23(m, 1H), 3.68-3.75(m, 1H), 4.10(d, J=16.6Hz, 1H), 4.24(d, J=16.6Hz, 1H), 5.21-5.24(m, 1H), 7.06(dd, J=9.0,2.0Hz, 1H), 7.43(t, J=8.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=10.5,2.4Hz, 1H), 8.24(br, 1H).

[0556] ESI-MS:m/z=451(M+H)⁺.

[0557] (실시예 51) N-(2-플루오로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:

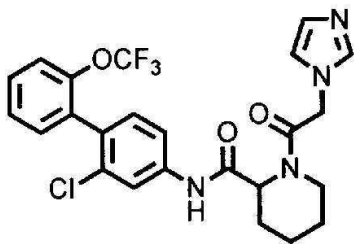


[0558]

[0559] 4-브로모-3-클로로아닐린 대신에 참고예 29의 화합물을 이용하고, 그 이외는 참고예 1과 동일한 수순에 의해, N-(2-플루오로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(N-메틸메틸술폰아미드)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 51의 화합물)(0.0132g, 0.0248mmol, 44.7%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0560] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.90(m, 5H), 2.33-2.41(m, 1H), 3.05(s, 6H), 3.20-3.29(m, 1H), 3.69-3.76(m, 1H), 4.17(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 4.25(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.27(m, 1H), 7.20-7.44(m, 6H), 7.62(dd, $J=11.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.24(br, 1H).

[0561] (실시예 52) 1-(2-(1H-이미다졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



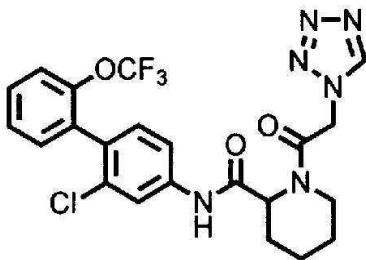
[0562]

[0563] 2-메톡시아세트산 대신에 1-이미다졸아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, 1-(2-(1H-이미다졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 52의 화합물)(0.0189g, 0.0373mmol, 49.6%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0564] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-2.05(m, 5H), 2.23-2.31(m, 1H), 3.37-3.47(m, 1H), 3.67-3.74(m, 1H), 4.86(d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 4.91(d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 5.16-5.22(m, 1H), 6.97(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.37(m, 4H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.70-7.87(m, 1H), 8.41(br, 1H).

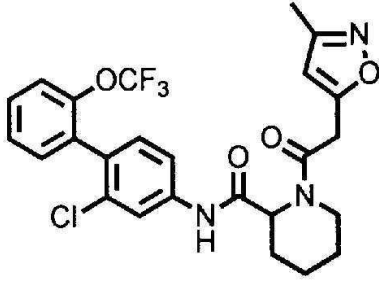
[0565] ESI-MS: $m/z=507(\text{M}+\text{H})^+$.

[0566] (실시예 53) 1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0567]

[0568] 2-메톡시아세트산 대신에 1H-테트라졸-1-아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, 1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드



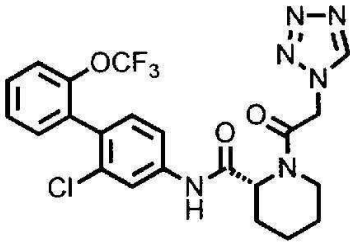
[0582]

[0583] 2-메톡시아세트산 대신에 3-메틸-5-이소옥사졸아세트산을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, 1-(2-(3-메틸이소옥사졸-5-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 56의 화합물)(0.0652g, 0.125mmol, 99.6%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.96(m, 5H), 2.29(s, 3H), 2.33-2.39(m, 1H), 3.21-3.28(m, 1H), 3.82-3.87(m, 1H), 3.95(d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 4.01(d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.33(m, 1H), 6.08(s, 1H), 7.21-7.45(m, 7H), 8.27(br, 1H).

[0585] ESI-MS: $m/z=520(\text{M-H})^-$.

[0586] (실시예 57) (R)-1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0587]

[0588] 1H-테트라졸-1-아세트산(1.67g, 13.04mmol)의 DMF(30mL) 용액에 참고예 8의 화합물(4.00g, 10.03mmol)의 DMF(10mL) 용액, HATU(4.96g, 13.04mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.63mL, 15.04mmol)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 17시간 교반했다. 반응액에 증류수를 첨가하고, 톨루엔으로 추출하고, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(아민실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=40/60~0/100)로 정제하고, (R)-1-(2-(1H-테트라졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 57의 화합물)(3.87g, 7.60mmol, 75.9%)를 백색 아모르포스로서 얻었다. 키랄 컬럼을 이용하여 분석한 결과, 얻어진 실시예 57의 화합물의 유지시간은 55.3분이며, 그 때의 광학순도는 99.4%ee였다. 키랄 컬럼을 사용한 분석 조건은 아래와 같다.

[0589] 측정기기; 가부시키가이샤 시마즈 세이사쿠쇼 고속 액체 크로마토그래프 LC-2010CHT

[0590] 컬럼; 다이셀 가가쿠 고교 가부시키가이샤 CHIRALCEL OD-RH 0.46cm ϕ \times 15cm 입자지름 5 μm

[0591] 컬럼 온도; 40 $^{\circ}\text{C}$

[0592] 이동상; (A액) 증류수, (B액) 아세트니트릴

[0593] 이동상의 조성; A액:B액=60:40(0~75분).

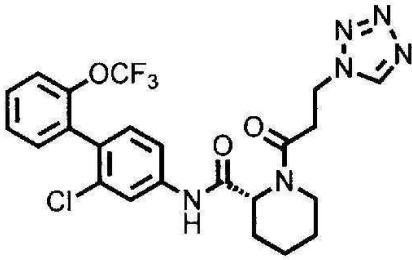
[0594] 유속; 0.5mL/분

[0595] 검출; UV(210nm)

[0596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62-2.00(m, 5H), 2.27-2.31(m, 1H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.73-3.76(m, 1H), 5.18-5.19(m, 1H), 5.40(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.48(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.45(m, 6H), 7.81(br, 1H), 8.15(s, 1H), 8.86(s, 1H).

[0597] ESI-MS: $m/z=509(\text{M}+\text{H})^+$.

