(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0036914
(43) 공개일자 2020년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/10 (2006.01) *A61K 31/5395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 273/04* (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/10 (2013.01)
A61K 31/5395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7005998
(22) 출원일자(국제) 2018년08월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/071039
(87) 국제공개번호 WO 2019/025562
국제공개일자 2019년02월07일
(30) 우선권주장
62/541,627 2017년08월04일 미국(US)

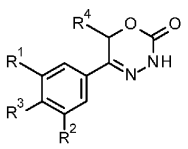
(71) 출원인
바이엘 악티엔게젤샤프트
독일 51373 레버쿠젠, 카이저-빌헬름-알리 1
더 브로드 인스티튜트, 인코퍼레이티드
미국 02142 매사 추세츠주 캠브리지 메인 스트리트 415
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
엘레르만, 마뉴엘
독일 10115 베를린 리닌슈트라쎄 103
그라틀, 슈테판, 니콜라우스
독일 13156 베를린 루돌프-디첸-베크 18/20
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **디히드로옥사디아지논**

(57) 요 약

본 발명은 R^1, R^2, R^3, 및 R^4가 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 디히드로옥시디아지논 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 조합물, 및 단독 작용제로서 또는 다른 활성 성분과 조합하여 질환, 특히 과다증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물을 제조하기 위한 상기 화합물의 용도를 제공한다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 273/04 (2013.01)
C07D 417/10 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 495/10 (2013.01)

(71) 출원인
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
미국 메사추세츠 02215 보스턴 브룩클린 애비뉴 450
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 뮬레르스트라쎄 178 (우편번호 : 데-13353)

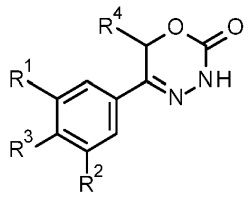
(72) 발명자
코피츠, 샬럿, 크리스틴
독일 14612 팔켄제 링슈트라쎄 33
랑게, 마르틴
독일 13503 베를린 라이헤랄레 77아
테르슈테겐, 아드리안
독일 42111 부퍼탈 뤼베찰베크 8
리나우, 필리프
독일 10967 베를린 얀슈트라쎄 13
헤겔레-하르퉁, 크리스타
독일 45470 뮐하임 안 데어 루어 레온하르트-슈티네스-슈트라쎄 66
쥘츨레, 데틀레프
독일 13465 베를린 오테른베크 15
루이스, 티모시, 에이.
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 메인 스트리트 415 더 브로드 인스티튜트, 인코퍼레이티드 내
그레우리치, 하이디
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 메인 스트리트 415 더 브로드 인스티튜트, 인코퍼레이티드 내
우, 샤오윈
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 메인 스트리트 415 더 브로드 인스티튜트, 인코퍼레이티드 내
마이어슨, 매튜
미국 02215 매사추세츠주 보스턴 브룩라인 애비뉴 450 다나-파버 캔서 인스티튜트, 인코퍼레이티드 내
버르긴, 알렉스
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 메인 스트리트 415 더 브로드 인스티튜트, 인코퍼레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.



화학식 (I)

여기서

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

R^3은

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기;

-O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

-O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

옥소(=O) 기;

시아노 기;

히드록시 기;

히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

C_1-C_3-할로알킬 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

C_1-C_3-할로알콕시 기;

$C(O)NR^5R^6$ 기

및 NR^5R^6 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-히드록시알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 4-피리딜이 아님);

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, $-C_1$-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, $-C_1$-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자,

시아노 기,

히드록시 기,

$C(O)NR^5R^6$ 기,

NR^5R^6 기,

C_1-C_3-알콕시 기,

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

$-C_1$-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기;

$-C_1$-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기;

-C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기; 및

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

로부터 선택되고;

R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

R^3은

히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기;

C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_7-시클로알케닐 기;

-O-, $S(O)_2$, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

시아노 기;

히드록시 기;

히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

$C(O)NR^5R^6$ 기 및

NR^5R^6 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

-O-, -S- 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

시아노 기;

히드록시 기;

$C(O)NR^5R^6$ 기;

NR^5R^6 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

-O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

로부터 선택되고;

R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

R^3은

히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기;

C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기;

C_5-C_7-시클로알케닐 기;

-O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

1, 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

시아노 기;

히드록시 기;

히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

C_1-C_3-알콕시 기 및

$C(O)NR^5R^6$ 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

-O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

시아노 기;

히드록시 기;

NR^5R^6 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

-O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

로부터 선택되고;

R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

R^3은

히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기;

C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_4-C_6-시클로알킬 기;

C_5-C_7-시클로알케닐 기;

-O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

1, 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

시아노 기;

히드록시 기;

히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

-O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 6-원-헤테로시클로알킬 기;

1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

히드록시 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-시클로알킬 기;

-O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

로부터 선택되고,

R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

R^3은

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기;

-O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

옥소(=O) 기;

시아노 기;

히드록시 기;

히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자,

시아노 기,

히드록시 기,

C_1-C_3-알콕시 기,

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

및 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

로부터 선택되고,

R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

R^3은

-O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

1, 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

히드록시 기;

및 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1 또는 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

히드록시 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_5-시클로알킬 기;

-O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기;

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4- 내지 5-원 헤테로시클로알킬 기

로부터 선택되고;

R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1은 CF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자이고;

R^3은

할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

및 NR^7R^8 기

로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되고;

R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되고;

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

로부터 선택되는 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(4-플루오로-4-메틸피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(3',4'-디플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(4'-플루오로-2,2'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-3-메틸페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-메틸-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-메틸-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-메틸-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-메틸-4-(피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(3'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-6-메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-{3,5-디플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-(4-브로모페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

(rac)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴,

3-클로로-2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴,

5-{4-[2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-플루오로페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-메틸-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-아미노-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-히드록시-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-플루오로-3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[5'-아미노-2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-아미노-3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-아미노-4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-아미노-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1,2-티아졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

1-메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴,

5-[2,4'-비스(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-(메틸아미노)-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[2',3'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(에틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(프로필아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(3-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(4'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-2'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2'-클로로-2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2'-에틸-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,4'-디플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(3'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-(디플루오로메틸)-2-플루오로비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2',4',5'-테트라플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2',3',4'-테트라플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2',5'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

2'-플루오로-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)비페닐-4-카르보니트릴,

5-(2'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(3'-아미노-2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-3'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-4'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-2'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,3',4'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2',3'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,3',5'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2',4'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-2',4'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,3'-디플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,2',6'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,3'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(4-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-(-[(3-클로로-4--(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

6S)-5-(-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-(-[(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(4-클로로-3-메틸페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-6-메틸-5-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-

2-온,

5-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[시클로펜틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[부틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[3-메톡시프로프-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-[4'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(5,6-디히드로-2H-피란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[3,3-디메틸부트-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(프로프-1-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-벤조티오펜-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

3-메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]티오펜-2-카르보니트릴,

5-{4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-[4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(5-메틸피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[2'-(디플루오로메틸)-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-(2,4'-디플루오로-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

2'-플루오로-2-메틸-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,

5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[2'-플루오로-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[2',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[2',3',4'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

4'-[(6S)-6-메틸-2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일]-2'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-카르보니트릴,

(6S)-5-[4-(1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[3'-아미노-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[3'-플루오로-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[2'-메톡시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(4-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(3-메틸피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(2-메틸피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4'-메톡시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-

1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{3-(디플루오로메틸)-4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[2-(디플루오로메틸)-4'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4'-클로로-2-(디플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-(디플루오로메틸)-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-(디플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-(디플루오로메틸)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(시스/트랜스)-3-히드록시시클로부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(rac)-2,4-디메틸아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(시스 또는 트랜스)-2,4-디메틸아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(트랜스)-4-히드록시시클로헥실]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

-{4-[(3-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-({[(rac)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[2(R)-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(3R)-3-히드록시부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(1-히드록시시클로부틸)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(3-메틸부틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[에틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(tert-부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(피라진-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(2S)-1-히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (라세미 혼합물),

(rac)-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-카르복스아미드,

5-{4-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(1R,2R,4R)-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-{4-[(2-히드록시-3-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(1H-피라졸-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[2-(1H-피라졸-1-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보니트릴,

(rac)-5-{4-[(1-시클로프로필에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-{4-[(2-에톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

(rac)-5-{4-[(2-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

5-[4-(3-에톡시아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(피리미딘-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(옥솔란-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (라세미 혼합물),

5-[4-{[(2S)-4-히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-[4-{[(6-옥소피페리딘-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-[4-{[(2,2-디메틸시클로프로필)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-({[1-(히드록시메틸)시클로부틸]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

3-메틸-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]아제티딘-3-카르보니트릴,

5-[4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(4-에틸-4-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

4-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐리노]부탄니트릴,

6-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로-메틸)페닐]-2람다^{6}-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온,

N^{2}-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]글리신아미드,

5-{4-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2-메톡시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

5-[4-({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2-에톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-{[(1S,2R)-2-히드록시시클로펜틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(옥세탄-3-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{3-(디플루오로메틸)-4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3-메톡시프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(3,3-디메틸부틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(rac)-5-{4-[옥산-3-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(트랜스)-5-{4-[4-히드록시시클로헥실]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (트랜스 이성질체),

(시스)-5-{4-[4-히드록시시클로헥실]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-{4-[(2-아미노에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온- 염산과의 염,

5-{4-[1-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온-염산과의 염,

5-[4-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-6-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

5-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

(6S)-5-[4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

(6S)-5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

의 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이며, 상기 방법은

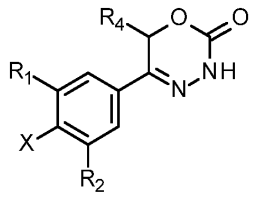
X는 Cl, Br, I, 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 이탈기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자, 플루오린 원자로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인

화학식 (II)의 중간체 화합물을



(II)

전이 금속 촉매된 커플링 조건 예컨대 스즈키 커플링, 네기시 커플링, 쿠마다 커플링, 스틸 커플링 하에,

상기 화학식 (II)의 중간체 화합물을

화학식 (IIIa)의 보론산,

$(R^x)B(OH)_2$

(IIIa)

하기 화학식의 보론산 에스테르,

$(R^x)B(OR^Y)_2$

(IIIb)

및 하기 화학식의 테트라플루오로보레이트 염

$(R^x)BF_4$

(IIIc)

으로부터 선택되며,

여기서

R^x는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기; 바람직하게는 3 내지 7원 헤테로시클로알킬 기로 임의로 치환된 메틸 기;

C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기;

-O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

-O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

할로겐 원자;

옥소(=O) 기;

시아노 기;

히드록시 기;

히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

C_1-C_3-할로알킬 기;

C_1-C_3-알콕시 기;

C_1-C_3-할로알콕시 기;

$C(O)NR^5R^6$ 기 및

NR^5R^6 기

로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)NR^5R^6$ 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

이고;

R^y는 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y는 함께 C_2-C_6-알킬렌 기인

유기붕소 화합물과,

염기, 및

하기로부터 선택되는 팔라듐 촉매:

디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II) 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II),

및, 임의로, 추가의 리간드

의 존재 하에 반응시킴으로써 반응하도록 하는 단계 A

를 포함하거나,

또는

상기 방법은

R^4는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

X는 F 또는 Cl이고, 단 X가 Cl인 경우에, R^1 또는 R^2는 F일 수 없고; 바람직하게는 X는 F이고;

R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

단 X가 Cl인 경우에, R^1은 플루오린 원자일 수 없고;

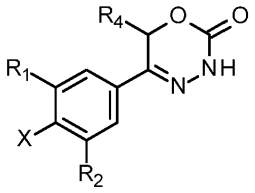
R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

단 X가 Cl인 경우에, R^2는 플루오린 원자일 수 없고;

추가로 단 R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 전자 끄는 효과를 발휘하고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인

화학식 (II)의 중간체 화합물을



(II)

HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 특색으로 하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되고,

여기서

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자,

시아노 기,

히드록시 기,

$C(O)NR^5R^6$ 기,

NR^5R^6 기,

C_1-C_3-알콕시 기,

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

-C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

-C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

-C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸,

상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및

상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아릴 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아렌

으로부터 선택되는 것인,

임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

임의로 염기의 존재 하에, 및 임의로 불활성 용매의 존재 하에, 및 실온 내지 160℃ 범위의 온도에서

반응시키는 단계 B

를 포함하거나,

또는

상기 방법은

X는 Cl, Br, I, 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 이탈기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕

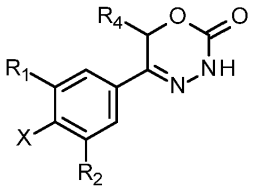
시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

R^2는 수소 원자, 플루오린 원자로부터 선택되고;

R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인

화학식 (II)의 중간체 화합물을



(II)

HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 특색으로 하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되고,

여기서

R^7 /R^8은 독립적으로

수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

C_1-C_3-알콕시 기,

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

-C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

-C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

-C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬

기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸,

상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및

상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아릴 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아렌

으로부터 선택되는 것인,

임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

염기의 존재 하에, 및 팔라듐 촉매, 리간드의 존재 하에, 불활성 용매 중에서, 및 불활성 용매의 존재 하에, 및 60℃ 내지 160℃ 범위의 온도에서

반응시키는 단계 C

를 포함하며,

상기 단계 중 하나를 사용하여 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 것인, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

화합물 (II)의 경우: R^1은 트리플루오로메틸이고 R^2는 수소 원자이고,

단계 A의 경우:

스즈키 커플링 조건이 사용되고 팔라듐 촉매는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)이고, 리간드는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐이고/거나

단계 B의 경우:

2개의 잔기 R^y는 함께 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$가 되어 피나콜 에스테르를 형성하고, 염기는 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨이고/거나

단계 C의 경우:

팔라듐 촉매는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이고 리간드는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌인 것

을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 과다증식성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

● 1종 이상의 제1 활성 성분, 특히 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 및

● 1종 이상의 추가의 활성 성분

을 포함하는 제약 조합물.

청구항 14

질환의 치료 또는 예방을 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 15

질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 16

제11항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 과다증식성 질환인 용도.

청구항 17

제16항에 있어서, 과다증식성 질환이 암 질환인 용도.

청구항 18

제17항에 있어서, 암 질환이 뇌암, 유방암, 자궁경부암, AML, 폐암, 피부암, 식도 암종, 난소암, 췌장암 및 전립선암인 용도.

청구항 19

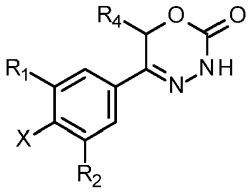
대상체에게 제1항 내지 제8항 및 제11항 중 어느 한 항의 화합물을 투여함으로써 암을 치료하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 암이 뇌암, 유방암, 자궁경부암, AML, 폐암, 피부암, 식도 암종, 난소암, 췌장암 및 전립선암인 방법.

청구항 21

화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물.

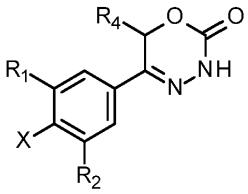


(II)

여기서 R^1, R^2 및 R^4는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 의미를 갖고 X는 플루오린 원자, 염소 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자이고, 단 X가 염소 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자인 경우에 R^1 및 R^2는 염소, 브로민 또는 아이오딘이 아니다.

청구항 22

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 제21항에 따른 화학식 (II)의 화합물의 용도.



(II)

여기서 R^1, R^2 및 R^4는 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 의미를 갖고 X는 플루오린 원자, 염소 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자 또는 이탈기이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 디히드로옥사디아지논 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 제약 조성물, 및 질환, 특히 과다증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 매년 미국에서 550,000명의 사람들 및 세계적으로 8백만명 초과의 사람들이 암으로 사망한다. 소분자, 조직-특이적 성장 요건에 영향을 미치는 분자, 및 면역조정제를 포함한 새로운 작용제는 고유한 게놈 돌연변이 또는 다른 특징을 갖는 암을 갖는 환자의 하위세트에 이익을 주는 것으로 밝혀졌다. 유감스럽게도, 많은 암 환자는 여전히 효과적인 치료 옵션을 갖지 못하고 있다.

[0003] 새로운 항암제를 확인하기 위한 하나의 접근법은 암 세포주들 사이에서 강한 선택성을 나타내는 신규 소분자를 발견하기 위한 표현형 스크리닝에 이어서, 약물 반응과 연관된 세포 특색을 확인하기 위한 예측적 화학유전체학이다. 1990년대에, 웨인스테인(Weinstein) 및 동료들은 화합물의 세포독성 프로파일이 약물 감수성과 상관관계가 있는 세포 특징, 예컨대 유전자-발현 프로파일 및 DNA 카피수를 확인하는 데 사용될 수 있다는 것을 입증하였다. 소분자에 대한 암 세포주의 반응을 매개하는 암 세포주의 특색을 확인하는 능력은 최근 수년간 세포주의 포괄적 게놈 및 표현형 특징화와 커플링된 세포주의 큰 패널의 자동화된 고처리량 화학감수성 시험으로 강하게 증가하였다. 소분자 감수성의 표현형 관찰은 트라스투주맙-감수성 HER2-증폭된 유방암 또는 에를로티닙-감수성 EGFR-돌연변이체 폐암의 경우에서와 같이 발현 패턴 또는 체세포 변경과 연관될 수 있다.

[0004] 표현형 스크리닝은 문헌에 PDE3 억제제로 공지된 화합물 중 일부가 특정 암의 치료에 유용한 것으로 확인하였다. PDE3A 및/또는 PDE3B 및 Schlafen 12 (SLFN12) 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 공동-발현이 전형적으로 세포가 감수성이기 위해 요구된다. 약물 감수성을 유발하는 PDE3A/B 억제제는 PDE3A 또는 PDE3B와 SLFN12 사이의 복합체의 형성을 안정화시키는 것으로 밝혀졌다. 세포 감수성을 유발하지 않는 PDE3A/B 억제제는 전형적으로 PDE3A- 또는 PDE3B - SLFN12 복합체를 안정화시키지 않는다.

[0005] 여러 PDE-3 억제제 예컨대 밀리논, 실로스타졸, 및 레보시멘단은 심혈관 적응증 또는 혈소판혈증(아나그렐리드)의 임상 치료를 위해 승인되었으나, 암 적응증에 대해서는 그렇지 않았다. 가장 최근의 PDE 억제제의 품질 검토 (Nature Reviews Drug Discovery 13, 290-314, (2014))는 암을 거의 언급하지 않는다. WO 2014/164704, WO2017/027854, 및 WO2017/134231로부터 일부 PDE3 억제제가 공지되어 있다.

[0006] 특히 심장 작용 방식 매개된 PDE-3 억제제의 원치 않는 효과 (Movsesian &Kukreja, S.H. Francis et al. (eds.), Phosphodiesterases as Drug Targets, Handbook of Experimental Pharmacology 204, 2011; p 237ff)는 PDE3-억제제가 단기간 또는/및 장기간 기준으로, 예를 들어 암 환자에서 사용되는 경우에 그의 치료 용도를 제한할 수 있고, 적합한 치료 범위가 필요하다.

[0007] 일부 디히드로옥시디아지논이 공지되어 있으나, 최신 기술은 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 (I)의 디히드로옥사디아지논 화합물을 기재하지 않는다.

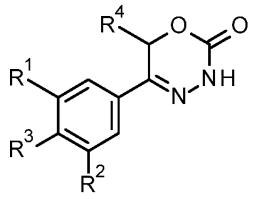
발명의 내용

[0008] 이제 본 발명의 화합물이 놀랍고 유리한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이는 적어도 부분적으로 본 발명의 기초를 구성한다.

[0009] 특히, 본 발명의 화합물은 놀랍게도 예를 들어 HeLa 세포에서 < 100 nM의 IC_{50} 값으로 종양 세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 추가적으로, 화합물은 PDE3A 및/또는 PDE3B 억제를 위해 더 높은 농도를 필요로 하며, 여기서 효소적 PDE3A 및/또는 PDE3B 억제에 대한 IC_{50} 값은 종양 세포 증식에 대한 IC_{50} 값보다 > 2.5배 더 높을 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 억제 특성에서의 이러한 차이는 PDE3A-SLFN12 복합체 유도 및/또는 개선된 시험관내 또는 생체내 약동학적 파라미터 및/또는 개선된 물리화학적 특성 및/또는 개선된 안전성 약리학적 특성과 연관될 수 있다. 이들 유리한 특성에 의해, 본원에 기재된 화합물은 따라서 과다증식성 질환, 예컨대 암 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0010] 본 발명은 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체의 형성을 조정하는 화학식 (I)의 화합물, 그의 제조 방법, 그의 제약 조성물 및 용도, 및 질환, 특히 과다증식성 질환, 보다 특히 암 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 교시의 이들 및 다른 특색이 본원에 제시된다.

[0011] 제1 측면에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공한다.



[0012] 화학식 (I)

[0013] 여기서

[0014] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0015] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0016] R^3은

[0017] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기가 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0018] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

[0019] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기;

[0020] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기;

[0021] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[0022] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[0023] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0024] 할로겐 원자;

[0025] 옥소(=O) 기;

[0026] 시아노 기;

[0027] 히드록시 기;

[0028] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[0029] C_1-C_3-할로알킬 기;

[0030] C_1-C_3-알콕시 기;

[0031] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[0032] $C(O)NR^5R^6$ 기

[0033] 및 NR^5R^6 기

[0034] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기,

[0035] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기,

[0036] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0037] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[0038] 및 NR^7R^8 기

[0039] 로부터 선택되고;

[0040] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0041] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, $-C_1$-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, $-C_1$-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0042] R^7 /R^8은 독립적으로

[0043] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0044] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0045] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[0046] C_1-C_3-알콕시 기,

[0047] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[0048] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[0049] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[0050] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0051] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[0052] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[0053] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[0054] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[0055] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[0056] 로부터 선택되고;

[0057] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0058] 화합물은 포스포디에스테라제 3A/B (PDE3A/B) 조정제를 사용한 치료에 감수성인 암을 갖는 환자의 치료에 적합하며, 치료는 이러한 환자로부터 유래된 암 세포에서 PDE3A 및 / 또는 PDE3B 및 Schlafen 12 (SLFN12) 및 / 또는 SLFN12L mRNA, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 공동-발현 및/또는 CREB3L1 mRNA, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현의 감소의 결여를 검출함으로써 이루어진다.

[0059] 정의

[0060] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 하기 참고문헌은 본 발명에서 사용되는 많은 용어의 일반적 정의를 통상의 기술자에게 제공한다: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). 본원에 사용된 바와 같이, 하기 용어는 달리 명시되지 않는 한 하기에서 이들에게 부여된 의미를 갖는다.

[0061] 도시된 구조는 결합에 대한 모든 허용되는 회전을 포함한다.

[0062] 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 1개 이상의 수소 원자가 표시된 기로부터 선택된 것으로 대체된 것을 의미하며, 단 기존 환경 하의 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는다. 치환기 및/또는 가변기의 조합이 허용된다.

[0063] 용어 "임의로 치환된"은 치환기의 수가 0과 동일하거나 또는 그와 상이할 수 있다는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 임의로 치환된 기는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자 상에서 수소 원자를 비-수소 치환기로 대체함으로써 수용될 수 있는 만큼 많은 임의적인 치환기로 치환되는 것이 가능하다. 통상적으로, 임의적인 치환기의 수가, 존재하는 경우에, 1, 2, 3, 특히 1, 또는 2인 것이 가능하다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "하나 이상"은, 예를 들어 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 치환기의 정의에서, "1, 2, 3, 4 또는 5, 특히 1, 2, 3 또는 4, 보다 특히 1, 2 또는 3, 보다 더 특히 1 또는 2"를 의미한다.

[0065] 본원에 사용된 옥소 치환기는 이중 결합을 통해 탄소 원자 또는 황 원자에 결합된 산소 원자를 나타낸다.

[0066] 용어 "고리 치환기"는 고리 상에서 이용가능한 수소 원자를 대체하는 방향족 또는 비방향족 고리에 부착된 치환기를 의미한다.

[0067] 복합 치환기가 1개 초과의 부분으로 구성된 경우, 예를 들어 (C_1-C_4-알킬)-O-(C_1-C_4-알킬)-인 경우, 이러한 복합 치환기의 시작 또는 끝에 있는 하이픈은 상기 복합 치환기의 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점을 나타낸다. 복합 치환기가 치환되는 경우 상기 치환기는 복합 치환기의 임의의 적합한 탄소 원자에서 결합될 수 있다.

[0068] 탄소 원자 및 임의로 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대 예를 들어 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하는 고리가 치환기로 치환되는 경우, 상기 고리의 임의의 적합한 위치에서 결합될 상기 치환기가 적합한 탄소 원자 및/또는 적합한 헤테로원자에 결합되는 것이 가능하다.

[0069] 용어 "포함하는"은 명세서에서 사용되는 경우에 "이루어진"을 포함한다.

[0070] 본문 내에서 임의의 항목이 "본원에 언급된 바와 같은"으로 지칭되는 경우, 그것은 그것이 본문 내 임의의 곳에서 언급될 수 있다는 것을 의미한다.

[0071] 본문에 언급된 바와 같은 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0072] 용어 "할로겐 원자"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자, 특히 플루오린, 염소 또는 브로민 원자를 의미한다.

[0073] 용어 "C_1-C_6-알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 네오-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸 또는 1,3-디메틸부틸 기, 또는 그의 이성질체를 의미한다. 특히, 상기 기는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 ("C_1-C_4-알킬")를 가지며, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, 또는 tert-부틸 기이고, 보다 특히 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C_1-C_3-알킬")를 가지며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필 기이다.

[0074] 용어 "알킬렌"은 예를 들어 "메틸"은 "메틸렌"이 되는 것과 같이 용어 "알킬"에 "엔"을 부가함으로써 명명되는 2가 구성성분인 것으로서 용어 "알킬"로부터 유래하며, 이는 "-CH_2-"에서 분지형 구성성분의 개방 결합이 구성성분이 가장 긴 쇄의 각각의 말단에 위치하는 것을 의미한다.

[0075] 용어 "C_1-C_6-할로알킬"은 용어 "C_1-C_6-알킬"이 상기 정의된 바와 같고 수소 원자 중 1개 이상이 동일하게 또는 상이하게 할로겐 원자로 대체된 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기를 의미한다. 특히, 상기 할로겐 원자는 플루오린 원자이다. 상기 C_1-C_6-할로알킬 기는, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 또는 1,3-디플루오로프로판-2-일, 보다 특히 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0076] 용어 "C_1-C_6-알콕시"는, 용어 "C_1-C_6-알킬"이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (C_1-C_6-알킬)-O-의 선형 또는 분지형, 포화, 1가 기를 의미하며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시 또는 n-헥실옥시 기, 또는 그의 이성질체이다.

[0077] 용어 "C_1-C_6-할로알콕시"는 수소 원자 중 1개 이상이 동일하게 또는 상이하게 할로겐 원자로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형, 포화, 1가 C_1-C_6-알콕시 기를 의미한다. 특히, 상기 할로겐 원자는 플루오린 원자이다. 상기 C_1-C_6-할로알콕시 기는, 예를 들어 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 펜타플루오로에톡시이다.

[0078] 용어 "C_2-C_6-알케닐"은, 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하고 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자, 특히 2 또는 4개의 탄소 원자 ("C_2-C_4-알케닐")를 갖는 선형 또는 분지형, 1가 탄화수소 기를 의미하며, 상기 알케닐 기가 1개 초과의 이중 결합을 함유하는 경우, 상기 이중 결합들은 서로 단리 또는 공액되는 것이 가능한 것으로 이해된다. 상기 알케닐 기는, 예를 들어, 에테닐 (또는 "비닐"), 프로프-2-엔-1-일 (또는 "알릴"), 프로프-1-엔-1-일, 부트-3-에닐, 부트-2-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-4-에닐, 펜트-3-에닐, 펜트-2-에닐, 펜트-1-에닐, 헥스-5-에닐, 헥스-4-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-1-에닐, 프로프-1-엔-2-일 (또는 "이소프로페닐"), 2-메틸프로프-2-에닐, 1-메틸프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐, 1-메틸프로프-1-에닐, 3-메틸부트-3-에닐, 2-메틸부트-3-에닐, 1-메틸부트-3-에닐, 3-메틸부트-2-에닐, 2-메틸부트-2-에닐, 1-메틸부트-2-에닐, 3-메틸부트-1-에닐, 2-메틸부트-1-에닐, 1-메틸부트-1-에닐, 1,1-디메틸프로프-2-에닐, 1-에틸프로프-1-에닐, 1-프로필비닐, 1-이소프로필비닐, 4-메틸펜트-4-에닐, 3-메틸펜트-4-에닐, 2-메틸펜트-4-에닐, 1-메틸펜트-4-에닐, 4-메틸펜트-3-에닐, 3-메틸펜트-3-에닐, 2-메틸펜트-3-에닐, 1-메틸펜트-3-에닐, 4-메틸펜트-2-에닐, 3-메틸펜트-2-에닐, 2-메틸펜트-2-에닐, 1-메틸펜트-2-에닐, 4-메틸펜트-1-에닐, 3-메틸펜트-1-에닐, 2-메틸펜트-1-에닐, 1-메틸펜트-1-에닐, 3-에틸부트-3-에닐, 2-에틸부트-3-에닐, 1-에틸부트-3-에닐, 3-에틸부트-2-에닐, 2-에틸부트-2-에닐, 1-에틸부트-2-에닐, 3-에틸부트-1-에닐, 2-에틸부트-1-에닐, 1-에틸부트-1-에닐, 2-프로필프로프-2-에닐, 1-프로필프로프-2-에닐, 2-이소프로필프로프-2-에닐, 1-이소프로필프로프-2-에닐, 2-프로필프로프-1-에닐, 1-프로필프로프-1-에닐, 2-이소프로필프로프-1-에닐, 1-이소프로필프로프-1-에닐, 3,3-디메틸프로프-1-에닐, 1-

(1,1-디메틸에틸)에테닐, 부타-1,3-디에닐, 펜타-1,4-디에닐 또는 헥사-1,5-디에닐 기이다. 특히, 상기 기는 비닐 또는 알릴, 프로페닐-, 이소프로페닐-, 부테닐-, 또는 이소부테닐 기이다.

[0079] 용어 "C_2-C_6-알키닐"은, 1개의 삼중 결합을 함유하고 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자, 특히 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C_2-C_3-알키닐")를 함유하는 선형 또는 분지형, 1가 탄화수소 기를 의미한다. 상기 C_2-C_6-알키닐 기는, 예를 들어, 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (또는 "프로파르길"), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-2-이닐, 펜트-3-이닐, 펜트-4-이닐, 헥스-1-이닐, 헥스-2-이닐, 헥스-3-이닐, 헥스-4-이닐, 헥스-5-이닐, 1-메틸프로프-2-이닐, 2-메틸부트-3-이닐, 1-메틸부트-3-이닐, 1-메틸부트-2-이닐, 3-메틸부트-1-이닐, 1-에틸프로프-2-이닐, 3-메틸펜트-4-이닐, 2-메틸펜트-4-이닐, 1-메틸펜트-4-이닐, 2-메틸펜트-3-이닐, 1-메틸펜트-3-이닐, 4-메틸펜트-2-이닐, 1-메틸펜트-2-이닐, 4-메틸펜트-1-이닐, 3-메틸펜트-1-이닐, 2-에틸부트-3-이닐, 1-에틸부트-3-이닐, 1-에틸부트-2-이닐, 1-프로필프로프-2-이닐, 1-이소프로필프로프-2-이닐, 2,2-디메틸부트-3-이닐, 1,1-디메틸부트-3-이닐, 1,1-디메틸부트-2-이닐 또는 3,3-디메틸부트-1-이닐 기이다. 특히, 상기 알키닐 기는 에티닐, 프로프-1-이닐, 또는 프로프-2-이닐이다.

[0080] 용어 "C_3-C_9-시클로알킬"은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 1가, 모노- 또는 비시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 상기 C_3-C_8-시클로알킬 기는, 예를 들어, 모노시클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸 기이고, 이는 또한 예를 들어 비시클릭 탄화수소 고리로서의 융합된-, 가교된- 및 스피로-시클로알킬 고리계, 예를 들어 비시클로[4.2.0]옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 옥타히드로펜탈레닐, 뿐만 아니라 하기 정의된 바와 같은 스피로-시클로알킬 고리계를 포함한다.

[0081] 용어 "스피로시클로알킬"은 2개의 고리가 1개의 공통 고리 탄소 원자를 공유하는 포화, 1가 비시클릭 탄화수소 기를 의미하고, 여기서 상기 비시클릭 탄화수소 기는 5, 6, 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 함유하며, 상기 스피로시클로알킬 기는 스피로 탄소 원자를 제외한 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는 것이 가능하다. 상기 스피로시클로알킬 기는, 예를 들어, 스피로[2.2]펜틸, 스피로[2.3]헥실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[2.5]옥틸, 스피로[2.6]노닐, 스피로[3.3]헵틸, 스피로[3.4]옥틸, 스피로[3.5]노닐, 스피로[3.6]데실, 스피로[4.4]노닐, 스피로[4.5]데실, 스피로[4.6]운데실 또는 스피로[5.5]운데실이다.

[0082] 용어 "C_5-C_6-시클로알케닐"은 생성된 시클로펜테닐 기, 시클로헥세닐 기, 시클로펜타디에닐 기, 시클로헥사디에닐 기를 의미한다.

[0083] 용어 "C_4-C_9-시클로알케닐"은 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 탄소 원자 및 1개의 이중 결합을 함유하는 1가, 모노- 또는 비시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 특히, 상기 고리는 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 ("C_4-C_6-시클로알케닐")를 함유한다. 상기 C_4-C_8-시클로알케닐 기는, 예를 들어 모노시클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 또는 시클로옥테닐 기, 또는 가교된 고리계, 또한 비시클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 비시클로[2.2.1]헵트-2-에닐 또는 비시클로[2.2.2]옥트-2-에닐, 비시클로[3.1.0]헥스-2-에닐이다.

[0084] 용어 "3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬" 및 "3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬"은 시리즈 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하는, 각각 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 고리 원자, 총 3, 4, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 포화 헤테로사이클을 의미하며, 상기 헤테로시클로알킬 기는 탄소 원자 또는 헤테로원자 중 어느 하나를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 이는 또한 하기 정의된 바와 같은 융합된- 또는 가교된- 또는 스피로-계인 비시클릭 고리계를 포함한다. 이는 또한 잠재적으로 NR^7R^8 기를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 포함하며, 여기서 N-원자는 R^7 및 R^8을 연결시켜 이들이 연결되어 있는 N-원자를 포함하는 비-방향족 고리를 형성함으로써 형성되는 고리에 속한다. 본원에 용어 "헤테로시클로알칸"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기, 및 상기 헤테로시클로알킬 기가 그의 하나의 원자가로 결합된 수소 원자로 이루어진 화합물을 지칭한다.

[0085] 상기 헤테로시클로알킬 기는, 비제한적으로, 3- 또는 4-원 고리, 예컨대 예를 들어 아자시클로프로필, 옥사시클로프로필, 아제티디닐, 옥세타닐 또는 티에타닐; 또는 5-원 고리, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸라닐, 1,3-디옥솔라닐, 티올라닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 1,1-디옥시도티올라닐, 1,2-옥사졸리디닐, 1,3-옥사졸리디닐 또는 1,3-티아졸리디닐; 또는 6-원 고리, 예컨대 예를 들어 테트라히드로피라닐, 테트라히드

로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐 또는 1,2-옥사지나닐, 또는 아자비시클로 [3.1.0]헥산-3-일과 같은 융합된 시스템일 수 있다.

[0086] 특히, "4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬"은 1개의 고리 질소 원자 또는 산소 원자 또는 황 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 의미하고, 그것이 질소 원자를 함유하는 경우 이는 시리즈: N, O, S로부터의 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있다. 보다 특히, "5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬"은 1개의 고리 질소 원자 및 임의로 시리즈: N, O로부터의 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 함유하는, 총 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭, 포화 헤테로사이클을 의미한다. 상기 헤테로시클로알킬 기는 임의의 탄소 원자를 통해 또는 적용가능한 경우 임의의 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 이들 둘 다는 상기 언급된 바와 같은 비시클릭 고리계를 포함할 수 있다.

[0087] 용어 "부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬"은 1 또는 2개의 이중 결합 및 시리즈: N, O, S로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하는, 총 5, 6, 7, 8 또는 9개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭, 불포화, 비-방향족 헤테로사이클을 의미하며; 상기 부분 불포화 헤테로시클로알킬 기는 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 또는, 존재하는 경우 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는 것이 가능하다. 본원에 사용된 용어 "부분 불포화 헤테로시클로알칸"은 본원에 정의된 바와 같은 부분 불포화 헤테로시클로알킬 기, 및 상기 부분 불포화 헤테로시클로알킬 기가 그의 하나의 원자가로 결합된 수소 원자로 이루어진 화합물을 지칭한다.

[0088] 상기 부분 불포화 헤테로시클로알킬 기는 예를 들어 4H-피라닐, 2H-피라닐, 3,6-디히드로-2H-피란-4-일, 5,6-디히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로피리디닐, 예를 들어 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일, 디히드로피리디닐, 예를 들어 1,6-디히드로피리디닐, 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일, 2,5-디히드로-1H-피롤릴, [1,3]디옥솔릴, 4H-[1,3,4]티아디아지닐, 2,5-디히드로푸라닐, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로티오페닐, 2,3-디히드로티오페닐, 4,5-디히드로옥사졸릴 또는 4H-[1,4]티아지닐이다.

[0089] 용어 "융합된 헤테로시클로알킬"은 2개의 고리가 2개의 인접한 고리 원자를 공유하고, "융합된 헤테로시클로알킬"이 시리즈: N, O, S로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하는, 총 6, 7, 8, 또는 9개의 고리 원자, 또는 각각 총 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 비시클릭, 포화 헤테로사이클을 의미하며; 상기 융합된 헤테로시클로알킬 기는 탄소 원자 중 어느 하나 또는, 존재하는 경우 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는 것이 가능하다.

[0090] 상기 융합된 헤테로시클로알킬 기는 예를 들어 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일, 3-아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일, 아자비시클로[3.3.0]옥틸, 아자비시클로[4.3.0]노닐, 디아자비시클로[4.3.0]노닐, 옥사자비시클로[4.3.0]노닐 또는 티아자비시클로[4.3.0]노닐이다.

[0091] 용어 "가교된 헤테로시클로알킬"은 2개의 고리가 인접하지 않는 2개의 공통 고리 원자를 공유하고, "가교된 헤테로시클로알킬"이 시리즈: N, O, S로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하는, 총 7, 8 또는 9개의 고리 원자, 또는 각각 총 7개의 고리 원자를 갖는 비시클릭, 포화 헤테로사이클을 의미하며; 상기 가교된 헤테로시클로알킬 기는 탄소 원자 중 어느 하나 또는, 존재하는 경우 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는 것이 가능하다. 상기 가교된 헤테로시클로알킬 기는 예를 들어 아자비시클로[2.2.1]헵틸, 옥사자비시클로[2.2.1]헵틸, 티아자비시클로[2.2.1]헵틸, 디아자비시클로[2.2.1]헵틸, 아자비시클로[2.2.2]옥틸, 디아자비시클로[2.2.2]옥틸, 옥사자비시클로[2.2.2]옥틸, 티아자비시클로[2.2.2]옥틸, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 디아자비시클로[3.2.1]옥틸, 옥사자비시클로[3.2.1]옥틸, 티아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로[3.3.1]노닐, 디아자비시클로[3.3.1]노닐, 옥사자비시클로[3.3.1]노닐, 티아자비시클로[3.3.1]노닐, 아자비시클로[4.2.1]노닐, 디아자비시클로[4.2.1]노닐, 옥사자비시클로[4.2.1]노닐, 티아자비시클로[4.2.1]노닐이다.

[0092] 용어 "헤테로스피로시클로알킬"은 2개의 고리가 1개의 공통 고리 원자를 공유하고, "헤테로스피로시클로알킬"이 시리즈: N, O, S로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하는, 총 6, 7, 8, 또는 9개의 고리 원자를 갖는 비시클릭, 포화 헤테로사이클을 의미하며; 상기 헤테로스피로시클로알킬 기는 스피로 탄소 원자를 제외한 탄소 원자 중 어느 하나 또는, 존재하는 경우 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는 것이 가능하다. 상기 헤테로스피로시클로알킬 기는 예를 들어 아자스피로[2.3]헥실, 아자스피로[3.3]헵틸, 옥사아자스피로[3.3]헵틸, 티아아자스피로[3.3]헵틸, 2람다^{6}-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온, 옥사스피로[3.3]헵틸, 옥사자스피로[5.3]노닐, 옥사자스피로[4.3]옥틸, 디아자스피로[3.3]헵틸, 티아자스피로[3.3]헵틸,

티아자스피로[4.3]옥틸, 또는 추가의 동족 스캐폴드 예컨대 스피로[3.4]-, 스피로[4.4]-, 스피로[2.4]-, 스피로[2.5]-, 스피로[2.6]-, 스피로[3.5]-, 스피로[3.6]-, 스피로[4.5]- 및 스피로[4.6]- 중 하나이다.

[0093] 용어 "아릴"은 6 내지 20개 (예를 들어 6 내지 10개의 고리 탄소 원자)를 갖는 방향족 모노시클릭, 비시클릭 (2개의 융합된 고리), 트리시클릭 (3개의 융합된 고리), 또는 폴리시클릭 (2개 이상의 융합된 고리) 탄화수소 고리계를 지칭한다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 또는 나프틸 (예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸 등)을 포함한다.

[0094] 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 고리 헤테로원자 및 임의로 시리즈: N, O 및/또는 S로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 고리 헤테로원자를 함유하는, 5, 6, 8, 9 또는 10개의 고리 원자 ("5- 내지 10원 헤테로아릴" 기), 특히 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 1가, 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리를 의미하고, 이는 고리 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아렌"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기, 및 상기 헤테로아릴 기가 그의 하나의 원자가로 결합된 수소 원자로 이루어진 화합물을 지칭한다.

[0095] 상기 헤테로아릴 기는 5-원 헤테로아릴 기, 예컨대, 예를 들어, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴 또는 테트라졸릴; 또는 6-원 헤테로아릴 기, 예컨대, 예를 들어, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 트리아지닐; 또는 트리시클릭 헤테로아릴 기, 예컨대, 예를 들어, 카르바졸릴, 아크리디닐 또는 페나지닐; 또는 9-원 헤테로아릴 기, 예컨대, 예를 들어, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐 또는 퓨리닐; 또는 10-원 헤테로아릴 기, 예컨대, 예를 들어, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐 또는 프테리디닐일 수 있다.

[0096] 일반적으로, 및 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 기는 분자의 나머지 부분에 대한 연결 지점과 관련하여 그의 모든 가능한 이성질체 형태, 예를 들어: 호변이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 따라서, 일부 예시적인 비제한적 예의 경우에, 용어 피리딜은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함하거나; 또는 용어 티에닐은 티엔-2-일 및 티엔-3-일을 포함한다.

[0097] 특히 헤테로아릴 기는 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 2H-피롤-1-일 기, 1H-피라졸-4-일 기, 1H-피라졸-5-일 기, 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기가 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 1,2-티아졸-4-일 기, 1,3-티아졸-5-일 기, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리딘 5-일 기, 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기가 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 1H-인돌-6-일 기, 1H-인다졸-6-일 기 및 1H-벤즈이미다졸-6-일 기이다.

[0098] 특히, 헤테로아릴 기는

[0099] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기가 독립적으로 수소 원자, 시아노 기 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 2H-피롤-1-일 기,

[0100] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-4-일 기,

[0101] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-5-일 기,

[0102] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-티아졸-4-일 기,

[0103] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,3-티아졸-5-일 기,

[0104] 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기가 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 피리딘-3-일 및 피리딘 5-일 기,

[0105] 1H-인돌-6-일 기, 1H-인다졸-6-일 기, 및 1H-벤즈이미다졸-6-일 기

[0106] 이다.

[0107] 보다 특히 헤테로아릴 기는 아미노 기로 임의로 치환된 피리디닐 기, 또는 디플루오로메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기로 임의로 치환된 피라졸릴 기이다.

[0108] 보다 더 특히 헤테로아릴 기는

[0109] 아미노 기로 치환된 4-피리디닐 기, 또는

[0110] 디플루오로메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-4-일 또는 1H-피라졸-1-일 기

[0111] 이다.

[0112] 예를 들어 "C_1-C_6-알킬", "C_1-C_6-할로알킬", "C_1-C_6-알콕시" 또는 "C_1-C_6-할로알콕시"의 정의와 관련하여 본문에 사용된 용어 "C_1-C_6"은 1 내지 6개의 유한수의 탄소 원자, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미한다.

[0113] 추가로, 예를 들어 "C_3-C_8-시클로알킬"의 정의와 관련하여 본문에 사용된, 본원에 사용된 용어 "C_3-C_8"은 3 내지 8개의 유한수의 탄소 원자, 즉 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 의미한다.

[0114] 값의 범위가 주어지는 경우, 상기 범위는 상기 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄한다.

[0115] 예를 들어:

[0116] "C_1-C_6"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6을 포괄하고;

[0117] "C_2-C_6"은 C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6을 포괄하고;

[0118] "C_3-C_{10}"은 C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 및 C_9-C_{10}을 포괄하고;

[0119] "C_3-C_8"은 C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 및 C_7-C_8을 포괄하고;

[0120] "C_3-C_6"은 C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6을 포괄하고;

[0121] "C_4-C_8"은 C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 및 C_7-C_8을 포괄하고;

[0122] "C_4-C_7"은 C_4, C_5, C_6, C_7, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6 및 C_6-C_7을 포괄하고;

[0123] "C_4-C_6"은 C_4, C_5, C_6, C_4-C_6, C_4-C_5 및 C_5-C_6을 포괄하고;

[0124] "C_5-C_{10}"은 C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 및 C_9-C_{10}을 포괄하고;

[0125] "C_6-C_{10}"은 C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 및 C_9-C_{10}을 포괄한다.

[0126] 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "약"은 관련 기술분야에서 통상적으로 허용되는 범위, 예를 들어 평균의 2 표준 편차 내인 것으로 이해된다. 약은 명시된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 내인 것으로 이해될 수 있다. 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에 제공된 모든 수치는 용어 약에 의해 수식된다.

[0127] "작용제"는 임의의 소분자 화학적 화합물, 항체, 핵산 분자 또는 폴리펩티드, 또는 그의 단편을 의미한다.

[0128] "호전시키다"는 질환의 발생 또는 진행을 감소, 억제, 감쇠, 감축, 저지 또는 안정화시키는 것을 의미한다.

[0129] "유사체"는 동일하지는 않으나 유사한 기능적 또는 구조적 특징을 가지는 분자를 의미한다. 예를 들어, 폴리펩티드 유사체는 상응하는 자연-발생 폴리펩티드의 생물학적 활성을 유지하면서, 자연 발생 폴리펩티드에 비해 유사체의 기능을 증진시키는 특정 생화학적 변형을 갖는다. 이러한 생화학적 변형은 예를 들어 리간드 결합을 변

경시키지 않으면서, 유사체의 프로테아제 저항성, 막 투과성, 또는 반감기를 증가시킬 수 있다. 유사체는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다.