[0598] (실시예 58) (R)-1-(3-(1H-테트라졸-1-일)프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



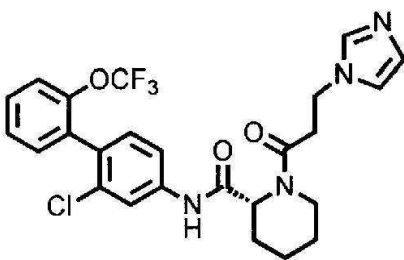
[0599]

[0600] 2-메톡시아세트산 대신에 3-(테트라졸-1-일)프로피온산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(3-(1H-테트라졸-1-일)프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 58의 화합물)(0.117g, 0.224mmol, 89.1%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0601] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.97(m, 5H), 2.25-2.29(m, 1H), 3.04-3.19(m, 2H), 3.25(td, $J=13.0, 2.7\text{Hz}$, 1H) 3.70-3.74(m, 1H), 4.79-4.92(m, 2H), 5.18-5.19(m, 1H), 7.22-7.44(m, 6H), 7.79(br, 1H), 8.13(br, 1H), 8.84(s, 1H).

[0602] ESI-MS: $m/z=521(\text{M}-\text{H})^-$.

[0603] (실시예 59) (R)-1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0604]

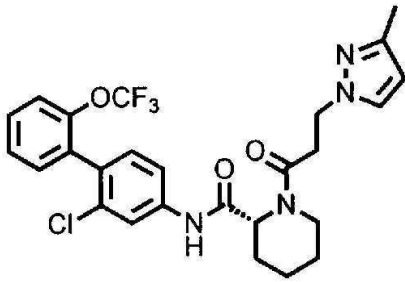
[0605] 2-메톡시아세트산 대신에 3-(이미다졸-1-일)프로피온산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 59의 화합물)(0.0796g, 0.153mmol, 60.9%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.99(m, 5H), 2.26-2.29(m, 1H), 2.87-2.91(m, 2H), 3.17(td, $J=13.3, 2.7\text{Hz}$, 1H) 3.67-3.71(m, 1H), 4.34-4.47(m, 2H), 5.24-5.25(m, 1H), 6.99(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.21-7.45(m, 6H), 7.58(br, 1H), 7.71-7.82(m, 1H), 8.33(br, 1H).

[0607] ESI-MS: $m/z=521(\text{M}+\text{H})^+$.

[0608] (실시예 60) (R)-1-(3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로파노일)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:

닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0609]

[0610]

2-메톡시아세트산 대신에 3-(3-메틸-피라졸-1-일)프로피온산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로피오닐)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 60의 화합물)(0.135g, 0.252mmol, 정량적)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0611]

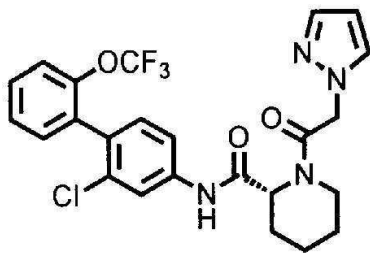
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.89(m, 5H), 2.12(s, 3H), 2.35-2.38(m, 1H), 2.85-3.12(m, 3H), 3.67-3.70(m, 1H), 4.38-4.44(m, 1H), 4.51-4.58(m, 1H), 5.30-5.32(m, 1H), 5.96-5.97(m, 1H), 7.19-7.45(m, 8H), 8.59(br, 1H).

[0612]

ESI-MS: $m/z=535(\text{M}+\text{H})^+$.

[0613]

(실시예 61) (R)-1-(2-(1H-피라졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0614]

[0615]

2-메톡시아세트산 대신에 2-(1H-피라졸-1-일)아세트산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(2-(1H-피라졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 61의 화합물)(0.0623g, 0.123mmol, 98.0%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0616]

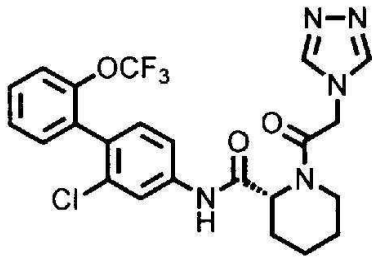
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.74(m, 5H), 2.52-2.55(m, 1H), 3.04-3.12(m, 1H), 3.65-3.69(m, 1H), 5.01(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 5.43-5.44(m, 1H), 6.39(dd, $J=2.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.37(m, 3H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.52-7.61(m, 1H), 7.53(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.87(brm, 1H), 9.02(s, 1H).

[0617]

ESI-MS: $m/z=507(\text{M}+\text{H})^+$.

[0618]

(실시예 62) (R)-1-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



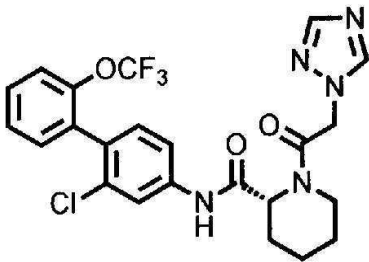
[0619]

[0620] 2-메톡시아세트산 대신에 2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)아세트산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 62의 화합물)(0.0575g, 0.113mmol, 90.3%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.90(m, 5H), 2.29-2.32(m, 1H), 3.57-3.71(m, 2H), 4.93(d, J=16.8Hz, 1H), 5.02(d, J=16.8Hz, 1H), 5.22-5.23(m, 1H), 7.19(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28-7.37(m, 4H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.81(s, 1H), 8.21(s, 2H), 8.84(s, 1H).

[0622] ESI-MS: $m/z=508(\text{M}+\text{H})^+$.

[0623] (실시예 63) (R)-1-(2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



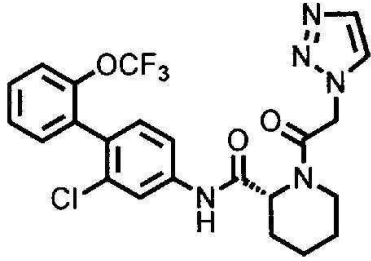
[0624]

[0625] 2-메톡시아세트산 대신에 2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세트산 나트륨을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 63의 화합물)(0.0587g, 0.116mmol, 92.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0626] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.70(m, 2H), 1.77-1.90(m, 3H), 2.38-2.41(m, 1H), 3.31-3.39(m, 1H), 3.74-3.78(m, 1H), 5.13(d, J=15.4Hz, 1H), 5.22(d, J=15.4Hz, 1H), 5.29(d, J=5.0Hz, 1H), 7.23(d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 4H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.79(brs, 1H), 8.02(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.39(s, 1H).

[0627] ESI-MS: $m/z=508(\text{M}+\text{H})^+$.

[0628] (실시예 64) (R)-1-(2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0629]

[0630]

2-메톡시아세트산 대신에 2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세트산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 64의 화합물)(0.0619g, 0.122mmol, 97.2%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0631]

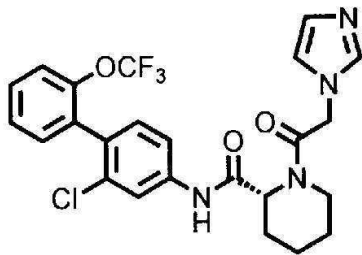
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.70(m, 2H), 1.76-1.88(m, 3H), 2.39-2.42(m, 1H), 3.32-3.39(m, 1H), 3.74-3.78(m, 1H), 5.30-5.31(m, 1H), 5.34(d, J=15.4Hz, 1H), 5.41(d, J=15.4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.6Hz, 1H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.52(brs, 1H), 7.76(d, J=0.9Hz, 1H), 7.82(d, J=0.9Hz, 1H), 7.91(brs, 1H), 8.43(s, 1H).

[0632]

ESI-MS: $m/z=508(\text{M}+\text{H})^+$.

[0633]

(실시예 65) (R)-1-(2-(1H-이미다졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



[0634]

[0635]

2-메톡시아세트산 대신에 1-이미다졸아세트산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(2-(1H-이미다졸-1-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 65의 화합물)(0.635g, 1.25mmol, 63.5%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0636]

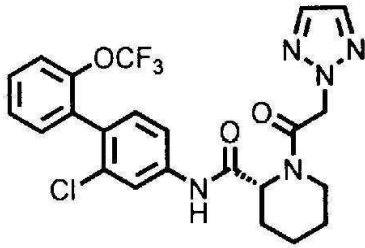
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-2.05(m, 5H), 2.23-2.31(m, 1H), 3.37-3.47(m, 1H), 3.67-3.74(m, 1H), 4.86(d, J=16.6Hz, 1H), 4.91(d, J=16.6Hz, 1H), 5.16-5.22(m, 1H), 6.97(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 4H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.70-7.87(m, 1H), 8.41(brs, 1H).

[0637]

ESI-MS: $m/z=507(\text{M}+\text{H})^+$.

[0638]

(실시예 66) (R)-1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



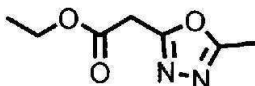
[0639]

[0640] 2-메톡시아세트산 대신에 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세트산을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-1-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세틸)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 66의 화합물)(0.0321g, 0.0632mmol, 50.4%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0641] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.47-1.65(m, 2H), 1.68-1.77(m, 3H), 2.49-2.52(m, 1H), 2.98-3.06(m, 1H), 3.55-3.58(m, 1H), 5.33(d, J=15.0Hz, 1H), 5.42(d, J=5.0Hz, 1H), 5.57(d, J=15.0Hz, 1H), 7.24(d, J=8.2Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 3H), 7.41-7.46(m, 1H), 7.42-7.88(brm, 2H), 7.73(s, 2H), 8.63(s, 1H).

[0642] ESI-MS:m/z=530(M+Na)⁺.

[0643] (참고예 30) 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아세트산 에틸의 합성:



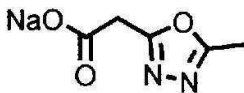
[0644]

[0645] 2-(1H-테트라졸-5-일)아세트산 에틸(0.500g, 3.20mmol)의 디클로로에탄(6.4mL) 용액에 무수 아세트산(0.393mL, 4.16mmol)을 실온에서 첨가하고, 100℃로 승온 후 11시간 교반했다. 반응액에 1M 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 1M 수산화 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, n-헥산/아세트산 에틸=70/30~40/60)로 정제하고, 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아세트산 에틸(이하, 참고예 30의 화합물)(0.0908g, 0.534mmol, 16.7%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[0646] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55(s, 3H), 3.92(s, 2H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H).

[0647] ESI-MS:m/z=171(M+H)⁺.

[0648] (참고예 31) 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아세트산 나트륨의 합성:



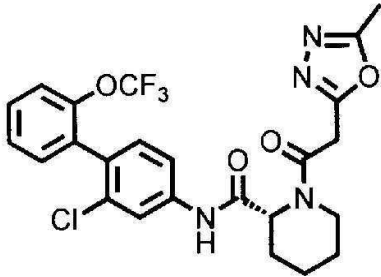
[0649]

[0650] 참고예 30의 화합물(0.0900g, 0.529mmol)의 테트라히드로푸란(1.0mL) 용액에 1M 수산화 나트륨 수용액(1.06mL, 1.06mmol) 및 에탄올(1.0mL)을 실온에서 첨가하고, 동 온도에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 조 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아세트산 나트륨(이하, 참고예 31의 화합물)(0.0835g)을 백색 고체로서 얻었다. 참고예 31의 화합물은 그대로 다음 반응에 사용했다.

[0651] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ : 2.41(s, 3H), 3.38(s, 2H).

[0652] ESI-MS:m/z=143(M+H)⁺.

[0653] (실시예 67) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



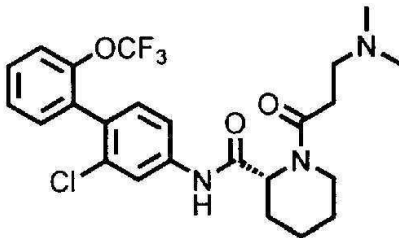
[0654]

[0655] 2-메톡시아세트산 대신에 참고예 31의 화합물을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)아세틸)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 67의 화합물)(0.0524g, 0.0910mmol, 90.8%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0656] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.66(m, 3H), 1.74-1.77(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.62-2.65(m, 1H), 3.27-3.34(m, 1H), 3.61-3.64(m, 1H), 3.94(d, J=17.4Hz, 1H), 4.21(d, J=17.4Hz, 1H), 5.54-5.55(m, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.33-7.36(m, 3H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.77(brs, 1H), 8.18(brs, 1H), 9.38(s, 1H).