[0130] 본 개시내용에서, "포함하다(comprise)", "포함하는(comprising)", "함유하는" 및 "갖는" 등은 미국 특허법에서 이들에게 부여한 의미를 가질 수 있으며 "포함하다(include)", "포함한(including)" 등을 의미할 수 있고; "본질적으로 이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진다"도 마찬가지로 미국 특허법에서 부여한 의미를 가지며, 용어는 열거된 것의 기본적인 또는 신규한 특징이 열거된 것 이상의 존재에 의해 변화하지 않는 한, 열거된 것을 넘어선 존재를 허용하는 개방형이지만, 선행 기술 실시양태는 제외한다.

[0131] "검출하다"는 검출될 분석물의 존재, 부재 또는 양을 확인하는 것을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 분석물은 PDE3A 또는 SLFN12 폴리펩티드이다.

[0132] "질환"은 세포, 조직, 또는 기관의 정상적인 기능을 손상시키거나 방해하는 임의의 상태 또는 질환을 의미한다. 질환의 예는 과다증식성 장애, 암 유형 예컨대 예를 들어, 선암종, 유방암, 자궁경부암, 간암, 폐암 및 흑색종을 포함한다.

[0133] "유효량"은 비치료된 환자에 비해 질환의 증상을 호전시키는 데 요구되는 본원에 기재된 화합물의 양을 의미한다. 질환의 치유적 치료를 위해 본 발명을 실시하는 데 사용되는 활성 화합물(들)의 유효량은 투여 방식, 대상체의 연령, 체중 및 전반적 건강에 따라 달라진다. 궁극적으로, 담당 의사 또는 수의사가 적절한 양 및 투여 요법을 결정할 것이다. 이러한 양은 "유효" 양으로 지칭된다. 또 다른 실시양태에서, PDE3A 조정제는 화학식 (I)의 화합물이다.

[0134] 본원에 사용된 용어 "이탈기"는 화학 반응에서 결합 전자를 갖는 채로 안정한 종으로서 대체되는 원자 또는 원자단을 의미한다. 특히, 이러한 이탈기는 하기를 포함하는 군으로부터 선택된다: 할라이드, 특히 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 또는 아이오다이드, (메틸술포닐)옥시, [(트리플루오로메틸)술포닐]옥시, [(노나플루오로부틸)술포닐]옥시, (페닐술포닐)옥시, [(4-메틸페닐)술포닐]옥시, [(4-브로모페닐)술포닐]옥시, [(4-니트로페닐)술포닐]옥시, [(2-니트로페닐)술포닐]옥시, [(4-이소프로필페닐)술포닐]옥시, [(2,4,6-트리이소프로필페닐)술포닐]옥시, [(2,4,6-트리메틸페닐)술포닐]옥시, [(4-tert-부틸페닐)술포닐]옥시 및 [(4-메톡시페닐)술포닐]옥시.

[0135] "조정제"는 폴리펩티드에 결합하고 폴리펩티드의 생물학적 기능 또는 활성을 변경시키는 임의의 작용제를 의미한다. 조정제는 비제한적으로, 폴리펩티드의 생물학적 기능 또는 활성을 감소시키거나 제거하는 작용제 (예를 들어, "억제제")를 포함한다. 예를 들어, 조정제는 폴리펩티드의 촉매 활성을 억제할 수 있다. 조정제는 비제한적으로, 폴리펩티드의 또 다른 작용제에 대한 결합을 증가 또는 감소시키는 작용제를 포함한다. 예를 들어, 조정제는 폴리펩티드의 또 다른 폴리펩티드에 대한 결합을 촉진할 수 있다.

[0136] 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 단수 용어는 단수형 또는 복수형인 것으로 이해된다.

[0137] 단어의 복수 형태인 화합물들, 염들, 다형체들, 수화물들, 용매화물들 등이 본원에 사용된 경우에, 이는 또한 단일 화합물, 염, 다형체, 이성질체, 수화물, 용매화물 등을 의미하는 것으로 여겨진다.

[0138] "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 의미한다.

[0139] 용어 "전구약물들" 또는 "전구약물"은 그 자체가 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있지만 그의 체내 체류 시간 동안 본 발명에 따른 화합물로 (예를 들어, 대사적으로 또는 가수분해적으로) 전환되는 화합물을 지정한다. 생물학적 시스템에서 화합물 6 또는 그의 염으로 전환되는 화합물 6 및 그의 염의 유도체 (생체전구체 또는 전구약물)가 본 발명에 포함된다. 상기 생물학적 시스템은 예를 들어, 포유동물 유기체, 특히 인간 대상체일 수 있다. 생체전구체는, 예를 들어 대사 과정에 의해 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염으로 전환된다.

[0140] 화학식 (I)의 화합물의 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 제약상 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 본원에 개시된 화합물에 대한 제약상 허용되는 산 또는 염기의 첨

가에 의해 형성된 염을 지칭한다.

[0142] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는"은 독성학적 관점에서 제약 용도로 사용하도록 허용되고 활성 성분과 유해하게 상호작용하지 않는 물질을 지칭한다.

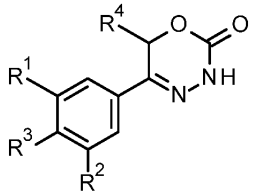
[0143] 달리 구체적으로 언급되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, 범위가 제공된 경우, 상한치 및 하한치는 항상 포함되는 것으로 의도된다. 본원에 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 약칭인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50으로 이루어진 군으으로부터의 임의의 숫자, 숫자들의 조합, 또는 하위-범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0144] "참조"는 표준 또는 대조군 조건을 의미한다.

[0145] 본원의 변수의 임의의 정의에서 화학 기 목록의 언급은 열거된 기의 임의의 단일 기로서의 또는 그와 조합된 변수의 정의를 포함한다. 본원의 변수 또는 측면에 대한 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서의 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 부분과 조합된 실시양태를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0146] 제1 측면으로서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공한다.



화학식 (I)

[0147]

[0148] 여기서

[0149] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0150] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0151] R^3은

[0152] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0153] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

[0154] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기;

[0155] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기;

[0156] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[0157] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[0158] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0159] 할로겐 원자;

[0160] 옥소(=O) 기;

[0161] 시아노 기;

[0162] 히드록시 기;

[0163] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[0164] C_1-C_3-할로알킬 기;

[0165] C_1-C_3-알콕시 기;

[0166] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[0167] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[0168] NR^5R^6 기

[0169] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[0170] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[0171] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[0172] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[0173] 및 NR^7R^8 기

[0174] 로부터 선택되고;

[0175] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0176] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, $-C_1$-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, $-C_1$-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[0177] R^7 /R^8은 독립적으로

[0178] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0179] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0180] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[0181] C_1-C_3-알콕시 기,

[0182] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[0183] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[0184] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[0185] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0186] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기;

[0187] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기;

[0188] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기;

[0189] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기; 및

[0190] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[0191] 로부터 선택되고;

[0192] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0193] 본 발명은 추가로 적어도 부분적으로 화학식 (I)의 화합물이 PDE3A- 또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제라는 발견에 기초한다.

[0194] 따라서, 추가 실시양태에서 본 발명은 대상체를 PDE3A- 또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제, 특히 화학식 (I)의 화합물에 반응하는 암을 갖는 것으로서 선택하는 방법을 추가로 제공하며, 여기서 선택 방법은 이러한 대상체로부터 유래된 암 세포에서 PDE3A 및/또는 PDE3B 및 Schlafen 12 (SLFN12) 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 공동-발현을 검출하는 것을 수반한다.

[0195] 추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 사용한 비유효 치료를 방지하기 위해 CREB3L1 또는 SLFN12 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현이 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제에 대한 후천성 저항성을 갖는 암 세포에서 감소되거나 또는 검출되지 않는지 결정하는 방법을 제공한다.

[0196] 따라서, 본 발명은

[0197] - 암 세포를 포함하는 대상체 생물학적 샘플에서의 PDE3A 및/또는 PDE3B 및 SLFN12 발현의 수준에 기초하여, PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLF12 복합체 조정제 치료, 특히 화학식 (I)의 화합물을 사용한 치료에 반응할 가능성이 있는 악성종양을 갖는 대상체를 확인하는 단계

[0198] - 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계

[0199] 를 포함하는 방법을 제공한다.

[0200] 특정한 실시양태에서, 본 발명은

[0201] - 참조물에 비한 CREB3L1 또는 SLFN12 발현의 수준의 상실 또는 감소에 기초하여, PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLF12 복합체 조정제 치료, 특히 화학식 (I)의 화합물에 치료에 저항성인 악성종양을 갖는 대상체를 확인하는 단계 및

[0202] - 후속적으로 이들을 화학식 (I)의 화합물을 사용한 구상된 치료 스케줄에서 제외하는 단계

[0203] 를 포함하는 방법을 제공한다.

[0204] 화합물 형태 및 염

[0205] 화학식 (I)의 화합물이 유리 형태로, 예를 들어 유리 염기로서, 또는 유리 산으로서, 또는 쯔비터이온으로서 존재하거나, 또는 염 형태로 존재하는 것이 가능하다. 상기 염은 임의의 염, 유기 또는 무기 부가염, 특히 임의의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부가염일 수 있으며, 이는 통상적으로 제약에 사용되거나, 또는 예를 들어 본 발명의 화합물을 단리 또는 정제하는 데 사용된다.

[0206] 염은, 예를 들어, 음이온과 본원에 기재된 화합물 상의 양으로 하전된 치환기 (예를 들어, 아미노) 사이에서 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트 및 아세테이트를 포함한다. 마찬가지로, 염은 또한 양이온과 본원에 기재된 화합물 상의 음으로 하전된 치환기 (예를 들어, 카르복실레이트) 사이에서 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 양이온 예컨대 테트라메틸암모

늄 이온을 포함한다. 전구약물의 예는 대상체에게 투여시 활성 화합물을 제공할 수 있는 카르복실산 기의 C_{1-6} 알킬 에스테르를 포함한다.

[0207] 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 쇄 내에 또는 고리 내에 질소 원자를 보유하며, 예를 들어 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예컨대 무기 산(inorganic acid), 또는 "무기 산(mineral acid)", 예컨대 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 술팜산, 이황산, 인산 또는 질산과의, 또는 유기 산, 예컨대 예를 들어 포름산, 아세트산, 아세토아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 헥산산, 헵탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-히드록시벤조일)-벤조산, 캄포르산, 신남산, 시클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 3-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 펙틴산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 2-히드록시에탄술포네이트, 이타콘산, 트리플루오로메탄술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 나프탈린디술폰산, 캄포르술폰산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 글리세로인산, 아스파르트산, 술포살리실산, 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수 있다.

[0208] 적합한 산 염의 추가의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 수득하는 데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

[0209] 추가로, 충분히 산성인 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘 또는 스트론튬 염, 또는 알루미늄 또는 아연 염, 또는 암모니아로부터 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민, 예컨대 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 디에틸아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 1,2-에틸렌디아민, N-메틸피페리딘, N-메틸-글루카민, N,N-디메틸-글루카민, N-에틸-글루카민, 1,6-헥산디아민, 글루코사민, 사르코신, 세리놀, 2-아미노-1,3-프로판디올, 3-아미노-1,2-프로판디올, 4-아미노-1,2,3-부탄트리올로부터 유래된 암모늄 염, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 4급 암모늄 이온, 예컨대 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 테트라(n-프로필)암모늄, 테트라(n-부틸)암모늄, N-벤질-N,N,N-트리메틸암모늄, 콜린 또는 벤즈알코늄과의 염이다.

[0210] 특정 실시양태에서 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨), 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및 N-$(알킬)_4^+$ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 기의 4급화를 고려한다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다. 본원의 화학식 중 임의의 것의 화합물의 염 형태는 카르복실 기의 아미노산 염 (예를 들어, L-아르기닌, -리신, -히스티딘 염)일 수 있다.

[0211] 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); 및 "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]]에서 발견되고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0212] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가로, 청구된 화합물의 산 부가염이 다수의 공지된 방법 중 임의의 것을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조되는 것이 가능하다는 것을 인식할 것이다. 대안적으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.

[0213] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 임의의 비의 상기 염의 임의의 혼합물로

서 포함한다.

[0214] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해도에 있어서 다양한 염 형태와 상이하나, 그 외에는 염은 본 발명의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0215] 본문에서, 특히 실험 섹션에서, 본 발명의 중간체 및 실시예의 합성을 위해, 화합물이 상응하는 염기 또는 산과의 염 형태로 언급되는 경우에, 각각의 제조 및/또는 정제 공정에 의해 수득된 바와 같은 상기 염 형태의 정확한 화학량론적 조성은 대부분의 경우에 미지이다.

[0216] 달리 명시되지 않는 한, 염과 관련한 화학 명칭 또는 구조식에 대한 접미어, 예컨대 "히드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염", 또는 "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+"는, 예를 들어, 염 형태의 화학량론이 명시되지 않은 염 형태를 의미한다.

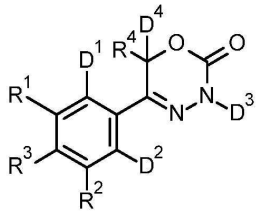
[0217] 이는 합성 중간체 또는 실시예 화합물 또는 그의 염이 기재된 제조 및/또는 정제 공정에 의해, (정의된 경우) 미지의 화학량론적 조성을 갖는 용매화물, 예컨대 수화물로서 수득된 경우와 유사하게 적용된다.

[0218] 염 형태에 더하여, 본 발명은 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건 하에 화학적 변화를 거쳐 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가적으로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 놓이는 경우, 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 전구약물은 일부 상황에서, 모 약물보다 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은 예를 들어, 모 약물보다 경구 투여에 의해 더 생체이용가능할 수 있다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 약리학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 광범위한 전구약물 유도체, 예컨대 전구약물의 가수분해성 절단 또는 산화성 활성화에 의존하는 유도체가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 비제한적으로, 전구약물의 예는 에스테르("전구약물")로서 투여되지만, 그 후 대사적으로 카르복실산, 즉, 활성 물질로 가수분해되는 본 발명의 화합물일 것이다. 추가의 예는 본 발명의 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.

[0219] 본 발명의 화합물은 수화물로서, 또는 용매화물로서 존재할 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은, 예를 들어 화합물의 결정 격자의 구조적 요소로서 극성 용매, 특히 물, 메탄올 또는 에탄올을 함유한다. 극성 용매, 특히 물의 양이 화학량론적 또는 비-화학량론적 비로 존재하는 것이 가능하다. 화학량론적 용매화물, 예를 들어 수화물의 경우에, 각각 헤미-, (세미-), 모노-, 세스퀴-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타- 등의 용매화물 또는 수화물이 가능하다. 본 발명은 모든 이러한 수화물 또는 용매화물을 포함한다.

[0220] 본 발명은 또한 화합물의 다양한 수화물 및 용매화물 형태를 포함한다.

[0221] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들어 삼중수소 (^3H), 아이오딘-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)로 방사성표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형, 특히 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물은, 방사성이든 아니든 본 발명의 범주 내에 포괄되는 것으로 의도된다.



화학식 (Ia)

[0222]

[0223] 화학식 (Ia)는 수소 원자 중 어느 하나가 중수소 원자로 교환될 수 있는 위치 D^1, D^2, D^3 및 D^4를 보여준다. 추가적으로 잔기 R^1-R^4에서 이들 잔기가 화학 반응에 접근가능한 헤테로원자-H 또는 탄소-H 결합을 함유하는 경우 이러한 교환이 가능할 수 있다. 수소 원자를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 중수소 원자로 대체하여 헤테로원자-D 또는 탄소-D 결합을 수득할 수 있다. R^1, R^2, 또는 R^4 중 어느 하나도 그 자

체가 또한 수소 대신에 중수소일 수 있다.

[0224] 따라서 본 발명의 한 측면은 독립적으로 R^1, R^2, 또는 R^4 중 어느 하나가 중수소이고/거나 화학식 (I)에 제시된 바와 같은 수소 원자 중 어느 하나가 중수소 원자로 대체되고/거나 R^1, R^2, R^3, 또는 R^4 중 어느 하나가 화학적으로 접근가능한 위치 또는 동시에 중수소화되는 임의의 조합의 위치들에서 중수소 원자를 보유하는 화합물이다.

[0225] 용어 화합물 또는 시약의 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 동위원소 중 1개 이상의 비천연 비율을 나타내는 화합물로서 정의된다. 용어 "화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 동위원소 중 1종 이상의 비천연 비율을 나타내는 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 표현 "비천연 비율"은 그의 천연 존재비보다 더 높은 이러한 동위원소의 비율을 의미한다. 이러한 문맥에서 적용될 동위원소의 천연 존재비는 문헌 ["Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998]에 기재되어 있다. 이러한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 안정한 방사성 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H (중수소), ^{3}H (삼중수소), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I 및 ^{131}I를 포함한다.

[0226] 본원에 명시된 질환의 치료 및/또는 예방과 관련하여, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체(들)는 중수소를 함유할 수 있다 ("화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"). 1종 이상의 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H 또는 ^{14}C가 혼입된 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는, 예를 들어 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 이들 동위원소는 그의 혼입의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다. 양전자 방출 동위원소 예컨대 ^{18}F 또는 ^{11}C는 화학식 (I)의 화합물 내로 혼입될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 이들 동위원소 변형체는 생체내 영상화 용도에 유용하다. 화학식 (I)의 중수소-함유 및 ^{13}C-함유 화합물은 전임상 또는 임상 연구와 관련하여 질량 분광측정 분석에 사용될 수 있다.

[0227] 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예컨대 본원의 반응식 및/또는 실시예에 기재된 것들에 의해, 시약을 상기 시약의 동위원소 변형체로, 바람직하게는 중수소-함유 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 목적하는 중수소화 부위에 따라, 일부 경우에 D_2O로부터의 중수소가 화합물에 직접 혼입되거나, 또는 이러한 화합물을 합성하는 데 유용한 시약에 혼입될 수 있다. 중수소 기체는 또한 중수소를 분자 내로 혼입시키는 데 유용한 시약이다. 올레핀계 결합 및 아세틸렌계 결합의 촉매 중수소화는 중수소의 혼입을 위한 직접적 경로이다. 중수소 기체의 존재 하에 금속 촉매 (즉 Pd, Pt, 및 Rh)는 중수소를 탄화수소를 함유하는 관능기 내의 수소로 직접 교환하는 데 사용될 수 있다. 다양한 중수소화 시약 및 합성 빌딩 블록은 회사 예컨대 예를 들어 C/D/N 이소토프스(C/D/N Isotopes) (캐나다 퀘벡); 캠브리지 이소토프 래보러토리즈 인크.(Cambridge Isotope Laboratories Inc.) (미국 매사추세츠주 앤도버); 및 콤비포스 카탈리스츠, 인크.(CombiPhos Catalysts, Inc.) (미국 뉴저지주 프린스턴)로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0228] 용어 "화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"은 1개 이상의 수소 원자(들)가 1개 이상의 중수소 원자(들)로 대체되고 화학식 (I)의 화합물의 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비가 중수소의 천연 존재비인 약 0.015%보다 더 높은 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물에서 화학식 (I)의 화합물의 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비는 상기 위치(들)에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과, 보다 더 바람직하게는 98% 또는 99% 초과이다. 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비가 다른 중수소화 위치(들)에서의 중수소의 존재비에 비의존적인 것으로 이해된다.

[0229] 1개 이상의 중수소 원자(들)의 화학식 (I)의 화합물로의 선택적 혼입은 분자의 물리화학적 특성 (예컨대 예를 들어 산도 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], 염기도 [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], 친지성 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) 및/또는 대사 프로파일을 변경시킬 수 있고, 모 화합물 대 대사물의 비 또는 형성된 대사물의 양을 변화시킬 수 있다. 이러한 변화는 특정 치료 이점을 생성할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 대사물의 비가 변화된 경우에, 감소된 대사율 및 대사 스위칭율이 보고되었다 (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Pharmacol., 2000, 169, 102). 모 약물 및 대사물에 대한 노출에서의 이들 변화는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 약역학, 내약성 및 효능과 관련한 중요한 결과를 가질 수 있다. 일부 경우에 중수소 치환은 목적하지 않거나 또는

독성인 대사물의 형성을 감소시키거나 제거하고, 목적하는 대사물의 형성을 증진시킨다 (예를 들어 네비라핀: 문헌 [A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410]; 에파비렌즈: 문헌 [A. E. Mutlib et al., Toxicol. Pharmacol., 2000, 169, 102]). 다른 경우에 중수소화의 주요 효과는 전신 클리어런스율을 감소시키는 것이다. 그 결과, 화합물의 생물학적 반감기는 증가한다. 잠재적 임상 이익은 유사한 전신 노출을 감소된 피크 수준 및 증가된 최저 수준으로 유지하는 능력을 포함할 것이다. 이는 특정한 화합물의 약동학적/약역학적 관계에 따라 보다 낮은 부작용 및 증진된 효능을 생성할 수 있다. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 및 오다나카팁 (K. Kassahun et al., WO2012/112363)이 이러한 중수소 효과에 대한 예이다. 감소된 대사율이 전신 클리어런스율을 변화시키지 않으면서 약물의 노출을 증가시키는 또 다른 사례가 보고되었다 (예를 들어 로페콕시브: 문헌 [F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295]; 텔라프레비르: 문헌 [F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993]). 이러한 효과를 나타내는 중수소화 약물은 감소된 투여 요건 (예를 들어 목적하는 효과를 달성하기 위한 보다 낮은 투여 횟수 또는 보다 낮은 투여량)을 가질 수 있고/거나 보다 낮은 대사물 로드를 생성할 수 있다.

[0230] 화학식 (I)의 화합물은 대사에 대한 다수의 잠재적 공격 부위를 가질 수 있다. 물리화학적 특성 및 대사 프로파일에 대한 상기 기재된 효과를 최적화하기 위해, 1개 이상의 중수소-수소 교환(들)의 특정 패턴을 갖는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물이 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물(들)의 중수소 원자(들)는 탄소 원자에 부착되고/거나 부위인 화학식 (I)의 화합물의 그러한 위치들에 위치한다.

[0231] 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 이성질체일 수 있다. "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체이성질체"는 원자가 공간에 배열되는 방식만이 상이한 이성질체이다. 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 임의의 및 모든 기하 이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 예를 들어, "이성질체"는 기하 이중 결합 시스- 및 트랜스-이성질체 (또한 E- 및 Z-이성질체로도 지칭됨); R- 및 S-거울상이성질체; 부분입체이성질체, (d)-이성질체, (l)-이성질체, 그의 라세미 혼합물; 및 그의 다른 혼합물을 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로서 포함한다.

[0232] 기호 ----는 본원에 기재된 바와 같은 단일 또는 이중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열로부터 생성된 다양한 기하 이성질체 및 그의 혼합물이 본원에 제공된다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 또는 "E" 배위로 존재하는 것으로 지정되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 도시하는 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 다를 포괄한다.

[0233] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일 측면 상의 치환기를 나타내고 "트랜스"는 이중 결합의 반대 측면들 상의 치환기를 나타낸다. 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열은 또한 "시스" 또는 "트랜스"로 지정될 수 있다. 용어 "시스"는 고리면의 동일 측면 상의 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리면의 반대 측면들 상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리면의 동일 및 반대 측면 둘 다에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0234] 본 발명의 화합물은 목적하는 다양한 치환기의 위치 및 성질에 따라, 1개 이상의 비대칭 중심을 임의로 함유하며, 이는 예를 들어 4개의 상이한 치환기를 갖는 탄소 원자이다. 1개 이상의 비대칭 탄소 원자가 (R) 또는 (S) 배위로 존재하는 것이 가능하며, 이는 단일 비대칭 중심의 경우에 라세미 혼합물을, 및 다중 비대칭 중심의 경우에 부분입체이성질체 혼합물을 생성할 수 있다. 용어 "(±)"는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는 데 사용된다. 특정 경우에, 비대칭이 또한 주어진 결합, 예를 들어, 명시된 화합물의 2개의 치환된 방향족 고리에 인접하는 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 존재하는 것이 가능하다. 화합물이 거울상이성질체인 경우에, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)로 명시될 수 있다. 절대 배위가 미지인 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 (R)- 또는 (S)-와 같은 각각의 비대칭 원자에서의 절대 입체화학의 관점에서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명의 화학 물질, 제약 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 실질적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0235] 바람직한 화합물은 보다 바람직한 생물학적 활성을 생성하는 것이다. 분리된, 순수한 또는 부분 정제된 본 발명의 화합물의 이성질체 및 입체이성질체 또는 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 키랄 염의 형성 및 결정

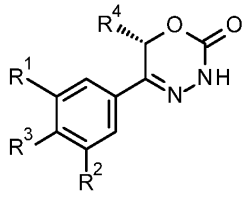
화를 포함한 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해 달성되거나 또는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0236] 광학 이성질체는 통상적인 공정에 따른 라세미 혼합물의 분해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용한 부분입체이성질체 염의 형성 또는 공유 부분입체이성질체의 형성에 의해 수득될 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르술폰산이다. 부분입체이성질체의 혼합물은 그의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이어서, 광학 활성 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체의 상이한 분리 공정은 거울상이성질체의 분리를 최대화하도록 최적으로 선택된, 통상적인 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는 키랄 크로마토그래피 (예를 들어, 키랄 상을 사용하는 HPLC 칼럼)의 사용을 수반한다. 키랄 상을 사용하는 적합한 HPLC 칼럼, 예컨대 예를 들어 특히, 모두 상용적으로 선택가능한 다이셀(Daicel), 예를 들어, 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀 OJ에 의해 제조된 것들이 상업적으로 입수가능하다. 유도체화를 포함하거나 포함하지 않는 효소적 분리가 또한 유용하다. 본 발명의 광학 활성 화합물은 마찬가지로 광학 활성 출발 물질을 이용하는 키랄 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0237] 상이한 유형의 이성질체를 서로 구별하기 위해, IUPAC 규칙 섹션 E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)를 참조한다.

[0238] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 단일 입체이성질체로서, 또는 임의의 비의 상기 입체이성질체, 예를 들어 (R)- 또는 (S)- 이성질체의 임의의 혼합물로서 포함한다. 목적하는 효과를 보여주는 입체이성질체가 바람직하다. R^4=메틸인 화학식 (I)의 화합물의 경우 S-배위의 상 기, 메틸 기를 갖는 화합물이 유의하게 더 우수한 약리학적 효과를 갖는 것으로 발견된다.

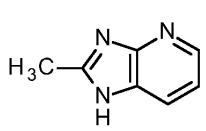
[0239] 따라서 R^4에서의 알킬 기의 배위에 대한 본 발명의 한 측면으로서 본 발명은 바람직하게는 R^4=C_1-C_3-알킬인 화합물, 보다 특히 화학식 (Ia)에 나타내어진 바와 같이 R^4=S-배위를 갖는 메틸인 화합물을 포함한다.



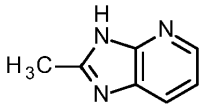
[0240] 화학식 (Ia)

[0241] 본 발명의 화합물의 단일 입체이성질체, 예를 들어 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 단리는 임의의 적합한 최신 기술 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피, 특히 키랄 크로마토그래피에 의해 달성된다.

[0242] 추가로, 본 발명의 화합물이 호변이성질체로서 존재하는 것이 가능하다. 예를 들어, 헤테로아릴 기로서 이미다조피리딘 모이어티를 함유하는 본 발명의 임의의 화합물은, 예를 들어 1H 호변이성질체, 또는 3H 호변이성질체, 또는 심지어 두 호변이성질체들, 즉 하기의 임의의 양으로의 혼합물로서 존재할 수 있다.



1H 호변이성질체



[0243] 3H 호변이성질체

[0244] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 호변이성질체를 단일 호변이성질체로서, 또는 임의의 비의 상기 호변이성질체의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0245] 추가로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 적어도 1개의 질소가 산화된 것으로 정의되는 N-옥시드로서 잠재적으로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 화학적으로 가능한 N-옥시드를 포함한다.

[0246] 게다가, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 결정질 형태 또는 다형체를 단일 다형체로서, 또는 임의의 비의 1종 초과의 다형체의 혼합물로서 포함한다.

[0247] 더욱이, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 전구약물을 포함한다. 용어 "전구약물"은 그 자체가 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있지만 그의 체내 체류 시간 동안 본 발명에 따른 화합물로 (예를 들어, 대사적

으로 또는 가수분해적으로) 전환되는 화합물을 지정한다.

[0248] 따라서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 전구약물을 포함한다.

[0249] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0250] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0251] 추가 실시양태에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0252] 추가 실시양태에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0253] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0254] 추가 측면 및 실시양태

[0255] 제1 측면의 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0256] 여기서

[0257] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0258] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0259] R^3은

[0260] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[0261] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[0262] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[0263] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_7-시클로알케닐 기

[0264] -O-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[0265] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0266] 할로겐 원자;

[0267] 시아노 기;

[0268] 히드록시 기;

[0269] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[0270] C_1-C_3-알콕시 기;

[0271] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[0272] NR^5R^6 기

[0273] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

[0274] -O-, -S- 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기, -$C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[0275] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0276] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[0277] 및 NR^7R^8 기

[0278] 로부터 선택되고;

[0279] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0280] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[0281] R^7 /R^8은 독립적으로

[0282] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0283] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0284] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[0285] C_1-C_3-알콕시 기,

[0286] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[0287] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[0288] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[0289] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0290] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[0291] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[0292] 로부터 선택되고,

[0293] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0294] 제1 측면의 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0295] 여기서

[0296] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0297] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0298] R^3은

[0299] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[0300] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[0301] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[0302] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[0303] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[0304] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0305] 할로겐 원자;

[0306] 시아노 기;

[0307] 히드록시 기;

[0308] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[0309] C_1-C_3-알콕시 기; 및

[0310] $C(O)NR^5R^6$ 기

[0311] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[0312] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[0313] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0314] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0315] 및 NR^7R^8 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[0316] 로부터 선택되고;

[0317] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0318] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[0319] R^7 /R^8은 독립적으로

[0320] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0321] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0322] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기,

[0323] C_1-C_3-알콕시 기,

[0324] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록

시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[0325] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[0326] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[0327] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0328] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[0329] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[0330] 로부터 선택되고,

[0331] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0332] 제1 측면의 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0333] 여기서

[0334] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0335] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0336] R^3은

[0337] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[0338] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[0339] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_4-C_6-시클로알킬 기,

[0340] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[0341] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[0342] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0343] 할로겐 원자;

[0344] 시아노 기;

[0345] 히드록시 기

[0346] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[0347] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[0348] -O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 6-원-헤테로시클로알킬 기,

[0349] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0350] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0351] 및 NR^7R^8 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[0352] 로부터 선택되고;

[0353] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0354] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[0355] R^7 /R^8은 독립적으로

[0356] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0357] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0358] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[0359] C_1-C_3-알콕시 기,

[0360] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[0361] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[0362] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[0363] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

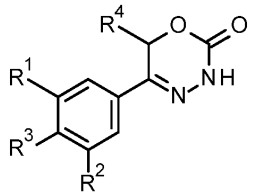
[0364] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[0365] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[0366] 로부터 선택되고,

[0367] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0368] 제1 측면의 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:



화학식 (I)

[0369]

[0370] 여기서

[0371] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0372] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고,

[0373] R^3은 할로겐 원자,

[0374] C_2-C_6-알케닐 기,

[0375] C_3-C_6-시클로알킬 기

[0376] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[0377] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[0378] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[0379] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0380] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0381] 및 NR^7R^8 기

[0382] 로부터 선택되고,

[0383] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고,

[0384] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고,

[0385] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자, 및 C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되거나,

[0386] 또는 R^7 및 R^8은 함께 -O-, -S- 및 -NR^9-로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 시아노 기, 옥소 기 (=O), 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 1, 2 또는 3회 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고,

[0387] R^7 및 R^8이 함께 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하는 경우에, 상기 고리는 -O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -NR^9-CH_2-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 함유할 수 있고;

[0388] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기이다.

[0389] 제1 측면의 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0390] 여기서

[0391] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[0392] R^2는 수소 원자, 및 할로겐 원자로부터 선택되고,

[0393] R^3은 할로겐 원자,

[0394] C_2-C_4-알케닐 기,

[0395] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[0396] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[0397] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[0398] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[0399] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0400] 및 NR^7R^8 기

[0401] 로부터 선택되고;

[0402] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0403] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-O-C_1-C_3-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-S-C_1-C_3-알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고,

[0404] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자, 및 C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-O-C_1-C_3-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-S-C_1-C_3-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-NR^5-C_1-C_3-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되거나, 또는 R^7 및 R^8은 함께 -O-, -S- 및 -NR^9-로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 시아노 기, 옥소 기 (=O), 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 1, 2 또는 3회 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고,

[0405] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기이다.

[0406] 제1 측면의 제2 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0407] 여기서

[0408] R^1은 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[0409] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고,

[0410] R^3은 할로겐 원자,

[0411] C_2-C_4-알케닐 기,

[0412] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[0413] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[0414] 부분 불포화되고 옥소 기 (=O)로 임의로 치환된 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[0415] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기;

[0416] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0417] 및 NR^7R^8 기

[0418] 로부터 선택되고;

[0419] R^4는 수소 원자, 및 메틸 기로부터 선택되고;

[0420] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0421] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자, C_3-C_5-시클로알킬 기, 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되거나;

[0422] 또는 R^7 및 R^8은 함께 1개의 추가의 산소 원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 치환기로 1 또는 2회 임의로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 고리를 형성하고,

[0423] 제1 측면의 제3 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0424] 여기서

[0425] R^1은 CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[0426] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[0427] R^3은 할로겐 원자,

[0428] C_2-C_4-알케닐 기,

[0429] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[0430] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[0431] 부분 불포화되고 옥소 기 (=O)로 임의로 치환된 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[0432] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기;

[0433] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0434] 및 NR^7R^8 기

[0435] 로부터 선택되고;

[0436] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0437] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0438] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되거나;

[0439] 또는 R^7 및 R^8은 함께 1개의 추가의 산소 원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 치환기로 1 또는 2회 임의로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 고리를 형성하고,

[0440] 제1 측면의 제4 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0441] 여기서

[0442] R^1은 CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[0443] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[0444] R^3은

[0445] 할로겐 원자,

[0446] 메틸 기로 임의로 치환된 프로프-1-엔-1-일 기,

[0447] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 플루오린 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 피페리딘-1-일 기

[0448] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 모르폴린-4-일 기,

[0449] 1 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 피롤리딘-1-일 기,

[0450] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기,

[0451] 아지티딘-1-일 기,

[0452] 3,6-디히드로-1H-피란-4-일 기,

[0453] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[0454] 시클로펜트-1엔-1-일 기,

[0455] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 메틸 기, 에틸 기, CF_3, CF_2H 기, 메톡시 기, CF_3O 기, NH_2 기 및 $NHCH_3$ 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[0456] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자, 시아노 기 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 2H-피롤-1-일 기,

[0457] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기 또는 CF_3 기로부터 선택되는 것인 1H-피라졸-4-일 기,

[0458] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-5-일 기,

[0459] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-옥사졸-4-일,

[0460] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-티아졸-4-일 기,

[0461] 메틸 기로 임의로 치환된 1,3-티아졸-5-일 기,

[0462] 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, CF_3

기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리딘 5-일 기,

[0463] 메틸 기로 임의로 치환된 피리미딘-5-일 기,

[0464] 1H-인돌-6-일 기,

[0465] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-인다졸-6-일 기,

[0466] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-벤즈이미다졸-6-일 기,

[0467] $NH(C_2H_5)$ 기, $NH(C_3H_7)$ 기, $NH(C_4H_9)$ 기, $NCH_3(C_4H_9)$ 기, $NH(C_5H_{11})$ 기, NH(시클로펜틸) 기, NCH_3(시클로펜틸) 기

[0468] 로부터 선택되고;

[0469] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택된다.

[0470] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0471] 여기서

[0472] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[0473] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0474] R^3은

[0475] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[0476] C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[0477] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[0478] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기

[0479] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[0480] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0481] 할로겐 원자;

[0482] 옥소(=O) 기;

[0483] 시아노 기;

[0484] 히드록시 기;

[0485] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[0486] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[0487] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[0488] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0489] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기,

C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[0490] 및 NR^7R^8 기

[0491] 로부터 선택되고;

[0492] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0493] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[0494] R^7 /R^8은 독립적으로

[0495] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0496] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0497] 할로겐 원자, 시아노 기, 및 히드록시 기,

[0498] C_1-C_3-알콕시 기,

[0499] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[0500] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기

[0501] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[0502] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0503] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[0504] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[0505] 로부터 선택되고,

[0506] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0507] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0508] 여기서

[0509] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[0510] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[0511] R^3은

[0512] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[0513] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[0514] 할로겐 원자;

[0515] 히드록시 기

[0516] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[0517] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[0518] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[0519] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[0520] 및 NR^7R^8 기

[0521] 로부터 선택되고;

[0522] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0523] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[0524] R^7 /R^8은 독립적으로

[0525] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0526] 1 또는 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0527] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[0528] C_1-C_3-알콕시 기,

[0529] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_5-시클로알킬 기;

[0530] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[0531] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[0532] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[0533] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[0534] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4- 내지 5-원 헤테로시클로알킬 기

[0535] 로부터 선택되고,

[0536] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[0537] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0538] R^1은 CF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고;

[0539] R^2는 수소 원자이고;

[0540] R^3은

[0541] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[0542] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[0543] 및 NR^7R^8 기

[0544] 로부터 선택되고;

[0545] R^4는 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되고;

[0546] R^5 /R^6은 수소 원자 또는 메틸 기이고;

[0547] R^7 /R^8은 독립적으로

[0548] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[0549] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[0550] 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기

[0551] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[0552] 로부터 선택된다.

[0553] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0554] 여기서

[0555] R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 시아노 기, 메틸 기, OCF_3 기, CHF_2 기 및 CF_3 기로부터 선택되고,

[0556] R^2는 수소 원자, 또는 플루오린 원자로부터 선택되고;

[0557] R^3은

[0558] 2-히드록시 기, 메톡시 기 및 모르폴리노 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기;

[0559] 메톡시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

[0560] 히드록시 기로 임의로 치환된 시클로헥실 기;

[0561] C_5-C_7-시클로알케닐 기;

[0562] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 플루오린 원자, $-C(O)NH_2$ 기, 히드록시 기, 메틸 기, 에틸 기, 히드록시메틸 기, 시아노 기, 및 아미노 기로부터 선택되는 것인 3-6-원 헤테로시클로알킬 기;

[0563] 메틸 기로 임의로 치환된 부분 불포화 5-6-원 헤테로시클로알킬 기;

[0564] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기, 플루오린 원자, 염소 원자, 아미노 기, 히드록시 기, 메톡시 기, 시아노 기, 디플루오로메틸 기, 트리플루오로메틸 기 및 메틸아미노 기로부터 선택되는 것인 페닐 기;

[0565] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기, 트리플루오로메틸 기, 디플루오로메틸 기, 및 시아노 기로부터 선택되는 것인 5-원 헤테로아릴 기,

[0566] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 메틸 기, 플루오린 원자, 염소 원자, 트리플루오로메틸 기, 아미노 기, 및 메톡시 기로부터 선택되는 것인 6-원 헤테로아릴 기,

[0567] 메틸 기로 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0568] R^7R^8이 독립적으로 수소 원자,

[0569] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 아미노 기, 메톡시 기, 에톡시 기, 시아노 기, 히드록시 기, 트리플루오로메틸 기, 시클로프로필 기, 2,2-디메틸시클로프로필 기, 1-히드록시시클로부틸 기, 3-히드록시시클로부틸 기, 메틸옥세타닐 기, 옥솔라닐 기, 옥사닐 기, 메틸옥사닐 기, 테트라히드로푸라닐 기, 옥소피롤리디닐 기, 옥소피페리디닐 기, 메틸-1H-이미다졸릴 기, 1H-피라졸릴 기, 1H-이미다졸릴 기, 1-메틸-1H-피라졸릴 기, 피라지닐 기, 피리디닐 기, 피리미디닐 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6 알킬 기

[0570] 로부터 선택되는 것인 NR^7R^8 기,

[0571] 히드록시 기, 메틸 기로 임의로 치환된 4-6-원 헤테로시클로알킬 기로 임의로 치환된 C_5-C_7-시클로알킬 기

[0572] 로부터 선택되고,

[0573] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[0574] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0575] 여기서

[0576] R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 시아노 기, CH_3 기, OCF_3 기, CHF_2 기 및 CF_3 기로부터 선택되고,

[0577] R^2는 수소 원자 (다수 예), 또는 플루오린 원자로부터 선택되고;

[0578] R^3은

[0579] 메틸 기, 프로판-2-일 기, 2-메틸프로필 기, 2-히드록시프로판-2-일 기, 3,3-디메틸부틸 기, 3-메톡시프로필 기,

[0580] $-CH_2-$(모르폴린-4-일) 기,

[0581] 프로프-1-엔-2-일 기, 2-메틸프로프-1-엔-1-일 기, 3,3-디메틸부트-1-엔-1-일 기, 3-메톡시프로프-1-엔-1-일 기,

[0582] 4-히드록시시클로헥실 기,

[0583] 시클로펜트-1-엔-1-일 기, 시클로헥스-1-엔-1-일 기, 비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일 기

[0584] 옥산-3-일 기, 3,3-디플루오로아제티딘-1-일 기, 아제티딘-3-카르복스아미드, 2-히드록시아제티딘-1-일 기, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일 기, 2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일 기, 3-시아노-3-메틸아제티딘-1-일 기, 2,4-디메틸아제티딘-1-일 기, -2람다^6-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온 기, 3-히드록시피롤리딘-1-일 기, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일 기, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일 기, 1-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일 기, 4-플루오로피페리딘-1-일 기, 4,4-플루오로피페리딘-1-일 기, 4-시아노-피페리딘-1-일 기, 4-플루오로-4-메틸피페리딘-1-일 기, 4-에틸-4-히드록시피페리딘-1-일 기, 4-히드록시피페리딘-1-일 기, 3-히드록시피페리딘-1-일 기, 3-아미노카르보닐피페리딘-1-일 기, 모르폴린-4-일 기, 2-메틸모르폴린-4-일 기, 2,6-디메틸모르폴린-4-일 기, 4-메틸피페라진-1-일 기,

[0585] 2,5-디히드로푸란-3-일 기, 5,6-디히드로-2H-피란-3-일 기, 3,6-디히드로-2H-피란-4-일 기, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기, 1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기, 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[0586] 페닐 기, 2-메틸페닐 기, 2-에틸페닐 기, 2-플루오로페닐 기, 2-아미노페닐 기, 2-히드록시페닐 기, 2-메톡시페닐 기, 2,4-디메틸페닐 기, 2-플루오로-4-메틸페닐 기, 2-플루오로-4-아미노페닐 기, 4-시아노-2-메틸페닐 기, 2-클로로-4-플루오로페닐 기, 2,3-디플루오로페닐 기, 2-플루오로-3-아미노페닐 기, 2,5-디플루오로페닐 기, 2,6-디플루오로페닐 기, 4-플루오로-6-메틸페닐 기, (2-디플루오로메틸)페닐 기, 2-시아노페닐 기, 2,4-디플루오로페닐 기, 3-메틸페닐 기, 3-아미노페닐 기, 3-플루오로페닐 기, 3-히드록시페닐 기, 3,4-디플루오로페닐 기, 3-아미노-4-메틸페닐 기, 3-아미노-4-클로로페닐 기, 3-아미노-4-플루오로페닐 기, 3-플루오로-4-메틸페닐

기, 4-아미노-3-플루오로페닐 기, 4-플루오로-3-메틸페닐 기, 4-플루오로-3-히드록시페닐 기, 3-히드록시-4-메틸페닐 기, 4-메틸페닐 기, 4-플루오로페닐 기, 4-클로로페닐 기, 4-(디플루오로메틸)페닐 기, 4-(트리플루오로메틸)페닐 기, 4-시아노페닐 기, 4-아미노페닐 기, 4-(메틸아미노)페닐 기, 4-히드록시페닐 기, 4-메톡시페닐 기, 3,5-디플루오로페닐 기, 2,4,5-트리플루오로페닐 기, 2,3,4-트리플루오로페닐 기, 3,4,5-트리플루오로페닐 기, 3-아미노-4,6-디플루오로페닐 기,

[0587] 1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-1H-피라졸-4-일 기, 1-에틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일 기, 1H-피라졸-4-일 기, 1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일 기, 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-1H-피라졸-5-일 기, 3-메틸-1H-피라졸-4-일 기, 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일 기, 3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-5-시아노-1H-피롤-2-일 기, 1-에틸-1H-이미다졸-4-일 기, 4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일 기, 3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일 기, 1,2-티아졸-4-일 기, 2-메틸-1,3-티아졸-5-일 기, 5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일 기, 5-시아노-4-메틸-티오펜-2-일 기, 5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일 기,

[0588] 피리딘-2-일 기, 5-메틸-피리딘-2-일 기, 5-클로로-피리딘-2-일 기, 5-플루오로-피리딘-2-일 기, 피리딘-3-일 기, 4-메틸피리딘-3-일 기, 2-메틸피리딘-3-일 기, 6-플루오로피리딘-3-일 기, 6-메틸피리딘-3-일 기, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일 기, 6-아미노피리딘-3-일 기, 6-메톡시피리딘-3-일 기, 5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일 기, 2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일 기, 피리딘-4-일 기, 2-메틸피리딘-4-일 기, 2-메톡시피리딘-4-일 기, 2-아미노피리딘-4-일 기, 3-메틸피리딘-4-일 기, 피리미딘-5-일 기, 2-메틸피리미딘-5-일 기,

[0589] 1-벤조티오펜-2-일 기, 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일 기, 1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일 기, 1-메틸-1H-인다졸-6-일 기, 1H-인다졸-6-일 기, 1H-인돌-6-일 기, 1H-인돌-5-일 기,

[0590] 메틸아미노 기, 에틸아미노 기, (프로판-2-일)아미노 기, 프로필아미노 기, 부틸아미노 기, tert-부틸아미노 기, 펜틸아미노 기, 에틸(메틸)아미노 기, (부틸)메틸아미노 기, 아미노카르보닐메틸 기, (2-아미노에틸)아미노 기, (2-메틸프로필)아미노 기, (3-메틸부틸)아미노 기, (2-메톡시에틸)아미노 기, (2-에톡시에틸)아미노 기, (3-메톡시프로필)아미노 기, (3-시아노프로필)아미노 기, (2-히드록시프로필)아미노 기, (2-히드록시-2-메틸프로필)아미노 기, (2-메톡시프로필)아미노 기, (2-에톡시프로필)아미노 기, (3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아미노 기, (2-메톡시-2-메틸프로필)아미노 기, (2-메톡시부틸)아미노 기, (3-히드록시부틸)아미노 기, (1-히드록시부탄-2-일)아미노 기, (4-히드록시부탄-2-일)아미노 기, (1-히드록시펜탄-2-일)아미노 기, (3-히드록시-3-메틸부틸)아미노 기, (2-히드록시-3-메톡시프로필)아미노 기, (시클로프로필메틸)아미노 기, (1-시클로프로필에틸)아미노 기, ((1-히드록시시클로부틸)메틸)아미노 기, (1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노 기, (1,3-디히드록시부탄-2-일)아미노 기, (2,2-디메틸시클로프로필)메틸]아미노 기, (디시클로프로필메틸)아미노 기, (3-히드록시시클로부틸)아미노 기, [1-(히드록시메틸)시클로부틸]메틸 기, 시클로펜틸아미노 기, (2-히드록시시클로펜틸)아미노 기, (시클로펜틸)(메틸)아미노 기, (4-히드록시시클로헥실)아미노 기, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일]아미노 기, [(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노 기, (옥세탄-3-일)아미노 기, (옥솔란-3-일)메틸)아미노 기, (테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노 기, (옥산-4-일)아미노 기, ((옥산-4-일)메틸)아미노 기, ((4-메틸옥산-4-일)메틸)아미노 기, (3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노 기, [(5-옥소피롤리딘-2-일)메틸]아미노 기, [(6-옥소피페리딘-3-일)메틸]아미노 기, [(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]아미노 기, [2-(1H-피라졸-1-일)에틸]아미노 기, [2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]아미노 기, (3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노 기, [(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노 기, [(1H-피라졸-3-일)메틸]아미노 기, [(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]아미노 기, [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노 기, [(피라진-2-일)메틸]아미노 기, [(피리딘-3-일)메틸]아미노 기, [(피리미딘-5-일)메틸]아미노 기, [(피리미딘-2-일)메틸]아미노 기

[0591] 로부터 선택되고,

[0592] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[0593] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0594] 여기서

[0595] R^1은 CF_3, 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[0596] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[0597] R^3은

[0598] 할로겐 원자,

[0599] 메틸 기로 임의로 치환된 프로프-1-엔-1-일 기,

[0600] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 플루오린 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 피페리딘-1-일 기

[0601] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 모르폴린-4-일 기,

[0602] 1 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 피롤리딘-1-일 기,

[0603] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기,

[0604] 아지티딘-1-일 기,

[0605] 3,6-디히드로-1H-피란-4-일 기,

[0606] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[0607] 시클로펜트-1엔-1-일 기,

[0608] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 메틸 기, 에틸 기, CF_3, CF_2H 기, 메톡시 기, CF_3O 기, NH_2 기 및 $NHCH_3$ 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[0609] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자, 시아노 기 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 2H-피롤-1-일 기,

[0610] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기 또는 CF_3 기로부터 선택되는 것인 1H-피라졸-4-일 기,

[0611] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-5-일 기,

[0612] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-옥사졸-4-일,

[0613] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-티아졸-4-일 기,

[0614] 메틸 기로 임의로 치환된 1,3-티아졸-5-일 기,

[0615] 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, CF_3 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리딘 5-일 기,

[0616] 메틸 기로 임의로 치환된 피리미딘-5-일 기,

[0617] 1H-인돌-6-일 기,

[0618] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-인다졸-6-일 기,

[0619] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-벤즈이미다졸-6-일 기,

[0620] $NH(C_2H_5)$ 기, $NH(C_3H_7)$ 기, $NH(C_4H_9)$ 기, $NCH_3(C_4H_9)$ 기, $NH(C_5H_{11})$ 기, NH(시클로펜틸) 기, NCH_3(시클로펜틸) 기

[0621] 로부터 선택되고;

[0622] R^4는 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택된다.