[0657] ESI-MS: $m/z=545(\text{M}+\text{Na})^+$.

[0658] (실시예 68) (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(디메틸아미노)프로판노일)피페리딘-2-카르복사미드의 합성:



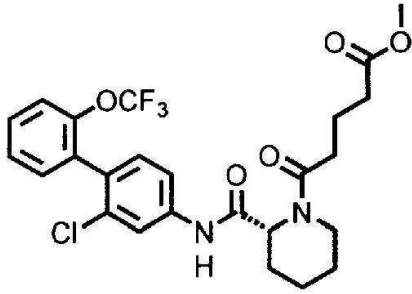
[0659]

[0660] 2-메톡시아세트산 대신에 3-(디메틸아미노)프로판산 염산염을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 4와 같은 수순에 의해, (R)-N-(2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-(3-(디메틸아미노)프로판노일)피페리딘-2-카르복사미드(이하, 실시예 68의 화합물)(0.0826g, 0.166mmol, 66.2%)를 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0661] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.83(m, 5H), 2.26(s, 0.6H), 2.28(s, 5.4H), 2.40-2.44(m, 1H), 2.55-2.62(m, 1H), 2.65-2.81(m, 3H), 2.99-3.05(m, 0.1H), 3.13-3.20(m, 0.9H), 3.88-3.91(m, 0.9H), 4.69(d, J=5.0Hz, 0.1H), 4.73-4.76(m, 0.1H), 5.43(d, J=5.0Hz, 0.9H), 7.21(d, J=8.6Hz, 1H), 7.31-7.86(m, 6H), 8.76(br, 0.9H), 9.33(br, 0.1H).

[0662] ESI-MS: $m/z=498(\text{M}+\text{H})^+$.

[0663] (실시예 69) (R)-5-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-5-옥소펜탄산 메틸의 합성:

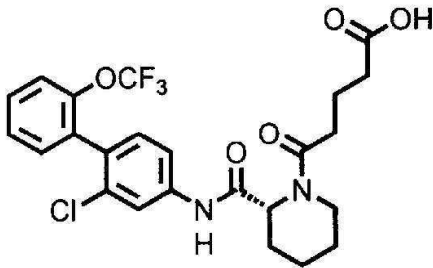


[0664]

[0665] 프로피오닐클로리드 대신에 4-(클로로포르밀)부티르산 메틸을, 참고예 3의 화합물 대신에 참고예 8의 화합물을 이용하고, 그 이외는 실시예 3과 같은 수순에 의해, (R)-5-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-5-옥소펜탄산 메틸(이하, 실시예 69의 화합물)(0.130g, 0.247mmol, 98.4%)을 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0666] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.79(m, 4H), 1.84-1.95(m, 1H), 1.96-2.13(m, 2H), 2.35(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.62(m, 4H), 2.63-2.70(m, 0.1H), 3.14-3.21(m, 0.9H), 3.68(s, 2.7H), 3.69(s, 0.3H), 3.84-3.88(m, 0.9H), 4.66-4.69(m, 0.2H), 5.34(d, $J=5.0\text{Hz}$, 0.9H), 7.20(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.94(m, 6H), 8.68(s, 0.9H), 8.90(s, 0.1H).

[0667] (실시예 70) (R)-5-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-5-옥소펜탄산의 합성:



[0668]

[0669] 실시예 69의 화합물(0.130g, 0.247mmol)의 메탄올(2.5mL) 용액에 1M 수산화 나트륨 수용액(2.47mL, 2.47mmol) 및 테트라히드로푸란(2.5mL)을 0°C에서 첨가하고, 실온으로 승온 후 5시간 교반했다. 반응액에 1M 염산을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/메탄올=98/2~90/10)로 정제하고, (R)-5-(2-((2-클로로-2'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바모일)피페리딘-1-일)-5-옥소펜탄산(이하, 실시예 70의 화합물)(0.0592g, 0.115mmol, 46.7%)을 백색 아모르포스로서 얻었다.

[0670] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.79(m, 4H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.32(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.63(m, 4H), 3.20(td, $J=13.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.87(m, 1H), 5.30(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.75-7.88(m, 1H), 8.62(s, 1H).

[0671] ESI-MS: $m/z=535(\text{M}+\text{Na})^+$.

[0672] (실시예 71) ROR γ -코어 큐티베이터 결합 저해 작용:

[0673] ROR γ 의 리간드 결합 도메인(이하, ROR γ -LBD)과 코어 큐티베이터의 결합에 대한 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 저해 작용을 시간분해 형광 에너지 이동(TR-FRET)을 이용한 LanthaScreen™ TR-FRET Retinoid-Related Orphan Receptor(ROR) gamma Coactivator Assay 키트(invitrogen사)를 이용하여 평가했다.

- [0674] 피험 화합물은 DMSO에 용해한 후, 5mmol/L DTT 함유 TR-FRET Coregulator Buffer D(invitogen사)로 DMSO 최종 농도가 1%가 되도록 희석해서 사용했다. 384웰 흑색 플레이트(Corning사)의 각 웰에 상기 버퍼로 희석한 4nmol/L의 GST 융합 ROR γ -LBD(invitogen사) 및 피험 화합물을 첨가했다. 또, 피험 화합물 비첨가 또한 GST 융합 ROR γ -LBD 비첨가(백그라운드), 및, 피험 화합물 비첨가 또한 GST 융합 ROR γ -LBD 첨가(컨트롤)의 웰을 설치했다. 다음에 상기 버퍼로 희석한 150nmol/L의 Flurescein 표지 TRAP220/DRIP-2(invitogen사)와, 32nmol/L의 테르븀 표지 항GST 항체(invitogen사)를 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 실온에서 16~24시간 인큐베이트한 후, 각 웰에 대해서 320nm로 여기했을 때의 495nm 및 520nm의 형광을 측정하고, Ratio(520nm의 형광값/495nm의 형광값)를 산출했다.
- [0675] 피험 화합물 첨가시의 Fold change(피험 화합물 첨가시의 Ratio/백그라운드의 Ratio), 컨트롤의 Fold change(컨트롤의 Ratio/백그라운드의 Ratio), 및, 백그라운드의 Fold change(백그라운드의 Ratio/백그라운드의 Ratio)를 산출한 후, ROR γ -LBD와 코어 큐티베이터의 결합 저해율(이하, ROR γ -코어 큐티베이터 결합 저해율)(%)을 이하의 식 1로부터 산출했다.
- [0676] ROR γ -코어 큐티베이터 결합 저해율(%)=(1-((피험 화합물 첨가시의 Fold change)-(백그라운드의 Fold change))/((컨트롤의 Fold change)-(백그라운드의 Fold change))) \times 100 . . . 식 1
- [0677] 피험 화합물 33 μ mol/L에서의 ROR γ -코어 큐티베이터 결합 저해율(%)을 표 2-1 및 표 2-2에 나타낸다.

[0678] [표 2-1]

시험화합물	ROR γ - 코어 큐티베이터 결합 저해율 (%)
실시예 1 의 화합물	90.9
실시예 2 의 화합물	91.9
실시예 3 의 화합물	88.2
실시예 4 의 화합물	90.3
실시예 5 의 화합물	96.9
실시예 8 의 화합물	95.2
실시예 10 의 화합물	100.1
실시예 13 의 화합물	101.4
실시예 14 의 화합물	94.0
실시예 15 의 화합물	100.1
실시예 16 의 화합물	99.3
실시예 17 의 화합물	93.8
실시예 18 의 화합물	95.9
실시예 19 의 화합물	93.4
실시예 20 의 화합물	100.7
실시예 21 의 화합물	98.2
실시예 22 의 화합물	92.4
실시예 23 의 화합물	98.4
실시예 25 의 화합물	94.2
실시예 28 의 화합물	100.9
실시예 29 의 화합물	101.3
실시예 32 의 화합물	94.7
실시예 36 의 화합물	97.2
실시예 37 의 화합물	103.5
실시예 39 의 화합물	98.8
실시예 40 의 화합물	98.7
실시예 42 의 화합물	92.8
실시예 43 의 화합물	99.0
실시예 44 의 화합물	97.1
실시예 45 의 화합물	92.0
실시예 46 의 화합물	99.3
실시예 47 의 화합물	98.8
실시예 48 의 화합물	101.6
실시예 49 의 화합물	99.3
실시예 50 의 화합물	101.1
실시예 51 의 화합물	100.4
실시예 52 의 화합물	97.3
실시예 53 의 화합물	104.7
실시예 54 의 화합물	101.5
실시예 55 의 화합물	103.5
실시예 56 의 화합물	103.5
실시예 57 의 화합물	103.0
실시예 58 의 화합물	100.5

[0679]

[0680] [표 2-2]

시험화합물	ROR γ - 코어 큐티베이터 결합 저해율 (%)
실시예 59 의 화합물	95.5
실시예 60 의 화합물	93.6
실시예 61 의 화합물	101.9
실시예 64 의 화합물	97.3
실시예 65 의 화합물	91.7
실시예 66 의 화합물	103.2
실시예 67 의 화합물	99.1
실시예 69 의 화합물	95.9

[0681]

[0682] 이 결과로부터, 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 ROR γ -LBD와 코어 큐티베이터의 결합

을 현저하게 저해하는 것이 명확해졌다.

- [0683] (실시예 72) 마우스 비세포에 있어서의 IL-17 산생 억제 작용:
- [0684] 마우스 비세포를 이용하여, IL-23 자극에 의한 IL-17 산생에 대한 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 억제 작용을 The Journal of Biological Chemistry, 2003년, 제278권, 3호, p.1910-1914에 기재된 방법을 일부개변해서 평가했다.
- [0685] C57BL/6J 마우스(수컷, 7~23 주령)(니혼 찰스 리버 가부시키키가이샤)의 비장으로부터 단일세포 부유액을 조제하고, Histopaque-1083(Sigma사)을 이용하여 비세포를 조제했다. 배양 배지는 RPMI1640 배지(Gibco사)에 10% FBS(Gibco사), 50U/mL 페니실린·50 μg/mL 스트렙토마이신(Gibco사), 50 μmol/L 2-메르캅토에탄올(Gibco사) 및 100U/mL 인간 IL-2(가부시키키가이샤 사이호우가가쿠 켄큐쇼)를 첨가해서 사용했다. 시험 화합물은 DMSO에 용해한 후, 배양 배지로 DMSO의 최종농도가 0.1%가 되도록 희석해서 사용했다. 96웰 평저 플레이트(코닝사)의 웰에 배양 배지로 조제한 비세포(3×10^5 개/웰)를 파종하고, 시험 화합물 및 10ng/mL의 인간 IL-23(R&D systems사)을 첨가해서, 37℃, 5% CO₂의 조건 하에서 3일간 배양했다. 또, 인간 IL-23 비첨가 또한 시험 화합물 비첨가, 및, 인간 IL-23 첨가 또한 시험 화합물 비첨가의 웰을 형성했다. 배양 종료 후, 배양 상청을 채취해서 상청 중의 IL-17 산생량을 ELISA법(R&D systems사)에 의해 정량했다.
- [0686] IL-17 산생 억제율(%)은 이하의 식 2로부터 산출했다.
- [0687] IL-17 산생 억제율(%)=(1-((IL-23 첨가 또한 시험 화합물 첨가시의 IL-17 산생량)-(IL-23 비첨가 또한 시험 화합물 비첨가시의 IL-17 산생량))/((IL-23 첨가 또한 시험 화합물 비첨가시의 IL-17 산생량)-(IL-23 비첨가 또한 시험 화합물 비첨가시의 IL-17 산생량)))×100 · · · 식 2
- [0688] 시험 화합물 5 μmol/L에서의 IL-17 산생 억제율(%)을 표 3-1 및 표 3-2에 나타낸다.