[0623] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0624] 여기서 화합물은

[0625] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0626] 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0627] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0628] 5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0629] 5-[3-플루오로-4-(4-플루오로-4-메틸피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0630] 5-[3-플루오로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0631] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0632] 5-(3',4'-디플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0633] 5-(4'-플루오로-2,2'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0634] 5-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-3-메틸페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0635] 5-[3-메틸-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0636] 5-[3-메틸-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0637] 5-[3-메틸-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0638] 5-[3-메틸-4-(피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0639] 5-(3'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0640] (rac)-6-메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0641] (rac)-5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0642] (rac)-5-{3,5-디플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0643] (rac)-5-(4-브로모페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[0644] (rac)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0645] 5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0646] 2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴,

[0647] 3-클로로-2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴,

[0648] 5-{4-[2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-플루오로페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0649] (6S)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0650] (6S)-5-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0651] 5-[4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0652] 5-(2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0653] 5-[3-메틸-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0654] 5-[3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0655] 5-(2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0656] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0657] 5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0658] 5-[4-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0659] 5-[4'-아미노-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0660] 5-[3'-히드록시-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0661] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0662] 5-[4'-플루오로-3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0663] 5-[5'-아미노-2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0664] 5-[4'-아미노-3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0665] 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0666] 5-[3'-아미노-4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0667] 5-[3'-아미노-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0668] 5-[3'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0669] 5-[4'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0670] 5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0671] 5-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0672] 5-[4-(1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0673] 5-[4-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0674] 5-[4-(1,2-티아졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0675] 1-메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴,

[0676] 5-[2,4'-비스(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0677] 5-[4-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0678] 5-[4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0679] 5-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0680] 5-[4'-(메틸아미노)-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0681] 5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0682] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0683] 5-[3',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0684] 5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0685] 5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0686] 5-[3',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0687] 5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0688] 5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0689] 5-[2',3'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0690] 5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0691] 5-[4-(부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0692] 5-[4-(에틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0693] 5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0694] 5-[4-(프로필아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0695] 5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0696] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0697] 5-[4-(아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0698] 5-[4-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0699] 5-[4-(펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0700] 5-[4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0701] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0702] 5-[3-플루오로-4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0703] 5-[3-플루오로-4-(3-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0704] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0705] 5-(4'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0706] 5-(2-플루오로-2'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0707] 5-(2'-클로로-2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0708] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0709] 5-(2'-에틸-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0710] 5-[3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0711] 5-(2,4'-디플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0712] 5-(2-플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0713] 5-(2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0714] 5-(2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0715] 5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0716] 5-(3'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0717] 5-[4'-(디플루오로메틸)-2-플루오로비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0718] 5-[3-플루오로-4-(피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0719] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0720] 5-[3-플루오로-4-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0721] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0722] 5-[3-플루오로-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0723] 5-(2,2',4',5'-테트라플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0724] 5-(2,2',3',4'-테트라플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0725] 5-(2,2',5'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0726] 2'-플루오로-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)비페닐-4-카르보니트릴,

[0727] 5-(2'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0728] 5-(3'-아미노-2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0729] 5-(2-플루오로-3'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0730] 5-(2-플루오로-4'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0731] 5-(2-플루오로-2'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0732] 5-(2,3',4'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0733] 5-[3-플루오로-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0734] 5-(2,2',3'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0735] 5-(2,3',5'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0736] 5-(2,2',4'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0737] 5-(2-플루오로-2',4'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0738] 5-(2,3'-디플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0739] 5-(2,2'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0740] 5-(2,2',6'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0741] 5-(2-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0742] 5-(2,3'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0743] 5-[3-플루오로-4-(4-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0744] (rac)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0745] (6S)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0746] (6S)-5-(-[(3-클로로-4--(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0747] 6S)-5-(-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0748] (6S)-5-(-[(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0749] 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0750] 5-(4-클로로-3-메틸페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0751] (rac)-6-메틸-5-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0752] 5-{4-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0753] 5-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0754] 5-[4-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0755] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0756] 5-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0757] 5-{4-[시클로펜틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0758] 5-[4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0759] 5-{4-[부틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0760] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0761] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0762] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[0763] 5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[0764] 의 군으로부터 선택된다.

[0765] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0766] 여기서 화합물은

[0767] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0768] 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0769] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0770] 5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0771] 5-[3-플루오로-4-(4-플루오로-4-메틸피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0772] 5-[3-플루오로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0773] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0774] 5-(3',4'-디플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0775] 5-(4'-플루오로-2,2'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0776] 5-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-3-메틸페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0777] 5-[3-메틸-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0778] 5-[3-메틸-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0779] 5-[3-메틸-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0780] 5-[3-메틸-4-(피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0781] 5-(3'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0782] (rac)-6-메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0783] (rac)-5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0784] (rac)-5-{3,5-디플루오로-4-[(2S)-2-메틸모르폴린-4-일]페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0785] (rac)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0786] 5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0787] 2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴,

[0788] 3-클로로-2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴,

[0789] 5-{4-[2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-플루오로페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0790] (6S)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0791] (6S)-5-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0792] 5-[4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0793] 5-(2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0794] 5-[3-메틸-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0795] 5-[3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0796] 5-(2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0797] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0798] 5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0799] 5-[4-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0800] 5-[4'-아미노-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0801] 5-[3'-히드록시-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0802] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0803] 5-[4'-플루오로-3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0804] 5-[5'-아미노-2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0805] 5-[4'-아미노-3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0806] 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0807] 5-[3'-아미노-4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0808] 5-[3'-아미노-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0809] 5-[3'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0810] 5-[4'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0811] 5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0812] 5-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0813] 5-[4-(1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0814] 5-[4-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0815] 5-[4-(1,2-티아졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0816] 1-메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴,

[0817] 5-[2,4'-비스(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0818] 5-[4-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0819] 5-[4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0820] 5-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0821] 5-[4'-(메틸아미노)-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0822] 5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0823] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0824] 5-[3',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0825] 5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0826] 5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0827] 5-[3',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0828] 5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0829] 5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0830] 5-[2',3'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0831] 5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0832] 5-[4-(부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0833] 5-[4-(에틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0834] 5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0835] 5-[4-(프로필아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0836] 5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0837] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0838] 5-[4-(아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0839] 5-[4-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0840] 5-[4-(펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0841] 5-[4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0842] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0843] 5-[3-플루오로-4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0844] 5-[3-플루오로-4-(3-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0845] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0846] 5-(4'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0847] 5-(2-플루오로-2'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0848] 5-(2'-클로로-2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0849] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0850] 5-(2'-에틸-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0851] 5-[3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0852] 5-(2,4'-디플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0853] 5-(2-플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0854] 5-(2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0855] 5-(2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0856] 5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0857] 5-(3'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0858] 5-[4'-(디플루오로메틸)-2-플루오로비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0859] 5-[3-플루오로-4-(피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0860] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0861] 5-[3-플루오로-4-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0862] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0863] 5-[3-플루오로-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0864] 5-(2,2',4',5'-테트라플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0865] 5-(2,2',3',4'-테트라플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0866] 5-(2,2',5'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0867] 2'-플루오로-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)비페닐-4-카르보니트릴,

[0868] 5-(2'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0869] 5-(3'-아미노-2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0870] 5-(2-플루오로-3'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0871] 5-(2-플루오로-4'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0872] 5-(2-플루오로-2'-히드록시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0873] 5-(2,3',4'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0874] 5-[3-플루오로-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0875] 5-(2,2',3'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0876] 5-(2,3',5'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0877] 5-(2,2',4'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0878] 5-(2-플루오로-2',4'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0879] 5-(2,3'-디플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0880] 5-(2,2'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0881] 5-(2,2',6'-트리플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0882] 5-(2-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0883] 5-(2,3'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0884] 5-[3-플루오로-4-(4-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0885] (rac)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0886] (6S)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0887] (6S)-5-(-[(3-클로로-4--(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0888] 6S)-5-(-[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0889] (6S)-5-(-[(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0890] 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0891] 5-(4-클로로-3-메틸페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0892] (rac)-6-메틸-5-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0893] 5-{4-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0894] 5-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0895] 5-[4-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0896] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0897] 5-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0898] 5-{4-[시클로펜틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0899] 5-[4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0900] 5-{4-[부틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0901] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0902] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0903] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[0904] 5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[0905] 의 군으로부터 선택된다.

[0906] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[0907] 여기서 화합물은

[0908] 5-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0909] 5-{4-[3-메톡시프로프-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0910] (rac)-5-[4'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0911] 5-[4-(5,6-디히드로-2H-피란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0912] 5-[4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0913] 5-{4-[3,3-디메틸부트-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0914] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0915] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0916] 5-[4-(프로프-1-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0917] 5-[4-(1-벤조티오펜-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0918] 5-[4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0919] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0920] 5-[4-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0921] 3-메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]티오펜-2-카르보니트릴,

[0922] 5-{4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0923] (rac)-5-[4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0924] 5-[2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0925] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0926] 5-[4-(5-메틸피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0927] 5-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0928] 5-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0929] 5-[4-(피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0930] 5-[2'-(디플루오로메틸)-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0931] 5-(2,4'-디플루오로-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0932] 2'-플루오로-2-메틸-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴,

[0933] 5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0934] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0935] (6S)-6-메틸-5-[4-(피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0936] (6S)-6-메틸-5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0937] (6S)-5-[2'-플루오로-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0938] (6S)-6-메틸-5-[2',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0939] (6S)-6-메틸-5-[2',3',4'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0940] (6S)-5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0941] 4'-[(6S)-6-메틸-2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일]-2'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-카르보니트릴,

[0942] (6S)-5-[4-(1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0943] (6S)-5-[4'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0944] (6S)-5-[3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0945] (6S)-5-[3'-아미노-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0946] (6S)-5-[2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0947] (6S)-5-[3'-플루오로-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0948] (6S)-5-[2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0949] (6S)-5-[2'-메톡시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0950] (6S)-5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0951] (6S)-6-메틸-5-[4-(4-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0952] (6S)-6-메틸-5-[4-(3-메틸피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0953] (6S)-6-메틸-5-[4-(2-메틸피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0954] (6S)-5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0955] (6S)-5-[2'-에틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0956] (6S)-5-[4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0957] (6S)-5-[4'-메톡시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0958] (6S)-6-메틸-5-[4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0959] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0960] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0961] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0962] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥

사디아진-2-온,

[0963] 5-{3-(디플루오로메틸)-4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0964] (6S)-6-메틸-5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0965] 5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0966] 5-[2-(디플루오로메틸)-4'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0967] 5-[4'-클로로-2-(디플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0968] 5-[3-(디플루오로메틸)-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0969] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-(디플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0970] 5-[3-(디플루오로메틸)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0971] 5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0972] (rac)-5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0973] 5-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0974] 5-[4-{[(시스/트랜스)-3-히드록시시클로부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0975] 5-{4-[(rac)-2,4-디메틸아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0976] 5-{4-[(시스 또는 트랜스)-2,4-디메틸아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0977] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0978] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0979] 5-[4-{[(트랜스)-4-히드록시시클로헥실]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0980] 5-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0981] 5-[4-{[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0982] -{4-[(3-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0983] 5-[4-({[(rac)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0984] 5-[4-{[2(R)-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0985] 5-[4-{[(3R)-3-히드록시부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0986] 5-[4-{[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0987] 5-[4-{[(1-히드록시시클로부틸)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0988] 5-{4-[(3-메틸부틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0989] 5-{4-[(2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0990] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0991] 5-{4-[에틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0992] 5-[4-(tert-부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0993] 5-[4-({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0994] 5-[4-{[(피라진-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0995] 5-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0996] 5-[4-{[(2S)-1-히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[0997] 5-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (라세미 혼합물),

[0998] (rac)-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-카르복스아미드,

[0999] 5-{4-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1000] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1001] 5-[4-{[(1R,2R,4R)-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1002] 5-{4-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1003] (rac)-5-{4-[(2-히드록시-3-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1004] 5-[4-{[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1005] 5-[4-{[(1H-피라졸-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1006] 5-[4-{[2-(1H-피라졸-1-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1007] 1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보니트릴,

[1008] (rac)-5-{4-[(1-시클로프로필에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1009] (rac)-5-{4-[(2-에톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1010] (rac)-5-{4-[(2-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1011] 5-[4-(3-에톡시아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1012] 5-[4-{[(피리미딘-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1013] 5-[4-{[(옥솔란-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (라세미 혼합물),

[1014] 5-[4-{[(2S)-4-히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1015] (rac)-5-[4-{[(6-옥소피페리딘-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1016] (rac)-5-[4-{[(2,2-디메틸시클로프로필)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1017] 5-[4-({[1-(히드록시메틸)시클로부틸]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1018] 5-{4-[(2S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1019] 3-메틸-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]아제티딘-3-카르보니트릴,

[1020] 5-[4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1021] 5-[4-(4-에틸-4-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1022] 4-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐리노]부탄니트릴,

[1023] 6-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로-메틸)페닐]-2람다^{6}-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온,

[1024] N^{2}-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]글리신아미드,

[1025] 5-{4-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1026] 5-{4-[(2-메톡시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1027] 5-[4-({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1028] 5-{4-[(2-에톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1029] 5-[4-{[(1S,2R)-2-히드록시시클로펜틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1030] 5-{4-[(옥세탄-3-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1031] 5-{3-(디플루오로메틸)-4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1032] 5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1033] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1034] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1035] 5-[4-(3-메톡시프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1036] 5-[4-(2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1037] 5-[4-(3,3-디메틸부틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1038] 5-[4-(프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1039] (rac)-5-{4-[옥산-3-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1040] (트랜스)-5-{4-[4-히드록시시클로헥실]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (트랜스 이성질체),

[1041] (시스)-5-{4-[4-히드록시시클로헥실]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1042] 5-{4-[(2-아미노에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온- 염산과의 염,

[1043] 5-{4-[1-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온-염산과의 염,

[1044] 5-[4-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1045] (6S)-6-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1046] 5-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1047] (6S)-5-[4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1048] (6S)-5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1049] 의 군으로부터 선택된다.

[1050] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1051] 여기서 화합물은

[1052] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1053] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1054] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1055] 5-(3',4'-디플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1056] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1057] 5-[4-(1,2-티아졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1058] 5-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1059] 5-[4-(프로필아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1060] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1061] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1062] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1063] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1064] 5-[4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1065] 5-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1066] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1067] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1068] 5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1069] (시스/트랜스)-5-[4-{[3-히드록시시클로부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1070] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1071] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1072] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1073] 5-[4-{[(피라진-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1074] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1075] 5-[4-(2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1076] (6S)-5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1077] 의 군으로부터 선택된다.

[1078] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체,

N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1079] 여기서 화합물은

[1080] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1081] 5-(3',4'-디플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1082] 5-[4-(1,2-티아졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1083] 5-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1084] 5-[4-(프로필아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1085] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1086] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1087] 5-[4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1088] 5-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1089] 5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1090] (시스/트랜스)-5-[4-{[3-히드록시시클로부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1091] 5-[4-{[(피라진-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1092] 5-[4-(2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1093] (6S)-5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1094] 의 군으로부터 선택된다.

[1095] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1096] 여기서 화합물은

[1097] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1098] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1099] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1100] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1101] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1102] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1103] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1104] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1105] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1106] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1107] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1108] 의 군으로부터 선택된다.

[1109] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1110] 여기서 화합물은

[1111] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1112] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1113] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1114] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1115] 의 군으로부터 선택된다.

[1116] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1117] 여기서 화합물은

[1118] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1119] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1120] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1121] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1122] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1123] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1124] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1125] 의 군으로부터 선택된다.

[1126] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1127] 여기서 화합물은

[1128] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1129] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1130] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1131] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1132] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1133] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1134] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1135] 의 군으로부터 선택된다.

[1136] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1137] 여기서 화합물은

[1138] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1139] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온,

[1140] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 및

[1141] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1142] 의 군으로부터 선택된다.

[1143] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1144] 여기서 화합물은

[1145] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1146] 이다.

[1147] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1148] 여기서 화합물은

[1149] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1150] 이다.

[1151] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1152] 여기서 화합물은

[1153] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1154] 이다.

[1155] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1156] 여기서 화합물은

[1157] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1158] 이다.

[1159] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1160] 여기서 화합물은

[1161] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1162] 이다.

[1163] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1164] 여기서 화합물은

[1165] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1166] 이다.

[1167] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1168] 여기서 화합물은

[1169] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1170] 이다.

[1171] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1172] 여기서 화합물은

[1173] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)-페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1174] 이다.

[1175] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1176] 여기서 화합물은

[1177] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2(S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1178] 이다.

[1179] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1180] 여기서 화합물은

[1181] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1182] 이다.

[1183] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1184] 여기서 화합물은

[1185] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[1186] 이다.

[1187] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 실험 섹션에 구체적으로 예시된 바와 같은 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공한다.

[1188] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1189] 여기서

[1190] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1191] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1192] R^3은

[1193] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[1194] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1195] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기,

[1196] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기

[1197] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[1198] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[1199] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1200] 할로겐 원자;

[1201] 옥소(=O) 기;

[1202] 시아노 기;

[1203] 히드록시 기;

[1204] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[1205] C_1-C_3-할로알킬 기;

[1206] C_1-C_3-알콕시 기;

[1207] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[1208] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[1209] NR^5R^6 기

[1210] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[1211] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기,

[1212] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1213] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1214] 및 NR^7R^8 기

[1215] 로부터 선택되고;

[1216] R^4는 수소 원자이고;

[1217] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고;

[1218] R^7 /R^8은 독립적으로

[1219] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1220] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1221] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, C(O)NR^5R^6 기, NR^5R^6 기,

[1222] C_1-C_3-알콕시 기,

[1223] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1224] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기, 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기

[1225] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1226] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1227] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[1228] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[1229] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[1230] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기,

[1231] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1232] 로부터 선택되고,

[1233] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1234] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1235] 여기서

[1236] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1237] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고,

[1238] R^3은 할로겐 원자,

[1239] C_2-C_6-알케닐 기,

[1240] C_3-C_6-시클로알킬 기

[1241] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[1242] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록

시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[1243] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[1244] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1245] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1246] 및 NR^7R^8 기

[1247] 로부터 선택되고,

[1248] R^4는 수소 원자이고,

[1249] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고,

[1250] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자, 및 C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기, -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되거나,

[1251] 또는 R^7 및 R^8은 함께 -O-, -S- 및 -NR^9-로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 시아노 기, 옥소 기 (=O), 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 1, 2 또는 3회 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고,

[1252] R^7 및 R^8이 함께 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하는 경우에, 상기 고리는 -O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -NR^9-CH_2-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 함유할 수 있고;

[1253] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기이다.

[1254] 제1 측면의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1255] 여기서

[1256] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1257] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1258] R^3은

[1259] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[1260] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1261] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[1262] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_7-시클로알케닐 기

[1263] -O-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1264] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1265] 할로겐 원자;

[1266] 시아노 기;

[1267] 히드록시 기;

[1268] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[1269] C_1-C_3-알콕시 기;

[1270] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[1271] NR^5R^6 기

[1272] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

[1273] -O-, -S- 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[1274] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1275] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1276] 및 NR^7R^8 기

[1277] 로부터 선택되고;

[1278] R^4는 수소 원자이고;

[1279] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1280] R^7 /R^8은 독립적으로

[1281] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1282] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1283] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[1284] C_1-C_3-알콕시 기,

[1285] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1286] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[1287] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1288] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1289] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[1290] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1291] 로부터 선택되고,

[1292] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1293] 제1 측면의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1294] 여기서

[1295] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1296] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1297] R^3은

[1298] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[1299] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1300] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[1301] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_7-시클로알케닐 기

[1302] -O-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1303] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1304] 할로겐 원자;

[1305] 시아노 기;

[1306] 히드록시 기;

[1307] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[1308] C_1-C_3-알콕시 기;

[1309] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[1310] NR^5R^6 기

[1311] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

[1312] -O-, -S- 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[1313] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노

기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1314] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1315] 및 NR^7R^8 기

[1316] 로부터 선택되고;

[1317] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이고;

[1318] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1319] R^7 /R^8은 독립적으로

[1320] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1321] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1322] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[1323] C_1-C_3-알콕시 기,

[1324] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1325] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[1326] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1327] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1328] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[1329] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1330] 로부터 선택되고,

[1331] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1332] 제1 측면의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1333] 여기서

[1334] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1335] R^2는 수소 원자, 및 할로겐 원자로부터 선택되고,

[1336] R^3은 할로겐 원자,

[1337] C_2-C_4-알케닐 기,

[1338] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[1339] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[1340] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[1341] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[1342] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1343] 및 NR^7R^8 기

[1344] 로부터 선택되고;

[1345] R^4는 수소 원자이고,

[1346] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자, C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-O-C_1-C_3-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-S-C_1-C_3-알킬 기, 및 C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기로부터 선택되고,

[1347] R^7 /R^8은 독립적으로

[1348] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1349] 및 C_1-C_6-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-O-C_1-C_3-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-S-C_1-C_3-알킬 기, -C_1-C_3-알킬렌-NR^5-C_1-C_3-알킬 기, C_3-C_6-시클로알킬 기, C_3-C_5-헤테로시클로알킬 기

[1350] 로부터 선택되거나,

[1351] 또는 R^7 및 R^8은 함께 -O-, -S- 및 -NR^9-로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 시아노 기, 옥소 기 (=O), 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 1, 2 또는 3회 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고,

[1352] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기이다.

[1353] 제1 측면의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1354] 여기서

[1355] R^1은 CF_3, -CH_3, -OCF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[1356] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[1357] R^3은 할로겐 원자,

[1358] C_2-C_4-알케닐 기,

[1359] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[1360] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[1361] 부분 불포화되고 옥소 기 (=O)로 임의로 치환된 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[1362] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기;

[1363] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[1364] 및 NR^7R^8 기

[1365] 로부터 선택되고;

[1366] R^4는 수소 원자이고,

[1367] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[1368] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되거나;

[1369] 또는 R^7 및 R^8은 함께 1개의 추가의 산소 원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 치환기로 1 또는 2회 임의로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 고리를 형성하고,

[1370] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1371] 여기서

[1372] R^1은 CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[1373] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[1374] R^3은

[1375] 할로겐 원자,

[1376] 메틸 기로 임의로 치환된 프로프-1-엔-1-일 기,

[1377] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 플루오린 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 피페리딘-1-일 기

[1378] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 모르폴린-4-일 기,

[1379] 1 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 피롤리딘-1-일 기,

[1380] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기,

[1381] 아지티딘-1-일 기,

[1382] 3,6-디히드로-1H-피란-4-일 기,

[1383] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[1384] 시클로펜트-1엔-1-일 기,

[1385] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 메틸 기,

에틸 기, CF_3, CF_2H 기, 메톡시 기, CF_3O 기, NH_2 기 및 $NHCH_3$ 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[1386] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자, 시아노 기 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 2H-피롤-1-일 기,

[1387] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기 또는 CF_3 기로부터 선택되는 것인 1H-피라졸-4-일 기,

[1388] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-5-일 기,

[1389] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-옥사졸-4-일,

[1390] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-티아졸-4-일 기,

[1391] 메틸 기로 임의로 치환된 1,3-티아졸-5-일 기,

[1392] 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, CF_3 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리딘 5-일 기,

[1393] 메틸 기로 임의로 치환된 피리미딘-5-일 기,

[1394] 1H-인돌-6-일 기,

[1395] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-인다졸-6-일 기,

[1396] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-벤즈이미다졸-6-일 기,

[1397] $NH(C_2H_5)$ 기, $NH(C_3H_7)$ 기, $NH(C_4H_9)$ 기, $NCH_3(C_4H_9)$ 기, $NH(C_5H_{11})$ 기, NH(시클로펜틸) 기, NCH_3(시클로펜틸) 기

[1398] 로부터 선택되고;

[1399] R^4는 수소 원자이다.

[1400] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1401] 여기서

[1402] R^1은 CF_3, $-CH_3$, $-OCF_3$ 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[1403] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[1404] R^3은

[1405] 메틸 기로 임의로 치환된 프로프-1-엔-1-일 기,

[1406] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 플루오린 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 피페리딘-1-일 기

[1407] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 모르폴린-4-일 기,

[1408] 1 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 피롤리딘-1-일 기,

[1409] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기,

[1410] 아지티딘-1-일 기,

[1411] 3,6-디히드로-1H-피란-4-일 기,

[1412] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[1413] 시클로펜트-1엔-1-일 기,

[1414] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 메틸 기, 에틸 기, CF_3, CF_2H 기, 메톡시 기, CF_3O 기, NH_2 기 및 $NHCH_3$ 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[1415] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자, 시아노 기 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 2H-피롤-1-일 기,

[1416] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기 또는 CF_3 기로부터 선택되는 것인 1H-피라졸-4-일 기,

[1417] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-5-일 기,

[1418] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-옥사졸-4-일,

[1419] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-티아졸-4-일 기,

[1420] 메틸 기로 임의로 치환된 1,3-티아졸-5-일 기,

[1421] 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, CF_3 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리딘 5-일 기,

[1422] 메틸 기로 임의로 치환된 피리미딘-5-일 기,

[1423] 1H-인돌-6-일 기,

[1424] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-인다졸-6-일 기,

[1425] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-벤즈이미다졸-6-일 기,

[1426] $NH(C_2H_5)$ 기, $NH(C_3H_7)$ 기, $NH(C_4H_9)$ 기, $NCH_3(C_4H_9)$ 기, $NH(C_5H_{11})$ 기, NH(시클로펜틸) 기, NCH_3(시클로펜틸) 기

[1427] 로부터 선택되고;

[1428] R^4는 수소 원자이다.

[1429] 제1 측면의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1430] 여기서

[1431] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1432] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1433] R^3은

[1434] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[1435] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1436] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[1437] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[1438] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1439] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1440] 할로겐 원자;

[1441] 시아노 기;

[1442] 히드록시 기;

[1443] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[1444] C_1-C_3-알콕시 기; 및

[1445] $C(O)NR^5R^6$ 기

[1446] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[1447] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[1448] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1449] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1450] 및 NR^7R^8 기

[1451] 로부터 선택되고;

[1452] R^4는 수소 원자이고;

[1453] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1454] R^7 /R^8은 독립적으로

[1455] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1456] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1457] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기,

[1458] C_1-C_3-알콕시 기,

[1459] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1460] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[1461] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1462] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1463] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기

[1464] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1465] 로부터 선택되고,

[1466] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1467] 제1 측면의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체,

호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1468] 여기서

[1469] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1470] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1471] R^3은

[1472] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[1473] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1474] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[1475] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[1476] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1477] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1478] 할로겐 원자;

[1479] 시아노 기;

[1480] 히드록시 기;

[1481] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[1482] C_1-C_3-알콕시 기; 및

[1483] C(O)NR^5R^6 기

[1484] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[1485] -O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[1486] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1487] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1488] 및 NR^7R^8 기

[1489] 로부터 선택되고;

[1490] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이고;

[1491] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1492] R^7 /R^8은 독립적으로

[1493] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1494] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1495] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기,

[1496] C_1-C_3-알콕시 기,

[1497] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1498] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[1499] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1500] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1501] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[1502] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1503] 로부터 선택되고,

[1504] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1505] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1506] 여기서

[1507] R^1은 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[1508] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고,

[1509] R^3은 할로겐 원자,

[1510] C_2-C_4-알케닐 기,

[1511] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[1512] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[1513] 부분 불포화되고 옥소 기 (=O)로 임의로 치환된 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기;

[1514] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기;

[1515] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[1516] 및 NR^7R^8 기

[1517] 로부터 선택되고;

[1518] R^4는 수소 원자이고,

[1519] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[1520] R^7 /R^8은 독립적으로 수소 원자, C_3-C_5-시클로알킬 기, 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되거나;

[1521] 또는 R^7 및 R^8은 함께 1개의 추가의 산소 원자를 임의로 함유하고, 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 치환기로 1 또는 2회 임의로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 고리를 형성한다.

[1522] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1523] 여기서

[1524] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1525] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1526] R^3은

[1527] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[1528] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1529] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_4-C_6-시클로알킬 기,

[1530] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[1531] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1532] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1533] 할로겐 원자;

[1534] 시아노 기;

[1535] 히드록시 기

[1536] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[1537] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[1538] -O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 6-원-헤테로시클로알킬 기,

[1539] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1540] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1541] 및 NR^7R^8 기

[1542] 로부터 선택되고;

[1543] R^4는 수소 원자이고;

[1544] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1545] R^7 /R^8은 독립적으로

[1546] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1547] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1548] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[1549] C_1-C_3-알콕시 기,

[1550] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[1551] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[1552] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1553] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1554] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[1555] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1556] 로부터 선택되고,

[1557] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1558] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1559] 여기서

[1560] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[1561] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1562] R^3은

[1563] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[1564] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1565] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_4-C_6-시클로알킬 기,

[1566] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[1567] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1568] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1569] 할로겐 원자;

[1570] 시아노 기;

[1571] 히드록시 기

[1572] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[1573] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[1574] -O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 6-원-헤테로시클로알킬 기,

[1575] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1576] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1577] 및 NR^7R^8 기

[1578] 로부터 선택되고;

[1579] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이고;

[1580] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1581] R^7 /R^8은 독립적으로

[1582] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1583] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1584] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[1585] C_1-C_3-알콕시 기,

[1586] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[1587] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[1588] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1589] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1590] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[1591] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1592] 로부터 선택되고,

[1593] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1594] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1595] 여기서

[1596] R^1은 CF_3, 및 플루오린 원자로부터 선택되고,

[1597] R^2는 수소 원자로부터 선택되고

[1598] R^3은

[1599] 할로겐 원자,

[1600] 메틸 기로 임의로 치환된 프로프-1-엔-1-일 기,

[1601] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 플루오린 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 피페리딘-1-일 기

[1602] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 모르폴린-4-일 기,

[1603] 1 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 피롤리딘-1-일 기,

[1604] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기,

[1605] 아지티딘-1-일 기,

[1606] 3,6-디히드로-1H-피란-4-일 기,

[1607] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[1608] 시클로펜트-1엔-1-일 기,

[1609] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 메틸 기, 에틸 기, CF_3, CF_2H 기, 메톡시 기, CF_3O 기, NH_2 기 및 $NHCH_3$ 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[1610] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 수소 원자, 시아노 기 및 메틸 기로부터 선택되는 것인 2H-피롤-1-일 기,

[1611] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 메틸 기, 에틸 기 또는 CF_3 기로부터 선택되는 것인 1H-피라졸-4-일 기,

[1612] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-피라졸-5-일 기,

[1613] 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-옥사졸-4-일,

[1614] 메틸 기로 임의로 치환된 1,2-티아졸-4-일 기,

[1615] 메틸 기로 임의로 치환된 1,3-티아졸-5-일 기,

[1616] 각각의 기가 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 메틸 기, CF_3 기, 메톡시 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 것인 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리딘 5-일 기,

[1617] 메틸 기로 임의로 치환된 피리미딘-5-일 기,

[1618] 1H-인돌-6-일 기,

[1619] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-인다졸-6-일 기,

[1620] 메틸 기로 임의로 치환된 1H-벤즈이미다졸-6-일 기,

[1621] $NH(C_2H_5)$ 기, $NH(C_3H_7)$ 기, $NH(C_4H_9)$ 기, $NCH_3(C_4H_9)$ 기, $NH(C_5H_{11})$ 기, NH(시클로펜틸) 기, NCH_3(시클로펜틸) 기

[1622] 로부터 선택되고;

[1623] R^4는 수소 원자이다.

[1624] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체,

N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1625] 여기서

[1626] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[1627] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1628] R^3은

[1629] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[1630] C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1631] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[1632] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기

[1633] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[1634] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1635] 할로겐 원자;

[1636] 옥소(=O) 기;

[1637] 시아노 기;

[1638] 히드록시 기;

[1639] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[1640] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[1641] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[1642] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1643] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1644] 및 NR^7R^8 기

[1645] 로부터 선택되고;

[1646] R^4는 수소 원자이고;

[1647] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1648] R^7 /R^8은 독립적으로

[1649] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1650] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1651] 할로겐 원자, 시아노 기, 및 히드록시 기,

[1652] C_1-C_3-알콕시 기,

[1653] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1654] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기

[1655] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1656] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1657] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[1658] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1659] 로부터 선택되고,

[1660] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1661] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1662] 여기서

[1663] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[1664] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1665] R^3은

[1666] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[1667] C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[1668] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[1669] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기

[1670] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[1671] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1672] 할로겐 원자;

[1673] 옥소(=O) 기;

[1674] 시아노 기;

[1675] 히드록시 기;

[1676] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[1677] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[1678] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[1679] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1680] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1681] 및 NR^7R^8 기

[1682] 로부터 선택되고;

[1683] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이고;

[1684] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택되고;

[1685] R^7 /R^8은 독립적으로

[1686] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1687] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1688] 할로겐 원자, 시아노 기, 및 히드록시 기,

[1689] C_1-C_3-알콕시 기,

[1690] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[1691] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기

[1692] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1693] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1694] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[1695] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[1696] 로부터 선택되고,

[1697] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1698] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1699] 여기서

[1700] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[1701] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1702] R^3은

[1703] -O-, 및 $-NR^9-$로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1704] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1705] 할로겐 원자;

[1706] 히드록시 기

[1707] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[1708] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[1709] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1710] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1711] 및 NR^7R^8 기

[1712] 로부터 선택되고;

[1713] R^4는 수소 원자이고;

[1714] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[1715] R^7 /R^8은 독립적으로

[1716] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1717] 1 또는 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1718] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[1719] C_1-C_3-알콕시 기,

[1720] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_5-시클로알킬 기;

[1721] -O- 및 $-NR^9-$로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[1722] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1723] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1724] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[1725] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4- 내지 5-원 헤테로시클로알킬 기

[1726] 로부터 선택되고,

[1727] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1728] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체,

N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1729] 여기서

[1730] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되고;

[1731] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고;

[1732] R^3은

[1733] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[1734] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[1735] 할로겐 원자;

[1736] 히드록시 기

[1737] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[1738] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[1739] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[1740] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[1741] 및 NR^7R^8 기

[1742] 로부터 선택되고;

[1743] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이고;

[1744] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되고;

[1745] R^7 /R^8은 독립적으로

[1746] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1747] 1 또는 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1748] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[1749] C_1-C_3-알콕시 기,

[1750] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_5-시클로알킬 기;

[1751] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[1752] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[1753] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[1754] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[1755] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되

는 것인 4- 내지 5-원 헤테로시클로알킬 기

[1756] 로부터 선택되고,

[1757] R^9는 수소 원자 또는 C_1-C_3-알킬 기 또는 결합이다.

[1758] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1759] 여기서

[1760] R^1은 CF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고;

[1761] R^2는 수소 원자이고;

[1762] R^3은

[1763] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[1764] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[1765] 및 NR^7R^8 기

[1766] 로부터 선택되고;

[1767] R^4는 수소 원자이고;

[1768] R^5 /R^6은 수소 원자 또는 메틸 기이고;

[1769] R^7 /R^8은 독립적으로

[1770] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1771] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1772] 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기

[1773] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[1774] 로부터 선택된다.

[1775] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1776] 여기서

[1777] R^1은 CF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고;

[1778] R^2는 수소 원자이고;

[1779] R^3은

[1780] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[1781] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[1782] 및 NR^7R^8 기

[1783] 로부터 선택되고;

[1784] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이고;

[1785] R^5 /R^6은 수소 원자 또는 메틸 기이고;

[1786] R^7 /R^8은 독립적으로

[1787] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1788] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1789] 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기

[1790] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[1791] 로부터 선택된다.

[1792] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1793] 여기서

[1794] R^1은 CF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고;

[1795] R^2는 수소 원자이고;

[1796] R^3은

[1797] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[1798] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[1799] 및 NR^7R^8 기

[1800] 로부터 선택되고;

[1801] R^4는 메틸 기이고;

[1802] R^5 /R^6은 수소 원자 또는 메틸 기이고;

[1803] R^7 /R^8은 독립적으로

[1804] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1805] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1806] 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기

[1807] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[1808] 로부터 선택된다.

[1809] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1810] 여기서

[1811] R^1은 CF_3 및 플루오린 원자로부터 선택되고;

[1812] R^2는 수소 원자이고;

[1813] R^3은

[1814] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[1815] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[1816] 및 NR^7R^8 기

[1817] 로부터 선택되고;

[1818] R^4는 S-배위를 갖는 메틸 기이고;

[1819] R^5 /R^6은 수소 원자 또는 메틸 기이고;

[1820] R^7 /R^8은 독립적으로

[1821] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1822] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1823] 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기

[1824] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[1825] 로부터 선택된다.

[1826] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1827] 여기서

[1828] R^1은 CF_3 기, 플루오린 원자, OCF_3 기 또는 CH_3 기이고,

[1829] R^2는 수소 원자이고,

[1830] R^3은

[1831] C_1-C_4-알킬 기,

[1832] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[1833] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 할로겐 원자, 메틸 기 또는 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4-6-원 헤테로시클로알킬 기,

[1834] 부분 불포화된 5-원 헤테로시클로알킬 기,

[1835] C_1-C_3-할로알킬 기, NH_2 기, 메틸 기, 염소 원자, C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기, 및

[1836] NR^7R^8 기

[1837] 로부터 선택되고,

[1838] R^7 /R^8은 독립적으로

[1839] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1840] 치환기로 1회 이상 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1841] 할로겐 원자, 히드록시 기, 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기

[1842] 로부터 선택되는 것인 C_4-C_5-시클로알킬 기 또는 C_1-C_4-알킬 기

[1843] 로부터 선택되고

[1844] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1845] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1846] 여기서

[1847] R^1은 CF_3 기, 플루오린 원자, OCF_3 기 또는 CH_3 기이고,

[1848] R^2는 수소 원자이고,

[1849] R^3은

[1850] C_1-C_4-알킬 기,

[1851] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 플루오린 원자 또는 염소 원자로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[1852] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 플루오린 원자, 메틸 기 또는 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4-6-원 헤테로시클로알킬 기,

[1853] 부분 불포화된 5-원 헤테로시클로알킬 기,

[1854] NH_2 기, 메틸 기, 염소 원자, 트리플루오로메틸 기, 및 디플루오로메틸 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기,

[1855] NR^7R^8 기

[1856] 로부터 선택되고,

[1857] R^7 /R^8은 독립적으로

[1858] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1859] 치환기로 1회 이상 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1860] 플루오린 원자, 히드록시 기, 헤테로시클로알킬 기 또는 헤테로아릴 기

[1861] 로부터 선택되는 것인 C_4-C_5-시클로알킬 기 또는 C_1-C_4-알킬 기

[1862] 로부터 선택되고

[1863] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1864] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1865] 여기서

[1866] R^1은 CF_3 기 또는 CH_3 기이고,

[1867] R^2는 수소 원자이고,

[1868] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기, C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기, 또는 NR^7R^8 기로부터 선택되고,

[1869] R^7 /R^8은 독립적으로

[1870] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1871] 또는 치환기로 1회 이상 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1872] 할로겐 원자, 히드록시 기 또는 C_1-C_3-알콕시 기

[1873] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_4-알킬 기

[1874] 로부터 선택되고

[1875] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1876] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1877] 여기서

[1878] R^1은 CF_3 기 또는 CH_3 기이고,

[1879] R^2는 수소 원자이고,

[1880] R^3은 플루오린 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환된 페닐 기, CHF_2 기 또는 CF_3 기로 임의로 치환된 피리딜 기 또는 피라졸릴 기, 또는 NR^7R^8 기로부터 선택되고,

[1881] R^7 /R^8은 독립적으로

[1882] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[1883] 또는 치환기로 1회 이상 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[1884] 플루오린 원자, 히드록시 기 또는 메톡시 기

[1885] 로부터 선택되는 것인 C_2-C_4-알킬 기

[1886] 로부터 선택되고

[1887] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1888] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1889] 여기서

[1890] R^1은 CF_3 기이고,

[1891] R^2는 수소 원자이고

[1892] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기 또는 C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기로부터 선택되고

[1893] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1894] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1895] 여기서

[1896] R^1은 CF_3 기이고,

[1897] R^2는 수소 원자이고

[1898] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기 또는 CF_3 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기로부터 선택되고

[1899] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1900] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1901] 여기서

[1902] R^1은 CF_3 기이고,

[1903] R^2는 수소 원자이고

[1904] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기 또는 C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기로부터 선택되고

[1905] R^4는 수소 원자이다.

[1906] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1907] 여기서

[1908] R^1은 CF_3 기이고,

[1909] R^2는 수소 원자이고

[1910] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기 또는 C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기로부터 선택되고

[1911] R^4는 메틸 기이다.

[1912] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1913] 여기서

[1914] R^1은 CF_3 기이고,

[1915] R^2는 수소 원자이고

[1916] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기 또는 C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 기로부터 선택되고

[1917] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1918] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1919] 여기서

[1920] R^1은 CF_3 기이고,

[1921] R^2는 수소 원자이고

[1922] R^3은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기 또는 C_1-C_3-할로알킬 기로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 기로부터 선택되고

[1923] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1924] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1925] 여기서

[1926] R^1은 CF_3 기이고,

[1927] R^2는 수소 원자이고

[1928] R^3은

[1929] 플루오린 원자 또는 염소 원자로 치환된 페닐 기,

[1930] CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 피라졸릴 기 및

[1931] NH_2 기 또는 $NHCH_3$ 기로 치환된 피리딘 기

[1932] 로부터 선택되고

[1933] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1934] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1935] 여기서

[1936] R^1은 CF_3 기이고,

[1937] R^2는 수소 원자이고

[1938] R^3은

[1939] 플루오린 원자로 치환된 페닐 기,

[1940] CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 피라졸릴 기 및

[1941] NH_2 기 또는 $NHCH_3$ 기로 치환된 피리딘 기

[1942] 로부터 선택되고

[1943] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1944] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1945] 여기서

[1946] R^1은 CF_3 기이고,

[1947] R^2는 수소 원자이고

[1948] R^3은

[1949] 플루오린 원자 또는 염소 원자로 치환된 페닐 기,

[1950] CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 피라졸릴 기 및

[1951] NH_2 기 또는 $NHCH_3$ 기로 치환된 피리딘 기

[1952] 로부터 선택되고

[1953] R^4는 수소 원자이다.

[1954] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1955] 여기서

[1956] R^1은 CF_3 기이고,

[1957] R^2는 수소 원자이고

[1958] R^3은

[1959] 플루오린 원자로 치환된 페닐 기;

[1960] CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 피라졸릴 기 및

[1961] NH_2 기 또는 $NHCH_3$ 기로 치환된 피리딘 기

[1962] 로부터 선택되고;

[1963] R^4는 수소 원자이다.

[1964] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1965] 여기서

[1966] R^1은 CF_3 기이고,

[1967] R^2는 수소 원자이고

[1968] R^3은

[1969] 플루오린 원자 또는 염소 원자로 치환된 페닐 기,

[1970] CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 피라졸릴 기 및

[1971] NH_2 기 또는 $NHCH_3$ 기로 치환된 피리딘 기

[1972] 로부터 선택되고

[1973] R^4는 메틸 기이다.

[1974] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1975] 여기서

[1976] R^1은 CF_3 기이고,

[1977] R^2는 수소 원자이고

[1978] R^3은

[1979] 플루오린 원자로 치환된 페닐 기,

[1980] CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 피라졸릴 기 및

[1981] NH_2 기 또는 $NHCH_3$ 기로 치환된 피리딘 기

[1982] 로부터 선택되고

[1983] R^4는 메틸 기이다.

[1984] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1985] 여기서

[1986] R^1은 CF_3 기이고,

[1987] R^2는 수소 원자이고

[1988] R^3은 플루오린 원자로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 1H-피라졸-4-일 기 또는 1H-피라졸-1-일 기로부터 선택되고

[1989] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[1990] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1991] 여기서

[1992] R^1은 CF_3 기이고,

[1993] R^2는 수소 원자이고

[1994] R^3은 플루오린 원자로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 1H-피라졸-4-일 기 또는 1H-피라졸-1-일 기로부터 선택되고

[1995] R^4는 수소 원자이다.

[1996] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[1997] 여기서

[1998] R^1은 CF_3 기이고,

[1999] R^2는 수소 원자이고

[2000] R^3은 플루오린 원자로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기 또는 CF_3 기로 치환된 1H-피라졸-4-일 기 또는 1H-피라졸-1-일 기로부터 선택되고

[2001] R^4는 메틸 기이다.

[2002] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[2003] 여기서

[2004] R^1은 CF_3 기이고,

[2005] R^2는 수소 원자이고

[2006] R^3은 플루오린 원자로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기로 치환된 1H-피라졸-4-일 기 또는 CF_3 기로 치환된 1H-피라졸-1-일 기로부터 선택되고

[2007] R^4는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[2008] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[2009] 여기서

[2010] R^1은 CF_3 기이고,

[2011] R^2는 수소 원자이고

[2012] R^3은 플루오린 원자로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기로 치환된 1H-피라졸-4-일 기 또는 CF_3 기로 치환된 1H-피라졸-1-일 기로부터 선택되고

[2013] R^4는 수소 원자이다.