[0689] [표 3-1]

시험화합물	I L - 1 7 산생 억제율 (%)
실시예 1 의 화합물	9 4 . 0
실시예 2 의 화합물	9 6 . 2
실시예 3 의 화합물	9 8 . 6
실시예 4 의 화합물	9 9 . 7
실시예 5 의 화합물	9 9 . 5
실시예 6 의 화합물	9 1 . 6
실시예 7 의 화합물	9 9 . 0
실시예 8 의 화합물	9 9 . 2
실시예 9 의 화합물	9 4 . 6
실시예 1 0 의 화합물	9 8 . 6
실시예 1 1 의 화합물	9 4 . 1
실시예 1 2 의 화합물	9 6 . 1
실시예 1 3 의 화합물	9 8 . 2
실시예 1 4 의 화합물	9 0 . 5
실시예 1 5 의 화합물	9 9 . 4
실시예 1 6 의 화합물	9 8 . 0
실시예 1 7 의 화합물	9 1 . 8
실시예 1 8 의 화합물	9 0 . 8
실시예 1 9 의 화합물	9 9 . 8
실시예 2 0 의 화합물	9 9 . 7
실시예 2 1 의 화합물	9 9 . 8
실시예 2 2 의 화합물	9 8 . 1
실시예 2 3 의 화합물	9 9 . 4
실시예 2 4 의 화합물	9 5 . 7
실시예 2 5 의 화합물	9 9 . 4
실시예 2 6 의 화합물	9 6 . 4
실시예 2 7 의 화합물	9 7 . 4
실시예 2 8 의 화합물	9 8 . 6
실시예 2 9 의 화합물	1 0 0 . 1
실시예 3 0 의 화합물	9 9 . 8
실시예 3 1 의 화합물	9 9 . 1
실시예 3 2 의 화합물	9 8 . 8
실시예 3 3 의 화합물	9 8 . 3
실시예 3 4 의 화합물	1 0 0 . 3
실시예 3 5 의 화합물	9 4 . 9
실시예 3 6 의 화합물	9 6 . 9
실시예 3 7 의 화합물	9 9 . 1
실시예 3 8 의 화합물	9 9 . 0
실시예 3 9 의 화합물	9 9 . 2
실시예 4 0 의 화합물	9 8 . 2
실시예 4 1 의 화합물	9 9 . 1
실시예 4 2 의 화합물	9 9 . 8
실시예 4 3 의 화합물	9 2 . 4

[0690]

[0691] [표 3-2]

피험화합물	IL-17 산생 억제율 (%)
실시예 4 4 의 화합물	9 1 . 5
실시예 4 5 의 화합물	9 9 . 9
실시예 4 6 의 화합물	9 9 . 2
실시예 4 7 의 화합물	9 6 . 3
실시예 4 8 의 화합물	9 9 . 4
실시예 4 9 의 화합물	9 8 . 3
실시예 5 0 의 화합물	9 4 . 5
실시예 5 1 의 화합물	9 8 . 6
실시예 5 2 의 화합물	9 9 . 3
실시예 5 3 의 화합물	1 0 1 . 6
실시예 5 4 의 화합물	9 8 . 7
실시예 5 5 의 화합물	9 9 . 7
실시예 5 6 의 화합물	1 0 7 . 4
실시예 5 7 의 화합물	1 0 1 . 2
실시예 5 8 의 화합물	9 9 . 7
실시예 5 9 의 화합물	9 9 . 8
실시예 6 0 의 화합물	9 9 . 7
실시예 6 1 의 화합물	9 8 . 8
실시예 6 2 의 화합물	1 0 0 . 2
실시예 6 3 의 화합물	9 9 . 9
실시예 6 4 의 화합물	9 9 . 4
실시예 6 5 의 화합물	9 9 . 6
실시예 6 6 의 화합물	9 9 . 5
실시예 6 7 의 화합물	9 8 . 7
실시예 6 8 의 화합물	9 9 . 4
실시예 6 9 의 화합물	9 9 . 5
실시예 7 0 의 화합물	9 9 . 7

[0692]

[0693]

이 결과로부터, 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 IL-17 산생을 억제하는 것이 명백해졌다.

[0694]

(실시예 73) 마우스 원형 탈모증 모델에 대한 증상 억제 효과(예방적 프로토콜):

[0695]

탈모 스코어의 상승을 증상악화의 지표로 해서, 마우스 원형 탈모증 모델에 있어서의 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 작용을 평가했다. 마우스 원형 탈모증 모델은 Wang 등의 방법(Journal of Investigative Dermatology, 2015년, 135권, p.2530-2532)을 일부 개변해서 제작했다.

[0696]

체표면의 70% 이상의 탈모를 자연발증한 자성 C3H/HeJ계 마우스(니혼 크레아 가부시키가이샤)를 도너 마우스로 했다. 도너 마우스를 경추탈구로 안락사시킨 후, 서혜, 액와, 컷바퀴 림프절을 무균적으로 적출했다. 림프절은 70 μ m 셀 스트레이너로 여과함으로써 림프구를 단리했다. 림프구는 Advanced RPMI 배지(10% 소 태아 혈청, 2mM Gluta Max, 100U/mL 페니실린 스트렙토마이신 함유)로 세정 후, Human rIL-2(Roche사;최종농도 30U/mL), Mouse rIL-7(R&D Systems사;최종농도 25ng/mL) 및 Mouse rIL-15(R&D Systems사;최종농도 50ng/mL)를 첨가한 Advanced RPMI 배지에 2 \times 10⁶ cells/mL가 되도록 현탁했다. 24웰 플레이트에 1mL씩 파종하고, Dynabead mouse T-activator CD3/CD28(Life Technologies사)을 500 μ L 첨가해서 CO₂ 인큐베이터 내에서 배양했다. 배양 중에는 세포밀도가 1.5~2.0 \times 10⁶ cells/mL가 되도록 6일간 배양했다.

[0697]

도너 마우스 유래 림프구의 이식일을 Day0으로 해서 이식일의 2일전(Day-2)에 탈모 미발증의 10 주령의 자성 C3H/HeJ계 마우스(니혼 크레아 가부시키가이샤)의 이식 부위가 되는 등부를 이소플루란 마취 하에서, 전기 바리 칸으로 제모했다(1.5cm \times 1.5cm). 또한, Day-1의 체중을 지표에 의해 그루핑을 실시했다.

[0698]

Day0에 EasySep magnet(Stemcell Technologies사)으로 Beads를 제거한 림프구를 새로운 튜브에 회수했다. 회수한 림프구는 10 \times 10⁷ cells/mL가 되도록 PBS(-)에 현탁하고, 26G 주사 바늘을 장착한 1mL 시린지에 충전해서 이식시까지 빙상에서 보존했다. 이소플루란 마취 하에서, 충전한 림프구 현탁액을 100 μ L/body씩 제모부에 피내 투여했다. 림프구 비이식 마우스에는 PBS(-)를 100 μ L/body씩 피내 투여했다. 림프구 비이식 마우스를 정상군으로 했다. 림프구 이식 마우스 및 비이식 마우스는 Day0 이후, 저지방 사료(CR-LPF;오리엔탈 코우보 고교 가부시

키가이샤)로 사육했다.

[0699] Day0부터 Day62까지의 63일간, 림프구 이식 마우스에 피험 화합물을 10mg/kg의 용량으로 1일 1회 투여했다. 피험 화합물로서, 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물을 사용했다. 또, 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물은 0.5w/v% 메틸셀룰로오스 용액에 현탁해서 경구 투여했다. 실시예 29의 화합물을 투여한 군을 실시예 29의 화합물 투여군, 실시예 57의 화합물을 투여한 군을 실시예 57의 화합물 투여군으로 했다. 정상군 및 병태군(용매 투여군)에는 각 피험 화합물의 용매(0.5w/v% 메틸셀룰로오스 용액)를 마찬가지로 투여했다.

[0700] Day63에 이소플루란 마취 하에서 마우스 등부 및 복부의 사진을 촬영했다. 탈모 상태의 평가는 Alli 등의 방법을 일부 개변해서 행했다(Journal of Immunology, 2012년, 188권, p.477-486). 즉, 체표면적에 대한 탈모 부위 면적의 비율을 표 4에 기재된 기준에 따라서 스코어화하고, 탈모 스코어로 했다. 구체적으로는 이하의 식 3으로부터 산출한 비율의 수치를 기초로 탈모 스코어를 결정했다.

[0701] 탈모 부위 비율(%)=(탈모 부위 면적/체표면적)×100 ··· 식 3

[0702] [표 4]

탈모 스코어	탈모부위비율(%) (탈모부위면적/체표면적×100)
0	≤ 5
1	5 < ~ ≤ 10
2	10 < ~ ≤ 15
3	15 < ~ ≤ 20
4	20 < ~ ≤ 25
5	25 < ~ ≤ 30
6	30 < ~ ≤ 35
7	35 < ~ ≤ 40
8	40 < ~ ≤ 45
9	45 < ~ ≤ 50
10	50% <

[0703]

[0704] 결과를 도 1 및 도 2에 나타낸다. 도 1은 Day63의 마우스 복부를 나타내는 사진이며, 「정상」은 정상군의 전형예를 나타내고, 「용매」는 병태군(용매 투여군)의 전형예를 나타내고, 「실시예 29의 화합물」은 실시예 29의 화합물 투여군의 전형예를 나타내고, 「실시예 57의 화합물」은 실시예 57의 화합물 투여군의 전형예를 나타낸다. 도너 마우스의 림프구 이식에 의해, 정상군과 비교해서 병태군(용매 투여군)에서는 광범위한 탈모가 확인되었다. 한편, 실시예 29의 화합물 투여군 및 실시예 57의 화합물 투여군에서는 병태군(용매 투여군)과 비교해서 탈모 범위는 극히 얼마 안되었다.

[0705] 도 2의 세로축은 각 군의 탈모 스코어(평균값±표준오차)를 나타낸다. 가로축의 「정상」은 정상군(개체수 n=3)을 나타내고, 「용매」는 병태군(용매 투여군)(n=10)을 나타내고, 「실시예 29의 화합물」은 실시예 29의 화합물 투여군(n=10)을 나타내고, 「실시예 57의 화합물」은 실시예 57의 화합물 투여군(n=10)을 나타낸다. 도너 마우스의 림프구 이식에 의해, 정상군과 비교해서 병태군(용매 투여군)에서는 탈모 스코어의 현저한 상승이 확인되었다(탈모 스코어:3.2±1.13). 이 탈모 스코어의 상승은 실시예 29의 화합물 또는 실시예 57의 화합물의 투여에 의해 억제되었다(실시예 29의 화합물 투여군의 탈모 스코어:1.3±0.67, 실시예 57의 화합물 투여군의 탈모 스코어:1.8±0.88).

[0706] 이 결과로부터, 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 예방적 프로토콜로 탈모 증상에 대해서 현저한 증상 억제 효과를 나타내는 것이 명백해졌다.

[0707] (실시예 74) 마우스 원형 탈모증 모델에 대한 증상 억제 효과(치료적 프로토콜):

[0708] 탈모 스코어의 상승을 증상악화의 지표로 해서 마우스 원형 탈모증 모델에 있어서의 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 작용을 평가했다. 마우스 원형 탈모증 모델은 실시예 73과 같은 방법을 이용하여 제작했다.

[0709] 즉, 체표면의 70% 이상의 탈모를 자연 발증한 자성 C3H/HeJ계 마우스(니혼 크레아 가부시키가이샤)를 도너 마우스로 했다. 도너 마우스를 경추탈구로 안락사시킨 후, 서혜, 액와, 겨드랑이, 귓바퀴 림프절을 무균적으로 적출

했다. 림프절은 70 μ m 셀 스트레이너로 여과함으로써 림프구를 단리했다. 림프구는 Advanced RPMI 배지(10% 소태아 혈청, 2mM Gluta Max, 100U/mL 페니실린 스트렙토마이신 함유)로 세정 후, Human rIL-2(Roche사; 최종농도 30U/mL), Mouse rIL-7(R&D Systems사; 최종농도 25ng/mL) 및 Mouse rIL-15(R&D Systems사; 최종농도 50ng/mL)를 첨가한 Advanced RPMI 배지에 2×10^6 cells/mL가 되도록 현탁했다. 24웰 플레이트에 1mL씩 과중하고, Dynabead mouse T-activator CD3/CD28(Life Technologies사)을 500 μ L 첨가해서 CO₂ 인큐베이터 내에서 배양했다. 배양 중에는 세포밀도가 $1.5 \sim 2.0 \times 10^6$ cells/mL가 되도록 6일간 배양했다.