[2014] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 제공하며:

[2015] 여기서

[2016] R^1은 CF_3 기이고,

[2017] R^2는 수소 원자이고

[2018] R^3은 플루오린 원자로 치환된 페닐 기 또는 CHF_2 기로 치환된 1H-피라졸-4-일 기 또는 CF_3 기로 치환된 1H-피라졸-1-일 기로부터 선택되고

[2019] R^4는 메틸 기이다.

[2020] 본 발명의 추가 실시양태:

[2021] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2022] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 또는 C_1-C_3-할로알콕시 기이다.

[2023] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2024] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 또는 C_1-C_3-할로알콕시 기이다.

[2025] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2026] R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 메틸 기, 트리플루오르메틸 기, 또는 트리플루오로메톡시 기이다.

[2027] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2028] R^1은 수소 원자이다.

[2029] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2030] R^1은 할로겐 원자이다.

[2031] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2032] R^1은 C_1-C_3-할로알킬 기이다.

[2033] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2034] R^1은 CHF_2 기 또는 CF_3 기이다.

[2035] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2036] R^1은 플루오린 원자 또는 트리플루오로메틸 기이다.

[2037] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2038] R^1은 플루오린 원자이다.

[2039] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2040] R^1은 트리플루오로메틸 기이다.

[2041] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 할로겐 원자 (예를 들어, F 및/또는 Cl)이고 R^4가 메틸인 경우에 R^3은 모르폴리닐이 아니다.

[2042] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 할로겐 원자 (예를 들어, F 및/또는 Cl) 또는 C_1-C_3-할로알킬 기이고 R^4가 메틸인 경우에 R^3은 모르폴리닐이 아니다.

[2043] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2044] R^2는 수소 원자 또는 할로겐 원자이다.

[2045] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2046] R^1은 플루오린 원자 또는 트리플루오로메틸 기이고 R^2는 수소 원자 또는 메틸 기이다.

[2047] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2048] R^1은 트리플루오로메틸 기이고 R^2는 수소 원자이다.

[2049] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2050] R^1은 플루오린 원자이고 R^2는 수소 원자이다.

[2051] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2052] R^2는 수소 원자이다.

[2053] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2054] R^3은

[2055] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[2056] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2057] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기,

[2058] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기

[2059] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2060] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[2061] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2062] 할로겐 원자;

[2063] 옥소(=O) 기;

[2064] 시아노 기;

[2065] 히드록시 기;

[2066] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2067] C_1-C_3-할로알킬 기;

[2068] C_1-C_3-알콕시 기;

[2069] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[2070] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2071] NR^5R^6 기

[2072] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[2073] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기,

[2074] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2075] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭

헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2076] NR^7R^8 기

[2077] 로부터 선택된다.

[2078] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2079] R^3은

[2080] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[2081] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2082] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기,

[2083] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기

[2084] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2085] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고,

[2086] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2087] 할로겐 원자;

[2088] 옥소(=O) 기;

[2089] 시아노 기;

[2090] 히드록시 기;

[2091] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2092] C_1-C_3-할로알킬 기;

[2093] C_1-C_3-알콕시 기;

[2094] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[2095] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2096] NR^5R^6 기

[2097] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[2098] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기,

[2099] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2100] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭

헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리디닐 기가 아님); 및

[2101] NR^7R^8 기

[2102] 로부터 선택된다.

[2103] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2104] R^3은

[2105] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[2106] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2107] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기,

[2108] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기

[2109] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2110] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고,

[2111] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2112] 할로겐 원자;

[2113] 옥소(=O) 기;

[2114] 시아노 기;

[2115] 히드록시 기;

[2116] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2117] C_1-C_3-할로알킬 기;

[2118] C_1-C_3-알콕시 기;

[2119] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[2120] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2121] NR^5R^6 기

[2122] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[2123] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기,

[2124] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2125] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭

헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-2-일 기, 피리딘-3-일 기, 및 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2126] NR^7R^8 기

[2127] 로부터 선택된다.

[2128] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2129] 임의의 R^3이 헤테로시클로알킬 구성성분인 경우에, 상기 구성성분은 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2130] 플루오린 원자;

[2131] 옥소(=O) 기;

[2132] 시아노 기;

[2133] 히드록시 기;

[2134] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2135] C_1-C_3-할로알킬 기;

[2136] C_1-C_3-알콕시 기;

[2137] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[2138] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2139] NR^5R^6 기

[2140] 로부터 선택된다.

[2141] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2142] 임의의 R^3이 헤테로시클로알킬 구성성분인 경우에, 상기 구성성분은 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2143] 플루오린 원자;

[2144] 시아노 기;

[2145] 히드록시 기;

[2146] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2147] C_1-C_3-알콕시 기;

[2148] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2149] NR^5R^6 기

[2150] 로부터 선택된다.

[2151] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2152] 임의의 R^3이 헤테로시클로알킬 구성성분인 경우에, 상기 구성성분은 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2153] 플루오린 원자;

[2154] 시아노 기;

[2155] 히드록시 기;

[2156] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2157] C_1-C_3-알콕시 기; 및

[2158] $C(O)NR^5R^6$ 기

[2159] 로부터 선택된다.

[2160] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2161] 임의의 R^3이 헤테로시클로알킬 구성성분인 경우에, 상기 구성성분은 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2162] 플루오린 원자;

[2163] 시아노 기;

[2164] 히드록시 기

[2165] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2166] 로부터 선택된다.

[2167] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2168] 임의의 R^3이 헤테로시클로알킬 구성성분인 경우에, 상기 구성성분은 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2169] 플루오린 원자;

[2170] 옥소(=O) 기;

[2171] 시아노 기;

[2172] 히드록시 기;

[2173] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2174] 로부터 선택된다.

[2175] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2176] 임의의 R^3이 헤테로시클로알킬 구성성분인 경우에, 상기 구성성분은 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2177] 플루오린 원자;

[2178] 히드록시 기

[2179] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2180] 로부터 선택된다.

[2181] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2182] R^3은

[2183] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[2184] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2185] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[2186] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_7-시클로알케닐 기

[2187] -O-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2188] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2189] 할로겐 원자;

[2190] 시아노 기;

[2191] 히드록시 기;

[2192] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2193] C_1-C_3-알콕시 기;

[2194] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2195] NR^5R^6 기

[2196] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

[2197] -O-, -S- 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[2198] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2199] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2200] NR^7R^8 기

[2201] 로부터 선택된다.

[2202] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2203] R^3은

[2204] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[2205] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2206] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[2207] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[2208] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2209] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2210] 할로겐 원자;

[2211] 시아노 기;

[2212] 히드록시 기;

[2213] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2214] C_1-C_3-알콕시 기; 및

[2215] C(O)NR^5R^6 기

[2216] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[2217] -O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기;

[2218] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2219] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2220] NR^7R^8 기

[2221] 로부터 선택된다.

[2222] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2223] R^3은

[2224] 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기,

[2225] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2226] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[2227] C_5-C_7-시클로알케닐 기,

[2228] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2229] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2230] 할로겐 원자;

[2231] 시아노 기;

[2232] 히드록시 기;

[2233] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2234] C_1-C_3-알콕시 기; 및

[2235] $C(O)NR^5R^6$ 기

[2236] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[2237] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 7-원-헤테로시클로알킬 기,

[2238] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2239] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2240] NR^7R^8 기

[2241] 로부터 선택된다.

[2242] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2243] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2244] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2245] 할로겐 원자;

[2246] 시아노 기;

[2247] 히드록시 기

[2248] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2249] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2250] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 6-원-헤테로시클로알킬 기,

[2251] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2252] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2253] 및 NR^7R^8 기

[2254] 로부터 선택된다.

[2255] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2256] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2257] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2258] 할로겐 원자;

[2259] 시아노 기;

[2260] 히드록시 기

[2261] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2262] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2263] -O-, 및 -NR^9-로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 5- 내지 6-원-헤테로시클로알킬 기,

[2264] 1, 또는 2개의 치환기로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2265] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2266] 및 NR^7R^8 기

[2267] 로부터 선택된다.

[2268] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2269] R^3은

[2270] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[2271] C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2272] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[2273] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기

[2274] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2275] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2276] 할로겐 원자;

[2277] 옥소(=O) 기;

[2278] 시아노 기;

[2279] 히드록시 기;

[2280] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2281] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2282] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2283] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2284] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2285] NR^7R^8 기

[2286] 로부터 선택된다.

[2287] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2288] R^3은

[2289] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[2290] C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2291] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[2292] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기

[2293] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2294] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2295] 할로겐 원자;

[2296] 옥소(=O) 기;

[2297] 시아노 기;

[2298] 히드록시 기;

[2299] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2300] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2301] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2302] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2303] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2304] NR^7R^8 기

[2305] 로부터 선택된다.

[2306] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2307] R^3은

[2308] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기,

[2309] C_1-C_3-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2310] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기,

[2311] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_6-시클로알케닐 기

[2312] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2313] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2314] 할로겐 원자;

[2315] 옥소(=O) 기;

[2316] 시아노 기;

[2317] 히드록시 기;

[2318] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2319] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2320] 부분 불포화되고 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2321] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2322] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2323] NR^7R^8 기

[2324] 로부터 선택된다.

[2325] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2326] R^3은

[2327] -O-, 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2328] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2329] 할로겐 원자;

[2330] 히드록시 기

[2331] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2332] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2333] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2334] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님); 및

[2335] 및 NR^7R^8 기

[2336] 로부터 선택된다.

[2337] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2338] R^3은

[2339] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2340] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2341] 할로겐 원자;

[2342] 히드록시 기

[2343] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2344] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2345] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[2346] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2347] 및 NR^7R^8 기

[2348] 로부터 선택된다.

[2349] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2350] R^3은

[2351] -O-, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고,

[2352] 1, 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2353] 할로겐 원자;

[2354] 히드록시 기

[2355] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기

[2356] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기;

[2357] 1, 또는 2개의 치환기로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[2358] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2359] 및 NR^7R^8 기

[2360] 로부터 선택된다.

[2361] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2362] R^3은

[2363] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[2364] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[2365] 및 NR^7R^8 기

[2366] 로부터 선택된다.

[2367] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2368] R^3은

[2369] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 페닐 기,

[2370] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[2371] 및 NR^7R^8 기

[2372] 로부터 선택된다.

[2373] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은

[2374] R^3은

[2375] 메틸 기, 프로판-2-일 기, 2-메틸프로필 기, 2-히드록시프로판-2-일 기, 3,3-디메틸부틸 기, 3-메톡시프로필 기,

[2376] $-CH_2$-(모르폴린-4-일) 기,

[2377] 프로프-1-엔-2-일 기, 2-메틸프로프-1-엔-1-일 기, 3,3-디메틸부트-1-엔-1-일 기, 3-메톡시프로프-1-엔-1-일 기,

[2378] 4-히드록시시클로헥실 기,

[2379] 시클로펜트-1-엔-1-일 기, 시클로헥스-1-엔-1-일 기, 비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일 기

[2380] 옥산-3-일 기, 3,3-디플루오로아제티딘-1-일 기, 아제티딘-3-카르복스아미드, 2-히드록시아제티딘-1-일 기, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일 기, 2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일 기, 3-시아노-3-메틸아제티딘-1-일 기, 2,4-디메틸아제티딘-1-일 기, -2람다^6-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온 기, 3-히드록시피롤리딘-1-일 기, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일 기, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일 기, 1-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일 기, 4-플루오로피페리딘-1-일 기, 4,4-플루오로피페리딘-1-일 기, 4-시아노-피페리딘-1-일 기, 4-플루오로-4-메틸피페리딘-1-일 기, 4-에틸-4-히드록시피페리딘-1-일 기, 4-히드록시피페리딘-1-일 기, 3-히드록시피페리딘-1-일 기, 3-아미노카르보닐피페리딘-1-일 기, 모르폴린-4-일 기, 2-메틸모르폴린-4-일 기, 2,6-디메틸모르폴린-4-일 기, 4-메틸피페라진-1-일 기,

[2381] 2,5-디히드로푸란-3-일 기, 5,6-디히드로-2H-피란-3-일 기, 3,6-디히드로-2H-피란-4-일 기, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기, 1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일 기, 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일 기,

[2382] 페닐 기, 2-메틸페닐 기, 2-에틸페닐 기, 2-플루오로페닐 기, 2-아미노페닐 기, 2-히드록시페닐 기, 2-메톡시페닐 기, 2,4-디메틸페닐 기, 2-플루오로-4-메틸페닐 기, 2-플루오로-4-아미노페닐 기, 4-시아노-2-메틸페닐 기, 2-클로로-4-플루오로페닐 기, 2,3-디플루오로페닐 기, 2-플루오로-3-아미노페닐 기, 2,5-디플루오로페닐 기, 2,6-디플루오로페닐 기, 4-플루오로-6-메틸페닐 기, (2-디플루오로메틸)페닐 기, 2-시아노페닐 기, 2,4-디플루오로페닐 기, 3-메틸페닐 기, 3-아미노페닐 기, 3-플루오로페닐 기, 3-히드록시페닐 기, 3,4-디플루오로페닐 기, 3-아미노-4-메틸페닐 기, 3-아미노-4-클로로페닐 기, 3-아미노-4-플루오로페닐 기, 3-플루오로-4-메틸페닐

기, 4-아미노-3-플루오로페닐 기, 4-플루오로-3-메틸페닐 기, 4-플루오로-3-히드록시페닐 기, 3-히드록시-4-메틸페닐 기, 4-메틸페닐 기, 4-플루오로페닐 기, 4-클로로페닐 기, 4-(디플루오로메틸)페닐 기, 4-(트리플루오로메틸)페닐 기, 4-시아노페닐 기, 4-아미노페닐 기, 4-(메틸아미노)페닐 기, 4-히드록시페닐 기, 4-메톡시페닐 기, 3,5-디플루오로페닐 기, 2,4,5-트리플루오로페닐 기, 2,3,4-트리플루오로페닐 기, 3,4,5-트리플루오로페닐 기, 3-아미노-4,6-디플루오로페닐 기,

[2383] 1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-1H-피라졸-4-일 기, 1-에틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일 기, 1H-피라졸-4-일 기, 1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일 기, 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-1H-피라졸-5-일 기, 3-메틸-1H-피라졸-4-일 기, 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일 기, 3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 1-메틸-5-시아노-1H-피롤-2-일 기, 1-에틸-1H-이미다졸-4-일 기, 4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일 기, 3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일 기, 1,2-티아졸-4-일 기, 2-메틸-1,3-티아졸-5-일 기, 5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일 기, 5-시아노-4-메틸-티오펜-2-일 기, 5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일 기,

[2384] 피리딘-2-일 기, 5-메틸-피리딘-2-일 기, 5-클로로-피리딘-2-일 기, 5-플루오로-피리딘-2-일 기, 피리딘-3-일 기, 4-메틸피리딘-3-일 기, 2-메틸피리딘-3-일 기, 6-플루오로피리딘-3-일 기, 6-메틸피리딘-3-일 기, 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일 기, 6-아미노피리딘-3-일 기, 6-메톡시피리딘-3-일 기, 5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일 기, 2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일 기, 피리딘-4-일 기, 2-메틸피리딘-4-일 기, 2-메톡시피리딘-4-일 기, 2-아미노피리딘-4-일 기, 3-메틸피리딘-4-일 기, 피리미딘-5-일 기, 2-메틸피리미딘-5-일 기,

[2385] 1-벤조티오펜-2-일 기, 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일 기, 1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일 기, 1-메틸-1H-인다졸-6-일 기, 1H-인다졸-6-일 기, 1H-인돌-6-일 기, 1H-인돌-5-일 기,

[2386] 메틸아미노 기, 에틸아미노 기, (프로판-2-일)아미노 기, 프로필아미노 기, 부틸아미노 기, tert-부틸아미노 기, 펜틸아미노 기, 에틸(메틸)아미노 기, (부틸)메틸아미노 기, 아미노카르보닐메틸 기, (2-아미노에틸)아미노 기, (2-메틸프로필)아미노 기, (3-메틸부틸)아미노 기, (2-메톡시에틸)아미노 기, (2-에톡시에틸)아미노 기, (3-메톡시프로필)아미노 기, (3-시아노프로필)아미노 기, (2-히드록시프로필)아미노 기, (2-히드록시-2-메틸프로필)아미노 기, (2-메톡시프로필)아미노 기, (2-에톡시프로필)아미노 기, (3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필)아미노 기, (2-메톡시-2-메틸프로필)아미노 기, (2-메톡시부틸)아미노 기, (3-히드록시부틸)아미노 기, (1-히드록시부탄-2-일)아미노 기, (4-히드록시부탄-2-일)아미노 기, (1-히드록시펜탄-2-일)아미노 기, (3-히드록시-3-메틸부틸)아미노 기, (2-히드록시-3-메톡시프로필)아미노 기, (시클로프로필메틸)아미노 기, (1-시클로프로필에틸)아미노 기, ((1-히드록시시클로부틸)메틸)아미노 기, (1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노 기, (1,3-디히드록시부탄-2-일)아미노 기, (2,2-디메틸시클로프로필)메틸]아미노 기, (디시클로프로필메틸)아미노 기, (3-히드록시시클로부틸)아미노 기, [1-(히드록시메틸)시클로부틸]메틸 기, 시클로펜틸아미노 기, (2-히드록시시클로펜틸)아미노 기, (시클로펜틸)(메틸)아미노 기, (4-히드록시시클로헥실)아미노 기, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일]아미노 기, [(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노 기, (옥세탄-3-일)아미노 기, (옥솔란-3-일)메틸)아미노 기, (테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노 기, (옥산-4-일)아미노 기, ((옥산-4-일)메틸)아미노 기, ((4-메틸옥산-4-일)메틸)아미노 기, (3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노 기, [(5-옥소피롤리딘-2-일)메틸]아미노 기, [(6-옥소피페리딘-3-일)메틸]아미노 기, [(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]아미노 기, [2-(1H-피라졸-1-일)에틸]아미노 기, [2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]아미노 기, (3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노 기, [(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노 기, [(1H-피라졸-3-일)메틸]아미노 기, [(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]아미노 기, [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노 기, [(피라진-2-일)메틸]아미노 기, [(피리딘-3-일)메틸]아미노 기, [(피리미딘-5-일)메틸]아미노 기, [(피리미딘-2-일)메틸]아미노 기

[2387] 로부터 선택된다.

[2388] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 아릴 기 R^3은 1 또는 2개의 플루오린 원자, 염소 원자 또는 트리플루오로메틸 기로 임의로 치환된 페닐 기이다.

[2389] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 아릴 기 R^3은 플루오린 원자으로 치환된 페닐 기이다.

[2390] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물

및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은

[2391] 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기;

[2392] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2393] 및 NR^7R^8 기

[2394] 이다.

[2395] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은

[2396] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[2397] 또는 NR^7R^8 기

[2398] 이다.

[2399] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은

[2400] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기

[2401] 이다.

[2402] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은

[2403] 치환된 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 4,4-디플루오로피페리딘-1-일 기,

[2404] 부분 불포화된 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 2,5-디히드로푸란-3-일 기,

[2405] 치환된 페닐 기, 예컨대 4-플루오로페닐 기, 3,4-디플루오로페닐 기, 4-클로로페닐 기,

[2406] 치환된 헤테로아릴 기, 예컨대 1,2-티아졸-4-일 기, 2-메틸-1,3-티아졸-5-일 기, 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일 기, 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일 기, 5-클로로피리딘-2-일 기, 2-아미노피리딘-4-일 기, (모르폴린-4-일)메틸 기, 2-히드록시-2-메틸프로필 기, 2-메틸프로필 기, 피라진-2-일)메틸 기, 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일 기,

[2407] 및

[2408] NR^7R^8 기, 예컨대 4-(프로필아미노) 기, 4-(시클로펜틸아미노 기; [3-히드록시시클로부틸]아미노 기, [3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]아미노 기, 2-메톡시에틸)아미노 기

[2409] 이다.

[2410] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물

및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기이다.

[2411] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기이다.

[2412] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_9-시클로알킬 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기 (가교됨)이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 -O-,-S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2413] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 함유할 수 있고;

[2414] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2415] 할로겐 원자;

[2416] 옥소(=O) 기;

[2417] 시아노 기;

[2418] 히드록시 기;

[2419] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 히드록시 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기;

[2420] C_1-C_3-할로알킬 기;

[2421] C_1-C_3-알콕시 기;

[2422] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[2423] C_1-C_3-히드록시알콕시 기;

[2424] $C(O)NR^5R^6$ 기 및 NR^5R^6 기

[2425] 로부터 선택되는 것인 3-9-원-헤테로시클로알킬 기이다.

[2426] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 -O, -S- 및 $-NR^9$로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원-헤테로시클로알킬 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1, 3 또는 4개의 치환기로 임의로

치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2427] 할로겐 원자,

[2428] 히드록시 기,

[2429] 시아노 기,

[2430] C_1-C_3-알킬 기,

[2431] C_1-C_3-할로알킬 기,

[2432] C_1-C_3-알콕시 기,

[2433] C_1-C_3-할로알콕시 기, 및

[2434] NR^5R^6 기

[2435] 로부터 선택되는 것인 아릴 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2436] 할로겐 원자,

[2437] C_1-C_3-알킬 기,

[2438] 시아노 기,

[2439] C_1-C_3-할로알킬 기,

[2440] C_1-C_3-알콕시 기,

[2441] 히드록시 기, 및

[2442] NR^5R^6 기

[2443] 로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기이다.

[2444] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 -O-, -S- 및 $-NR^9$로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원-헤테로시클로알킬 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2445] 할로겐 원자,

[2446] 히드록시 기,

[2447] 시아노 기,

[2448] C_1-C_3-알킬 기,

[2449] C_1-C_3-할로알킬 기,

[2450] C_1-C_3-알콕시 기,

[2451] C_1-C_3-할로알콕시 기, 및

[2452] NR^5R^6 기

[2453] 로부터 선택되는 것인 아릴 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2454] 할로겐 원자,

[2455] C_1-C_3-알킬 기,

[2456] 시아노 기,

[2457] C_1-C_3-할로알킬 기,

[2458] C_1-C_3-알콕시 기,

[2459] 히드록시 기, 및

[2460] NR^5R^6 기

[2461] 로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기이고;

[2462] 헤테로시클로알킬 기는 6-원 고리이다.

[2463] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 -O, -S- 및 $-NR^9$로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원-헤테로시클로알킬 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2464] 할로겐 원자,

[2465] 히드록시 기,

[2466] 시아노 기,

[2467] C_1-C_3-알킬 기,

[2468] C_1-C_3-할로알킬 기,

[2469] C_1-C_3-알콕시 기,

[2470] C_1-C_3-할로알콕시 기, 및

[2471] NR^5R^6 기

[2472] 로부터 선택되는 것인 아릴 기이다. 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2473] 할로겐 원자,

[2474] C_1-C_3-알킬 기,

[2475] 시아노 기,

[2476] C_1-C_3-할로알킬 기,

[2477] C_1-C_3-알콕시 기,

[2478] 히드록시 기, 및

[2479] NR^5R^6 기

[2480] 로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기이고;

[2481] 헤테로시클로알킬 기는 5-원 고리이다.

[2482] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 NR^7R^8 기이다.

[2483] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 NR^7R^8 기이고; R^7 /R^8은 독립적으로

[2484] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2485] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2486] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[2487] C_1-C_3-알콕시 기,

[2488] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2489] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2490] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[2491] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2492] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[2493] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[2494] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[2495] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[2496] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2497] 로부터 선택된다.

[2498] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서 R^3은 NR^7R^8 기이고;

[2499] R^7 /R^8은 독립적으로

[2500] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2501] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2502] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, C(O)NR^5R^6 기, NR^5R^6 기,

[2503] C_1-C_3-알콕시 기,

[2504] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2505] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2506] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2507] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기

[2508] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[2509] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2510] 로부터 선택된다.

[2511] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물을 제공하며, 여기서:

[2512] R^3은 할로겐 원자,

[2513] C_2-C_6-알케닐 기,

[2514] C_3-C_6-시클로알킬 기

[2515] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2516] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2517] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2518] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2519] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[2520] 및 NR^7R^8 기

[2521] 이다.

[2522] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물을 제공하며, 여기서:

[2523] R^3은 C_2-C_6-알케닐 기,

[2524] C_3-C_6-시클로알킬 기

[2525] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2526] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2527] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2528] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기,

[2529] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2530] 및 NR^7R^8 기

[2531] 이다.

[2532] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2533] R^3은 할로겐 원자,

[2534] C_2-C_6-알케닐 기,

[2535] 임의로 부분 불포화된 C_5-C_6-시클로알킬 기,

[2536] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2537] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2538] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 시아노 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기; 및

[2539] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[2540] 또는 NR^7R^8 기

[2541] 이다.

[2542] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물

및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2543] R^3은

[2544] C_2-C_6-알케닐 기,

[2545] 임의로 부분 불포화된 C_5-C_6-시클로알킬 기,

[2546] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2547] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2548] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 시아노 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기; 및

[2549] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2550] 또는 NR^7R^8 기

[2551] 이다.

[2552] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2553] R^3은 할로겐 원자,

[2554] C_2-C_6-알케닐 기,

[2555] C_3-C_6-시클로알킬 기

[2556] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2557] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2558] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2559] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[2560] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[2561] 및 NR^7R^8 기

[2562] 이다.

[2563] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2564] R^3은 C_2-C_6-알케닐 기,

[2565] C_3-C_6-시클로알킬 기

[2566] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2567] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2568] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2569] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[2570] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2571] 및 NR^7R^8 기

[2572] 이다.

[2573] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2574] R^3은 할로겐 원자,

[2575] C_2-C_6-알케닐 기,

[2576] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2577] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2578] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2579] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 시아노 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기; 및

[2580] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기;

[2581] 또는 NR^7R^8 기

[2582] 이다.

[2583] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물

및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2584] R^3은 C_2-C_6-알케닐 기,

[2585] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2586] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2587] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2588] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 시아노 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기; 및

[2589] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님);

[2590] 또는 NR^7R^8 기

[2591] 이다.

[2592] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2593] R^3은 할로겐 원자,

[2594] C_2-C_6-알케닐 기,

[2595] 또는 NR^7R^8 기

[2596] 이다.

[2597] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2598] R^3은 C_2-C_6-알케닐 기,

[2599] 또는 NR^7R^8 기

[2600] 이다.

[2601] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2602] R^3은 C_3-C_6-시클로알킬 기

[2603] C_5-C_6-시클로알케닐 기,

[2604] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2605] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[2606] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[2607] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 메틸, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 메톡시, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[2608] 이다.

[2609] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2610] R^3은 C_5-C_6-시클로알킬 기,

[2611] C_5-C_6-시클로알케닐 기, (시클로펜테닐)

[2612] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-헤테로시클로알킬 기,

[2613] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기 및 할로겐 원자으로부터 선택되는 것인 C_5-C_6-헤테로시클로알킬 기

[2614] 이다.

[2615] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2616] R^3은

[2617] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 페닐 기,

[2618] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[2619] 이다.

[2620] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2621] R^3은

[2622] 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기,

[2623] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기로부터 선택되는 것인 모노시클릭 헤테로아릴 기, 및

[2624] NR^7R^8 기

[2625] 이고;

[2626] 여기서

[2627] R^7, R^8은 독립적으로 수소 원자; 히드록시 기, 트리플루오로메틸 기, 또는 메톡시 기로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_2-C_3-알킬 기로부터 선택된다.

[2628] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2629] R^3은

[2630] 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기,

[2631] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 아미노 기 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 모노시클릭 헤테로아릴 기, 및

[2632] NR^7R^8 기

[2633] 이고;

[2634] 여기서

[2635] R^7은 수소 원자이고 R^8은 히드록시 기, 트리플루오로메틸 기, 또는 메톡시 기로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기이다.

[2636] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2637] R^3은

[2638] 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 기,

[2639] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 아미노 기 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 모노시클릭 헤테로아릴 기, 및

[2640] NR^7R^8 기

[2641] 이고;

[2642] 여기서

[2643] R^7은 수소 원자이고 R^8은 히드록시 기, 트리플루오로메틸 기, 또는 메톡시 기로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_2-C_3-알킬 기이다.

[2644] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2645] R^3은

[2646] NR^7R^8 기

[2647] 이고;

[2648] 여기서

[2649] R^7은 수소 원자이고 R^8은 히드록시 기, 트리플루오로메틸 기, 또는 메톡시 기로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_2-C_3-알킬 기이다.

[2650] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2651] R^3은

[2652] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 아미노 기 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 것인 모노시클릭 헤테로아릴 기

[2653] 이다.

[2654] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2655] R^3은

[2656] 할로겐 원자 및 C_1-C_3-할로알킬 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 아릴 기,

[2657] C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[2658] 및 NR^7R^8 기

[2659] 로부터 선택된다.

[2660] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2661] R^3은

[2662] 플루오린 원자 또는 염소 원자 및 CHF_2 기 및 CF_3 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 페닐 기,

[2663] CHF_2 기, CF_3 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 1H-피라졸-4-일 기, 1H-피라졸-1-일 기, 피리딘-4-일 기;

[2664] $-NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3)$ 기, $-NH-(CH_2)_2-O-CH_3$ 기, $-NH-CH_2-CH(OH)CF_3$ 기

[2665] 로부터 선택된다.

[2666] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2667] R^3은

[2668] 플루오린 원자 또는 염소 원자 및 CF_3 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 페닐 기,

[2669] CF_3 기 및 NH_2 기로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 1H-피라졸-4-일 기, 1H-피라졸-1-일 기, 피리딘-4-일 기;

[2670] $-NH-(CH_2)-CH(OH)(CH_3)$ 기, $-NH-(CH_2)_2-O-CH_3$ 기, $-NH-CH_2-CH(OH)CF_3$ 기

[2671] 로부터 선택된다.

[2672] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2673] R^4는 수소 원자이다.

[2674] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2675] R^4는 C_1-C_3-알킬 기이다.

[2676] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2677] R^4는 메틸 기이다.

[2678] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2679] R^4는 S-배위를 갖는 C_1-C_3-알킬 기이다.

[2680] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2681] R^4는 S-배위를 갖는 메틸 기이다.

[2682] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2683] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 C_1-C_6-알킬 기로부터 선택된다.

[2684] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2685] R^5 /R^6은 독립적으로 수소 원자 및 메틸 기로부터 선택된다.

[2686] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2687] R^5 /R^6은 수소 원자이다.

[2688] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2689] R^7 /R^8은 독립적으로

[2690] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2691] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2692] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, C(O)NR^5R^6 기, NR^5R^6 기,

[2693] C_1-C_3-알콕시 기,

[2694] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2695] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2696] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[2697] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2698] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[2699] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[2700] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[2701] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[2702] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되

는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2703] 로부터 선택된다.

[2704] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2705] R^7은 수소 원자이고 R^8은

[2706] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2707] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[2708] C_1-C_3-알콕시 기,

[2709] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2710] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2711] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[2712] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2713] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[2714] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[2715] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[2716] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기,

[2717] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2718] 로부터 선택된다.

[2719] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2720] R^7 /R^8은 독립적으로

[2721] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2722] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2723] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[2724] C_1-C_3-알콕시 기,

[2725] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2726] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2727] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2728] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2729] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[2730] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2731] 로부터 선택된다.

[2732] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2733] R^7은 수소 원자이고 R^8은

[2734] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2735] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[2736] C_1-C_3-알콕시 기,

[2737] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2738] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2739] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2740] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2741] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[2742] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2743] 로부터 선택된다.

[2744] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2745] R^7 /R^8은 독립적으로

[2746] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2747] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2748] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기,

[2749] C_1-C_3-알콕시 기,

[2750] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2751] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2752] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2753] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기

[2754] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[2755] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2756] 로부터 선택된다.

[2757] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2758] R^7은 수소 원자이고 R^8은

[2759] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2760] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기,

[2761] C_1-C_3-알콕시 기,

[2762] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2763] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2764] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2765] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기

[2766] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_7-시클로알킬 기 및

[2767] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2768] 로부터 선택된다.

[2769] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2770] R^7 /R^8은 독립적으로

[2771] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2772] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2773] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[2774] C_1-C_3-알콕시 기,

[2775] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[2776] -O- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[2777] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2778] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2779] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[2780] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2781] 로부터 선택된다.

[2782] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2783] R^7 /R^8은 독립적으로

[2784] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2785] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2786] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[2787] C_1-C_3-알콕시 기,

[2788] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_6-시클로알킬 기;

[2789] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[2790] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2791] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2792] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[2793] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2794] 로부터 선택된다.

[2795] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2796] R^7 /R^8은 독립적으로

[2797] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2798] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2799] 할로겐 원자, 시아노 기, 및 히드록시 기,

[2800] C_1-C_3-알콕시 기,

[2801] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2802] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기

[2803] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2804] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2805] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[2806] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2807] 로부터 선택된다.

[2808] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2809] R^7은 수소 원자이고 R^8은

[2810] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2811] 할로겐 원자, 시아노 기, 및 히드록시 기,

[2812] C_1-C_3-알콕시 기,

[2813] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2814] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기

[2815] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2816] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2817] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[2818] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2819] 로부터 선택된다.

[2820] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2821] R^7 /R^8은 독립적으로

[2822] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2823] 1 또는 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2824] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[2825] C_1-C_3-알콕시 기,

[2826] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_5-시클로알킬 기;

[2827] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[2828] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2829] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2830] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[2831] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4- 내지 5-원 헤테로시클로알킬 기

[2832] 로부터 선택된다.

[2833] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2834] R^7은 수소 원자이고 R^8은

[2835] 1 또는 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2836] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[2837] C_1-C_3-알콕시 기,

[2838] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_5-시클로알킬 기;

[2839] -O- 및 -NR^9-로부터 독립적으로 선택되는 1, 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[2840] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[2841] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2842] 히드록시 기, 또는 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기

[2843] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 4- 내지 5-원 헤테로시클로알킬 기

[2844] 로부터 선택된다.

[2845] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2846] R^7 /R^8은 독립적으로

[2847] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2848] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[2849] 로부터 선택된다.

[2850] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2851] R^7은 수소 원자이고 R^8은

[2852] 1, 2 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 및 메톡시 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_3-알킬 기

[2853] 로부터 선택된다.

[2854] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2855] R^7은 수소 원자이다.

[2856] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2857] R^7 /R^8은 독립적으로

[2858] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2859] 및 C_1-C_6-알킬 기

[2860] 로부터 선택된다.

[2861] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2862] R^7 /R^8은 독립적으로

[2863] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2864] 및 히드록시 기, 트리플루오로메틸 기 및 메톡시 기로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1 또는 2회 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬 기

[2865] 로부터 선택된다.

[2866] 제1 측면의 또 다른 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 제공하며, 여기서:

[2867] R^7 /R^8은 독립적으로

[2868] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2869] 및 히드록시 기 및 트리플루오로메틸 기로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 1 또는 2회 임의로 치환된 C_1-C_4-알킬 기

[2870] 로부터 선택된다.

[2871] 제1 측면의 추가 실시양태 또는 그로부터 유래된 임의의 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물을 제공하며, 여기서: R^9는 결합이고 여기서 상기 결합은 R^9가 결합된 질소 원자로부터 분자의 나머지 부분까지의 연결을 구성한다.

[2872] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 염, 또는 그의 혼합물을 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

[2873] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

[2874] 본 발명과 관련하여 "참조"는 종양 세포 또는 종양 세포주의 대표적인 패널에서의 평균 발현을 의미한다.

[2875] 본원에 서술된 임의의 측면의 다양한 실시양태에서, 암은 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제에 반응성이다.

[2876] 다양한 실시양태에서, 대상체는 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제에 반응성인 암으로 진단되었다.

[2877] 본원에 서술된 임의의 측면의 다양한 실시양태에서, 암은 뇌암 (특히 신경교종, 보다 구체적으로 교모세포종, 성상세포종), 유방암 (특히 관 암종 및 선암종), 자궁경부암, AML (특히 적백혈병), 폐암 (특히 NSCLC 선암종 및 SCLC), 피부암 (특히 흑색종), 식도암 (특히 편평 세포 암종), 난소암, (특히 기형암종, 선암종), 췌장암 및 전립선암이다.

[2878] 본원에 서술된 임의의 측면의 다양한 실시양태에서, 암은 뇌암, 유방암, 자궁경부암, AML, 폐암, 피부암, 식도암, 난소암, 췌장암 및 전립선암이다

[2879] 다양한 실시양태에서, 암은 흑색종, 자궁내막-, 폐-, 조혈성- / 림프성- 난소-, 자궁경부-1, 연부-조직 육종, 평활근육종, 요로-, 췌장-, 갑상선-, 신장-, 교모세포종-, 또는 유방암이다.

[2880] 다양한 실시양태에서, 암은 피부암, 특히 흑색종, 폐 선암종 또는 자궁경부암이다.

[2881] 본원에 서술된 임의의 측면의 다양한 실시양태에서, PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제는 경구로 투여된다.

[2882] 본원에 서술된 임의의 측면의 다양한 실시양태에서, PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제는 정맥내 주사에 의해 투여된다.

[2883] 본 발명은 화학식 (I)의 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제를 사용한 치료에 반응성인 것으로 확인된 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 치료는 암에서 PDE3A 및/또는 PDE3B 및 Schlafen 12 (SLFN12) 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 공동-발현 및/또는 CREB3L1 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현의 감소의 결여를 검출함으로써 이루어진다.

[2884] 본 발명에 의해 정의된 조성물 및 물품은 하기에 제공된 실시예와 관련하여 단리되거나 또는 달리 제조된다. 본 발명의 다른 특색 및 장점이 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[2885] 제1 측면의 특정한 추가 실시양태에서, 본 발명은 제목 "본 발명의 제1 측면의 추가 실시양태" 하에 상기 언급된 실시양태 중 2개 이상의 조합을 제공한다.

[2886] 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위조합을 제공한다.

[2887] 본 발명은 화학식 (I)의 중간체 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위-조합을 제공한다.

[2888] 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[2889] 키트

[2890] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제, 특히 화학식 (I)의 화합물 치료에 대한 대상체의 반응성 또는 저항성을 특징화하기 위한 수단을 포함하는 키트를 추가로 제공한다.

[2891] 화학식 (I)의 화합물을, 예를 들어 단위 투여 형태의 유효량의 상기 화합물을 함유하는 치료 조성물 형태로 포함할 수 있는 키트가 또한 본원에 제공된다.

[2892] 일부 실시양태에서, 키트는 치료 또는 진단 조성물을 포함하는 멸균 용기를 포함하며; 이러한 용기는 박스, 앰플, 병, 바이알, 튜브, 백, 파우치, 블리스터-팩, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 합지, 금속 호일, 또는 의약을 수용하기에 적합한 다른 물질로 제조될 수 있다.

[2893] 한 실시양태에서, 원하는 경우, 키트는 PDE3A 및/또는 PDE3B 및 SLFN12를 측정하는 것에 대한 지침서 및/또는 PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제를 악성종양, 예를 들어, PDE3A- 및/또는 PDE3B-SLFN12 복합체 조정제 치료에 반응성인 것으로 선택된 악성종양을 갖는 대상체에게 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

[2894] 특정한 실시양태에서, 지침서는 하기 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 설명; 악성종양 또는 그의 증상의 치료 또는 예방을 위한 투여 스케줄 및 투여; 주의사항; 경고사항; 지시사항; 반대-지시사항; 과다투여 정보; 유해 반응; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고사항. 지침서는 직접적으로 용기 (존재하는 경우) 상에, 또는 용기에 적용되는 라벨로서, 또는 용기 내에 또는 용기와 함께 공급되는 별개의 시트, 팜플렛, 카드 또는 폴더로서 인쇄될 수 있다.

[2895] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 실시는 분자 생물학 (재조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기술을 사용하고, 이는 충분히 통상의 기술자의 이해 범위 내이다. 이러한 기술은 문헌, 예컨대 ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide

Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology"; "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991)]에 충분히 설명되어 있다. 이러한 기술이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 생산에 적용가능하고, 그에 따라 본 발명의 제조 및 실시에서 고려될 수 있다. 특정한 실시양태에 대한 특히 유용한 기술이 하기 섹션에서 논의될 것이다.

[2896] 하기 실시예는 본 발명의 검정, 스크리닝 및 치료 방법을 제조 및 사용하는 방법에 대한 완전한 개시내용 및 설명을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제공하도록 제시되고, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.

[2897] 화학식 (I)의 화합물의 일반적 합성

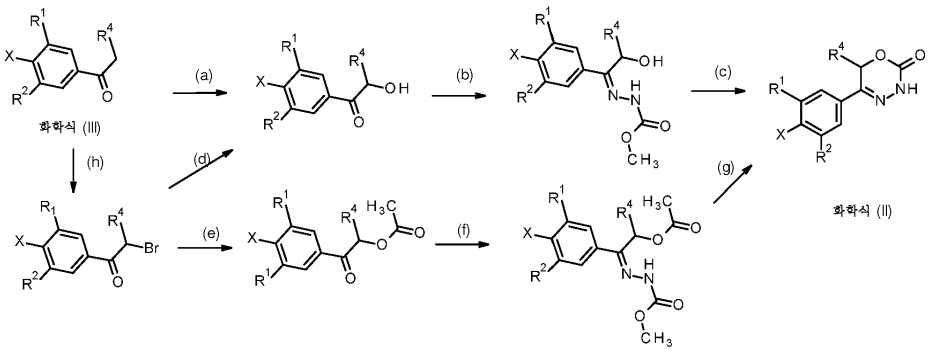
[2898] 화학식 (I)의 본 발명에 따른 화합물은 하기 반응식 1 내지 9에 따라 제조될 수 있다. 하기 기재된 반응식 및 절차는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물로의 합성 경로를 예시하며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 반응식 1 내지 9에 예시된 바와 같은 변환 순서가 다양한 방식으로 변형될 수 있는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 이들 반응식에 예시된 변환 순서는 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 치환기 R^1, R^2, R^3, 또는 R^4 중 임의의 것의 상호전환은 예시된 변환 전 및/또는 후에 달성될 수 있다. 이들 변형은 예컨대 보호기의 도입, 보호기의 절단, 관능기의 환원 또는 산화, 할로겐화, 금속화, 치환 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 반응일 수 있다. 이들 변환은, 치환기의 추가의 상호전환을 가능하게 하는 관능기를 도입하는 변환을 포함한다. 적절한 보호기 및 그의 도입 및 절단은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다 (예를 들어 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조). 구체적 예는 후속 단락에 기재된다.

[2899] 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 7가지 경로가 반응식 1 내지 9에 기재된다.

[2900] 합성 경로

[2901] 경로 1: 전이 금속 촉매된 반응, 예컨대 스즈키 커플링, 네기시 커플링, 쿠마다 커플링, 스틸 커플링, 부흐발트-하르트비히 커플링, 우선적으로 스즈키 커플링에 의한, 또는 친핵성 방향족 치환에 의한 화학식 (I)의 화합물의 합성

[2902] 파트 I: 화학식 (II)의 중간체 화합물의 합성



[2903]

[2904] 반응식 1

[2905] 반응식 1: R^1, R^2 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 화학식 (II)의 중간체 화합물의 제조 경로; X의 의미는 하기 반응식 2 및 화학식 (II)의 화합물에 대한 단락 (i), (j), (k)와 관련하여 정의된 바와 같다.

[2906] (a) 히드록시(토실옥시)아이오도)벤젠, DMSO, 물, 실온, 18시간; 또는 아이오딘, DMSO, 60℃, 18시간. 단계 (a) 및 (h)에 대한 출발 물질의 제조에 대해서는 예를 들어 반응식 3을 참조한다.

[2907] (b) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (aq), MeOH, 실온, 5시간;

[2908] (c) 탄산칼륨, 아세토니트릴, 60℃, 18시간 또는 NaOEt/EtOH, 0℃, 10분, 또는 NaH, EtOH, 0℃ 10분;

[2909] (d) 포름산나트륨, 탄산수소나트륨, CH_3CN, 물, 65℃, 24시간;

[2910] (e) 아세트산칼륨, 아이오딘화칼륨, 18시간, 실온;

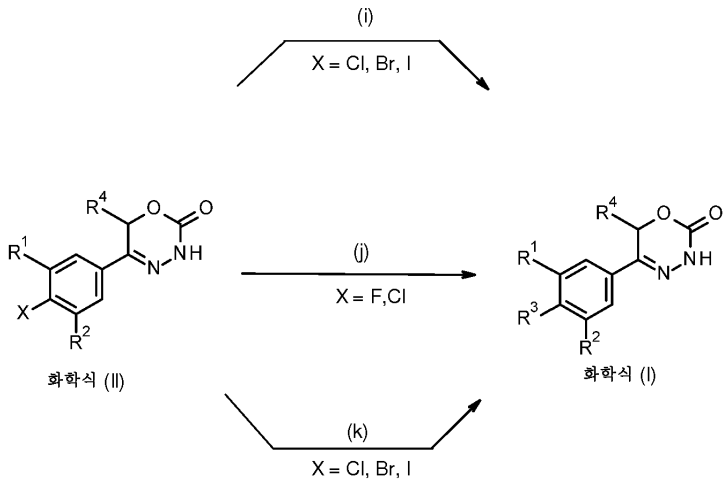
[2911] (f) $H_2NNHCOOCH_3$, HCl (aq), MeOH, 실온, 5-18시간;

[2912] (g) 탄산칼륨, CH_3CN, 60℃, 18시간 또는 NaOEt/EtOH, 0℃ 10분, 또는 NaH, EtOH, 0℃ 10분;

[2913] (h) 아세트산, 브로민, 브로민화수소, 18시간, 실온; 단계 (a) 및 (h)에 대한 출발 물질의 제조에 대해서는 예를 들어 반응식 3을 참조한다.

[2914] 키랄 중심을 함유하는 화학식 (II)의 화합물은 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 수득하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 키랄 크로마토그래피에 의해 임의로 분리될 수 있다.

[2915] 파트 II: 화학식 (II)의 중간체 화합물의 화학식 (I)의 화합물로의 전환:

[2916] 

[2917] (j), (k): R^3 = N-연결된 헤테로시클로알킬, 부분 불포화 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴로 임의로 치환된 NR^7R^8

[2918] (i): R^3 = 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 부분 불포화 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴

[2919] 반응식 2

[2920] 반응식 2: R^1, R^2 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 화학식 (II)를 통한 화학식 (I)의 화합물의 제조 경로, 여기서 화학식 (I)에서의 R^3은 하기 단락 (i)에 보다 상세하게 정의된 바와 같은, 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 부분 불포화 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 R^3은 각각 하기 단락 (j) 및 (k)에 보다 상세하게 정의된 바와 같은, NR^7R^8, 또는 임의로 치환된 N-연결된 헤테로시클로알킬, 부분 불포화 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고; 여기서 용어 "N-연결된 헤테로시클로알킬", "N-연결된, 부분 불포화 헤테로시클로알킬" 및 "N-연결된 헤테로아릴"은 상기 헤테로시클로알킬, 부분 불포화 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 기의 고리 원자를 구성하는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합되는 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같은, 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬, 3- 내지 9-원 부분 불포화 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[2921] (i) 유기붕소 화합물과의 스즈키 커플링을 통한 경로 1

[2922] R^3이 화학식 (IIIa), (IIIb), 및 (IIIc)에 대해 하기 정의된 바와 같은 R^x인 화학식 (I)의 화합물은

[2923] X는 Cl, Br, I, (반응식 2에 반영된 바와 같음), 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시

및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[2924] R^1 또는 R^2는 상기 정의된 바와 같지만 Cl, Br, I와 상이하고,

[2925] R^4는 상기 정의된 바와 같은

[2926] 화학식 (II)의 중간체 화합물을

[2927] 보론산 $R^xB(OH)_2$ (화학식 (IIIa)), 또는 보론산 에스테르 $R^xB(OR^y)_2$ (화학식 (IIIb)), 또는 테트라플루오로보레이트 염 R^xBF_4 (화학식 (IIIc))와,

[2928] 염기, 예컨대 예를 들어 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨,

[2929] 팔라듐 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 팔라듐 (II) 아세테이트, (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 또는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II),

[2930] 및 임의로, 추가의 리간드, 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[2931] 의 존재 하에,

[2932] 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산, 톨루엔 또는 물, 또는 그의 혼합물 중에서, 질소 또는 아르곤 분위기 하에, 80℃-120℃에서, 2시간-7일 동안

[2933] 반응시킴으로써 수득될 수 있고;

[2934] 여기서

[2935] R^x는

[2936] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기; 바람직하게는 3 내지 7원 헤테로시클로알킬 기로 임의로 치환된 메틸 기,

[2937] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기,

[2938] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기,

[2939] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[2940] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[2941] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[2942] 할로겐 원자;

[2943] 옥소(=O) 기;

[2944] 시아노 기;

[2945] 히드록시 기;

[2946] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[2947] C_1-C_3-할로알킬 기;

[2948] C_1-C_3-알콕시 기;

[2949] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[2950] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[2951] NR^5R^6 기

[2952] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[2953] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[2954] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[2955] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)이고; R^y는 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y는 함께 C_2-C_6-알킬렌 기, 바람직하게는 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$가 되어 피나콜 에스테르를 형성한다.

[2956] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, R^3이 올레핀계 이중 결합을 포함하는 기를 특색으로 하는 (예를 들어 R^3이 알케닐, 시클로알케닐 또는 부분 불포화 헤테로시클로알킬인 경우), 예를 들어 스즈키 커플링에 의해 제조된 화학식 (I)의 화합물은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 적합한 촉매, 예컨대 예를 들어 탄소 상 팔라듐을 사용하는 촉매 가수소분해에 의해, R^3이 상응하는 포화 기 (예를 들어 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬)를 특색으로 하는 화합물로 용이하게 전환될 수 있다.

[2957] (j) NR^7R^8, N-연결된 헤테로시클로알킬 기, 부분 불포화 N-연결된 헤테로시클로알킬 기 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되는 R^3 치환기를 도입하기 위한 친핵성 방향족 치환을 통한 경로 1, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고,

[2958] R^3이 $-NR^7R^8$, N-연결된 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기, N-연결된 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되며, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고, 여기서 용어 "3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", "부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", 및 "헤테로아릴"은 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같이 구성되고 임의로 치환된 것인 화학식 (I)의 화합물은,

[2959] R^4는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

[2960] X는 F 또는 Cl (반응식 2에 반영된 바와 같음)이고, X가 Cl인 경우에, R^1 또는 R^2는 F일 수 없고; 바람직하게는 X는 F이고;

[2961] R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 단 X가 Cl인 경우에, R^1 또는 R^2는 F일 수 없고, 단 R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 전자 끄는 효과를 발휘하고; 바람직하게는, R^1은 플루오린, 시아노 기, 및 $-CF_3$으로부터 선택되고, R^2는 수소 또는 플루오린이고; 보다 바람직하게는, R^1은 $-CF_3$이고 R^2는 수소인

[2962] 화학식 (II)의 중간체 화합물을

[2963] HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되는 것인, 임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

[2964] 임의로 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, DIPEA, 또는 탄산세슘의 존재 하에, 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 CH_3CN, DMF 또는 DMSO 중에서, 임의로 실온 내지 160℃, 바람직하게는 60℃ 내지 150℃ 범위의 승온에서, 2시간-7일 동안

[2965] 반응시킴으로써 수득될 수 있고;

[2966] 여기서

[2967] R^7 /R^8은 독립적으로

[2968] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2969] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2970] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[2971] C_1-C_3-알콕시 기,

[2972] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2973] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2974] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[2975] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[2976] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[2977] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[2978] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[2979] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기,

[2980] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[2981] 로부터 선택된다.

[2982] (k) $-NR^7R^8$, N-연결된 헤테로시클로알킬 기, 부분 불포화 N-연결된 헤테로시클로알킬 기 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되는 R^3 치환기를 도입하기 위한 전이 금속 촉매된, 바람직하게는 팔라듐 촉매된 아미노화를 통한 대안적 경로, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고,

[2983] R^3이 $-NR^7R^8$, N-연결된 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기, N-연결된 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알

킬 기 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되며, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고, 여기서 용어 "3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", "부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", 및 "헤테로아릴"은 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같이 구성되고 임의로 치환된 것인 화학식 (I)의 화합물은,

[2984] X는 Cl, Br, I, (반응식 2에 반영된 바와 같음). 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[2985] R^1 또는 R^2는 상기 정의된 바와 같지만 Cl, Br, I와 상이하고; 바람직하게는, R^1은 $-CF_3$이고 R^2는 수소이고;

[2986] R^4는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는

[2987] 화학식 (II)의 중간체 화합물을

[2988] HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되는 것인, 임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

[2989] 염기, 예컨대 예를 들어 인산칼륨 또는 탄산세슘, 팔라듐 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 리간드, 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌의 존재 하에, 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 톨루엔 중에서, 60-160℃ 범위의 승온에서, 2시간-7일 동안

[2990] 반응시킴으로써 수득될 수 있고;

[2991] 여기서

[2992] R^7 /R^8은 독립적으로

[2993] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[2994] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[2995] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[2996] C_1-C_3-알콕시 기,

[2997] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[2998] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[2999] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[3000] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[3001] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[3002] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[3003] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[3004] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기,

[3005] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되

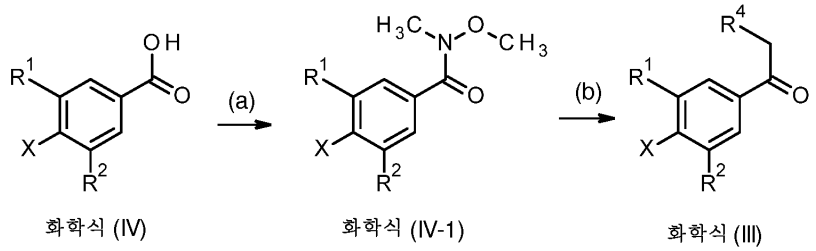
는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[3006] 로부터 선택된다.

[3007] 그에 따라 수득된 키랄 중심을 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 수득하기 위해 키랄 크로마토그래피에 의해 임의로 분리될 수 있다.

[3008] 경로 2

[3009] 파트 I: 화학식 (IV)의 화합물로부터의 화학식 (III)의 중간체 화합물의 합성:

[3010] 

화학식 (IV) 화학식 (IV-1) 화학식 (III)

[3011] 반응식 3

[3012] 반응식 3: R^1 및 R^2가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 화학식 (IV)의 화합물로부터의 화학식 (III)의 중간체 화합물의 제조 경로. 화학식 (IV)의 벤조산은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 상당한 구조적 다양성 내에서 상업적으로 입수가능하다.

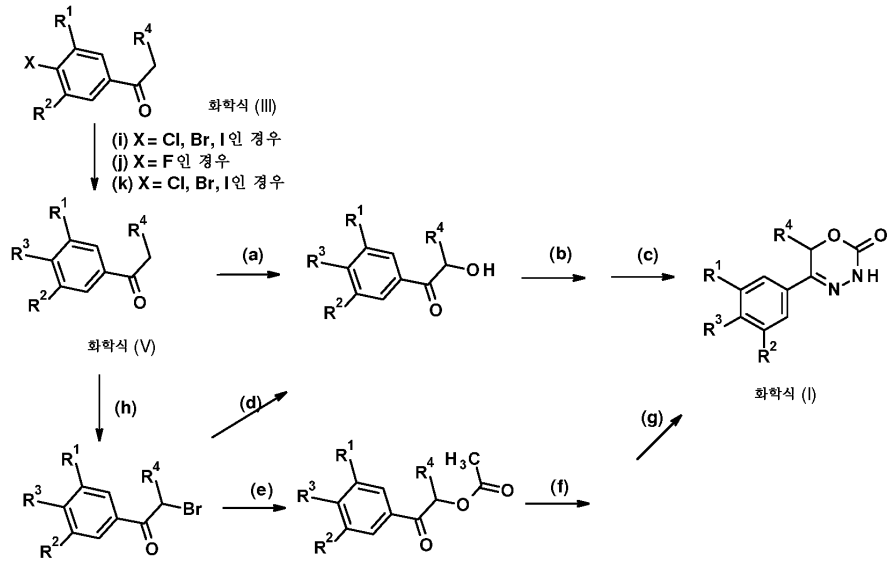
[3013] 단계(a) (IV)에서 (IV-1)

[3014] 용매 예컨대 예를 들어 DMF/DCM 중에서 화학식 (IV)의 화합물 및 옥살릴 클로라이드를 0℃ 내지 실온의 온도 범위에서, 1시간-20시간 동안 반응시킨 다음, $HN(OCH_3)CH_3 \cdot HCl$, Et_3N/CH_2Cl_2를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 후속적으로 1시간- 3일 동안 반응시킨다.

[3015] 단계 (b) (IV-1)에서 (III)

[3016] 용매 예컨대 예를 들어 THF 중 화합물 (IV-1) 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 R^4CH_2MgBr을 0℃ 내지 실온에서, 1시간 - 20시간 동안 반응시켜 화학식 (III)의 중간체 화합물을 수득한다.

[3017] 파트 II: 화학식 (III)의 중간체 화합물의 화학식 (I)의 화합물로의 전환

[3018] 

[3019] 반응식 4

[3020] 반응식 4: R^1, R^2, R^3, 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 화학식 (V)의 중간체 화합물을 통한 화학식

(III)의 중간체 화합물로부터의 화학식 (I)의 화합물의 제조 경로.

[3021] 화학식 (III)의 중간체 화합물은 후속 단락 (i), (j) 및 (k)에 보다 상세하게 기재된 바와 같이 화학식 (V)의 중간체 화합물로 전환될 수 있다.

[3022] (i) 유기붕소 화합물과의 스즈키 커플링을 통한 경로 1

[3023] R^3이 화학식 (IIIa), (IIIb), 및 (IIIc)에 대해 하기 정의된 바와 같은 R^x인 화학식 (V)의 중간체 화합물은,

[3024] X는 Cl, Br, I, (반응식 2에 반영된 바와 같음), 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3025] R^1 또는 R^2는 상기 정의된 바와 같지만 Cl, Br, I와 상이하고,

[3026] R^4는 상기 정의된 바와 같은

[3027] 화학식 (III)의 중간체 화합물을

[3028] 보론산 $R^xB(OH)_2$ (화학식 (IIIa)), 또는 보론산 에스테르 $R^xB(OR^y)_2$ (화학식 (IIIb)), 또는 테트라플루오로보레이트 염 R^xBF_4 (화학식 (IIIc))와,

[3029] 염기, 예컨대 예를 들어 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨,

[3030] 팔라듐 촉매, 예컨대 예를 들어 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 팔라듐 (II) 아세테이트 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) ,

[3031] 및, 임의로, 추가의 리간드, 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[3032] 의 존재 하에,

[3033] 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산, 톨루엔 또는 물, 또는 그의 혼합물 중에서, 질소 또는 아르곤 분위기 하에, 80℃-120℃에서, 2시간-7일 동안

[3034] 반응시킴으로써 수득될 수 있고;

[3035] 여기서

[3036] R^x는

[3037] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기; 바람직하게는 3 내지 7원 헤테로시클로알킬 기로 임의로 치환된 메틸 기;

[3038] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

[3039] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기;

[3040] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[3041] -O-, -NR^9-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -NR^9-CH_2-, 및 -CH_2-NR^9-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[3042] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[3043] 할로겐 원자;

[3044] 옥소(=O) 기;

[3045] 시아노 기;

[3046] 히드록시 기;

[3047] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[3048] C_1-C_3-할로알킬 기;

[3049] C_1-C_3-알콕시 기;

[3050] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[3051] C(O)NR^5R^6 기 및

[3052] NR^5R^6 기

[3053] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[3054] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, -C(O)R^5R^6 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[3055] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[3056] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[3057] 이고;

[3058] R^y는 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y는 함께 C_2-C_6-알킬렌 기, 바람직하게는 -$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-가 되어 피나콜 에스테르를 형성한다.

[3059] (j) -NR^7R^8, N-연결된 헤테로시클로알킬 기, 부분 불포화 N-연결된 헤테로시클로알킬 기 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되는 R^3 치환기를 도입하기 위한 친핵성 방향족 치환을 통한 경로 1, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고,

[3060] R^3이 -NR^7R^8, N-연결된 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기, N-연결된 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기, 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되며, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고, 여기서 용어 "3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", "부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", 및 "헤테로아릴"은 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같이 구성되고 임의로 치환된 것인 화학식 (V)의 중간체 화합물은,

[3061] R^4는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

[3062] X는 F 또는 Cl (반응식 2에 반영된 바와 같음)이고, X가 Cl인 경우에, R^1 또는 R^2는 F일 수 없고; 바람직하게는 X는 F이고;

[3063] R^1 및 R^2는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 단 X가 Cl인 경우에, R^1 또는 R^2는 F일 수 없고, 단 R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 전자 끄는 효과를 발휘하고; 바람직하게는, R^1은 플루오린, 시아노 기, 및 $-CF_3$으로부터 선택되고, R^2는 수소 또는 플루오린이고; 보다 바람직하게는, R^1은 $-CF_3$이고 R^2는 수소인

[3064] 화학식 (III)의 중간체 화합물을

[3065] HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 특색으로 하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되는 것인, 임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

[3066] 임의로 염기, 예컨대 예를 들어 트리에틸아민, DIPEA, 또는 탄산세슘의 존재 하에, 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 CH_3CN, DMF 또는 DMSO 중에서, 임의로 실온 내지 160℃, 바람직하게는 60℃ 내지 150℃ 범위의 승온에서, 2시간-7일 동안

[3067] 반응시킴으로써 수득될 수 있고;

[3068] 여기서

[3069] R^7 /R^8은 독립적으로

[3070] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[3071] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[3072] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[3073] C_1-C_3-알콕시 기,

[3074] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[3075] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[3076] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[3077] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[3078] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[3079] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[3080] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[3081] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[3082] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[3083] 로부터 선택된다.

[3084] (k) $-NR^7R^8$, N-연결된 헤테로시클로알킬 기, 부분 불포화 N-연결된 헤테로시클로알킬 기 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되는 R^3 치환기를 도입하기 위한 전이 금속 촉매된, 바람직하게는 팔라듐 촉매된 아미드화를 통한

대안적 경로, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고,

[3085] R^3이 $-NR^7R^8$, N-연결된 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기, N-연결된 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기, 및 N-연결된 헤테로아릴 기로부터 선택되며, 여기서 용어 "N-연결된"은 반응식 2와 관련하여 기재된 바와 같이 이해되어야 하고, 여기서 용어 "3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", "부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬", 및 "헤테로아릴"은 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같이 구성되고 임의로 치환된 것인 화학식 (V)의 중간체 화합물은,

[3086] X는 Cl, Br, I, (반응식 2에 반영된 바와 같음), 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3087] R^1 또는 R^2는 상기 정의된 바와 같지만 Cl, Br, I와 상이하고; 바람직하게는, R^1은 $-CF_3$이고 R^2는 수소이고;

[3088] R^4는 상기 정의된 바와 같은

[3089] 화학식 (III)의 중간체 화합물을

[3090] HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되는 것인, 임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

[3091] 염기, 예컨대 예를 들어 인산칼륨 또는 탄산세슘, 팔라듐 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 리간드, 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌의 존재 하에, 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 톨루엔 중에서, 60-160℃ 범위의 승온에서, 2시간-7일 동안

[3092] 반응시킴으로써 수득될 수 있고;

[3093] R^7 /R^8은 독립적으로

[3094] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[3095] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[3096] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[3097] C_1-C_3-알콕시 기,

[3098] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[3099] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[3100] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[3101] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[3102] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[3103] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[3104] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[3105] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[3106] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[3107] 로부터 선택된다.

[3108] 생성된 화학식 (V)의 화합물의 화학식 (I)의 화합물로의 후속적 전환은 예를 들어 단계 (a) 내지 (h)에 따른 하기 반응 순서에 의해 달성될 수 있다:

[3109] 단계 (a)

[3110] 용매 예컨대 예를 들어 DMSO, 물 중에서 화학식 (V)의 화합물 및 히드록시(토실옥시)아이오도)벤젠을 실온에서 18시간 동안 반응시키거나; 또는 용매 예컨대 예를 들어 DMSO 중에서 화학식 (V)의 화합물 및 아이오딘을 60℃에서 18시간 동안 반응시킨다;

[3111] 단계 (b)

[3112] 단계 (a)의 반응 생성물인 $H_2NNHCOOCH_3$, 및 HCl (aq)을 용매 예컨대 예를 들어 MeOH 중에서, 실온에서, 5시간 동안 반응시킨다;

[3113] 단계 (c)

[3114] 단계 (b)의 반응 생성물 및 탄산칼륨을 용매 예컨대 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 60℃에서, 18시간 동안 반응시키거나 또는 단계 (b)의 반응 생성물 및 NaOEt/EtOH를 0℃에서 10분 동안 반응시키거나, 또는 단계 (b)의 반응 생성물 및 NaH를 EtOH 중에서, 0℃에서 10분 동안 반응시킨다;

[3115] 단계 (d)

[3116] 단계 (h)의 반응 생성물인 포름산나트륨 및 탄산수소나트륨을 용매 예컨대 예를 들어 CH_3CN, 물 중에서, 65℃에서, 24시간 동안 반응시켜 단계 (a)로부터와 동일한 생성물을 수득하며, 이는 후속적으로 단계 (b) 및 (c)를 통해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다;

[3117] 단계 (e)

[3118] 단계 (h)의 반응 생성물인 아세트산칼륨 및 아이오딘화칼륨을 실온에서 18시간 동안 반응시킨다;

[3119] 단계 (f)

[3120] 단계 (e)의 반응 생성물인 $H_2NNHCOOCH_3$ 및 HCl (aq)을 용매 예컨대 예를 들어 MeOH 중에서, 실온에서 5-18시간 동안 반응시킨다;

[3121] 단계 (g)

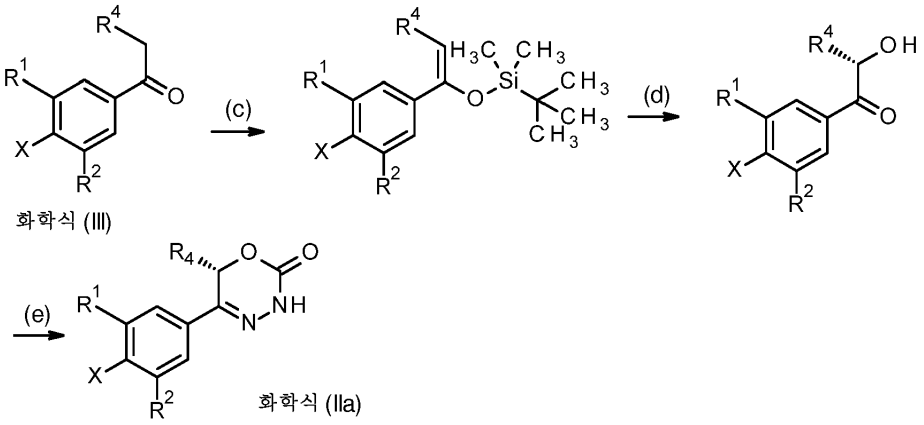
[3122] 단계 (f)의 반응 생성물 및 탄산칼륨을 용매 예컨대 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 60℃에서, 약 18시간 동안 반응시키거나 또는 단계 (f)의 반응 생성물 및 NaOEt/EtOH를 0℃에서 10분 동안 반응시키거나, 또는 단계 (f)의 반응 생성물 및 NaH를 용매 예컨대 예를 들어 EtOH 중에서, 0℃에서 10분 동안 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득한다;

[3123] 단계 (h)

[3124] 화학식 (V)의 화합물, 아세트산 및 브로민, 브로민화수소를 실온에서 18시간 동안 반응시킨다.

[3125] 생성된 화학식 (I)의 화합물은, 키랄 중심을 함유하는 경우, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 수득하기 위해 키랄 크로마토그래피에 의해 임의로 분리될 수 있다.

[3126] 경로 3: R^4가 수소와 상이한 화학식 (IIa)의 중간체 화합물의 입체선택적 합성



[3127]

[3128] 반응식 5

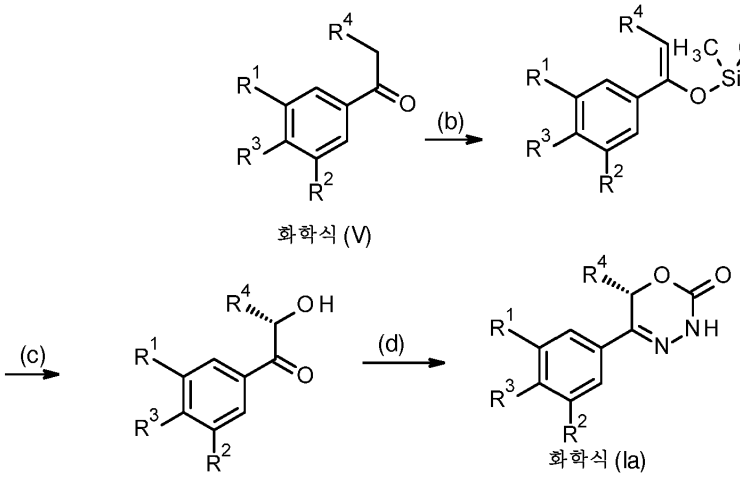
[3129] 반응식 5: R^1, R^2, 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 단 R^4는 수소와 상이한 화학식 (III)의 중간체 화합물로부터의, 화학식 (II)의 중간체 화합물의 하위세트를 구성하는 화학식 (IIa)의 중간체 화합물의 입체선택적 제조 경로.

[3130] (c) LiHMDS/THF, 1시간, -78℃, 이어서 tBDMSCl (tert-부틸디메틸클로로 실란), -78℃ 내지 실온, 15시간 - 2일;

[3131] (d) AD-믹스-α, $CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/물, 0℃ 내지 실온 15시간 - 2일;

[3132] (e) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. NaOEt/EtOH 또는 NaOMe/MeOH 또는 NaH/EtOH;

[3133] 경로 4: 화학식 (Ia)의 화합물의 입체선택적 합성



[3134]

[3135] 반응식 6

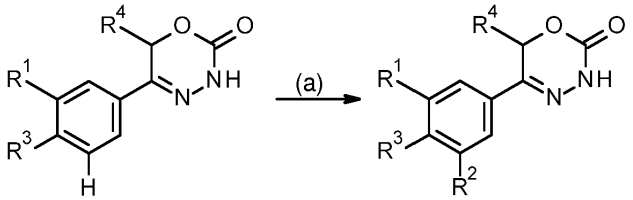
[3136] 반응식 6: R^1, R^2, R^3 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, 단 R^4는 수소와 상이한 화학식 (V)의 중간체 화합물로부터의, 화학식 (I)의 하위세트를 구성하는 화학식 (Ia)의 입체선택적 제조 경로.

[3137] (b) LiHMDS/THF, 1시간, -78℃, 이어서 tBDMSCl (tert-부틸디메틸클로로 실란), -78℃ 내지 실온, 15시간 - 2일;

[3138] (c) AD-믹스-α, $CH_3SO_2NH_2$/tBuOH/물, 0℃ 내지 실온, 15시간 - 2일;

[3139] (d) 1. 메틸 히드라지노-카르복실레이트, HCl (aq)/MeOH, 60℃, 1시간; 2. NaOEt/EtOH 또는 NaOMe/MeOH, 실온, 1-2시간.

[3140] 경로 5: 화학식 (Ic)의 화합물의 합성



화학식 (Ib) 화학식 (Ic)

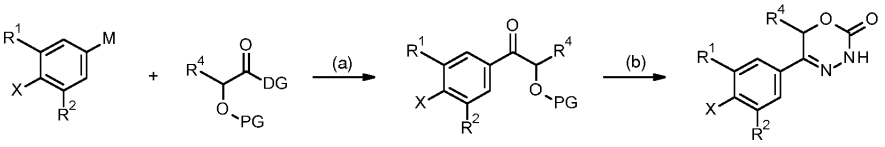
[3141]

[3142] 반응식 7

[3143] 반응식 7: R^1 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고, R^3이 NR^7R^8 또는 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기인 화학식 (Ib)의 화합물로부터의 화학식 (Ic)의 화합물의 제조 경로. 화학식 (Ib) 및 (Ic) 둘 다는 화학식 (I)의 하위세트를 구성하고; 화학식 (Ib)의 화합물은 본 챕터에서, 및 하기 실험 섹션에서 논의되는 다른 합성 경로에 따라 용이하게 이용가능하다.

[3144] (a) N-클로로 숙신이미드 (NCS, 1-클로로-피롤리딘-2,5-디온), THF, 실온, 18시간, 또는, NaOCl/HOAc, 10-15℃, 1-2시간;

[3145] 경로 6: 화학식 (II)의 중간체 화합물의 대안적 합성



화학식 (VI) 화학식 (VII) 화학식 (II)

[3146]

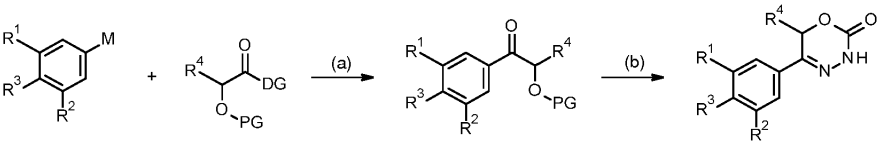
[3147] 반응식 8

[3148] 반응식 8: R^1, R^2 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고 M이 금속-함유 기, 예컨대 예를 들어 Li, 또는 MgBr, 또는 MgCl이고; X가 F, Cl, 또는 Br이고; DG가 모르폴리닐 또는 $N(OCH_3)CH_3$ (웨인렙 아미드)으로부터 선택되는, 화학식 (VI)의 반응물로 화학식 (VII)의 화합물에서 치환가능한 기이고; PG가 히드록시 기에 대해 적합한 보호기, 예를 들어 트리-(C_1-C_4-알킬)-실릴 기 예컨대 예를 들어 tert-부틸-디메틸실릴인 화학식 (VI) 및 (VII)의 화합물로부터의 화학식 (II)의 중간체 화합물의 제조 경로. 화학식 (VI) 및 (VII)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 공지된 방법에 의해 상업적으로 입수가능한 전구체로부터 용이하게 제조될 수 있다.

[3149] (a) THF, -20℃ - 20℃, 1시간 - 24시간, (b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. TBAF (테트라부틸암모늄 플루오라이드), THF; 3. NaOEt/EtOH 또는 NaOMe/MeOH;

[3150] 화학식 (II)의 화합물은 반응식 2와 관련하여 상기 기재된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

[3151] 경로 7: 화학식 (I)의 화합물의 대안적 합성



화학식 (VIII) 화학식 (VII) 화학식 (I)

[3152]

[3153] 반응식 9

[3154] 반응식 9: R^1, R^2, R^3, 및 R^4가 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고 M이 금속-함유 기, 예컨대 예를 들어 Li, 또는 MgBr, 또는 MgCl이고; DG가 모르폴리닐 또는 $N(OCH_3)CH_3$ (웨인렙 아미드)으로부터 선택되는, 화학식 (VIII)

의 반응물에 의해 화학식 (VII)의 화합물에서 치환가능한 기이고; PG가 히드록시 기에 대해 적합한 보호기, 예를 들어 트리-(C_1-C_4-알킬)-실릴 기 예컨대 예를 들어 tert-부틸-디메틸실릴인 화학식 (VIII) 및 (VII)의 화합물로부터의 화학식 (I)의 중간체 화합물의 제조 경로. 화학식 (VIII) 및 (VII)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 공지된 방법에 의해 상업적으로 입수가능한 전구체로부터 용이하게 제조될 수 있다.

[3155] (a) THF, -20℃ - 20℃, 1시간 - 24시간, (b) 1. $H_2NNHCOOCH_3$, HCl, MeOH; 2. TBAF, THF; 3. NaOEt/EtOH 또는 NaOMe/MeOH;

[3156] 본 발명의 일부 추가 측면은 상기 반응식 1-9에 따른 합성 경로이며 여기서 R^x 및/또는 R^7/R^8은 각각 상기 기재된 바와 유사하게 정의되나 제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따라 제한된다.

[3157] 본 발명은 본원의 실험 섹션에 기재된 바와 같은 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다.

[3158] 본 발명은 특히 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은

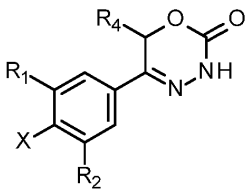
[3159] X는 Cl, Br, I, 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택되는 기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3160] R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[3161] R^2는 수소 원자, 플루오린 원자로부터 선택되고;

[3162] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인

[3163] 화학식 (II)의 중간체 화합물을



[3164] (II)

[3165] 전이 금속 촉매된 커플링 조건 예컨대 예를 들어 스즈키 커플링, 네기시 커플링, 쿠마다 커플링, 스틸 커플링,

[3166] 바람직하게는 스즈키 커플링 하에, 상기 화학식 (II)의 중간체 화합물을

[3167] 화학식 (IIIa)의 보론산,

$(R^x)B(OH)_2$

[3168] (IIIa)

[3169] 하기 화학식의 보론산 에스테르,

$(R^x)B(OR^Y)_2$

[3170] (IIIb)

[3171] 및 하기 화학식의 테트라플루오로보레이트 염

$(R^x)BF_4$

[3172] (IIIc)

[3173] 으로부터 선택되며,

[3174] 여기서

[3175] R^x는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 히드록시 기, C_1-C_4-알콕시 기, 및 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기로부터 치환된 것인 C_1-C_6-알킬 기; 바람직하게는 3 내지 7원 헤테로시클로알킬 기로 임의로 치환된 메틸 기;

[3176] C_1-C_4-알콕시 기로 임의로 치환된 C_2-C_6-알케닐 기;

[3177] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_5-C_9-시클로알케닐 기;

[3178] -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고,

[3179] -O-, $-NR^9$-, $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-O-CH_2$-, $-CH_2-O$-, $-NR^9-CH_2$-, 및 $-CH_2-NR^9$-로부터 선택되는 가교 기를 임의로 추가로 포함하고;

[3180] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로

[3181] 할로겐 원자;

[3182] 옥소(=O) 기;

[3183] 시아노 기;

[3184] 히드록시 기;

[3185] 히드록시 기로 임의로 추가로 치환된 C_1-C_3-알킬 기;

[3186] C_1-C_3-할로알킬 기;

[3187] C_1-C_3-알콕시 기;

[3188] C_1-C_3-할로알콕시 기;

[3189] $C(O)NR^5R^6$ 기 및

[3190] NR^5R^6 기

[3191] 로부터 선택되는 것인 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[3192] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기 (=O), C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기, 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 5- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기;

[3193] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[3194] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[3195] 이고;

[3196] R^y는 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y는 함께 C_2-C_6-알킬렌 기, 바람직하게는 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$-가 되어 피나콜 에스테르를 형성하는 것인

[3197] 유기붕소 화합물과,

[3198] 염기, 및 바람직한 실시양태에서 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨,

[3199] 하기로부터 선택되는 팔라듐 촉매:

[3200] 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II) 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 또는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II),

[3201] 및, 임의로, 추가의 리간드 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[3202] 의 존재 하에 반응시킴으로써 반응하도록 하는 단계 A

[3203] 를 포함하거나,

[3204] 또는

[3205] 상기 방법은

[3206] R^4는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖고,

[3207] X는 F 또는 Cl이고, 단 X가 Cl인 경우에, R^1 또는 R^2는 F일 수 없고; 바람직하게는 X는 F이고;

[3208] R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

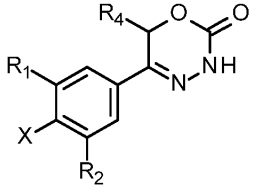
[3209] 바람직하게는 R^1은 플루오린 원자, 시아노 기, 및 $-CF_3$ 기로부터 선택되고, 단 X가 Cl인 경우에, R^1은 플루오린 원자일 수 없고; 보다 바람직하게는, R^1은 $-CF_3$이고;

[3210] R^2는 수소 원자 및 할로겐 원자로부터 선택되고, 단 X가 Cl인 경우에, R^2는 플루오린 원자일 수 없고; 보다 바람직하게는, R^2는 수소이고;

[3211] 추가로 단 R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 전자 끄는 효과를 발휘하고;

[3212] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인

[3213] 화학식 (II)의 중간체 화합물을



[3214] (II)

[3215] HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 특색으로 하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클

로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되고,

[3216] 여기서

[3217] R^7 /R^8은 독립적으로

[3218] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[3219] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[3220] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, C(O)NR^5R^6 기, NR^5R^6 기,

[3221] C_1-C_3-알콕시 기,

[3222] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[3223] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[3224] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[3225] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[3226] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[3227] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[3228] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[3229] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[3230] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[3231] 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸,

[3232] 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및

[3233] 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아릴 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아렌

[3234] 으로부터 선택되는 것인,

[3235] 임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

[3236] 임의로 염기의 존재 하에, 및 임의로 불활성 용매의 존재 하에, 및 실온 내지 160℃ 범위의 온도에서

[3237] 반응시키는 단계 B

[3238] 를 포함하거나,

[3239] 또는

[3240] 상기 방법은

[3241] X는 Cl, Br, I, 또는 (C_1-C_4-알킬술포닐)옥시, (C_1-C_4-플루오로알킬술포닐)옥시 및 (페닐술포닐)옥시로부터 선택

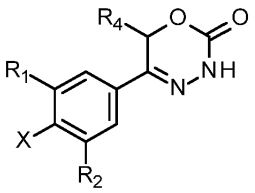
되는 기이고, (페닐술포닐)옥시에 존재하는 페닐은 각각 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_4-알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고;

[3242] R^1은 수소 원자, 플루오린 원자, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되고;

[3243] R^2는 수소 원자, 플루오린 원자로부터 선택되고;

[3244] R^4는 수소 원자, 및 C_1-C_3-알킬 기로부터 선택되는 것인

[3245] 화학식 (II)의 중간체 화합물을



(II)

[3246]

[3247] HNR^7R^8 및 고리 원자로서의 1개의 N-H를 특색으로 하는 시클릭 아민으로부터 선택되며, 상기 시클릭 아민은 각각 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및 헤테로아렌으로부터 선택되고,

[3248] 여기서

[3249] R^7 /R^8은 독립적으로

[3250] 수소 원자 (단 R^7 = R^8 = 수소는 제외됨),

[3251] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[3252] 할로겐 원자, 시아노 기, 히드록시 기, $C(O)NR^5R^6$ 기, NR^5R^6 기,

[3253] C_1-C_3-알콕시 기,

[3254] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 옥소 (=O) 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[3255] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기,

[3256] 그 자체가 C_1-C_3-알킬 기로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[3257] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[3258] -C_1-C_5-알킬렌-O-C_1-C_5-알킬 기,

[3259] -C_1-C_5-알킬렌-S-C_1-C_5-알킬 기,

[3260] -C_1-C_5-알킬렌-NR^5-C_1-C_5-알킬 기,

[3261] 히드록시 기로 임의로 치환된 C_3-C_6-시클로알킬 기, 및

[3262] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기,

[3263] 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸,

[3264] 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알킬 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 부분 불포화 3- 내지 9-원 헤테로시클로알칸, 및

[3265] 상기 R^3에 대해 정의된 바와 같고, 단 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아릴 기에 상응하는 시클릭 아민으로서 이해되어야 하는, 고리 원자로서의 1개의 N-H를 함유하는 헤테로아렌

[3266] 으로부터 선택되는 것인,

[3267] 임의로 유리 염기 또는 염, 예컨대 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서의 상응하는 아민과,

[3268] 염기, 및 팔라듐 촉매, 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 리간드, 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌의 존재 하에, 불활성 용매 중에서, 및 불활성 용매의 존재 하에, 및 60℃ 내지 160℃ 범위의 온도에서

[3269] 반응시키는 단계 C

[3270] 를 포함하며,

[3271] 상기 단계 중 하나를 사용하여 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

[3272] 본 발명의 일부 추가 측면은 화학식 (II)의 화합물에서 출발하고 2가지 추가의 대안적 경로를 제공하는 상기 직접 약술된 바와 같은 방법 A, B, 또는 C이고, 여기서 R^x 및/또는 R^7/R^8은 상기 기재된 바와 유사하게 정의되나, 제2항 내지 제7항 중 어느 한 항 또는 하기 정의된 실시양태 중 임의의 것에 따라 제한된다.

[3273] 일부 측면에서 본 발명은 상기 약술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은

[3274] 화합물 (II)의 경우: R^1은 트리플루오로메틸이고 R^2는 수소 원자이고,

[3275] 단계 A의 경우:

[3276] 스즈키 커플링 조건이 사용되고 팔라듐 촉매는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)이고, 리간드는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐이고/거나

[3277] 단계 B의 경우:

[3278] 2개의 잔기 R^y는 함께 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$가 되어 피나콜 에스테르를 형성하고, 염기는 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨이고/거나

[3279] 단계 C의 경우:

[3280] 팔라듐 촉매는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이고 리간드는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌인 것

[3281] 을 포함한다.

[3282] 일부 측면에서 본 발명은 상기 약술된 바와 같은 방법을 제공하며

[3283] 여기서

[3284] 화합물 (II)의 경우: R^1은 트리플루오로메틸이고 R^2는 수소 원자이고,

[3285] 단계 A의 경우:

[3286] 스즈키 커플링 조건이 사용되고 팔라듐 촉매는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-

1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)이고, 리간드는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐이고/거나

[3287] 단계 B의 경우:

[3288] 2개의 잔기 R^y는 함께 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$가 되어 피나콜 에스테르를 형성하고, 염기는 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨이고/거나

[3289] 단계 C의 경우:

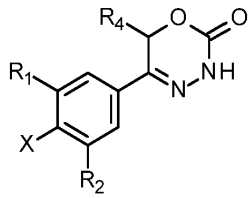
[3290] 팔라듐 촉매는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이고 리간드는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌인 것

[3291] 을 포함한다.

[3292] 본 발명은 특히 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은

[3293] R^1, R^2 및 R^4가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 의미를 갖고 X=F, Cl, Br, I인

[3294] 화학식 (II)의 중간체 화합물을



(II)

[3295]

[3296] a) X=Cl, Br, I이고, 단 R^1/R^2는 Cl, Br, I가 아닌 경우,

[3297] 전이금속 촉매된 커플링 조건 예컨대 예를 들어 스즈키 커플링, 네기시 커플링, 쿠마다 커플링, 스틸 커플링,

[3298] 그러나 우선적으로 스즈키 커플링 하에,

[3299] R^x가

[3300] C_2-C_6-알케닐 기,

[3301] 임의로 부분 불포화된 C_5-C_6-시클로알킬 기,

[3302] 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자 및 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, NR^5R^6 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 C_1-C_3-할로알콕시 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[3303] 부분 불포화되고 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 옥소 기, C_1-C_3-알킬 기, $-C(O)R^5R^6$ 기 및 할로겐 원자로부터 선택되는 것인 C_5-C_7-헤테로시클로알킬 기,

[3304] 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시 기, 시아노 기, C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, C_1-C_3-할로알콕시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 아릴 기;

[3305] 및 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고 각각의 치환기는 독립적으로 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기, 시아노 기, C_1-C_3-할로알킬 기, C_1-C_3-알콕시 기, 히드록시 기, 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 것인 모노- 또는 비시클릭 헤테로아릴 기 (단 상기 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피리딘-4-일 기가 아님)

[3306] 인 하기 화학식의 보론산과,

$(R^x)B(OH)_2$

[3307] (IIIa)

[3308] 또는

[3309] R^x가 상기 보론산에 대해 정의된 바와 같고 R^y가 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y는 함께 피나콜 에스테르를 형성하는 것인

[3310] 하기 화학식의 보론산 에스테르,

$(R^x)B(OR^Y)_2$

[3311] (IIIb)

[3312] 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 본 반응에 사용되는 다른 적합한 보론산 에스테르 / 탄산칼륨 / 하기 목록으로부터의 팔라듐 촉매:

[3313] 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 또는 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)

[3314] 과 반응시켜 R^3이 R^x인 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 A

[3315] 또는

[3316] b) X=F이고, 단 R^1/R^2는 적어도 부분적으로 전자 끄는 효과를 발휘하고, 우선적으로 R^1은 F, CF_3, CN이고, R^2는 F 또는 CF_3이고, 보다 더 특히 R^1은 F 또는 CF_3이고, R^2=H, F인 경우

[3317] R^7 및 R^8이 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 의미를 갖는

[3318] HNR^7R^8

[3319] 과,

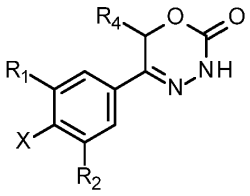
[3320] 임의로 염기의 존재 하에, 및 임의로 불활성 용매의 존재 하에, 및 임의로 존재하는 염기 또는 존재하는 용매의 비등 온도로 가열하여, 우선적으로 실온-150℃에서 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 B

[3321] 를 포함한다.

[3322] 상기 방법에 적합한 용매는 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 디메틸포름아미드, 또는 디옥산/물의 혼합물 또는 임의의 용매이며, 이는 실시예 섹션에 개시되어 있다.

[3323] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물을 제공한다.

[3324] 특히, 본 발명은 R^1, R^2 및 R^4가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 의미를 갖고 X=F, Cl, Br, I이고, 단 X=Cl, Br, I인 경우, R^1/R^2는 Cl, Br, I가 아닌 화학식 (II)의 중간체 화합물을 제공한다.



(II)

[3325]

[3326] 특히, 본 발명은 R^1이 플루오린 원자, 시아노 기, OCF_3 기 및 $-CF_3$으로부터 선택되고, R^2가 수소 원자 또는 플루오린 원자이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기, 바람직하게는 (S)-배위를 갖는 메틸 기인 화학식 (II)의 중간체 화합물을 제공한다.

[3327] 보다 특히, 본 발명은 R^1이 플루오린 원자, 시아노 기 및 트리플루오로메틸 기로부터 선택되고, R^2가 수소 원자 또는 플루오린 원자이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인 화학식 (II)의 중간체 화합물을 제공한다.

[3328] 보다 특히, 본 발명은 R^1이 플루오린 원자 또는 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자 또는 플루오린 원자이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인 화학식 (II)의 중간체 화합물을 제공한다.

[3329] 보다 더 특히, 본 발명은 R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인 화학식 (II)의 중간체 화합물을 제공한다

[3330] 특히, 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물, 특히 실험 섹션에 예시된 바와 같은 중간체 63, 중간체 64, 중간체 76, 중간체 65, 중간체 73, 중간체 66, 중간체 68, 및 중간체 74를 추가로 제공한다.

[3331] 게다가, 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물, 특히 실험 섹션에 예시된 바와 같은 중간체 50, 중간체 57, 중간체 63, 중간체 64, 중간체 65, 중간체 66, 중간체 68, 중간체 73, 중간체 74, 중간체 75 및 중간체 76을 제공한다.

[3332] 게다가, 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물, 특히 실험 섹션에 예시된 바와 같은 중간체 49, 중간체 51, 중간체 57, 중간체 58, 중간체 62, 중간체 63, 중간체 64, 중간체 65, 중간체 66, 중간체 68, 중간체 73, 중간체 74, 중간체 75, 중간체 76 및 중간체 78을 제공한다.

[3333] 보다 더 특히, 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물, 특히 중간체 50, 중간체 57, 중간체 64, 중간체 66, 중간체 74, 중간체 75를 제공한다.

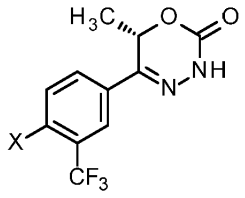
[3334] 추가 측면에서 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물, 특히 중간체 64, 중간체 66, 중간체 74 및 중간체 75를 제공한다.

[3335] 추가 측면에서 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물, 특히 중간체 64, 중간체 74 및 중간체 75를 제공한다.

[3336] 본 발명의 한 측면은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이며, 상기 방법은

[3337] X가 Cl, Br 및 I로부터 선택되는,

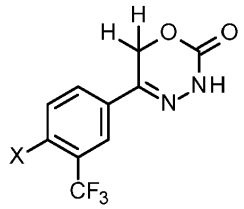
[3338] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



(IIb)

[3339]

[3340] 또는 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



(IIc)

[3341]

[3342] 스즈키 커플링 반응에서,

[3343] R^x가

[3344] 플루오린 원자 및 염소 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기,

[3345] 1개의 디플루오로메틸 기 또는 1개의 트리플루오로메틸 기로 치환된 피라졸릴 기, 및

[3346] 1개의 NH_2 기로 치환된 피리딜 기

[3347] 로부터 선택되는 화학식 (IIId)의 보론산

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId)

[3348]

[3349] 또는

[3350] R^x가 상기 화학식 (IIId)의 보론산에 대해 정의된 바와 같고, R^y가 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y가 함께 C_2-C_6-알킬렌 기, 바람직하게는 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$를 형성하여 피나콜 에스테르를 형성하는 것인

[3351] 하기 화학식의 보론산 에스테르와,

$(R^x)B(OR^y)_2$

(IIIe)

[3352]

[3353] 염기, 바람직하게는 탄산칼륨, 및 하기로부터 선택되는 팔라듐 촉매:

[3354] 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)

[3355] 의 존재 하에,

[3356] 임의로 추가의 리간드, 바람직하게는 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐의 존재 하에, 용매, 바람직하게는 디옥산 또는 물, 또는 그의 혼합물의 존재 하에, 80℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서 반응시켜

[3357] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고, R^3이 화학식 (IIId)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^x이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 A

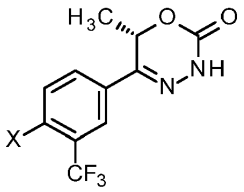
[3358] 를 포함하거나

[3359] 또는

[3360] 상기 방법은

[3361] X가 플루오린 원자인,

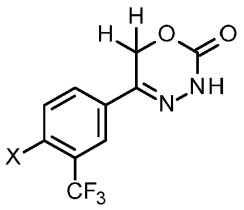
[3362] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



(IIb)

[3363]

[3364] 또는 상기 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



(IIc)

[3365]

[3366] R^7이 수소 원자이고 R^8이 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필 기, 2-히드록시-2-메틸프로필 기 또는 2-메톡시에틸 기인

[3367] 아민 HNR^7R^8과,

[3368] 또는 트리플루오로메틸 기로 치환되고, N-1에서는 치환되지 않은 1H-피라졸과,

[3369] 임의로 염기, 바람직하게는 탄산세슘의 존재 하에, 및 임의로 불활성 용매, 바람직하게는 DMF의 존재 하에, 및 임의로 존재하는 염기 또는 존재하는 용매의 비등 온도, 바람직하게는 실온-150℃로 가열하면서 반응시켜

[3370] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고,

[3371] R^3이 NR^7R^8 기이고, 여기서 R^7은 수소이고 R^8은 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필 또는 2-메톡시에틸이거나,

[3372] 또는 R^3이 트리플루오로메틸 기로 치환된 1H-피라졸-1-일 기이고,

[3373] R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인

[3374] 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 B

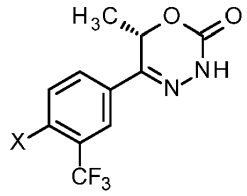
[3375] 를 포함하거나

[3376] 또는

[3377] 상기 방법은

[3378] X가 염소 원자인,

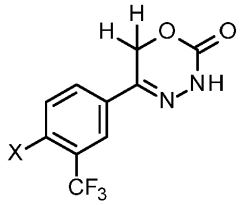
[3379] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



(IIb)

[3380]

[3381] 또는 상기 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



(IIc)

[3382]

[3383] 시클릭 아민인, 바람직한 실시양태에서 3-히드록시-3-메틸아제티딘, 3,3-디플루오로아제티딘, 4,4-디플루오로피페리딘 및 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로부터 선택되는 것인, 유리 염기로서의 또는 히드로클로라이드 염으로서의 아민과,

[3384] 염기, 바람직한 실시양태에서 인산칼륨, 팔라듐 촉매, 바람직하게는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 리간드, 바람직한 실시양태에서 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐의 존재 하에 및 불활성 용매, 바람직한 실시양태에서 1,4-디옥산의 존재 하에, 80℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서 반응시켜

[3385] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고,

[3386] R^3이 3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일 및 3,3-디플루오로아제티딘-1-일-로부터 선택되는 기이고,

[3387] R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인

[3388] 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 C

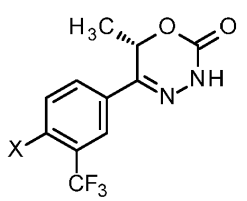
[3389] 를 포함한다.