[0710] 도너 마우스 유래 림프구의 이식일을 Day0으로 해서 이식일의 2일전(Day-2)에 탈모 미발증의 10 주령의 자성 C3H/HeJ계 마우스(니혼 크레아 가부시키가이샤)의 이식 부위가 되는 등부를 이소플루란 마취 하에서, 전기 바리칸으로 제모했다(1.5cm \times 1.5cm). 또한, Day-1의 체중을 지표에 의해 그루핑을 실시했다.

[0711] Day0에 EasySep magnet(Stemcell Technologies사)으로 Beads를 제거한 림프구를 새로운 튜브에 회수했다. 회수한 림프구는 10×10^7 cells/mL가 되도록 PBS(-)에 현탁하고, 26G 주사 바늘을 장착한 1mL 시린지에 충전해서 이식시까지 병상에서 보존했다. 이소플루란 마취 하에서, 충전한 림프구 현탁액을 100 μ L/body씩 제모부에 피내 투여했다. 림프구 비이식 마우스에는 PBS(-)를 100 μ L/body씩 피내 투여했다. 림프구 비이식 마우스를 정상군으로 했다. 림프구 이식 마우스 및 비이식 마우스는 Day0 이후, 저지방 사료(CR-LPF; 오리엔탈 코우보 고교 가부시키가이샤)로 Day49까지 사육했다.

[0712] Day49에 실시예 73과 동일한 방법으로 산출한 마우스 탈모 스코어를 지표로 그루핑을 실시했다(Day49 탈모 스코어(평균값 \pm 표준오차): 3.6 ± 0.66). Day49부터 Day90까지의 42일간, 탈모 증상 발증 마우스에 피험 화합물을 10mg/kg의 용량으로 1일 1회 투여했다. 피험 화합물로서, 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물을 사용했다. 또, 실시예 29의 화합물 및 실시예 57의 화합물은 0.5w/v% 메틸셀룰로오스 용액에 현탁해서 경구 투여했다. 실시예 29의 화합물을 투여한 군을 실시예 29의 화합물 투여군, 실시예 57의 화합물을 투여한 군을 실시예 57의 화합물 투여군으로 했다. 정상군 및 병태군(용매 투여군)에는 각 피험 화합물의 용매(0.5w/v% 메틸셀룰로오스 용액)를 마찬가지로 투여했다.

[0713] Day91에 실시예 73과 동일한 방법으로 마우스 탈모 스코어를 산출했다. 결과를 도 3에 나타낸다. 도 3의 세로축은 각 군의 탈모 스코어(평균값 \pm 표준오차)를 나타낸다. 가로축의 「정상」은 정상군(개체수 n=3)을 나타내고, 「용매」는 병태군(용매 투여군)(n=6)을 나타내고, 「실시예 29의 화합물」은 실시예 29의 화합물 투여군(n=6)을 나타내고, 「실시예 57의 화합물」은 실시예 57의 화합물 투여군(n=6)을 나타낸다. Day91에 있어서 Day49의 평균 탈모 스코어(3.6 ± 0.66)와 비교해서 병태군(용매 투여군)에서는 탈모 스코어의 현저한 상승이 확인되었다(탈모 스코어: 9.2 ± 0.83). 이 탈모 스코어의 상승은 실시예 29의 화합물 또는 실시예 57의 화합물의 투여에 의해 억제되었다(실시예 29의 화합물 투여군의 탈모 스코어: 4.3 ± 1.41 , 실시예 57의 화합물 투여군의 탈모 스코어: 5.5 ± 1.43).

[0714] 이 결과로부터, 환상 아민 유도체(I) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 치료적 프로토콜로 탈모 증상에 대해서 현저한 증상 억제 효과를 나타내는 것이 명백해졌다.

[0715] (산업상의 이용 가능성)

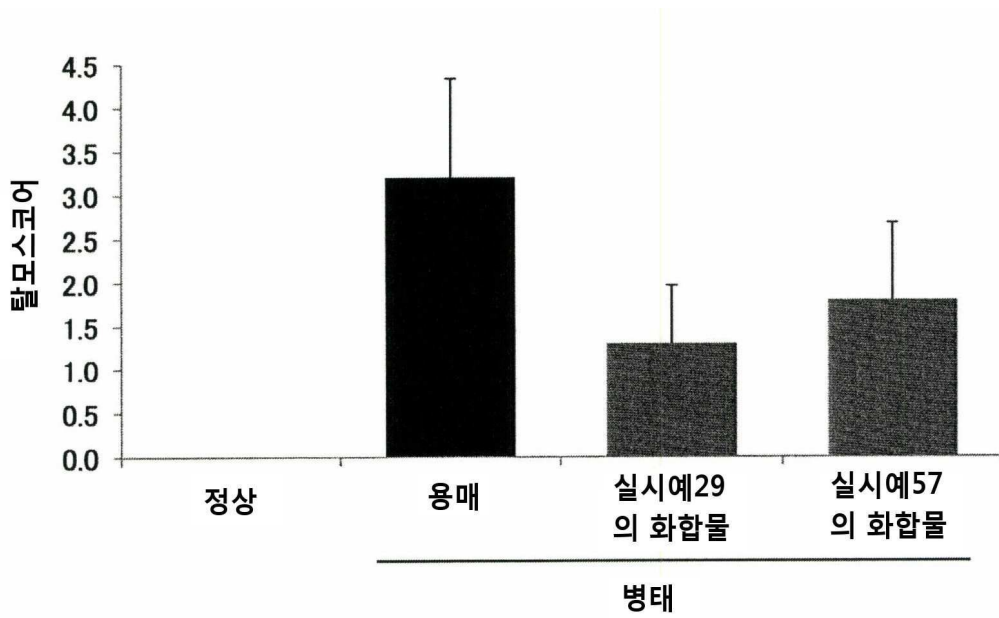
[0716] 본 발명의 환상 아민 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 원형 탈모증 모델에 있어서의 예방적 프로토콜 및 치료적 프로토콜에 있어서 탈모 증상의 악화를 현저하게 억제하는 점에서 원형 탈모증의 치료제 또는 예방제로서 이용할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