[3390] 본 발명의 하나의 추가 측면은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이며,

[3391] 상기 방법은

[3392] X가 Cl, Br 및 I로부터 선택되는,

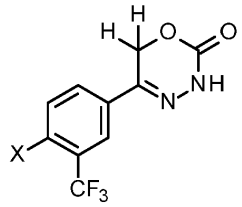
[3393] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



(IIb)

[3394]

[3395] 또는 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



(IIc)

[3396]

[3397] 스즈키 커플링 반응에서,

[3398] R^x가

[3399] 할로겐 원자, C_1-C_3-알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기,

[3400] C_1-C_3-알킬 기, C_1-C_3-할로알킬 기 및 NR^5R^6 기로부터 선택되는 치환기로 치환된 헤테로아릴 기

[3401] 로부터 선택되는 것인

[3402] 화학식 (IIId)의 보론산과,

$(R^x)B(OH)_2$

(IIId)

[3403]

[3404] 또는

[3405] R^x가 상기 화학식 (IIId)의 보론산에 대해 정의된 바와 같고, R^y가 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y가 함께 C_2-C_6-알킬렌 기, 바람직한 실시양태에서 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$를 형성하여 피나콜 에스테르를 형성하는 것인

[3406] 하기 화학식의 보론산 에스테르와

$(R^x)B(OR^y)_2$

(IIIe)

[3407]

[3408] 염기, 바람직하게는 탄산칼륨, 및 하기로부터 선택되는 팔라듐 촉매:

[3409] 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)

[3410] 의 존재 하에,

[3411] 임의로 추가의 리간드, 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐의 존재 하에, 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 물, 또는 그의 혼합물의 존재 하에, 80℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서 반응시켜

[3412] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고, R^3이 화학식 (IIId)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^x이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 A

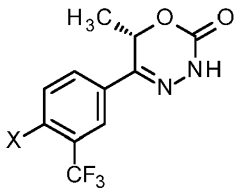
[3413] 를 포함하거나

[3414] 또는

[3415] 상기 방법은

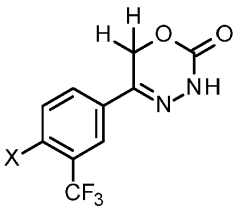
[3416] X가 플루오린 원자인,

[3417] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



[3418] (IIb)

[3419] 또는 상기 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



[3420] (IIc)

[3421] R^7이 수소 원자이고, R^8이

[3422] 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로

[3423] 할로겐 원자, 히드록시 기,

[3424] C_1-C_3-알콕시 기,

[3425] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 추가로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C_1-C_3-알킬 기, 히드록시 기, 및 C_1-C_3-히드록시알킬 기로부터 선택되는 것인 C_3-C_7-시클로알킬 기;

[3426] -O-, -S- 및 $-NR^9$-로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하고, C_1-C_3-알킬 기 또는 옥소 (=O) 기로 임의로 추가로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기;

[3427] C_1-C_3-알킬 기로 임의로 추가로 치환된 헤테로아릴 기

[3428] 로부터 선택되는 것인 C_1-C_6-알킬 기;

[3429] 히드록시 기, 또는 C1-C3-알킬 기로 임의로 치환된 C3-C7-시클로 알킬 기 및

[3430] 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고 상기 치환기는 독립적으로 C1-C3-알킬 기 및 히드록시 기로부터 선택되는 것인 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기

[3431] 로부터 선택되고,

[3432] N-1에서 비치환된 질소 원자를 보유하는 것인

[3433] 아민 HNR^7R^8과,

[3434] 임의로 염기, 예컨대 예를 들어 탄산세슘의 존재 하에, 및 임의로 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 DMF의 존재 하에, 및 임의로 존재하는 염기 또는 존재하는 용매의 비등 온도, 우선적으로는 실온-150℃로 가열하면서 반응

시켜

[3435] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고,

[3436] R^3이 NR^7R^8 기이고, 여기서 R^7은 수소이고 R^8은 상기 정의된 바와 같고,

[3437] R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인

[3438] 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 B

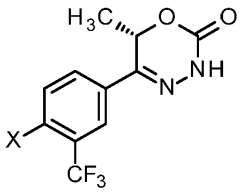
[3439] 를 포함한다.

[3440] 본 발명의 하나의 추가의 측면은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이며,

[3441] 상기 방법은

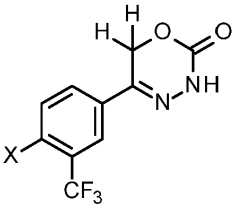
[3442] X가 Cl, Br 및 I로부터 선택되는,

[3443] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



[3444] (IIb)

[3445] 또는 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



[3446] (IIc)

[3447] 스즈키 커플링 반응에서,

[3448] R^x가

[3449] 플루오린 원자 및 염소 원자로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기,

[3450] 1개의 디플루오로메틸 기 또는 1개의 트리플루오로메틸 기로 치환된 피라졸릴 기, 및

[3451] 1개의 NH_2 기로 치환된 피리딜 기

[3452] 로부터 선택되는 것인

[3453] 화학식 (IIId)의 보론산과,

$(R^x)B(OH)_2$

[3454] (IIId)

[3455] 또는

[3456] R^x가 상기 화학식 (IIId)의 보론산에 대해 정의된 바와 같고, R^y가 C_1-C_6-알킬이거나, 또는 2개의 잔기 R^y는 함께 C_2-C_6-알킬렌 기, 바람직한 실시양태에서 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$를 형성하여 피나콜 에스테르를 형성하는 것인

[3457] 하기 화학식의 보론산 에스테르와,

$(R^x)B(OR^Y)_2$

[3458] (IIIe)

[3459] 염기, 바람직하게는 탄산칼륨, 및 하기로부터 선택되는 팔라듐 촉매:

[3460] 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 아세트산팔라듐(II)/트리스시클로헥실포스핀, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 비스(디페닐포스핀페로세닐)팔라듐(II) 클로라이드, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐 이량체, 알릴(클로로)(1,3-디메시틸-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-일리덴)팔라듐, 아세트산팔라듐(II)/디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-비페닐-2-일)포스핀, [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 모노디클로로메탄 부가물, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 및 (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), 바람직한 실시양태로서는 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)

[3461] 의 존재 하에,

[3462] 임의로 추가의 리간드 예컨대 예를 들어 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐의 존재 하에, 용매, 예컨대 예를 들어 디옥산 또는 물, 또는 그의 혼합물의 존재 하에, 80℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서 반응시켜

[3463] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고, R^3이 화학식 (IIId)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^x이고, R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 A

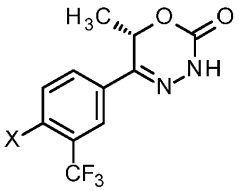
[3464] 를 포함하거나,

[3465] 또는

[3466] 상기 방법은

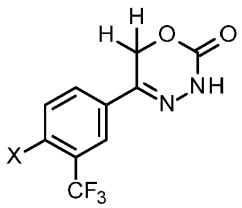
[3467] X가 플루오린 원자인,

[3468] 화학식 (IIb)의 중간체 화합물



[3469] (IIb)

[3470] 또는 상기 화학식 (IIc)의 중간체 화합물을



[3471] (IIc)

[3472] R^7이 수소 원자이고 R^8이 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필 기, 2-히드록시-2-메틸프로필 기 또는 2-메톡시에틸 기인

[3473] 아민 HNR^7R^8과,

[3474] 또는 트리플루오로메틸 기로 치환되고, N-1에서는 치환되지 않은 1H-피라졸과,

[3475] 임의로 염기, 예컨대 예를 들어 탄산세슘의 존재 하에, 및 임의로 불활성 용매, 예컨대 예를 들어 DMF의 존재 하에, 및 임의로 존재하는 염기 또는 존재하는 용매의 비등 온도, 우선적으로는 실온-150℃로 가열하면서 반응시켜

[3476] R^1이 트리플루오로메틸 기이고, R^2가 수소 원자이고,

[3477] R^3이 NR^7R^8 기이고, 여기서 R^7은 수소이고 R^8은 3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필 또는 2-메톡시에틸이거나,

[3478] 또는 R^3이 트리플루오로메틸 기로 치환된 1H-피라졸-1-일 기이고,

[3479] R^4가 수소 원자 또는 메틸 기인

[3480] 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계 B

[3481] 를 포함한다.

[3482] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (II), (IIa) 및 (IIb)의 상기 중간체 화합물의 용도를 포함한다.

[3483] 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 중간체 화합물을 제공한다.

[3484] 본 발명은 상기 화학식 (I)의 중간체 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위조합을 제공한다.

[3485] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 본원에 기재된 바와 같은 임의의 염, 바람직하게는 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 임의의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있다.

[3486] 유용성

[3487] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 예측될 수 없었던 가치있는 약리학적 작용 스펙트럼을 입증한다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 PDE3A를 효과적으로 조정하는 것으로 밝혀졌고, 따라서 상기 화합물은 인간 및 동물에서 질환, 보다 특히 과다증식성 질환, 보다 더 특히 암 질환의 치료 또는 예방에 사용되는 것이 가능하다. 보다 특히 화학식 (I)의 화합물은 포스포디에스테라제 3A/B (PDE3A/B)-SLF12 복합체 조정제를 사용한 치료에 감수성인 암을 갖는 환자의 치료에 적합하며, 치료는 이러한 환자로부터 유래된 암 세포에서 PDE3A 및 / 또는 PDE3B 및 Schlafen 12 (SLFN12) 및 / 또는 SLFN12L mRNA, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 공동-발현 및/또는 CREB3L1 mRNA, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현의 감소의 결여를 검출함으로써 이루어진다.

[3488] 본 발명의 화합물은 세포 증식 및/또는 세포 분열의 억제, 차단, 감소, 축소 등, 및/또는 아폽토시스의 생성에 이용될 수 있다. 이 방법은 그를 필요로 하는, 인간을 포함한 포유동물에게 질환을 치료하는 데 효과적인 양의 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함한다.

[3489] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 추가적으로 개선된 물리화학적 특성 및/또는 개선된 안전성 약리학적 특성을 보여줄 수 있다.

[3490] 따라서 본 발명의 추가 측면은 최신 기술의 화합물과 비교하여 개선된 물리화학적 특성을 보여주는 화학식 (I)의 화합물이다.

[3491] 본 발명의 또 다른 측면은 개선된 안전성 약리학적 특성을 보여주는 화학식 (I)의 화합물이다.

[3492] 추가의 정의

[3493] "변경"은 관련 기술분야에 공지된 표준 방법 예컨대 본원에 기재된 것들에 의해 검출된 바와 같은 유전자 또는

폴리펩티드의 발현 수준 또는 활성의 변화 (증가 또는 감소)를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 한 실시양태에서 변경은 발현 수준의 약 10% 변화, 바람직하게는 발현 수준의 약 25% 변화, 보다 바람직하게는 약 40% 변화, 및 가장 바람직하게는 약 50% 이상 (예를 들어, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상) 변화를 포함한다. 특정 실시양태에서 변경은 발현 수준의 10% 이하 (10% 포함) 변화, 바람직하게는 발현 수준의 25% 이하 (25% 포함) 변화, 보다 바람직하게는 40% 이하 (40% 포함) 변화, 및 가장 바람직하게는 50% 이하 (50% 포함) 또는 그 초과의 변화를 포함한다. 다른 실시양태에서 변경은 발현 수준의 9% - 11% (9% 및 11% 포함) 변화, 바람직하게는 발현 수준의 10%-25% (10% 및 25% 포함) 변화, 보다 바람직하게는 25% - 40% (25% 및 40% 포함) 변화, 및 가장 바람직하게는 40%-50% (40% - 50% 포함) 또는 50% 초과 (50% 포함) 변화를 포함한다. 다른 특정 실시양태에서 변경은 발현 수준의 9% - 11% (9% 및 11%) 변화, 바람직하게는 발현 수준의 22%-28% (22% 및 28% 포함) 변화, 보다 바람직하게는 35% - 45% (35% 및 45% 포함) 변화, 및 가장 바람직하게는 45%-55% (45% - 55% 포함) 또는 55% 이상 변화를 포함한다.

[3494] "단편"은 폴리펩티드 또는 핵산 분자의 부분을 의미한다. 이러한 부분은 바람직하게는, 참조 핵산 분자 또는 폴리펩티드의 전체 길이의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90%를 함유한다. 특정 실시양태에서 이러한 부분은 바람직하게는, 참조 핵산 분자 또는 폴리펩티드의 전체 길이의 적어도 9%-11% (9% 및 11% 포함), 18%-22% (18% 및 22% 포함), 27%-33% (27% 및 33% 포함), 36%-44% (36% 및 44% 포함), 45%-55% (45% 및 55% 포함), 54%-66% (54% 및 66% 포함), 63%-77% (63% 및 77% 포함), 72%-88% (72% 및 88% 포함), 또는 81%-99% (81% 및 99% 포함)를 함유한다. 단편은 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 200, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 700, 약 800, 약 900, 또는 약 1000개의 뉴클레오티드 또는 아미노산을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서 단편은 9-11, 약 18-22, 27-33, 36-44, 45-55, 54-66, 63-77, 72-88, 81-99, 90-110, 180-220, 270-330, 360-440, 450-550, 540-660, 630-770, 720-880, 810-990, 또는 900-1100개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 (각각에 대해 언급된 한계치를 포함하며, 예를 들어 "9-11"의 경우 9 및 11을 포함하는 것을 의미함)을 함유할 수 있다.

[3495] 골수증식성 질환으로도 공지된 "조혈 과다증식성 질환"은 예를 들어 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판증가증, 혈소판증가증, 원발성 골수섬유증 등을 포함한다.

[3496] "과다증식성 질환"은 예를 들어: 건선, 켈로이드, 및 피부에 영향을 미치는 다른 증식증, 양성 과다증식성 질환, 조혈 과다증식성 질환 (진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 골수섬유증 포함), 양성 전립선 비대증 (BPH), 암 (특히 전이성 또는 악성 종양, 보다 구체적으로 고형 종양 및 혈액 종양)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3497] "양성 과다증식성 질환"은 예를 들어, 자궁내막증, 평활근종 및 양성 전립선 비대증을 포함한다.

[3498] "마커" 또는 "바이오마커"는 질환 또는 질환과 연관된 (예를 들어, 단백질 또는 mRNA 수준에서의) 발현 수준 또는 활성의 변경을 갖는 임의의 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 마커는 PDE3A/PBE3B 또는 SLFN12 또는 CREB3L1 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드이다.

[3499] "조정제"는 폴리펩티드에 결합하고 폴리펩티드의 생물학적 기능 또는 활성을 변경시키는 임의의 작용제를 의미한다. 조정제는 비제한적으로, 폴리펩티드의 생물학적 기능 또는 활성을 감소시키거나 제거하는 작용제 (예를 들어, "억제제")를 포함한다. 예를 들어, 조정제는 폴리펩티드의 촉매 활성을 억제할 수 있다. 조정제는 비제한적으로, 폴리펩티드의 또 다른 작용제에 대한 결합을 증가 또는 감소시키는 작용제를 포함한다. 예를 들어, 조정제는 폴리펩티드의 또 다른 폴리펩티드에 대한 결합을 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, PDE3A/PDE3B 폴리펩티드의 조정제는 화학식 (I)의 화합물이다.

[3500] "고형 종양"은 예컨대 예를 들어 유방암, 뇌암, 소화관암, 안암, 두경부암, 간암, 부갑상선암, 생식 기관암, 기도암, 피부암, 갑상선암, 요로암, 및 그의 원격 전이이다. 이들 질환은 또한 림프종, 육종, 및 백혈병을 포함한다.

[3501] 유방암의 예는 침습성 관 암종, 침습성 소엽성 암종, 관 상피내 암종 및 소엽성 상피내 암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3502] "뇌암"의 예는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종, 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3503] "소화관"의 종양은 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암, 및 타액선암

을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3504] "안암"은 안내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3505] "두경부암"은 후두암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 구순암 및 구강암 및 편평 세포암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3506] "간암"의 예는 간세포성 암종 (섬유층판성 변이체를 갖거나 갖지 않는 간 세포 암종), 담관암종 (간내 담관 암종) 및 혼합 간세포성 담관암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3507] "기도암"의 예는 소세포 및 비소세포 폐 암종, 뿐만 아니라 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3508] "생식 기관"은 여성- 및 남성 생식 기관을 포함한다.

[3509] "여성 생식 기관의 종양"은 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암, 뿐만 아니라 자궁의 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "남성 생식 기관의 종양"은 전립선암 및 고환암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3510] "피부암"은 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종 (흑색종), 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3511] "요로의 종양"은 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암, 요도암 및 인간 유두상 신암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3512] "림프종"은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨병 및 중추 신경계의 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3513] "육종"은 연부 조직의 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3514] "백혈병"은 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병 및 모발상 세포 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[3515] "대상체"는 인간, 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 예를 들어 소, 말, 개, 양, 또는 고양이를 포함하나 이에 제한되지는 않은 포유동물을 의미한다.

[3516] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 이와 연관된 질환 및/또는 증상을 감소시키거나 호전시키는 것을 지칭한다. 질환 또는 상태를 치료하는 것은 이와 연관된 질환, 상태 또는 증상이 완전히 제거되는 것을 배제하지는 않지만 요구하지 않는다는 것이 인지될 것이다.

[3517] 본원에 제공된 임의의 조성물 또는 방법은 본원에 제공된 다른 조성물 및 방법 중 1종 이상의 임의의 것과 조합될 수 있다.

[3518] 본 문서 전반에 걸쳐 언급된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 통상적으로, 예를 들어 질환 또는 질환, 예컨대 예를 들어 암종의 상태의 방지, 완화, 감소, 경감, 개선의 목적을 위한 대상체의 관리 또는 치유에 사용된다. 이들 질환은 인간에서 잘 특징화되어 있을 뿐만 아니라, 다른 포유동물에서도 유사한 병인으로 존재하며, 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[3519] 본 발명의 화합물은 특히 과다증식성 질환, 보다 특히 암 질환, 예를 들어 혈액암 질환 및 종양 성장 및 전이, 특히 모든 적응증 및 병기의 고형 종양 및 혈액암 질환의 요법 및 방지, 즉 예방에, 종양의 사전-치료의 존재 또는 부재 하에 사용될 수 있다.

[3520] 일반적으로, 화학요법제 및/또는 항암제를 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물과 조합하여 사용하는 것은 하기의 역할을 할 것이다:

[3521] 1. 작용제를 단독으로 투여하는 것과 비교하여 종양의 성장을 감소시키거나 또는 심지어 종양을 제거하는 데 있어서 우수한 효능을 생성하고/거나,

[3522] 2. 투여된 화학요법제의 더 작은 양의 투여를 제공하고/거나,

[3523] 3. 단일 작용제 화학요법 및 특정의 다른 조합 요법에 의해 관찰되는 것보다 더 적은 유해한 약리학적 합병증

을 갖는, 환자에서 우수한 내약성이 있는 화학요법 치료를 제공하고/거나,

[3524] 4. 포유동물, 특히 인간에서 보다 광범위한 스펙트럼의 상이한 암 유형의 치료를 제공하고/거나,

[3525] 5. 치료된 환자 중에서 보다 높은 반응률을 제공하고/거나,

[3526] 6. 표준 화학요법 치료와 비교하여 치료된 환자 중에서 보다 긴 생존 시간을 제공하고/거나,

[3527] 7. 보다 긴 종양 진행 시간을 제공하고/거나,

[3528] 8. 다른 암 작용제 조합물이 길항 효과를 생성하는 공지된 경우와 비교하여, 단독으로 사용된 작용제의 효능 및 내약성만큼 적어도 우수한 효능 및 내약성 결과를 생성한다.

[3529] 또 다른 측면에서, 세포는 시험관내에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 생체내에 존재한다.

[3530] 임의로, 항-신생물 치료제 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)는 임의의 다른 표준 항-신생물 요법 또는 통상적인 화학요법제, 예컨대 예를 들어 알킬화제와 조합하여 투여될 수 있고; 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin]에 기재되어 있다. 원하는 경우, 본 발명의 작용제는 신생물 (예를 들어, 흑색종, 폐 선암종 또는 자궁경부암)의 치료를 위한 수술, 방사선 요법, 또는 화학요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 통상적인 항-신생물 요법과 조합하여 투여된다.

[3531] 본 발명은 또한 과다증식성 질환, 보다 특히 혈액암 질환 및 고형 종양을 포함한 암 질환을 치료하는 방법을 위한 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[3532] 한 실시양태에서 본 발명은 상기 언급된 치료 방법을 제공하며, 여기서 종양은 상기 주어진 목록으로부터 선택되고, 보다 특히 종양은: 항문, 뇌, 유방, 골, 중추 및 말초 신경계, 결장, 눈, 신장, 내분비선 (예를 들어, 갑상선 및 부신 피질), 자궁내막, 식도, 위장관 (위장 기질 종양 포함), 배세포, 두경부, 신장, 간, 후두 및 하인두, 폐, 중피종, 췌장, 전립선, 직장, 생식 기관 (예를 들어, 자궁경부, 난소, 전립선), 기도, 소장, 피부, 연부 조직, 위, 고환, 갑상선, 부갑상선, 요관, 비뇨생식관, 질 및 외음부 및 결합 조직의 종양 및 이들 종양의 전이이다. 악성 신생물은 망막모세포종 및 윌름스 종양에 의해 예시되는 유전성 암을 포함한다.

[3533] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 암의 치료 방법 또는 암 질환의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 암 질환은 뇌암, 예를 들어 신경교종, 보다 구체적으로 성상세포종 또는 교모세포종; 유방암, 보다 구체적으로 관 암종, 선암종; 자궁경부암; 백혈병, 예컨대 예를 들어 급성 골수성 백혈병 (AML); 폐암, 보다 구체적으로 비소세포 폐암 (NSCLC) 또는 소세포 폐암 (SCLC); 피부암, 보다 구체적으로 흑색종; 식도암, 보다 구체적으로 편평 세포 암종; 난소암, 보다 구체적으로 기형암종, 선암종; 췌장암 및 전립선암으로부터 선택된다.

[3534] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 암의 치료 방법 또는 암 질환의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 암 질환은 신경교종, 보다 구체적으로 성상세포종 또는 교모세포종; 유방 관 암종, 유방 선암종; 자궁경부암; 급성 골수성 백혈병 (AML); 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC), 흑색종, 편평 세포 암종, 난소 기형암종, 난소 선암종, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택된다.

[3535] 한 실시양태에서 본 발명은 암의 치료 방법 또는 암 질환의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 암 질환은 흑색종, AML, 자궁경부암 및 난소암, 보다 특히 난소 기형암종으로부터 선택된다.

[3536] 한 실시양태에서 본 발명은 암의 치료 방법 또는 암 질환의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 암 질환은 흑색종 및 자궁경부암으로부터 선택된다.

[3537] 한 실시양태에서 본 발명은 암의 치료 방법 또는 암 질환의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 상기 암 질환은 흑색종이다.

[3538] 이들 질환은 인간에서 잘 특징화되어 있을 뿐만 아니라, 다른 포유동물에서도 유사한 병인으로 존재하며, 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[3539] 본문에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 통상적으로, 예를 들어, 질환 또는 장애, 예컨대 암의 상태를 방지, 완화, 감소, 경감, 개선할 목적으로 대상체의 관리 또는 치유에 사용된다.

[3540] 본 발명의 화합물은 특히 과다증식성 질환, 보다 특히 암 질환의 요법 및 방지, 즉, 예방에 사용될 수 있다.

[3541] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 과다증식성 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 제공한다.

[3542] 본 발명에 따른 화합물의 제약 활성은 포스포디에스테라제 3A/B (PDE3A/B)의 조정에 의한 그의 활성에 의해 설명될 수 있다.

[3543] 따라서 본 발명의 추가 측면은 PDE3A/PDE3B 조정제를 사용한 치료에 감수성인 암 질환을 앓고 있는 환자에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이다.

[3544] 본 발명의 또 다른 측면은

[3545] - 환자로부터 암 세포를 유도하는 단계,

[3546] - PDE3A의 공동-발현을 검출하는 단계 및 / 또는

[3547] - PDE3B의 공동-발현을 검출하는 단계,

[3548] - 및 Schlafen 12 (SLFN12) 및 / 또는 SLFN12L mRNA, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 공동-발현을 검출하는 단계,

[3549] - 및/또는 상기 암 세포에서 CREB3L1 mRNA, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현 감소의 결여를 검출하는 단계,

[3550] - 수집된 데이터가 상기 암 세포가 화학식 (I)의 화합물을 사용한 치료에 감수성인 것을 나타내는지에 대한 전체 결과를 요약하는 단계,

[3551] - 및 화학식 (I)의 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계

[3552] 를 포함하는 치료 방법이다.

[3553] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 과다증식성 질환, 특히 암 질환의 치료 또는 예방을 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 제공한다.

[3554] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 과다증식성 질환, 특히 암 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 제공한다.

[3555] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 과다증식성 질환, 특히 암 질환의 치료 또는 예방 방법에서의, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 제공한다.

[3556] 추가 측면에 따르면, 본 발명은, 질환, 특히 과다증식성 질환, 특히 암 질환의 예방 또는 치료를 위한 제약 조성물, 바람직하게는 의약의 제조를 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 제공한다.

[3557] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 과다증식성 질환, 특히 암 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 투여하는 것을 포함하는, 질환, 특히 과다증식성 질환, 특히 암 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[3558] 제약 조성물

[3559] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 염, 특히 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물, 및 1종 이상의 부형제, 특히 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제약 조성물, 특히 의약을 제공한다. 이러한 제약 조성물을 적절한 투여 형태로 제조하기 위한 통상적인 절차가 이용될 수 있다.

[3560] 본 발명은 게다가 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을, 통상적으로 1종 이상의 제약상 적합한 부형제와 함께

포함하는 제약 조성물, 특히 의약, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 제공한다.

[3561] 본 발명에 따른 화합물이 전신 및/또는 국부 활성을 갖는 것이 가능하다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예컨대, 예를 들어, 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 질, 피부, 경피, 결막, 귀 경로를 통해 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.

[3562] 이들 투여 경로의 경우, 본 발명에 따른 화합물이 적합한 투여 형태로 투여되는 것이 가능하다.

[3563] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 전달하는 관련 기술분야에 공지된 투여 형태, 예컨대, 예를 들어, 정제 (비코팅 또는 코팅된 정제, 예를 들어 지연 용해되거나 불용성인 장용 또는 제어 방출 코팅에 의함), 경구-붕해 정제, 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 분말, 에멀젼, 현탁액, 에어로졸 또는 용액으로 본 발명에 따른 화합물을 제제화하는 것이 가능하다. 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태의 본 발명에 따른 화합물을 상기 투여 형태 내로 혼입시키는 것이 가능하다.

[3564] 비경구 투여는 흡수 단계를 회피하면서 (예를 들어 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내) 또는 흡수를 포함하면서 (예를 들어 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내) 실시될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 특히, 용액, 현탁액, 에멀젼, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입을 위한 제제이다.

[3565] 다른 투여 경로에 적합한 예는 흡입을 위한 제약 형태 [특히 분말 흡입기, 네뷸라이저], 점비제, 비강 용액, 비강 스프레이; 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제/필름/웨이퍼/캡슐; 좌제; 점안제, 안연고, 눈 배스, 안구 삽입물, 점이제, 귀 스프레이, 귀 분말, 귀-린스, 귀 탐폰; 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 에멀젼, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예컨대, 예를 들어, 패치), 유액, 페이스트, 폼, 산포제, 이식물 또는 스텐트이다.

[3566] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태 내로 혼입될 수 있다. 이는 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 그 자체로 공지된 방식으로 실시될 수 있다. 제약상 적합한 부형제는 특히, 하기를 포함한다:

[3567] ● 충전제 및 담체 (예를 들어 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 (예컨대, 예를 들어, 아비셀(Avicel)®), 락토스, 만니톨, 전분, 인산칼슘 (예컨대, 예를 들어, 디-카포스(Di-Cafos)®)),

[3568] ● 연고 베이스 (예를 들어 석유 젤리, 파라핀, 트리글리세리드, 왁스, 울 왁스, 울 왁스 알콜, 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜),

[3569] ● 좌제 베이스 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 카카오 버터, 경질 지방),

[3570] ● 용매 (예를 들어 물, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 중쇄-길이 트리글리세리드, 지방 오일, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 파라핀),

[3571] ● 계면활성제, 유화제, 분산제 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 도데실 술페이트), 레시틴, 인지질, 지방 알콜 (예컨대, 예를 들어, 라네트(Lanette)®), 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 예를 들어, 스판(Span)®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 예를 들어, 트윈(Tween)®), 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 (예컨대, 예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴록사머 (예컨대, 예를 들어, 플루로닉(Pluronic)®),

[3572] ● 완충제, 산 및 염기 (예를 들어 포스페이트, 카르보네이트, 시트르산, 아세트산, 염산, 수산화나트륨 용액, 탄산암모늄, 트로메타몰, 트리에탄올아민),

[3573] ● 등장화제 (예를 들어 글루코스, 염화나트륨),

[3574] ● 흡수제 (예를 들어 고분산 실리카),

[3575] ● 점도-증가제, 겔 형성제, 증점제 및/또는 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스-소듐, 전분, 카르보머, 폴리아크릴산 (예컨대, 예를 들어, 카르보폴(Carbopol)®); 알기네이트, 젤라틴),

[3576] ● 붕해제 (예를 들어 변형된 전분, 카르복시메틸셀룰로스-소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트 (예컨대, 예를 들어, 엑스플로탑(Explotab)®), 가교된 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스-소듐 (예컨대, 예를 들어, 액디솔(AcDiSol)®)),

[3577] ● 유동 조절제, 윤활제, 활택제 및 이형제 (예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 활석, 고분산 실리카

(예컨대, 예를 들어, 에어로실(Aerosil)®)),

[3578] ● 필름용 코팅 물질 (예를 들어 당, 셸락) 및 필름 형성제 또는 신속하게 또는 변형된 방식으로 용해되는 확산막 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 예를 들어, 콜리돈(Kollidon)®), 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 예컨대, 예를 들어, 유드라짓(Eudragit)®)),

[3579] ● 캡슐 물질 (예를 들어 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로스),

[3580] ● 합성 중합체 (예를 들어 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 (예컨대, 예를 들어, 유드라짓®), 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 예를 들어, 콜리돈®), 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 공중합체 및 블록공중합체),

[3581] ● 가소제 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 트리아세틴, 트리아세틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트),

[3582] ● 침투 증진제,

[3583] ● 안정화제 (예를 들어 항산화제 예컨대, 예를 들어, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산나트륨, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 프로필 갈레이트),

[3584] ● 보존제 (예를 들어 파라벤, 소르브산, 티오메르살, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘 아세테이트, 벤조산나트륨),

[3585] ● 착색제 (예를 들어 무기 안료 예컨대, 예를 들어, 산화철, 이산화티타늄),

[3586] ● 향미제, 감미제, 향미- 및/또는 냄새-차폐제.

[3587] 본 발명은 게다가 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을, 통상적으로 1종 이상의 제약상 적합한 부형제(들)와 함께 포함하는 제약 조성물, 및 본 발명에 따른 그의 용도에 관한 것이다.

[3588] 조합물

[3589] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 특히 과다증식성 질환, 암 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 본 발명의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 1종 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 제약 조합물, 특히 의약을 제공한다.

[3590] 특히, 본 발명은 하기를 포함하는 제약 조합물을 제공한다:

[3591] ● 1종 이상의 제1 활성 성분, 특히 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및

[3592] ● 1종 이상의 추가의 활성 성분, 특히 과다증식성 질환, 암 질환.

[3593] 본 발명에서의 용어 "조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 상기 조합물이 고정 조합물, 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트인 것이 가능하다.

[3594] 본 발명에서의 "고정 조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되고, 예를 들어, 제1 활성 성분, 예컨대 1종 이상의 본 발명의 화학식 (I)의 화합물, 및 추가의 활성 성분이 하나의 단위 투여량으로 또는 하나의 단일 개체로 함께 존재하는 조합물로서 정의된다. "고정 조합물"의 한 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 동시 투여를 위한 혼합물로, 예컨대 예를 들어 제제로 존재하는 제약 조성물이다. "고정 조합물"의 또 다른 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 혼합물로 존재하지 않고 하나의 단위로 존재하는 제약 조합물이다.

[3595] 본 발명에서의 비-고정 조합물 또는 "부분들의 키트"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되고, 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 하나 초과의 단위로 존재하는 조합물로서 정의된다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 한 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 개별적으로 존재하는 조합물이다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 성분이 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로 또는 시차를 두고 투여되는 것이 가능하다.

[3596] 본 발명의 화합물은 단독 제약 작용제로서, 또는 조합물이 허용되지 않는 유해 효과를 유발하지 않는 1종 이상의 다른 제약 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 제약 조합물을 제공한다. 예를

들어, 본 발명의 화합물은 공지된 항암제와 조합될 수 있고, 상기 항암제는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[3597] 131I-chTNT, 아바렐릭스, 아베마시클립, 아비라테론, 아칼라브루티닙, 아클라루비신, 아달리무맙, 아도-트라스트주맙 엠탄신, 아파티닙, 아플리베르셉트, 알데스류킨, 알렉티닙, 알렘투주맙, 알렌드론산, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 헥실 아미노레불리네이트, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안세스팀, 아네톨 디티올에티온, 아네투맙 라브탄신, 안지오텐신 II, 항트롬빈 III, 아팔루타미드, 아프레피탄트, 아르시투모맙, 아르글라빈, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 악시캅타진 실로류셀, 악시티닙, 아자시티딘, 바실릭시맙, 벨로테칸, 벤다무스틴, 베실레소맙, 벨리노스타트, 베바시주맙, 벡사로텐, 비칼루타미드, 비산트렌, 블레오마이신, 블리나투모맙, 보르테조밉, 보수티닙, 부세렐린, 브렌툭시맙 베도틴, 브리가티닙, 부술판, 카바지탁셀, 카보잔티닙, 칼시토닌, 폴린산칼슘, 레보폴린산칼슘, 카페시타빈, 카프로맙, 카르바마제핀 카르보플라틴, 카르보쿠온, 카르필조밉, 카르모푸르, 카르무스틴, 카투막소맙, 셀레콕시브, 셀모류킨, 세리티닙, 세툭시맙, 클로람부실, 클로르마디논, 클로르메틴, 시도포비르, 시나칼세트, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드론산, 클로파라빈, 코비메티닙, 코판리십, 크리산타스파제, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다라투무맙, 다르베포에틴 알파, 다브라페닙, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데가렐릭스, 데니류킨 디프티톡스, 데노수맙, 데프레오티드, 데슬로렐린, 디안히드로갈락티톨, 덱스라족산, 디브로스피듐 클로라이드, 디안히드로갈락티톨, 디클로페낙, 디누툭시맙, 도세탁셀, 돌라세트론, 독시플루리딘, 독소루비신, 독소루비신 + 에스트론, 드로나비놀, 두르발루맙, 에쿨리주맙, 에드레콜로맙, 엘립티늄 아세테이트, 엘로투주맙, 엘트롬보팍, 에나시데닙, 엔도스타틴, 에노시타빈, 엔잘루타미드, 에피루비신, 에피티오스타놀, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 에포에틴 제타, 엡타플라틴, 에리불린, 에를로티닙, 에소메프라졸, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에티닐에스트라디올, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 파드로졸, 펜타닐, 필그라스팀, 플루옥시메스테론, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 포르메스탄, 포사프레피탄트, 포테무스틴, 풀베스트란트, 가도부트롤, 가도테리돌, 가도테르산 메글루민, 가도베르세타미드, 가독세트산, 질산갈륨, 가니렐릭스, 게피티닙, 겜시타빈, 겜투주맙, 글루카르피다제, 글루톡심, GM-CSF, 고세렐린, 그라니세트론, 과립구 콜로니 자극 인자, 히스타민 디히드로클로라이드, 히스트렐린, 히드록시카르바미드, I-125 시드, 란소프라졸, 이반드론산, 이브리투모맙 티욱세탄, 이브루티닙, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이미퀴모드, 임프로술판, 인디세트론, 인카드론산, 인게놀 메부테이트, 이노투주맙 오조가미신, 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 이오비트리돌, 이오벤구안 (123I), 아이오메프롤, 이필리무맙, 이리노테칸, 이트라코나졸, 익사베필론, 익사조밉, 란레오티드, 란소프라졸, 라파티닙, 이아소콜린, 레날리도미드, 렌바티닙, 레노그라스팀, 렌티난, 레트로졸, 류프로렐린, 레바미솔, 레보노르게스트렐, 레보티록신 소듐, 리수리드, 로바플라틴, 로무스틴, 로니다민, 루테튬 Lu 177 도타테이트, 마소프로콜, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜라르소프롤, 멜팔란, 메피티오스탄, 메르캅토퓨린, 메스나, 메타돈, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 메틸아미노레불리네이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 메티로신, 미도스타우린, 미파무르티드, 밀테포신, 미리플라틴, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토락톨, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 모가물리주맙, 몰그라모스팀, 모피다몰, 모르핀 히드로클로라이드, 모르핀 술페이트, mvasi, 나빌론, 나빅시몰스, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 날트렉손, 나르토그라스팀, 네시투무맙, 네다플라틴, 넬라라빈, 네라티닙, 네리드론산, 네투피탄트/팔로노세트론, 니볼루맙, 펜테트레오티드, 닐로티닙, 닐루타미드, 니모라졸, 니모투주맙, 니무스틴, 닌테다닙, 니라파립, 니트라크린, 니볼루맙, 오비누투주맙, 옥트레오티드, 오파투무맙, 올라파립, 올라라투맙, 오마세탁신 메페숙시네이트, 오메프라졸, 온단세트론, 오프렐베킨, 오르고테인, 오릴로티모드, 오시메르티닙, 옥살리플라틴, 옥시코돈, 옥시메톨론, 오조가미신, p53 유전자 요법, 파클리탁셀, 팔보시클립, 팔리페르민, 팔라듐-103 시드, 팔로노세트론, 파미드론산, 파니투무맙, 파노비노스타트, 판토프라졸, 파조파닙, 페가스파르가제, PEG-에포에틴 베타 (메톡시 PEG-에포에틴 베타), 펨브롤리주맙, 페그필그라스팀, 페그인터페론 알파-2b, 펨브롤리주맙, 페메트렉세드, 펜타조신, 펜토스타틴, 페플로마이신, 퍼플루부탄, 퍼포스파미드, 페르투주맙, 피시바닐, 필로카르핀, 피라루비신, 픽산트론, 플레릭사포르, 플리카마이신, 폴리글루삼, 폴리에스트라디올 포스페이트, 폴리비닐피롤리돈 + 히알루론산나트륨, 폴리사카라이드-K, 포말리도미드, 포나티닙, 포르피머 소듐, 프랄라트렉세이트, 프레드니무스틴, 프레드니손, 프로카르바진, 프로코다졸, 프로프라놀롤, 퀴나골리드, 라베프라졸, 라코투모맙, 라듐-223 클로라이드, 라도티닙, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라모세트론, 라무시루맙, 라니무스틴, 라스부리카제, 라족산, 레파메티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 리세드론산, 레늄-186 에티드로네이트, 리툭시맙, 롤라피탄트, 로미뎁신, 로미프롤스팀, 로무르티드, 루카파립, 사마륨 (153Sm) 렉시드로남, 사르그라모스팀, 사릴루맙, 사투모맙, 세크레틴, 실툭시맙, 시푸류셀-T, 시조피란, 소부족산, 소듐 글리시디다졸, 소니데깁, 소라페닙, 스타노졸롤, 스트렙토조신, 수니티닙, 탈

라포르핀, 탈리모겐 라허파렙벡, 타미바로텐, 타목시펜, 타펜타돌, 타소네르민, 테세류킨, 테크네튬 (99mTc) 노페투모맙 메르펜탄, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-옥트레오티드, 테가푸르, 테가푸르 + 기메라실 + 오테라실, 테모포르핀, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 테트로포스민, 탈리도미드, 티오테파, 티말파신, 티로트로핀 알파, 티오구아닌, 티사젠렉류셀, 토실리주맙, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트라마돌, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 트레오술판, 트레티노인, 트리플루리딘 + 티피라실, 트릴로스탄, 트립토렐린, 트라메티닙, 트로포스파미드, 트롬보포이에틴, 트립토판, 우베니멕스, 발라티닙, 발루비신, 반데타닙, 바프레오티드, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 비스모데깁, 보리노스타트, 보로졸, 이트륨-90 유리 마이크로구체, 지노스타틴, 지노스타틴 스티말라머, 졸레드론산, 조루비신.

[3598] 과다증식성 질환, 보다 특히 암 질환의 치료에 유용한 화합물을 평가하기 위한 공지된 표준 실험실 기술에 기초하여, 포유동물에서 상기 확인된 상태의 치료의 결정을 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검정에 의해, 및 이들 결과와 이들 상태를 치료하는 데 사용되는 공지된 활성 성분 또는 의약의 결과와의 비교에 의해, 본 발명의 화합물의 유효 투여량은 각각의 목적하는 적응증의 치료를 위해 용이하게 결정될 수 있다. 이들 상태 중 1종의 치료에 투여될 활성 성분의 양은 사용되는 특정한 화합물 및 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 환자의 연령 및 성별, 및 치료되는 상태의 성질 및 정도와 같은 고려사항에 따라 광범위하게 달라질 수 있다.

[3599] 투여될 활성 성분의 총량은 일반적으로 1일에 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg 체중, 특히 1일에 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 체중, 및 보다 특히 1일에 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 스케줄은 1일 1 내지 3회 투여 내지 4주마다 1회 투여의 범위일 것이다. 또한, 약리학적 효과와 내약성 사이의 전체 균형에 유익하도록 환자가 약물을 특정시간 기간 동안 투여받지 않는 "휴약기"가 가능하다. 단위 투여량이 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 가능하고, 이는 1일 1회 이상 또는 1일 1회 미만으로 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한 주사, 및 주입 기술의 사용에 의한 투여를 위한 평균 1일 투여량은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 1일 직장 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 1일 질 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 1일 국소 투여 요법은 바람직하게는 1일 1 내지 4회 투여되는 0.1 내지 200 mg일 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 1일 용량을 유지하는 데 요구되는 농도일 것이다. 평균 1일 흡입 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg 총 체중일 것이다. 경구 투여의 경우 투여 스케줄은 1일 1회 또는 2회 또는 3회일 수 있고, 일반적 투여에 대해 상기 언급된 바와 같은 용량 범위가 가능하다.

[3600] 물론 각각의 환자에 대한 구체적 초기 및 연속 투여 요법은 담당 진단자에 의해 결정된 바와 같은 상태의 성질 및 중증도, 사용되는 구체적 화합물의 활성, 환자의 연령 및 일반적 상태, 투여 시간, 투여 경로, 약물 배출 속도, 약물 조합물 등에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 바람직한 치료 방식 및 투여 횟수는 통상적인 치료 시험을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다.

[3601] 실시예

[3602] 실험 섹션

[3603] NMR 피크 형태는 이들이 스펙트럼에서 나타난 바대로 언급되며, 가능한 고차 효과는 고려되지 않았다.

[3604] 선택된 화합물의 ^{1}H NMR 데이터는 ^{1}H NMR 피크목록의 형태로 열거된다. 거기서, 각각의 신호 피크에 대해, ppm 단위의 δ 값에 이어서 둥근 괄호 안에 보고된 신호 강도가 주어진다. 상이한 피크로부터의 δ 값-신호 강도 쌍은 콤마에 의해 분리되어 있다. 따라서, 피크목록은 하기 일반적 형태에 의해 기재된다: δ_1 (강도$_1$), δ_2 (강도$_2$), ... , δ_i (강도$_i$), ... , δ_n (강도$_n$).

[3605] 예리한 신호의 강도는 인쇄된 NMR 스펙트럼에서 신호의 높이 (cm 단위)와 상관관계가 있다. 다른 신호와 비교할 때, 이러한 데이터는 신호 강도의 실제 비와 상관관계가 있을 수 있다. 넓은 신호의 경우에는, 1개 초과의 피크 또는 신호의 중심이, 스펙트럼에 표시된 가장 강력한 신호와 비교한 그의 상대 강도와 함께 제시되어 있다. ^{1}H NMR 피크목록은 전형적 ^{1}H NMR 판독과 유사하며, 따라서 통상적으로는 전형적 NMR 해석에 열거된 모든 피크를 함유한다. 더욱이, 전형적 ^{1}H NMR 출력물과 유사하게, 피크목록은 용매 신호, 특정한 목적 화합물의 입

체이성질체로부터 유래된 신호, 불순물의 피크, ^{13}C 위성 피크, 및/또는 회전 측파대를 제시할 수 있다. 입체이성질체의 피크 및/또는 불순물의 피크는 전형적으로 (예를 들어, >90%의 순도를 갖는) 목적 화합물의 피크와 비교하여 더 낮은 강도로 표시된다. 이러한 입체이성질체 및/또는 불순물은 특정한 제조 공정에 대해 전형적일 수 있으며, 따라서 그의 피크는 "부산물 핑거프린트"에 기초하여 제조 공정의 재현을 확인하는 것을 도울 수 있다. 공지된 방법 (MestReC, ACD 시뮬레이션, 또는 실험적으로 평가된 기대값의 사용에 의함)에 의해 표적 화합물의 피크를 계산하는 전문가는 임의로 추가의 강도 필터를 사용하여, 필요에 따라 표적 화합물의 피크를 단리시킬 수 있다. 이러한 작업은 전형적 ^{1}H NMR 해석에서의 피크-선별과 유사할 것이다. NMR 데이터를 피크목록 형태로 보고하는 것에 대한 상세한 설명은 공개 ["Citation of NMR Peaklist Data within Applications" (http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures, 연구 개시내용 데이터베이스 번호 605005, 2014, 2014년 8월 1일 참조)]에서 찾아볼 수 있다. 연구 개시내용 데이터베이스 번호 605005에 기재된 바와 같은 피크 선별 상용법에서, 파라미터 "최소높이"는 1% 내지 4%로 조정될 수 있다. 그러나, 화학 구조에 따라 및/또는 측정된 화합물의 농도에 따라 파라미터 "최소높이"를 <1%로 설정하는 것이 합리적일 수 있다.

[3606] 화학 명칭은 ACD/랩스로부터의 ACD/Name 소프트웨어를 사용하여 생성하였다. 일부 경우에는 ACD/Name 생성 명칭 대신에 상업적으로 입수가능한 시약의 일반적으로 허용되는 명칭을 사용하였다.

[3607] 하기 표 1은 본문에서 설명되지 않은 본 단락 및 실시예 섹션에 사용된 약어를 열거한다. 다른 약어는 통상의 기술자에게 그 자체로 통상적인 그의 의미를 갖는다.

[3608] 표 1: 약어

[α]	비광회전 값
EtOH	에탄올
THF	테트라히드로푸란
DAD	다이오드 어레이 검출기
δ	NMR 이동 (ppm)
d	이중선 (NMR 커플링 패턴)
DMSO	디메틸술폭시드
M	몰 또는 분자 질량
ESI	전기분무 이온화 (MS)
LiHMDS	리튬 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔-2-이드
LC-MS	질량 분광측정법에 커플링된 액체 크로마토그래피
m	다중선 (NMR 커플링 패턴)
MS	질량 분광측정법
MHz	메가헤르츠
NMR	핵 자기 공명
q	사중선 (NMR 커플링 패턴)
R_t, Rt	체류 시간
RT	실온
s	단일선 (NMR 커플링 패턴)
t	삼중선 (NMR 커플링 패턴)
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피
UV	자외선
WL	파장
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
UPLC-MS	초고성능 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
pH	수소의 지수
MTBE	메틸 *tert*-부틸 에테르
EtOAc, EA	에틸 아세테이트
MeCN, ACN	아세토니트릴
Et	에틸
Me	메틸

[3609]

Pr	프로필
AMC	자동화 의약 화학(Automated Medicinal Chemistry)
DMF	디메틸포름아미드
MeOH	메탄올
HOAc	아세트산
PE	석유 에테르
DCM	디클로로메탄
J	커플링 상수 (NMR 스펙트럼에서)
NaOMe	소듐 메톡시드
NaOEt	소듐 에톡시드
HCl	염산, 염화수소
aq	수성
Pd/C	탄소 상 팔라듐
IPA	이소프로필 알콜
v:v	부피비

[3610]

[3611] 본 출원에 기재된 본 발명의 다양한 측면은 하기 실시예에 의해 예시되며, 이는 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[3612] 본원에 기재된 실험을 시험하는 실시예는 본 발명을 예시하는 역할을 하며, 본 발명은 주어진 실시예에 제한되지 않는다.

[3613] 실험 섹션 - 일반적 파트

[3614] 합성이 실험 섹션에 기재되지 않은 모든 시약은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 기지의 화합물이거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 방법에 의해 기지의 화합물로부터 형성될 수 있다.

[3615] 본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물 및 중간체는 정제를 필요로 할 수 있다. 유기 화합물의 정제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 동일한 화합물을 정제하는 여러 방식이 존재할 수 있다. 일부 경우에, 정제가 필요하지 않을 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 결정화에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에, 적합한 용매를 사용하여 불순물을 교반해 낼 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 크로마토그래피, 특히 예를 들어 사전패킹된 실리카 겔 카트리지, 예를 들어 바이오타지(Biotage) SNAP 카트리지 KP-Sil® 또는 KP-NH®를 바이오타지 자동정제기 시스템 (SP4® 또는 이솔레라 포(Isolera Four)®) 및 용리액, 예컨대 예를 들어 헥산/에틸 아세테이트 또는 DCM/메탄올의 구배와 조합하여 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 예를 들어 다이오드 어레이 검출기 및/또는 온-라인 전자분무 이온화 질량 분광계가 구비된 워터스(Waters) 자동정제기를, 적합한 사전패킹된 역상 칼럼, 및 첨가제 예컨대 예를 들어 트리플루오로아세트산, 포름산 또는 수성 암모니아를 함유할 수 있는 용리액 예컨대 예를 들어 물 및 아세토니트릴의 구배와 조합하여 사용하는 정제용 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[3616] 일부 경우에, 상기 기재된 바와 같은 정제 방법은 충분히 염기성이거나 산성인 관능기를 염 형태로, 예컨대 예를 들어, 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 경우에는 예를 들어 트리플루오로아세테이트 또는 포르메이트 염 형태로, 또는, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 경우에는 예를 들어 암모늄 염 형태로 보유하는 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 유형의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법에 의해 각각 그의 유리 염기 또는 유리 산 형태로 변환되거나 또는 후속적인 생물학적 검정에서 염으로서 사용될 수 있다. 단리된 바와 같은 및 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 특정 형태 (예를 들어 염, 유리 염기 등)가 반드시 특정 생물학적 활성을 정량화하기 위해 생물학적 검정에 적용될 수 있는 유일한 형태는 아니라는 것이 이해되어야 한다.

[3617] UPLC-MS 표준 절차

[3618] 분석 UPLC-MS를 하기 기재된 바와 같이 수행하였다. 질량 (m/z)은 음성 모드 (ESI-)가 표시되지 않는 한 양성 모드 전기분무 이온화로부터 보고된다. 대부분의 경우에 방법 1이 사용된다. 그렇지 않은 경우에는 표시된다.

[3619] 실험 섹션 - 일반적 절차

[3620] 분석 LC-MS 방법:

[3621] 방법 1:

[3622] 기기: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC-MS 싱글쿼드; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 μm, 50x2.1mm; 용리액 A: 물 + 0.1 vol % 포름산 (99%), 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1.6분 1-99% B, 1.6-2.0분 99% B; 유량 0.8 ml/분; 온도: 60℃; DAD 스캔: 210-400 nm.

[3623] 방법 2:

[3624] 기기: 워터스 액퀴티 UPLC-MS 싱글쿼드; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 μm, 50x2.1mm; 용리액 A: 물 + 0.2 vol % 수성 암모니아 (32%), 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1.6분 1-99% B, 1.6-2.0분 99% B; 유량 0.8 ml/분; 온도: 60℃; DAD 스캔: 210-400 nm.

[3625] 방법 3:

[3626] 기기: 시마즈(SHIMADZU) LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 워터스 아틀란티스(Waters Atlantis) dC18 3μm, 2.1 x 100 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 % 포름산 (v/v), 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산 (v/v); 구배: 0-5.00분 5-100% B 5.00-5.40분 100% B; 유량: 0.6 ml/분; 온도: 40℃; PDA 스캔: 210 - 420 nm.

[3627] 방법 4:

[3628] 기기 워터스 액퀴티 UPLCMS 싱글쿼드; 칼럼: 페노메넥스 키네틱스(Phenomenex Kinetix)-XB C18 1.7μm, 2.1 x 100mm; 용리액 A: 물 + 0.1% 포름산 (v/v), 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산 (v/v); 구배: 0-5.30분 5-100% B, 5.30-5.80분 100% B; 유량: 0.6 ml/분; 온도: 40℃; PDA 스캔: 200-400 nm.

[3629] 방법 5:

[3630] 탠덤 액체 크로마토그래피/질량 분광측정법 (LC/MS)을 워터스 시메트리(Waters Symmetry) C18 칼럼 (3.5 μm, 4.6 X 100 mm)을 갖는 워터스 2795 분리 모듈 및 3100 질량 검출기 상에서 2.5분에 걸쳐 일정한 0.1% 포름산을 포함한 물 중 0-100% CH_3CN의 구배를 사용하여 수행하였다.

[3631] 정제용 LC-MS 방법:

[3632] 달리 나타내지 않는 한 화합물을 질량-촉발된 정제용 HPLC (워터스 자동정제시스템; 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 5μ 100x30mm; DAD 스캔: 210-400 nm, 유량: 150mL/분) 또는 UV 촉발된 정제용 HPLC (펌프: 래보마틱 (Labomatic) HD-5000 또는 HD-3000, 헤드 HDK 280, 저압 구배 모듈 ND-B1000; 수동 주입 밸브: 레오다인 (Rheodyne) 3725i038; 검출기: 크나우어 아주라(Knauer Azura) UVD 2.15; 수집기: 래보마틱 래보콜 배리오 (Labomatic Labocol Vario)-4000; 칼럼: 크로마토렉스(Chromatorex) RP C-18 10 μm, 125x30mm, 유량: 70mL/분)를 사용하여 정제하였다.

[3633] 산성 조건: 용리액 A: 물 + 0.1 vol-% 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.1 vol-% 포름산;

[3634] 염기성 조건: 용리액 A: 물 + 0.2 Vol-% 수성 암모니아 (32%), 용리액 B: 아세토니트릴;

[3635] 실험 섹션 - 일반적 절차

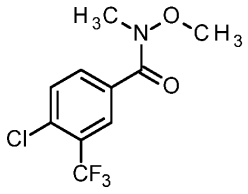
[3636] 일반적 세부사항

[3637] 모든 반응을 질소 (N_2) 분위기 하에 수행하였다. 모든 용매 및 시약은 상업적 판매업체로부터 구입하였고, 제공받은 대로 사용하였다. 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 (300 또는 400 MHz ^{1}H, 75 또는 101 MHz ^{13}C) 분광계 상에서 기록하였다. 양성자 및 탄소 화학적 이동은 NMR 용매를 참조하여 ppm (δ)으로 보고된다. 데이터는 하기와 같이 보고된다: 화학적 이동, 다중도 (br = 넓은, s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선; 커플링 상수(들) (Hz)). 플래쉬 크로마토그래피는 텔레다인 이스코 콤비플래쉬(Teledyne Isco Combiflash) Rf 또는 바이오타지 이솔레라(Biotage Isolera) 상에서 40-60 μm 실리카 겔 (60 Å 메쉬)을 사용하여 수행하였다. 분석용 박층 크로마토그래피 (TLC)는 EM 시약 0.25 mm 실리카 겔 60-F 플레이트 상에서 수행하였다.

[3638] 실험 섹션 - 중간체

[3639] 중간체 1

[3640] 4-클로로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

[3641] 

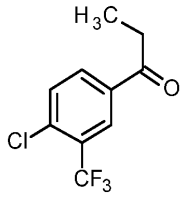
[3642] DCM 100 ml 중 4-클로로-3-트리플루오로메틸 벤조산 (CAS 1737-36-6) 15 g (66.7 mmol)의 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, 옥살릴 클로라이드 6.73 mL (80 mmol) 및 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반한 후, 농축시키고, $CHCl_3$을 첨가하고, 이어서 농축시켜 (2회) 옥살릴 클로라이드를 제거하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 100 mL 중에 용해시켰다. 별개의 플라스크에서, N,O-디메틸히드록실아민 HCl 7.14 g (73.3 mmol)을 CH_2Cl_2 100 mL 및 Et_3N 37 mL (266 mmol)에 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 산 클로라이드 용액에 첨가하고, 혼합물을 3일 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, CH_2Cl_2를 물에 이어서 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 헹군 후, 건조시키고 오일로 농축시켰다. 헥산 중 0-20% EtOAc로 크로마토그래피하여 표제 화합물 14.1 g을 오일 (79%)로서 수득하였다.

[3643] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

[3644] 질량 268 $(M + 1)^+$.

[3645] 중간체 2

[3646] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온

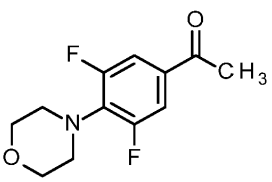
[3647] 

[3648] 4-클로로-N-메톡시-N-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (14.1 g, 52.6 mmol, 중간체 1)를 THF 200 mL 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시킨 후, 3 M EtMgBr 용액 44 mL (132 mmol, 에테르)를 적가하였다. 첨가가 완료되면, 빙조를 제거하고, 반응물을 3시간 동안 교반한 후, 빙조로 냉각시키고, NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, EtOAc 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 황갈색 고체로 농축시켰다. 헥산 중 0-10% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물 10.1 g을 백색 고체 (81%)로서 수득하였다.

[3649] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.87.

[3650] 중간체 3

[3651] 1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]에타논

[3652] 

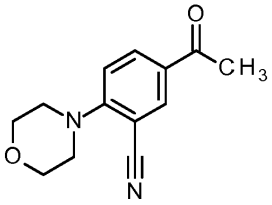
[3653] 모르폴린 (480 μL, 5.6 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (660 μL, 3.8 mmol) 중 1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에타논 (440 mg, 2.53 mmol, CAS 220141-73-1)의 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 목적 표제 화합물 560 mg (42% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3654] LC-MS (방법 1): R_t = 1.06분; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$

[3655] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.491 (4.95), 2.496 (10.90), 2.500 (16.00), 2.505 (11.73), 2.509 (5.31), 2.597 (0.55), 3.224 (1.82), 3.230 (1.81), 3.236 (2.59), 3.244 (1.94), 3.247 (2.03), 3.328 (4.68), 3.681 (3.37), 3.693 (3.40), 3.705 (3.03), 7.584 (2.54), 7.587 (1.37), 7.589 (1.06), 7.609 (1.43), 7.612 (2.54).

[3656] 중간체 4

[3657] 5-아세틸-2-(모르폴린-4-일)벤조니트릴

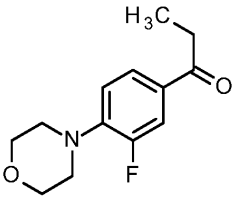
[3658] 

[3659] 모르폴린 (5.3 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (6.4 mL) 중 5-아세틸-2-플루오로벤조니트릴 (2.00 g, 12.3 mmol CAS: 288309-07-9)의 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 후처리를 위해, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 목적 표제 화합물 3.00 g (정량적)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3660] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90분; MS (ESIpos): m/z = 231 $[M+H]^+$

[3661] 중간체 5

[3662] 1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)프로판-1-온

[3663] 

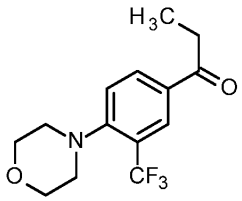
[3664] 1 L 1-구 플라스크에 3,4-디플루오로프로피오페논 40 g (235 mmol, CAS 23384-72-7), CH_3CN 400 mL, 모르폴린 250 mL (2.86 mol), 및 DIPEA 50 mL (360 mmol)를 첨가하고, 용액을 100℃에서 밤새 가열하였다. 다음 날 반응물을 냉각시키고, 농축시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 물에 이어서 염수로 수회 헹구고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 대부분의 조 생성물을 대략 1 L의 뜨거운 헥산 중에 용해시키고, 밤새 냉각시켰다. 여과시에, 더 많은 결정이 모액에서 나타났다. 모액을 농축시키고, 헥산으로부터 재결정화시켰다. 건조 백색 고체 총 52.5 g을 수득하였다 (94%).

[3665] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 2.94 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.48.

[3666] MS: 238 $[M+H]^+$

[3667] 중간체 6

[3668] 1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온

[3669] 

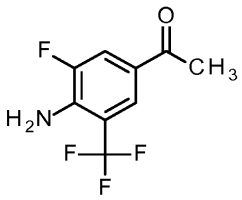
[3670] 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 10 g (45 mmol, CAS 239107-27-8), 모르폴린 40 mL (450 mmol) 및 DIPEA 16 mL (90 mmol)의 용액을 환류 온도 하에 밤새 가열하였다. 다음 날 추가로 모르폴린 20 mL 및 DIPEA 10 mL를 첨가하고, 가열을 수시간 계속한 후, 냉각시키고 농축시켰다. 물을 조 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 CH_2Cl_2로 수회 헹구고, 합한 CH_2Cl_2 층을 염수로 헹구고, 건조시키고, 농축시켰다. 헥산 중 0-20% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물 6.0 g을 백색 고체 (46%)로서 수득하였다.

[3671] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.02.

[3672] MS: 288 $(M + 1)^+$.

[3673] 중간체 7

[3674] 1-[4-아미노-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온

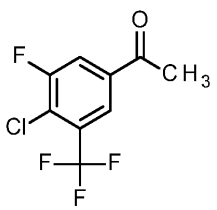
[3675] 

[3676] 1,4-디옥산 250 mL 중 4-브로모-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤젠아민 (21.60 g, 83.7 mmol, CAS 875664-46-3)의 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난, 45.35 g (125.6 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 4.84 g (4.19 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 염산 용액 (1 M) 100 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하여 생성물 16.00 g (69.8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3677] MS(ESIpos): m/z = 222 $(M+H)^+$.

[3678] 중간체 8

[3679] 1-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온

[3680] 

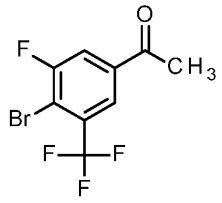
[3681] 아세토니트릴 200 mL 중 1-[4-아미노-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온 (15.80 g, 71.4 mmol, 중간체 7)의 용액에 염화구리 (II), 12.49 g (92.9 mmol), tert-부틸 니트라이트, 9.58 g (92.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 빙수를 첨가하고, 생성된 혼합

물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염화암모늄 용액, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 1: 20)에 의해 정제하여 생성물 16.0 g (83.8%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3682] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.26 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)

[3683] 중간체 9

[3684] 1-[4-브로모-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온

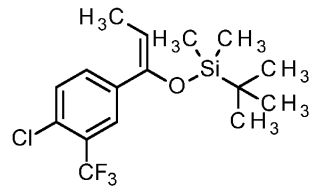
[3685] 

[3686] 디클로로메탄/물 (v:v = 1:1) 300 mL 중 1-(4-아미노-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에타논, 15.00 g (67.8 mmol, 중간체 7), 브로모트리클로로메탄, 26.90 g (135.7 mmol), 및 아질산나트륨, 23.40 g (339.1 mmol)의 용액에 HOAc, 81.46 g (1.4 mol)을 1 부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하여 생성물 16.70 g (86%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3687] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.09-8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)

[3688] 중간체 10

[3689] (E)-tert-부틸((1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-1-엔-1-일)옥시)디메틸실란

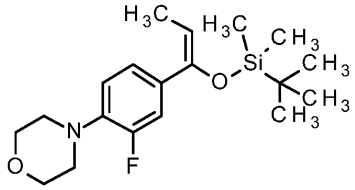
[3690] 

[3691] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 (10.1 g, 42.6 mmol, 중간체 2)을 THF 80 mL 중에 용해시키고, 드라이 아이스 조에서 냉각시킨 후, 1 N 리튬 헥사메틸디실라잔 (THF 중) 42.6 mL (42.6 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 10 mL THF 중 tert-부틸디메틸실란 6.42 g (42.6 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 실온으로 가온하면서 교반하였다. 3일 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 헥산을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 여과하고 농축시켰다. Et_3N으로 사전처리된 실리카 겔 상에서 헥산으로 크로마토그래피하여 생성물 11.2 g (75%)을 수득하였다.

[3692] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.68.

[3693] 중간체 11

[3694] tert-부틸-[(E)-1-(3-플루오로-4-모르폴리노-페닐)프로프-1-에녹시]-디메틸-실란



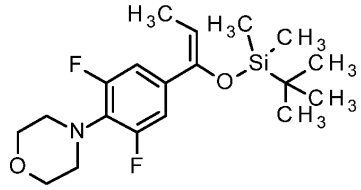
[3695]

[3696] 10 mL THF 중에 용해시킨 749 mg (3.16 mmol) 1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)프로판-1-온 (중간체 5)의 용액을 -78℃ 드라이 아이스 조에서 냉각시키고, 여기에 LiHMDS의 1 N THF 용액 3.16 mL (3.16 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 냉각 교반한 후, THF 2 mL 중에 용해시킨 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (tBDMSCl) 476 mg (3.16 mmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 2일 후, 헥산 약 50 mL를 첨가하고, 혼합물을 약간의 헥산 중 Et_3N으로 사전처리된 실리카 겔의 짧은 플러그 상에서 여과하였다. 헥산 및 헥산 중 5% EtOAc로 용리시켜 670 mg 투명한 오일 (60%)을 단리하였다.

[3697] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.86 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -123.51.

[3698] 중간체 12

[3699] tert-부틸-[(E)-1-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노-페닐)프로프-1-에녹시]-디메틸-실란



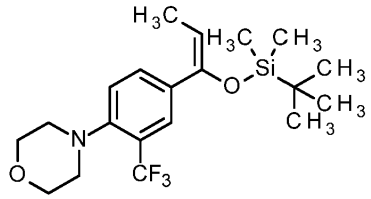
[3700]

[3701] 1-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)프로판-1-온 2.20 g (8.61 mmol)의 용액 (중간체 3)을 20 mL THF 중에 용해시키고, -78℃ 빙조로 냉각시켰다. 여기에 1 N (THF) LiHMDS 용액 8.61 mL (8.61 mmol)를 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 냉각 교반한 후, 10 mL THF 중에 용해시킨 TBDMSCl 1.29 g (8.61 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하고, 교반을 밤새 계속하였다. 다음 날 헥산을 첨가하고, 혼합물을 헥산 중 Et_3N으로 사전처리된 실리카 겔의 짧은 플러그 상에서 여과하였다. 헥산 및 헥산 중 5% EtOAc로 용리시켜 생성물 2.94 g (89%)을 단리하였다.

[3702] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 5.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.79.

[3703] 중간체 13

[3704] (E)-4-(4-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)모르폴린



[3705]

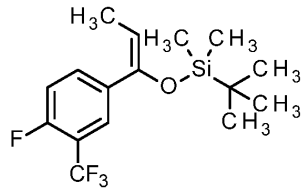
[3706] 1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 (중간체 6) 5.00 g (17.4 mmol)의 용액을 30 mL THF 중에 용해시키고, -78℃ 빙조로 냉각시켰다. 여기에 1 N (THF) LiHMDS 용액 17.4 mL (17.4 mmol)를 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 냉각 교반한 후, 5 mL THF 중에 용해시킨 TBDMSCl 2.62 g (17.4 mmol)을 첨가하고, 빙

조를 제거하고, 교반을 밤새 계속하였다. 다음 날 헥산 약 200 mL를 첨가하고, 혼합물을 수시간 교반한 후, 여과하고 농축시켰다. Et_3N으로 사전처리된 칼럼 상에서 헥산 중 0-10% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물 4.87 g을 투명한 오일 (70%)로서 수득하였다.

[3707] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

[3708] 중간체 14

[3709] (E)-tert-부틸((1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-1-엔-1-일)옥시)디메틸실란

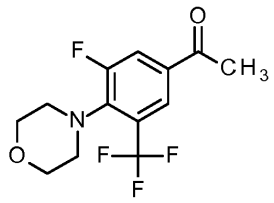
[3710] 

[3711] 4-플루오로-3-트리플루오로메틸프로피오페논 (12 g, 55 mmol, CAS 239107-27-8)의 용액을 THF 60 mL 중에 용해시키고, 드라이 아이스 조에서 냉각시킨 후, 1 N 리튬 헥사메틸디실라잔 (THF 중) 60 mL (60 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 15 mL THF 중 tert-부틸디메틸실란 9.0 g (60 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 실온으로 밤새 가온하면서 교반하였다. 다음 날, 반응 혼합물을 농축시키고, 헥산 500 mL 중에서 30분 동안 교반한 후, 여과하고 농축시켰다. Et_3N으로 사전처리된 실리카 겔 상에서 헥산으로 크로마토그래피하여 생성물 15.3 g (84 %)을 수득하였다.

[3712] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.3, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.49 (d, J = 12.7 Hz), -116.85 (q, J = 12.8 Hz).

[3713] 중간체 15

[3714] 1-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온

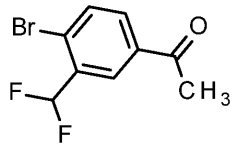
[3715] 

[3716] 톨루엔 300 mL 중 1-(4-브로모-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)에타논, 16.00 g (56.1 mmol, 중간체 9)의 용액에 모르폴린, 9.78 g (112.3 mmol), 탄산세슘, 54.87 g (168.4 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 2.57 g (2.8 mmol), 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 1.75 g (2.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하여 생성물 10.10 g (58 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3717] MS(ESIpos): m/z = 292 $(M+H)^+$.

[3718] 중간체 16

[3719] 1-[4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐]에탄-1-온



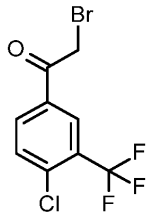
[3720]

[3721] 표제 화합물을 1-브로모-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (CAS 1261496-16-5)으로부터 중간체 7과 유사하게 합성하였다.

[3722] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.18-8.10 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.40-7.03 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)

[3723] 중간체 17

[3724] 2-브로모-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에타논



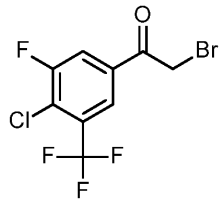
[3725]

[3726] 1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에타논 (3.76 g, 16.9 mmol, CAS 129825-11-2)을 아세트산 (15.5 mL) 중에 용해시키고, 브로민 (870 µL, 17 mmol) 및 브로민화수소 (46 µL, 840 µmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수에 붓고, 수성 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 pH 5로 조정하고, 갈색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 조 표제 화합물 3.50 g을 수득하였다.

[3727] LC-MS (방법 1): R_t = 1.29분; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

[3728] 중간체 18

[3729] 2-브로모-1-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온



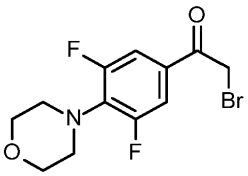
[3730]

[3731] HOAc 300 mL 중 1-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온 (15.00 g, 62 mmol, 중간체 8)의 용액에 브로민화수소산, 0.03 g (0.3 mmol), 브로민, 8.97 g (56.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 빙수를 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 생성물 18 g (조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3732] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.43-8.35 (m, 1H), 8.23-8.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H)

[3733] 중간체 19

[3734] 2-브로모-1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]에타논



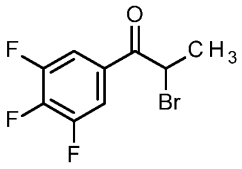
[3735]

[3736] 1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]에타논 (540 mg, 2.24 mmol, 중간체 3)을 아세트산 (5.3 mL) 중에 용해시키고, 브로민 (120 µL, 2.2 mmol) 및 브로민화수소 (13 µL, 48% 순도, 110 µmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수에 붓고, 수성 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 황색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 조 표제 화합물 580 mg (81% 수율)을 수득하였다.

[3737] LC-MS (방법 1): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

[3738] 중간체 20

[3739] (rac)-2-브로모-1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로판-1-온



[3740]

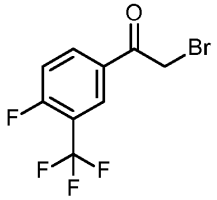
[3741] 1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로판-1-온 (1.48 g, 7.87 mmol, CAS 220227-74-7)을 아세트산 (15 mL) 중에 용해시키고, 브로민 (410 µL, 7.9 mmol) 및 브로민화수소 (89 µL, 790 µmol, 48% 순도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수에 붓고, 수성 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 pH 5로 조정하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 1.6 g (정량적)을 수득하였다.

[3742] LC-MS (방법 1): R_t = 1.33분; MS (ESIpos): m/z = 질량이 검출되지 않음.

[3743] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 (d, J=6.34 Hz, 3 H) 5.85 (q, J=6.59 Hz, 1 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H).

[3744] 중간체 21

[3745] 2-브로모-1-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에타논

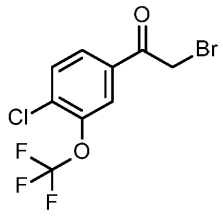


[3746]

[3747] 1-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에타논 (380 µL, 100% 순도, 2.4 mmol, CAS 208173-24-4)을 실온에서 아세트산 (3.7 mL) 중에 용해시켰다. 브로민 (120 µL, 100% 순도, 2.4 mmol)을 반응 혼합물에 적가하였으며, 이를 밤새 교반하였고, 그의 색상은 갈색에서 오렌지색으로 바뀌었다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 후속 단계에 조 물질로서 사용하였다.

[3748] 중간체 22

[3749] 2-브로모-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]에타논

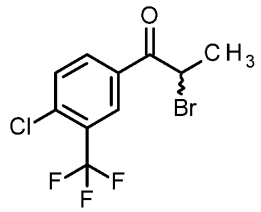


[3750]

[3751] 1-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]에타논 (2.28 g, 9.56 mmol, CAS 886501-62-8)을 실온에서 아세트산 (5.0 ml, 87 mmol) 중에 용해시켰다. 브로민 (490 µl, 9.6 mmol) 및 브로민화수소산 (54 µl, 48% 순도, 480 µmol)을 반응 혼합물에 적가하였으며, 이를 밤새 교반하였고, 그의 색상은 갈색에서 오렌지색으로 바뀌었다. 혼합물을 빙수에 붓고, 수성 탄산나트륨 용액을 사용하여 pH5로 설정하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 감압 하에 농축시키고, 조 물질 (2.80 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

[3752] 중간체 23

[3753] (rac)-2-브로모-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]프로판-1-온



[3754]

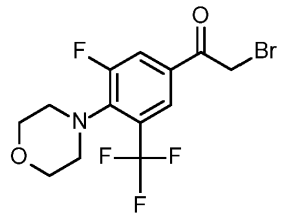
[3755] 1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]프로판-1-온 (500 mg, 2.11 mmol, 중간체 2)을 아세트산 (5 mL) 중에 용해시키고, 브로민 (109 µL, 2.11 mmol) 및 브로민화수소 (23.9 µL, 0.21 mmol, 48% 순도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수에 붓고, 포화 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 5로 조정하고, 수성 상을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 605 mg (86% 수율, 95% 순도)을 연황색 자유-유동 오일로서 수득하였다.

[3756] LCMS (방법 3, 1.7분) 95% @ R_t = 1.34분, MS (ESIpos): m/z = 질량이 검출되지 않음

[3757] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 1.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 5.21 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[3758] 중간체 24

[3759] 2-브로모-1-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온



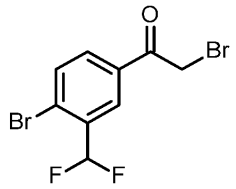
[3760]

[3761] 표제 화합물을 중간체 15로부터 중간체 19와 유사하게 합성하였다.

[3762] MS(ESIpos): m/z = 370 $(M+H)^+$.

[3763] 중간체 25

[3764] 2-브로모-1-[4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐]에탄-1-온

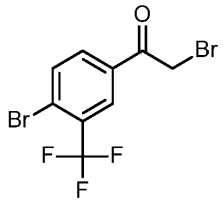


[3765]

[3766] 표제 화합물을 중간체 16으로부터 중간체 19와 유사하게 합성하였다.

[3767] 중간체 26

[3768] 2-브로모-1-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온

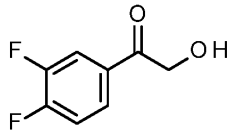


[3769]

[3770] 표제 화합물을 1-(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)에타논 (CAS 120077-70-5)으로부터 중간체 19와 유사하게 합성하였다.

[3771] 중간체 27

[3772] 1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시에타논



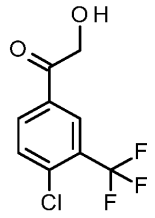
[3773]

[3774] 아세토니트릴 (9.3 mL) 중 2-브로모-1-(3,4-디플루오로페닐)에타논 (1.62 g, 6.89 mmol, CAS: 40706-98-7)의 용액에, 포름산나트륨 (563 mg, 8.27 mmol), 중탄산나트륨 (811 mg, 9.65 mmol) 및 물 (4.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 수집된 유기 상을 증발시키고, 진공 하에 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 12% -> 93% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 38% 수율)을 수득하였다.

[3775] LC-MS (방법 1): R_t =0.77분; MS (ESIpos): m/z = 173 $[M+H]^+$

[3776] 중간체 28

[3777] 1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시에타논



[3778]

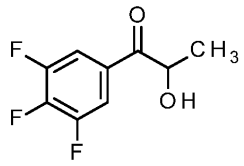
[3779] 아세토니트릴 (23 mL) 중 2-브로모-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에타논 (8.00 g, 26.5 mmol, 중간체 17)의 용액에, 포름산나트륨 (1.8 g, 26.5 mmol), 탄산수소나트륨 (2.23 g, 26.5 mmol) 및 물 (8 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 수집된 유기 상을 증발시키고, 진공 하에 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 12%--> 92% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (700 mg, 11% 수율)을 67%

의 순도로 수득하였다.

[3780] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

[3781] 중간체 29

[3782] (rac)-2-히드록시-1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로판-1-온

[3783] 

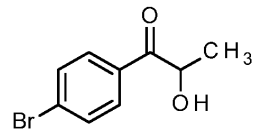
[3784] 아세토니트릴 (10 mL) 중 (rac)-2-브로모-1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로판-1-온 (2.00 g, 7.49 mmol, 중간체 20)의 용액에, 포름산나트륨 (611 mg, 8.99 mmol), 탄산수소나트륨 (881 mg, 10.5 mmol) 및 물 (4.8 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 수집된 유기 상을 증발시키고, 진공 하에 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 12% -> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.62 g, 정량적)을 수득하였다.

[3785] LC-MS (방법 2): R_t = 0.94분; MS (ESIneg): m/z = 203 $[M-H]^-$

[3786] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.261 (15.24), 1.278 (16.00), 2.518 (0.60), 2.523 (0.43), 4.981 (0.51), 4.998 (2.16), 5.015 (3.40), 5.031 (2.17), 5.048 (0.51), 5.579 (5.93), 5.595 (5.34), 7.899 (0.42), 7.909 (2.91), 7.916 (0.61), 7.926 (3.03), 7.931 (3.03), 7.941 (0.58), 7.948 (2.94), 7.958 (0.42).

[3787] 중간체 30

[3788] (rac)-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시프로판-1-온

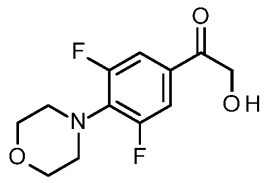
[3789] 

[3790] 아세토니트릴 (13 mL) 중 (rac)-2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온 (2.78 g, 9.52 mmol, CAS: 38786-67-3)의 용액에, 포름산나트륨 (777 mg, 11.4 mmol), 탄산수소나트륨 (1.12 g, 13.3 mmol) 및 물 (6.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 수집된 유기 상을 증발시키고, 진공 하에 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 구배: 2% --> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.15 g, 53% 수율)을 수득하였다.

[3791] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

[3792] 중간체 31

[3793] 1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-2-히드록시에타논

[3794] 

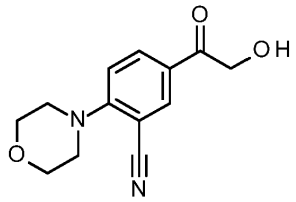
[3795] 아세토니트릴 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 2-브로모-1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]에타논 (580

mg, 50% 순도, 0.90 mmol, 중간체 19)의 용액을 마이크로웨이브 바이알에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 포름산나트륨 (61.6 mg, 0.906 mmol) 및 탄산수소나트륨 (76.1 mg, 0.906 mmol)을 첨가하고, 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 수집된 유기 상을 증발시키고, 진공 하에 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 12% -> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 60.0 mg (26% 수율)을 수득하였다.

[3796] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 258 $[M+H]^+$

[3797] 중간체 32

[3798] 5-(히드록시아세틸)-2-(모르폴린-4-일)벤조니트릴

[3799] 

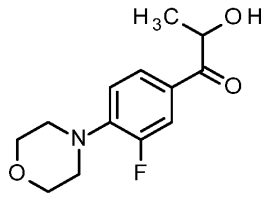
[3800] DMSO (36 mL) 및 물 (7.4 mL) 중 5-아세틸-2-(모르폴린-4-일)벤조니트릴 (1.77 g, 7.68 mmol, 중간체 4)의 용액에 히드록시(토실옥시)아이오도]벤젠 (18.1 g, 46.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 15% -> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 570 mg (28% 수율)을 수득하였다.

[3801] LC-MS (방법 1): R_t = 0.73분; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

[3802] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.71 - 3.81 (m, 4 H) 4.73 (d, J=5.83 Hz, 2 H) 5.12 (t, 1 H) 7.22 (d, J=8.87 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=8.87, 2.03 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=2.03 Hz, 1 H).

[3803] 중간체 33

[3804] (rac)-1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-2-히드록시프로판-1-온.

[3805] 

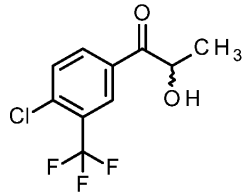
[3806] 문헌 절차 (Org. Lett. 2015, 17, 876)에 따라, 건조 DMSO 6 mL 중에 용해시킨 1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)프로판-1-온 (중간체 5) 930 mg (3.91 mmol)에 아이오딘 198 mg (0.782 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 다음 날 반응물을 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 수회 헹구고, 합한 EtOAc 층을 염수로 헹구고, 건조시키고, 농축시키고, 헥산 중 0-40% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물 240 mg을 황색 오일로서 단리하였으며, 이는 시간 경과에 따라 고체화되었다 (24%).

[3807] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.70 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.60.

[3808] MS: 254 $[M+H]^+$

[3809] 중간체 34

[3810] (rac)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시프로판-1-온



[3811]

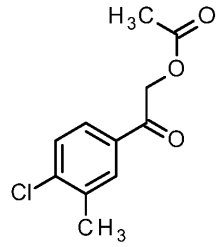
[3812] MeCN (2.5 mL) 중 (rac)-2-브로모-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]프로판-1-온 (605 mg, 1.82 mmol, 중간체 23)의 용액에, 포름산나트륨 (149 mg, 2.19 mmol), 탄산수소나트륨 (214 mg, 2.55 mmol) 및 물 (1.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석한 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 티오황산나트륨 (H_2O 중에 50% 희석된 포화 수성 용액)으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 잔류물을 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (25 g KP-Sil, 헵탄-EtOAc, 1:0에서 1:1로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물 404.4 mg (67% 수율, >75% 순도, NMR에 의함)을 연황색 자유-유동 오일로서 수득하였다.

[3813] LCMS (방법 3, 1.7분) 87% @ R_t = 1.10분, MS (ESIpos): m/z = 질량이 검출되지 않음

[3814] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H) [NMR에 의해 10% w/w EtOAc 및 미량의 헵탄을 함유함].

[3815] 중간체 35

[3816] 2-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-옥소에틸 아세테이트



[3817]

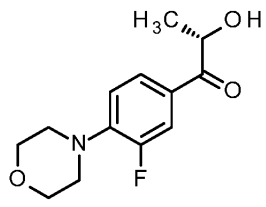
[3818] DMF (4.0 mL) 중 2-브로모-1-(4-클로로-3-메틸페닐)에타논 (247 mg, 998 μmol, CAS 205178-80-9)의 용액에 아세트산칼륨 (294 mg, 2.99 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (166 mg, 998 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 200 mg (88% 수율)을 수득하였다.

[3819] LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

[3820] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.147 (16.00), 2.408 (9.14), 2.728 (1.85), 2.888 (2.32), 5.444 (9.67), 7.597 (1.85), 7.618 (2.27), 7.780 (0.91), 7.784 (0.96), 7.799 (0.71), 7.804 (0.79), 7.962 (1.48), 7.966 (1.38).

[3821] 중간체 36

[3822] (S)-1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-2-히드록시프로판-1-온



[3823]

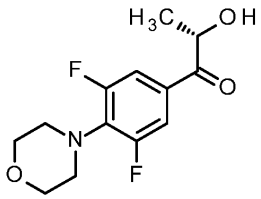
[3824] 문헌 절차 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067)에 따라, tert-부탄올 10 mL 및 물 10 mL에 190 mg 메탄술폰아미드, 및 2.7 g AD-믹스-α (알드리치(Aldrich))를 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, tert-부틸-[(E)-1-(3-플루오로-4-모르폴리노-페닐)프로프-1-에녹시]-디메틸-실란 (중간체 11) 670 mg을 첨가하였다. 혼합물을 수시간 동안 냉각 유지하고, 실온으로 밤새 가온하였다. 다음 날 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 아황산나트륨 2 g을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, EtOAc를 분리하고, 건조시키고, 농축시켰다. 0-50% EtOAc로 크로마토그래피하여 363 mg 백색 고체 (75%)를 수득하였다.

[3825] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.56 (m, 2H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.77 (br s, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.60.

[3826] MS: 254 $[M+H]^+$

[3827] 중간체 37

[3828] (S)-1-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)-2-히드록시프로판-1-온

[3829] 

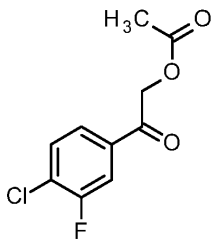
[3830] 문헌 절차 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067)에 따라, 물 40 mL 및 tert-BuOH 40 mL에 AD-믹스-α (알드리치) 11.2 g 및 메탄술폰아미드 760 mg (8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 여기에 tert-부틸-[(E)-1-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노-페닐)프로프-1-에녹시]-디메틸-실란 2.94 g (7.95 mmol, 중간체 12)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 수시간 동안 유지한 후, 밤새 실온으로 가온하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, EtOAc 층을 건조시키고, 농축시키고, 헥산 중 0-30% EtOAc로 크로마토그래피하여 오일 1.68 g을 수득하였으며, 이는 정치 하에 고체화되었다 (68%).

[3831] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.02 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.20.

[3832] MS: 272 $[M+H]^+$

[3833] 중간체 38

[3834] 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸 아세테이트

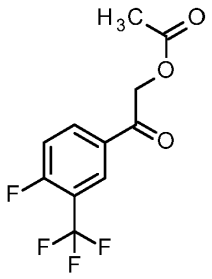
[3835] 

[3836] DMF (31 mL) 중 2-브로모-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에타논 (5.20 g, 20.7 mmol, CAS 231297-62-4)의 용액에 아세트산칼륨 (4.06 g, 41.4 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (3.43 g, 20.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 5.40 g (113% 수율)을 수득하였다.

[3837] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

[3838] 중간체 39

[3839] 2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트

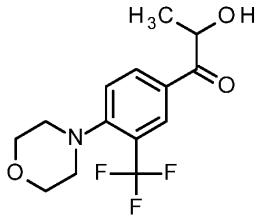
[3840] 

[3841] 2-브로모-1-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에타논 (500 mg, 1.75 mmol, 중간체 21)을 디메틸 포름아미드 (2.6 mL) 중에 질소 하에 용해시키고, 아세트산칼륨 (516 mg, 5.26 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (291 mg, 1.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3842] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14분; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

[3843] 중간체 40

[3844] (rac)-2-히드록시-1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온

[3845] 

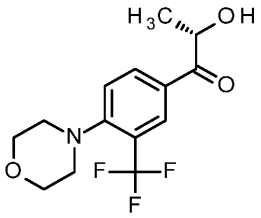
[3846] 1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 (0.7 mmol, 중간체 6) 200 mg 및 아이오딘 35 mg (0.035 mmol)의 용액을 DMSO 2 mL 중에서 60℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮겼다. 물 및 EtOAc를 첨가하였고, 아황산나트륨 용액의 첨가시 대부분의 색상이 사라졌다. EtOAc 층을 염수로 헹구고, 건조시키고, 농축시키고, 헥산 중 20-70% EtOAc로 크로마토그래피하여 투명한 황색 오일 104 mg (49%)을 수득하였다.

[3847] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.10 (q, J = 3.9 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59.94.

[3848] 질량 304 $(M + 1)^+$.

[3849] 중간체 41

[3850] (S)-2-히드록시-1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온



[3851]

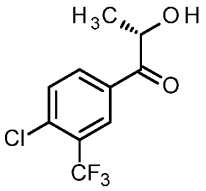
[3852] 문헌 절차 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067)에 따라, tert-부탄올 50 mL 및 물 50 mL에 1 g 메탄술폰아미드, 및 14 g AD-믹스-α (알드리치)를 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, (E)-4-(4-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)모르폴린 (중간체 13) 4.87 g을 첨가하였다. 혼합물을 수시간 동안 냉각 유지하고, 밤새 실온으로 가온하였다. 다음 날 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 아황산나트륨 10 g을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, EtOAc를 분리하고, 건조시키고, 농축시켰다. 0-50% EtOAc로 크로마토그래피하여 백색 고체 3.3 g (90%)을 수득하였다.

[3853] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59.94.

[3854] MS: 304 $(M + 1)^+$.

[3855] 중간체 42

[3856] (S)-1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시프로판-1-온



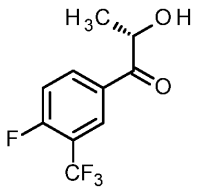
[3857]

[3858] 문헌 절차 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067)에 따라, tert-부탄올 150 mL 및 물 150 mL에 3 g 메탄술폰아미드, 및 45 g AD-믹스-α (알드리치)를 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, (E)-tert-부틸((1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-1-엔-1-일)옥시)디메틸실란 11.2 g (31.9 mmol, 중간체 10)을 첨가하였다. 혼합물을 수시간 동안 냉각 유지하고, 밤새 실온으로 가온하였다. 다음 날 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 아황산나트륨 30 g을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물 및 EtOAc를 첨가하고, EtOAc를 분리하고, 건조시키고, 농축시켰다. 0-25% EtOAc로 크로마토그래피하여 연황색 오일 5.2 g (65%)을 수득하였다.

[3859] 질량 253 $(M + 1)^+$.

[3860] 중간체 43

[3861] (S)-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시프로판-1-온



[3862]

[3863] 문헌 절차 (J. Org. Chem. 1992, 57, 5067)에 따라, tert-부탄올 90 mL 및 물 90 mL에 1.8 g 메탄술폰아미드, 및 26 g AD-믹스-α (알드리치)를 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 후, (E)-tert-부틸((1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-1-엔-1-일)옥시)디메틸실란 6.0 g (18 mmol, 중간체 14)을 첨가하였다. 혼합물을 수시간 동안 냉각 유지하고, 밤새 실온으로 가온하였다. 다음 날 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 아황산나

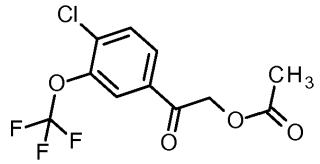
트륨 18 g을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 물 및 CH_2Cl_2를 첨가하고, CH_2Cl_2를 분리하고, 건조시키고, 농축시킨 후, 0-30% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물 3.5 g을 오일 (82%)로서 수득하였다.

[3864] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 8.3, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.78 (d, J = 12.5 Hz), -104.89 (q, J = 12.5 Hz).

[3865] 질량 237 $(M + 1)^+$.

[3866] 중간체 44

[3867] 2-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트

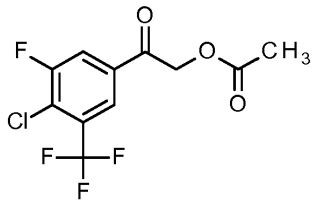
[3868] 

[3869] 2-브로모-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]에타논 (2.80 g, 8.82 mmol, 중간체 22)을 아세토니트릴 (4.8 ml) 중에 질소 하에 용해시키고, 아세트산칼륨 (2.60 g, 26.5 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (1.46 g, 8.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질 2.50 g (96% 수율)을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3870] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14분; MS (ESIneg): m/z = 263 $[M-H]^-$

[3871] 중간체 45

[3872] 2-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트

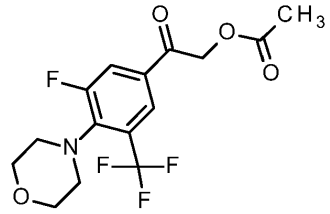
[3873] 

[3874] N,N-디메틸포름아미드 200 mL 중 2-브로모-1-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에탄-1-온 (18 g, 56 mmol, 중간체 18)의 용액에 아세트산칼륨, 11.1 g (113 mmol), 아이오딘화칼륨, 9.4 g (56.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 빙수를 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 생성물 16.4 g (조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3875] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.39-8.31 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

[3876] 중간체 46

[3877] 2-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트

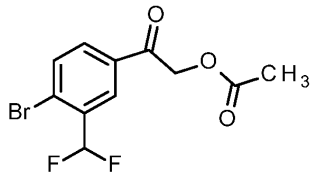
[3878] 

[3879] 표제 화합물을 중간체 24로부터 중간체 45와 유사하게 합성하였다.

[3880] MS(ESIpos): m/z = 350 $(M+H)^+$.

[3881] 중간체 47

[3882] 2-[4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트

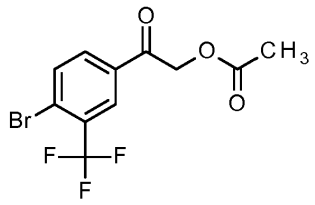
[3883] 

[3884] 표제 화합물을 중간체 25로부터 중간체 45와 유사하게 합성하였다.

[3885] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.14 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 2H), 7.40-7.03 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

[3886] 중간체 48

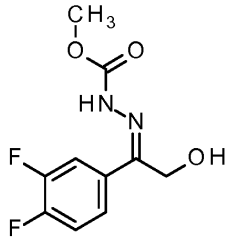
[3887] 2-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트

[3888] 

[3889] 표제 화합물을 중간체 26으로부터 중간체 45와 유사하게 합성하였다.

[3890] 중간체 49

[3891] 메틸 2-[1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시에틸리덴]히드라진카르복실레이트

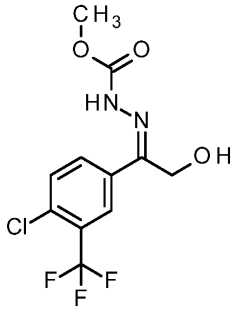
[3892] 

[3893] 1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시에타논 (1.20 g, 6.97 mmol, 중간체 27)을 메탄올 중에 용해시켰다. 메틸 히드라진카르복실레이트 (1.13 g, 12.5 mmol) 및 수성 염산 (1N)을 pH 값이 5.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (2.4 g, 정량적)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3894] LC-MS (방법 1): R_t =0.85분; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

[3895] 중간체 50

[3896] 메틸 2-{1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시에틸리덴}히드라진카르복실레이트



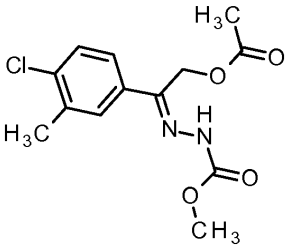
[3897]

[3898] 메탄올 (7.0 mL) 중 1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시에타논 (700 mg, 2.93 mmol, 중간체 28)의 용액에 메틸 히드라진카르복실레이트 (396 mg, 4.40 mmol)를 첨가하고, 수성 염산 (1N)을 사용하여 pH를 5.5로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 1.2 g을 수득하였다.

[3899] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

[3900] 중간체 51

[3901] 메틸 2-[2-(아세틸옥시)-1-(4-클로로-3-메틸페닐)에틸리덴]히드라진카르복실레이트



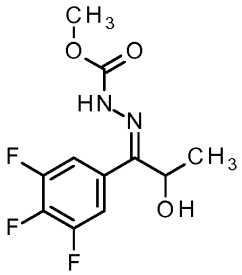
[3902]

[3903] 메탄올 (32.0 mL) 중 2-(4-클로로-3-메틸페닐)-2-옥소에틸 아세테이트 (2.80 g, 12.4 mmol, 중간체 35)의 용액에 메틸 히드라진카르복실레이트 (1.78 g, 19.8 mmol)를 첨가하고, pH를 수성 염산 (1N)을 사용하여 5.5로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 3.6 g (98% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3904] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

[3905] 중간체 52

[3906] (rac)-메틸 2-[2-히드록시-1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로필리덴]히드라진카르복실레이트



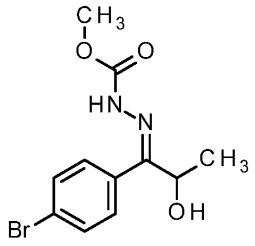
[3907]

[3908] (rac)-2-히드록시-1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로판-1-온 (1.62 g, 7.94 mmol, 중간체 29)을 메탄올 중에 용해시켰다. 메틸 히드라진카르복실레이트 (1.29 g, 14.3 mmol) 및 수성 염산 (1N)을 pH 값이 5.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 12% --> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (950 mg, 43% 수율)을 수득하였다.

[3909] LC-MS (방법 2): R_t = 1.03분; MS (ESIneg): m/z = 275 $[M-H]^-$

[3910] 중간체 53

[3911] (rac)-에틸 2-[-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시프로필리덴]히드라진카르복실레이트

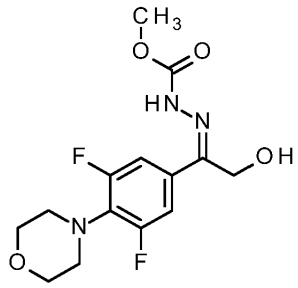
[3912] 

[3913] (rac)-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시프로판-1-온 (1.15 g, 5.02 mmol, 중간체 30)을 메탄올 중에 용해시켰다. 메틸 히드라진카르복실레이트 (814 mg, 9.04 mmol) 및 수성 염산 (1N)을 pH 값이 5.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 구배: 2% --> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 40% 수율)을 수득하였다.

[3914] LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

[3915] 중간체 54

[3916] 메틸 2-{1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-2-히드록시에틸리덴}히드라진카르복실레이트

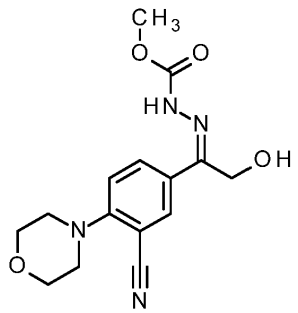
[3917] 

[3918] 1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-2-히드록시에타논 (460 mg, 1.79 mmol, 중간체 31)을 메탄올 (4.0 mL) 중에 용해시켰다. 메틸 히드라진카르복실레이트 (290 mg, 3.22 mmol) 및 수성 염산 (18 µl, 1.0 M, 18 µmol)을 pH 값이 5.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (30 mg, 5% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3919] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[3920] 중간체 55

[3921] 메틸 2-{1-[3-시아노-4-(모르폴린-4-일)페닐]-2-히드록시에틸리덴}히드라진카르복실레이트

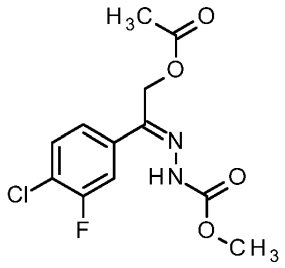
[3922] 

[3923] 5-(히드록시아세틸)-2-(모르폴린-4-일)벤조니트릴 (570 mg, 2.31 mmol, 중간체 32)을 메탄올 중에 용해시켰다. 메틸 히드라진카르복실레이트 (375 mg, 4.17 mmol) 및 수성 염산 (1N)을 pH 값이 5.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 600 mg (81% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3924] LC-MS (방법 1): R_t = 0.80분; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$

[3925] 중간체 56

[3926] 메틸 2-[2-(아세틸옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸리덴]히드라진카르복실레이트

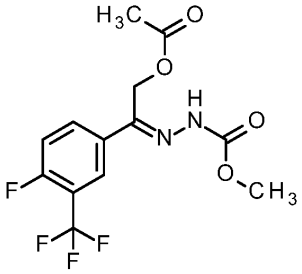
[3927] 

[3928] 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소에틸 아세테이트 (5.40 g, 23.4 mmol, 중간체 38)를 메탄올 (16 ml, 380 mmol) 중에 용해시켰다. 메틸 히드라진카르복실레이트 (3.80 g, 42.1 mmol) 및 수성 염산 (1N)을 pH 값이 5.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (7 g, 정량적)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.

[3929] LC-MS (방법 1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

[3930] 중간체 57

[3931] 메틸 (2)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진카르복실레이트

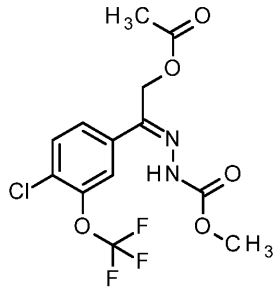
[3932] 

[3933] 2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트 (95.0 mg, 360 μmol, 중간체 39)를 메탄올 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 수성 염산 (1M)을 사용하여 pH 5로 산성화시켰다. 이어서, 메틸 히드라진카르복실레이트 (32.4 mg, 360 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3934] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

[3935] 중간체 58

[3936] 메틸 (2)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸리덴}히드라진-카르복실레이트



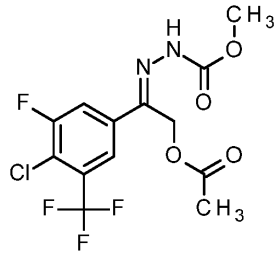
[3937]

[3938] 2-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-옥소에틸 아세테이트 (2.50 g, 8.43 mmol, 중간체 44)를 메탄올 (11 ml, 270 mmol) 중에 용해시키고, 수성 염산 (1M)을 사용하여 pH 5로 산성화시켰다. 이어서, 메틸 히드라진 카르복실레이트 (1.37 g, 15.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 물질 2.2 g (71% 수율)을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3939] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIneg): m/z = 367 $[M-H]^-$

[3940] 중간체 59

[3941] 메틸 (2Z)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진-1-카르복실레이트



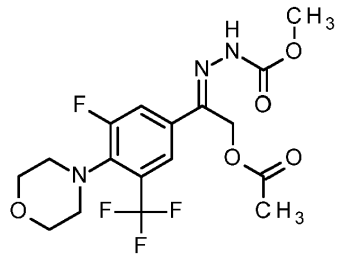
[3942]

[3943] 표제 화합물을 중간체 45로부터 중간체 58과 유사하게 합성하였다.

[3944] MS (ESIpos):m/z = 371 $(M+H)^+$

[3945] 중간체 60

[3946] 메틸 (2Z)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진-1-카르복실레이트



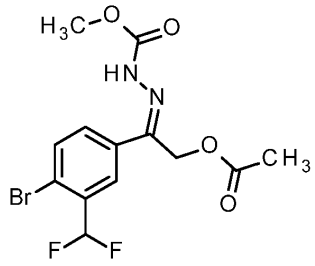
[3947]

[3948] 표제 화합물을 중간체 46으로부터 중간체 58과 유사하게 합성하였다.

[3949] MS(ESIpos): m/z = 422 $(M+H)^+$.

[3950] 중간체 61

[3951] 메틸 (2E)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진-1-카르복실레이트

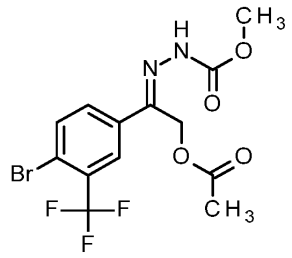
[3952] 

[3953] 표제 화합물을 중간체 47로부터 중간체 58과 유사하게 합성하였다.

[3954] MS (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$.

[3955] 중간체 62

[3956] 메틸 (2Z)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진-1-카르복실레이트

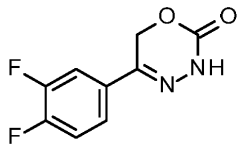
[3957] 

[3958] 표제 화합물을 중간체 48로부터 중간체 58과 유사하게 합성하였다.

[3959] MS(ESIpos): m/z = 398 $(M+H)^+$.

[3960] 중간체 63

[3961] 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[3962] 

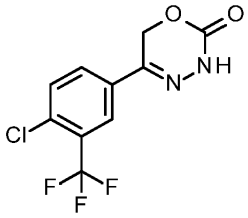
[3963] 아세토니트릴 (20 mL) 중 메틸 2-[1-(3,4-디플루오로페닐)-2-히드록시에틸리덴]히드라진카르복실레이트 (2.40 g, 9.83 mmol, 중간체 49)의 용액에 탄산칼륨 (2.04 g, 14.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 목적 표제 화합물 1.20 g (58% 수율)을 수득하였다.

[3964] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

[3965] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.66), 2.518 (0.81), 2.523 (0.52), 5.354 (16.00), 7.514 (0.58), 7.535 (1.33), 7.539 (0.65), 7.555 (1.45), 7.561 (1.43), 7.568 (1.29), 7.572 (1.29), 7.580 (2.74), 7.585 (1.75), 7.595 (0.49), 7.607 (0.41), 7.747 (0.91), 7.752 (0.87), 7.767 (0.94), 7.772 (0.94), 7.778 (0.92), 7.782 (0.85), 7.798 (0.79), 7.801 (0.73), 11.168 (2.49).

[3966] 중간체 64

[3967] 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[3968]

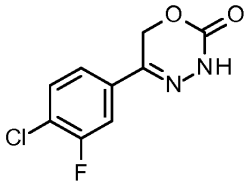
[3969] 아세토니트릴 (9 mL) 중 메틸 2-{1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시에틸리덴}히드라진카르복실레이트 (1.10 g, 3.54 mmol, 중간체 50)의 용액에 탄산칼륨 (489 mg, 3.54 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 목적 표제 화합물 700 mg (71% 수율, 90% 순도)을 수득하였다.

[3970] LC-MS (방법 1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

[3971] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (4.51), 2.518 (0.60), 2.523 (0.42), 5.427 (16.00), 7.827 (1.88), 7.848 (2.46), 7.979 (1.39), 7.984 (1.44), 8.000 (1.05), 8.005 (1.14), 8.081 (2.49), 8.087 (2.21), 11.267 (1.72).

[3972] 중간체 65

[3973] 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[3974]

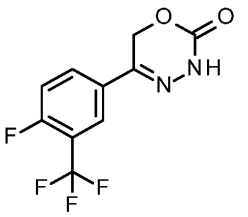
[3975] 에탄올 (21 ml) 중 메틸 2-[2-(아세틸옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸리덴]히드라진카르복실레이트 (4.15 g, 13.7 mmol, 중간체 56)의 용액에 소듐 에탄올레이트 (7.7 ml, EtOH 중 21%, 21 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 건조시켜 목적 표제 화합물 1.60 g (51% 수율)을 수득하였다.

[3976] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97분; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

[3977] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (0.57), 5.361 (16.00), 7.571 (1.23), 7.575 (1.31), 7.593 (1.77), 7.597 (1.79), 7.675 (2.38), 7.695 (2.83), 7.716 (3.58), 7.720 (2.03), 7.742 (2.00), 7.747 (1.86), 11.223 (1.69).

[3978] 중간체 66

[3979] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[3980]

[3981] 메틸 (2)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진카르복실레이트 (3.30 g, 9.81 mmol, 중간체 57)를 에탄올 (83 mL) 중에 질소 하에 현탁시키고, 에탄올 중 소듐 에틸레이트 용액 (5.5 mL, 21% 순도, 15 mmol)을 첨가하였다. 이것을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염

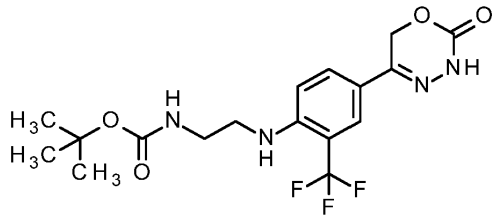
화암모늄 용액 및 물로 희석하고, 1시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 2.50 g (95% 순도)을 수득하였다.

[3982] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; MS (ESIneg): m/z = 261 $[M-H]^-$

[3983] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.228 (0.61), 1.246 (1.18), 1.264 (0.57), 2.327 (0.49), 2.669 (0.50), 4.164 (0.49), 4.181 (0.47), 4.631 (1.19), 5.421 (16.00), 7.617 (1.38), 7.640 (2.05), 7.665 (1.50), 8.028 (2.22), 8.045 (2.02), 8.060 (1.16), 8.066 (1.06), 8.072 (1.26), 8.081 (1.28), 8.088 (1.01), 8.094 (1.06), 11.215 (0.91).

[3984] 중간체 67

[3985] tert-부틸 {2-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐리노]에틸} 카르바메이트

[3986] 

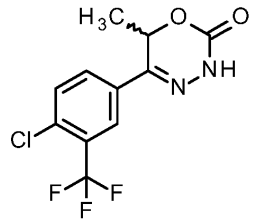
[3987] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (500 μl) 중에 용해시키고, tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 (200 μl, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. DMSO (2 ml) 및 물 (0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 MTBE로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 진공 하에 건조시켰다. 침전물을 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 여과하고, MTBE로 세척하였다. 침전물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 수성 포화 염화암모늄 용액으로 세척한 다음, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 침전물을 MTBE 중에 현탁시키고, 여과하고, MTBE 및 물로 세척하였다. 진공 하에 건조시킨 후, 표제 화합물 95.0 mg (95% 순도, 39% 수율)을 수득하였다.

[3988] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12분; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

[3989] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.376 (16.00), 2.518 (0.78), 2.522 (0.49), 3.137 (0.54), 3.152 (0.62), 3.247 (0.60), 3.261 (0.54), 5.299 (4.30), 6.043 (0.46), 6.916 (0.51), 6.939 (0.52), 7.051 (0.45), 7.733 (1.74), 7.752 (0.41), 10.884 (1.04).

[3990] 중간체 68

[3991] (rac)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[3992] 

[3993] MeOH (1.2 mL) 중 (rac)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-히드록시프로판-1-온 (400 mg, 1.19 mmol, 중간체 34)의 용액에 메틸 히드라지노카르복실레이트 (118 mg, 1.31 mmol) 및 0.1M 수성 염화수소 용액 (2 방울, 2.02 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류 물질을 MeOH (x2)와 공비혼합하였다. 새로 제조된 메탄올성 NaOMe 용액 [Na (109 mg, 4.75 mmol)가 MeOH (3.1 mL) 중에서 소모됨]을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 새로 제조된 메탄올성 NaOMe 용액 [Na (109 mg, 4.75 mmol)가 MeOH (3.1 mL) 중에서 소모됨]을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. AcOH (506 μL, 8.84 mmol)를 첨가하고, 용액을 농축시키고,

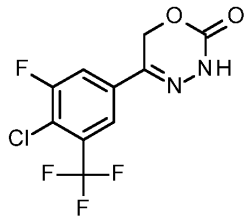
EtOAc와 물 사이에 분배하였다. EtOAc를 단리하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (25 g KP-Sil, 헵탄-EtOAc, 1:0에서 1:1로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 수득한 불순한 고체를 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (10 g KP-Sil, 헵탄-EtOAc, 1:0에서 1:1로 용리시킴)에 의해 재-정제하여 표제 화합물 (185.7 mg, 49% 수율, 92% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3994] LCMS (방법 3, 2분) 94% @ R_t = 1.14분, MS (ESIpos): m/z = 292.8 $(M+H)^+$ [약한 이온화] LCMS (방법 4, 7분) 92% @ R_t = 3.18분, MS (ESIpos): m/z = 292.9 $(M+H)^+$ [약한 이온화] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.53 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (br. s, 1H). 키랄 분석: 칼럼: 셀룰로스-3 25 cm, 이동상: 20% IPA: 80% CO_2, 유량: 4 mL/분, 280 nm에서의 UV, 실행시간: 7분, Neg 이온 MS

[3995] LC-MS (방법 4, 7분): R_t = 3.18분; MS (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

[3996] 중간체 69

[3997] 5-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

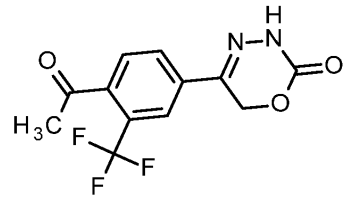
[3998] 

[3999] 에탄올 200 mL 중 메틸 (2Z)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-클로로-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴}히드라진-1-카르복실레이트 (20 g, 36% 순도, 중간체 59)의 용액에 수소화나트륨, 0.39 g (9.7 mmol, 60% 순도)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 질소 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 HCl (1N)을 사용하여 pH=1로 산성화시켰다. 용매를 진공 하에 직접 제거하고, 잔류물을 C18 역상 칼럼 크로마토그래피: [이동상 A: 워터스(0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 80 mL/분; 구배: 25분 내에 40% B에서 70% B]에 의해 정제하여 생성물 2.01 g (34.4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4000] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.35 (br s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H)

[4001] 중간체 70

[4002] 5-[4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

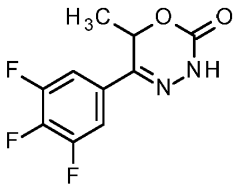
[4003] 

[4004] 1,4-디옥산 30 mL 중 5-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (500 mg, 1.5 mmol, 중간체 78)의 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난, 838 mg (2.3 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 89 mg (0.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 염산 용액 (1 M) 15 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하여 생성물 320 mg (65%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4005] MS(ESIpos): m/z = 287 $(M+H)^+$.

[4006] 중간체 71

[4007] (rac)-6-메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4008] 

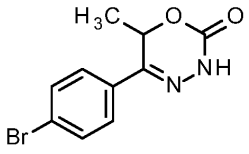
[4009] 톨루엔 (2.0 mL) 중 (rac)-메틸 2-[2-히드록시-1-(3,4,5-트리플루오로페닐)프로필리덴] 히드라진카르복실레이트 (95.0 mg, 344 μmol, 중간체 52)의 용액에 탄산칼륨 (143 mg, 1.03 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 5.00 mg (95% 순도, 6% 수율)을 수득하였다.

[4010] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02분; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

[4011] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.400 (16.00), 1.417 (15.92), 2.074 (1.45), 2.518 (9.20), 2.523 (6.26), 5.768 (1.18), 5.785 (4.51), 5.802 (4.43), 5.820 (1.15), 7.668 (0.50), 7.679 (3.67), 7.695 (3.93), 7.702 (4.09), 7.719 (3.89), 7.730 (0.53), 11.337 (5.65).

[4012] 중간체 72

[4013] (rac)-5-(4-브로모페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4014] 

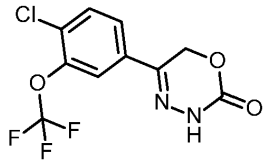
[4015] (rac)-메틸 2-[-1-(4-브로모페닐)-2-히드록시프로필리덴]히드라진카르복실레이트 (600 mg, 1.99 mmol, 중간체 53) 및 탄산칼륨 (826 mg, 5.98 mmol)을 아세토니트릴 (9 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 목적 표제 화합물 430 mg (95% 순도, 76% 수율)을 수득하였다.

[4016] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIneg): m/z = 269 $[M-H]^-$

[4017] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.404 (14.54), 1.421 (14.87), 2.518 (1.89), 2.523 (1.26), 5.754 (1.10), 5.758 (0.51), 5.771 (4.34), 5.789 (4.17), 5.806 (1.06), 7.647 (0.53), 7.650 (2.93), 7.652 (2.17), 7.656 (1.32), 7.667 (2.22), 7.673 (16.00), 7.677 (3.81), 7.681 (3.98), 7.684 (15.37), 7.691 (2.09), 7.701 (1.39), 7.705 (2.06), 7.707 (2.93), 11.196 (1.47).

[4018] 중간체 73

[4019] 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4020] 

[4021] 메틸 (2)-2-{2-(아세틸옥시)-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸리덴}히드라진-카르복실레이트 (892 mg, 2.42 mmol, 중간체 58)를 에탄올 (10 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (290 mg, 60% 순도, 7.26 mmol)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하

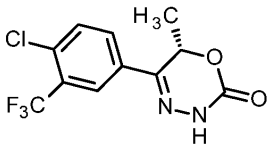
고, 물을 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 160 mg (90% 순도, 20% 수율)을 수득하였다.

[4022] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

[4023] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.47), 1.172 (0.89), 1.190 (0.49), 1.987 (1.79), 2.518 (1.28), 2.523 (0.86), 4.034 (0.40), 5.393 (16.00), 7.734 (1.70), 7.739 (1.86), 7.755 (3.02), 7.760 (3.48), 7.803 (5.56), 7.825 (2.96), 7.844 (1.95), 7.848 (2.51), 7.851 (1.79), 11.245 (3.27).

[4024] 중간체 74

[4025] (6S)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4026] 

[4027] MeOH 20 mL 중 (S)-1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시프로판-1-온 (중간체 42) 5.0 g에 메틸 히드라진카르복실레이트 1.94 g (21.6 mmol) 및 12 방울의 0.1 N HCl 용액을 첨가하고 (J. Med. Chem. 1992, 35, 163), 혼합물을 환류 온도 하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, MeOH를 첨가하고, 농축시켜 HCl 및 물을 제거하였다 (2회). 여기에 NaOMe 용액 (2.26 g Na (98.4 mmol)가 60 mL MeOH 중에서 소모됨)을 첨가하였다. 1시간 40분 후, HOAc 5.9 mL (98 mmol)를 첨가하고, 용액을 농축시키고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. EtOAc를 제거하고, 건조시키고, 농축시켰다. 헥산 중 0-20% EtOAc로 크로마토그래피하고 이어서 CH_2Cl_2 및 헥산으로부터 재결정화시켜 생성물 3.55 g을 백색 고체 (62%)로서 수득하였다.

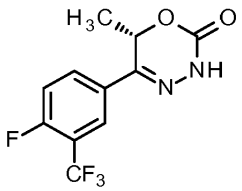
[4028] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.93.

[4029] LC-MS (방법 5): 질량 293 $(M + 1)^+$.

[4030] 키랄 SFC 분석 (칼럼: 키랄팩 AS-H, 250x4.6 mm, 5 um, 이동상 조절제: 100% 메탄올, 구배: 10분에 걸쳐 5에서 50% 메탄올, 유량: 4 mL/분, 배압: 100 bar, 칼럼 온도: 40℃. UV 검출은 200-400 nm이었음)은 5.54 및 5.95 분의 분리된 거울상이성질체의 체류 시간을 98.9:1.1 비로 보여주었다.

[4031] 중간체 75

[4032] (6S)-5-(-[(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4033] 

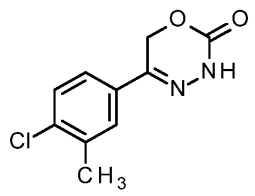
[4034] MeOH 15 mL 중 (S)-1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시프로판-1-온 3.4 g (14 mmol, 중간체 43) 및 메틸 히드라진카르복실레이트 1.41 g (15.7 mmol)에 9 방울의 0.1 N HCl 용액을 첨가하고 (J. Med. Chem. 1992, 35, 163), 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, MeOH를 첨가하고, 농축시켜 HCl 및 물을 제거하였다 (2회). 여기에 NaOMe 용액 (1.64 g Na (71.5 mmol)가 45 mL MeOH 중에서 소모됨)을 첨가하였다. 2시간 후, HOAc 4.3 mL (72 mmol)를 첨가하고, 용액을 농축시키고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. EtOAc를 제거하고, 건조시키고, 농축시켰다. 헥산 중 10-40% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물을 오일로서 수득하였으며, 이는 밤새 정치시에 고체화되었다, 2.25 g (57%).

[4035] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.3, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.68 (d, J = 12.6 Hz), -110.74 (q, J = 12.7 Hz).

[4036] LC-MS (방법 5): 질량 277 $(M + 1)^+$.

[4037] 중간체 76

[4038] 5-(4-클로로-3-메틸페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4039] 

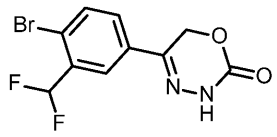
[4040] 아세토니트릴 (63 mL) 중 메틸 2-[2-(아세틸옥시)-1-(4-클로로-3-메틸페닐)에틸리덴]히드라진-카르복실레이트 (3.60 g, 12.1 mmol, 중간체 51)의 용액에 탄산칼륨 (1.67 g, 12.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, MTBE 중에서 교반하고, 여과하고, 건조시켜 목적 표제 화합물 500 mg (19% 수율, 97% 순도)을 수득하였다.

[4041] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M+H]^+$

[4042] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.97), 2.363 (14.47), 2.518 (0.67), 2.522 (0.51), 5.344 (16.00), 7.485 (2.22), 7.506 (4.13), 7.548 (1.82), 7.553 (1.83), 7.569 (0.93), 7.574 (1.01), 7.701 (2.51), 7.705 (2.30), 11.114 (1.64).

[4043] 중간체 77

[4044] 5-[4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

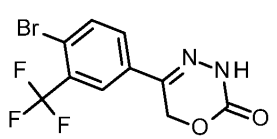
[4045] 

[4046] 에탄올 100 mL 중 메틸 2-(2-아세톡시-1-(4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-히드라진카르복실레이트, 8 g (21.0 mmol, 중간체 61)의 용액에 수소화나트륨, 0.8 g (33.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 생성물 4.2 g을 황색 고체로서 수득하였다. 100 mg을 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 5um 19*150m; 이동상 A: 물 (0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 ml/분; 구배: 8분 내에 30% B에서 55% B; 254 & 220 nm; t = 7.12분]에 의해 정제하여 생성물 44.4 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[4047] MS(ESIpos): m/z = 303 $(M-H)^+$.

[4048] 중간체 78

[4049] 5-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4050] 

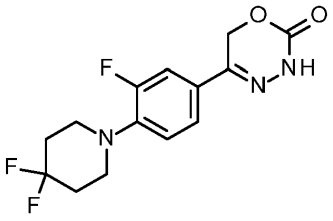
[4051] 에탄올 50 mL 중 메틸 2-(2-아세톡시-1-(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸리덴)-히드라진카르복실레이트, 1.4 g (2.7 mmol, 중간체 62)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨, 0.2 g (4.1 mmol, 60% 순도)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, pH 값을 1N 염화수소 용액을 사용하여 6~7로 조정한 다음, 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/1)에 의해 정제하여 생성물 0.43 g (49%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4052] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H)

[4053] 실험 섹션 - 실시예

[4054] 실시예 1

[4055] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4056] 

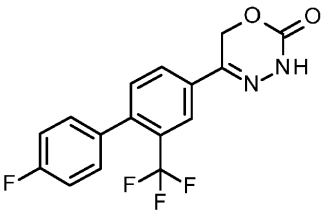
[4057] N,N-디이소프로필에틸아민 (530 μL, 3.1 mmol) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (160 mg, 754 μmol, 중간체 63)의 용액에 4,4-디플루오로피페리딘 히드로클로라이드 (1:1) (357 mg, 2.26 mmol) 및 소량의 탄산칼슘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 6일 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 25.0 mg (95% 순도, 10% 수율)을 수득하였다.

[4058] LC-MS (방법 1): R_t =1.09분; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

[4059] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.069 (0.91), 2.074 (2.12), 2.082 (1.38), 2.104 (1.99), 2.118 (2.69), 2.132 (1.99), 2.153 (1.38), 2.166 (0.91), 2.518 (4.19), 2.523 (2.66), 3.206 (3.71), 3.221 (4.90), 3.234 (3.52), 5.307 (16.00), 7.126 (1.37), 7.148 (2.40), 7.170 (1.61), 7.448 (1.73), 7.453 (2.00), 7.469 (1.37), 7.475 (2.17), 7.482 (2.44), 7.487 (1.47), 7.517 (2.05), 7.523 (1.78), 11.025 (5.03).

[4060] 실시예 3

[4061] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4062] 

[4063] 1,4-디옥산 (830 μL) 및 물 (250 μL) (질소 분위기) 중 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (90.0 mg, 323 μmol, 중간체 64), (4-플루오로페닐)보론산 (45.2 mg, 323 μmol), 탄산칼륨 (89.3 mg, 646 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.24 mg, 19.4 μmol)에 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.62 mg, 9.69 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에

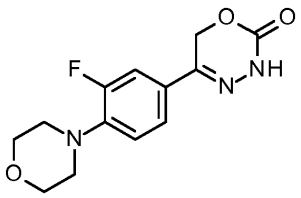
붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 39.0 mg (90% 순도, 32% 수율)을 수득하였다.

[4064] LC-MS (방법 1): R_t =1.25분; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

[4065] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H)

[4066] 실시예 4

[4067] 5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4068] 

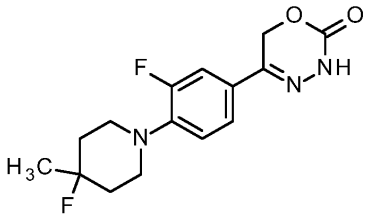
[4069] 모르폴린 (3.3 ml, 38 mmol) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (160 mg, 754 μmol, 중간체 63)을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 구배: 25% -> 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (47.0 mg, 21% 수율)을 95%의 순도로 수득하였다.

[4070] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84분; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

[4071] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.988 (0.44), 2.518 (1.55), 2.523 (1.03), 3.063 (4.44), 3.075 (5.51), 3.087 (4.72), 3.730 (4.99), 3.741 (5.47), 3.752 (4.67), 5.304 (16.00), 5.759 (0.42), 7.052 (1.25), 7.075 (2.47), 7.097 (1.51), 7.457 (1.53), 7.463 (2.35), 7.470 (2.13), 7.475 (2.25), 7.480 (1.82), 7.483 (1.59), 7.507 (2.04), 7.512 (1.63), 11.017 (4.58).

[4072] 실시예 5

[4073] 5-[3-플루오로-4-(4-플루오로-4-메틸피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4074] 

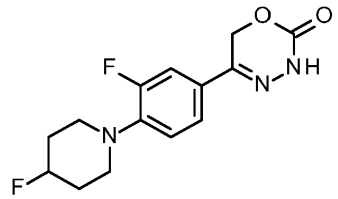
[4075] N,N-디이소프로필에틸아민 (490 μL, 2.8 mmol) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (149 mg, 702 μmol, 중간체 63)의 용액에 4-플루오로-4-메틸피페리딘 히드로클로라이드 (1:1) (216 mg, 1.40 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 39.0 mg (95% 순도, 17% 수율)을 수득하였다.

[4076] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12분; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

[4077] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (d, J=21.60 Hz, 3 H) 1.87 (m, 4 H) 2.90 - 3.06 (m, 2 H) 3.27 (m, J=12.42 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 11.00 (s, 1 H).

[4078] 실시예 6

[4079] 5-[3-플루오로-4-(4-플루오로피페리딘-1-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4080] 

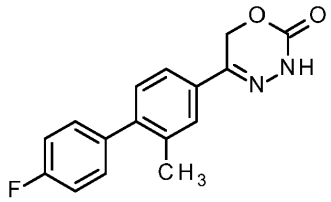
[4081] N,N-디이소프로필에틸아민 (330 μL, 1.9 mmol) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (102 mg, 481 μmol, 중간체 63)의 용액에 4-플루오로피페리딘 히드로클로라이드 (1:1) (134 mg, 962 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 주말 동안 교반하였다. 이어서, 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 다시 주말 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 20.0 mg (95% 순도, 13% 수율)을 수득하였다.

[4082] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

[4083] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.809 (0.47), 1.818 (0.74), 1.826 (0.82), 1.835 (1.03), 1.843 (1.16), 1.851 (1.22), 1.860 (0.99), 1.868 (1.02), 1.877 (0.69), 1.886 (0.41), 1.950 (0.61), 1.960 (0.64), 1.971 (0.74), 1.981 (0.63), 1.993 (0.47), 2.004 (0.69), 2.014 (0.75), 2.024 (0.63), 2.036 (0.73), 2.045 (0.62), 2.058 (0.46), 2.075 (5.42), 2.518 (2.16), 2.523 (1.42), 3.026 (0.83), 3.036 (1.01), 3.044 (0.97), 3.055 (1.64), 3.067 (1.34), 3.074 (1.35), 3.084 (1.06), 3.198 (1.12), 3.221 (1.46), 3.247 (0.76), 4.783 (0.50), 4.791 (0.63), 4.800 (0.48), 4.905 (0.50), 4.913 (0.62), 4.922 (0.49), 5.299 (16.00), 7.083 (0.99), 7.107 (2.27), 7.129 (1.56), 7.435 (1.65), 7.440 (2.08), 7.459 (4.84), 7.492 (2.10), 7.497 (1.72), 11.007 (4.72).

[4084] 실시예 7

[4085] 5-(4'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4086] 

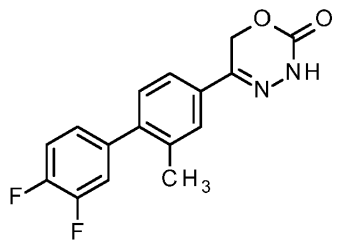
[4087] 표제 화합물을 4-플루오로페닐)보론산으로부터 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4088] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

[4089] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.09 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)

[4090] 실시예 8

[4091] 5-(3',4'-디플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4092] 

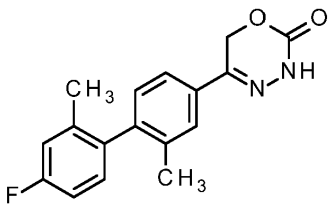
[4093] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4094] LC-MS (방법 1): R_t = 1.24분; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

[4095] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.85), 2.278 (15.36), 2.518 (1.87), 2.523 (1.22), 5.384 (16.00), 7.204 (0.69), 7.208 (0.73), 7.215 (0.75), 7.219 (0.89), 7.226 (0.88), 7.229 (0.87), 7.236 (0.80), 7.240 (0.65), 7.301 (3.13), 7.320 (3.58), 7.477 (0.97), 7.483 (1.70), 7.497 (1.08), 7.505 (2.78), 7.511 (1.94), 7.526 (1.78), 7.532 (2.39), 7.554 (0.81), 7.599 (1.61), 7.602 (1.77), 7.619 (1.34), 7.622 (1.60), 7.666 (3.03), 11.103 (4.86).

[4096] 실시예 9

[4097] 5-(4'-플루오로-2,2'-디메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4098] 

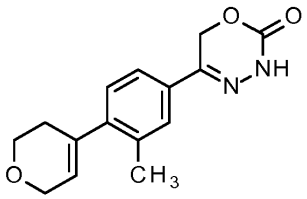
[4099] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4100] LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

[4101] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.173 (0.74), 1.232 (0.71), 2.000 (16.00), 2.027 (14.86), 2.323 (0.49), 2.327 (0.66), 2.331 (0.50), 2.522 (3.19), 2.665 (0.49), 2.669 (0.66), 2.673 (0.50), 5.389 (13.67), 7.076 (1.45), 7.082 (1.74), 7.092 (2.67), 7.097 (1.77), 7.103 (2.09), 7.108 (2.77), 7.128 (0.46), 7.145 (2.99), 7.165 (3.29), 7.173 (1.61), 7.179 (1.47), 7.199 (1.43), 7.204 (1.39), 7.579 (1.67), 7.582 (1.73), 7.599 (1.52), 7.602 (1.62), 7.672 (3.16), 11.082 (4.13).

[4102] 실시예 10

[4103] 5-[4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-3-메틸페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4104] 

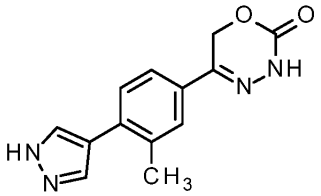
[4105] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4106] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94분; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

[4107] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.266 (1.67), 2.273 (2.29), 2.278 (2.32), 2.284 (1.79), 2.291 (1.33), 2.304 (16.00), 2.518 (1.39), 2.523 (0.91), 3.798 (2.85), 3.812 (6.11), 3.825 (2.73), 4.182 (1.67), 4.188 (4.45), 4.195 (4.45), 4.202 (1.71), 5.334 (15.96), 5.675 (1.70), 5.678 (2.51), 5.682 (1.73), 7.174 (3.10), 7.193 (3.46), 7.495 (1.62), 7.499 (1.80), 7.515 (1.35), 7.520 (1.65), 7.553 (3.14), 11.038 (4.63).

[4108] 실시예 11

[4109] 5-[3-메틸-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4110] 

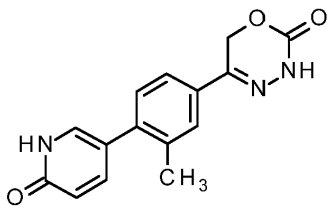
[4111] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4112] LC-MS (방법 2): R_t = 0.69분; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

[4113] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.80), 2.327 (0.48), 2.425 (16.00), 2.522 (1.35), 2.539 (1.74), 2.669 (0.43), 5.356 (14.98), 7.490 (2.11), 7.511 (4.61), 7.538 (2.33), 7.542 (2.46), 7.559 (0.99), 7.562 (1.17), 7.606 (3.22), 7.811 (0.62), 8.060 (0.61), 11.033 (5.10), 13.065 (0.47).

[4114] 실시예 12

[4115] 5-[3-메틸-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4116] 

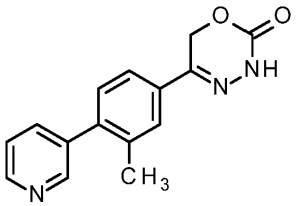
[4117] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4118] LC-MS (방법 2): R_t = 0.62분; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

[4119] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.052 (0.76), 1.070 (0.42), 2.073 (4.95), 2.251 (0.91), 2.299 (15.80), 2.322 (0.85), 2.327 (1.18), 2.518 (3.08), 2.523 (2.05), 2.539 (1.31), 2.665 (0.58), 2.669 (0.82), 2.673 (0.58), 5.363 (16.00), 6.385 (3.14), 6.408 (3.19), 7.273 (3.32), 7.293 (3.74), 7.392 (2.30), 7.398 (2.52), 7.504 (2.67), 7.511 (2.34), 7.528 (2.45), 7.535 (2.25), 7.555 (1.76), 7.559 (1.92), 7.576 (1.45), 7.580 (1.67), 7.626 (3.23), 7.629 (2.90), 11.073 (5.50).

[4120] 실시예 13

[4121] 5-[3-메틸-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4122] 

[4123] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

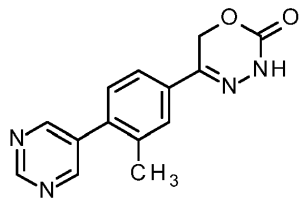
[4124] LC-MS (방법 1): R_t = 0.63분; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

[4125] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.881 (0.51), 0.897 (0.57), 1.149 (0.58), 1.154 (0.62), 1.166 (0.64), 1.171 (0.76), 1.190 (0.46), 1.232 (1.40), 1.237 (0.80), 1.245 (0.59), 1.249 (1.17), 1.254 (0.57), 1.987 (1.11), 2.286 (14.79), 2.518 (2.63), 2.522 (1.86), 3.565 (14.67), 5.395 (16.00), 6.302

(0.81), 6.552 (0.70), 6.926 (0.50), 7.339 (3.03), 7.359 (3.43), 7.478 (1.32), 7.480 (1.35), 7.490 (1.34), 7.492 (1.40), 7.498 (1.50), 7.500 (1.52), 7.510 (1.45), 7.512 (1.47), 7.632 (1.61), 7.636 (1.75), 7.652 (1.35), 7.656 (1.55), 7.700 (2.93), 7.703 (2.67), 7.821 (1.27), 7.825 (1.67), 7.831 (1.30), 7.841 (1.16), 7.846 (1.52), 7.851 (1.09), 8.589 (2.72), 8.594 (4.18), 8.598 (2.45), 8.606 (1.96), 8.609 (1.78), 11.112 (4.34).

[4126] 실시예 14

[4127] 5-[3-메틸-4-(피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4128] 

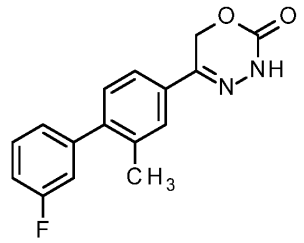
[4129] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4130] LC-MS (방법 2): R_t = 0.73분; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

[4131] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.319 (12.30), 2.332 (0.49), 2.518 (1.72), 2.523 (1.21), 2.669 (0.43), 5.403 (12.20), 7.419 (2.41), 7.439 (2.83), 7.663 (1.35), 7.667 (1.42), 7.683 (1.09), 7.686 (1.22), 7.730 (2.45), 8.899 (16.00), 9.229 (6.75), 11.138 (3.44).

[4132] 실시예 15

[4133] 5-(3'-플루오로-2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4134] 

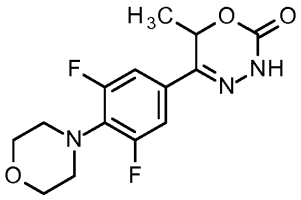
[4135] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4136] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

[4137] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.075 (2.59), 2.281 (15.90), 2.518 (2.55), 2.523 (1.79), 5.387 (16.00), 7.195 (1.20), 7.197 (2.06), 7.200 (1.75), 7.212 (1.77), 7.215 (3.98), 7.219 (3.51), 7.228 (1.73), 7.234 (1.62), 7.237 (1.60), 7.240 (1.45), 7.245 (1.67), 7.250 (1.96), 7.257 (0.46), 7.305 (3.31), 7.325 (3.65), 7.476 (0.88), 7.492 (1.19), 7.494 (1.03), 7.499 (1.04), 7.503 (0.54), 7.506 (0.46), 7.511 (1.00), 7.514 (1.02), 7.517 (1.02), 7.533 (0.76), 7.603 (1.67), 7.607 (1.80), 7.623 (1.38), 7.627 (1.60), 7.670 (3.10), 11.099 (4.72).

[4138] 실시예 17

[4139] (rac)-5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4140]

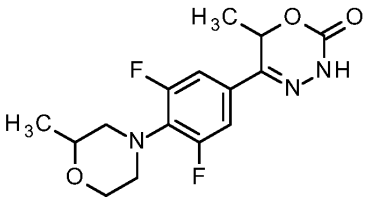
[4141] 모르폴린 (0.45 mL) 중 (rac)-6-메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (50.0 mg, 205 μmol, 중간체 71)을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 15.0 mg (95% 순도, 22% 수율)을 수득하였다.

[4142] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97분; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

[4143] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.71), 1.380 (14.79), 1.397 (16.00), 1.411 (3.93), 2.075 (2.64), 2.332 (3.00), 2.336 (1.36), 2.518 (14.71), 2.523 (9.79), 2.673 (3.00), 2.678 (1.29), 3.069 (0.93), 3.079 (2.00), 3.090 (2.00), 3.170 (7.79), 3.181 (5.86), 3.675 (8.79), 3.686 (9.57), 3.698 (8.14), 3.735 (1.93), 3.747 (3.07), 3.758 (1.79), 5.730 (1.07), 5.748 (4.36), 5.765 (4.29), 5.783 (1.07), 5.805 (1.07), 5.823 (1.07), 7.167 (0.57), 7.185 (0.50), 7.386 (0.71), 7.394 (1.07), 7.409 (6.36), 7.437 (6.21), 7.452 (0.79), 7.460 (0.57), 11.198 (9.64).

[4144] 실시예 18

[4145] 5-{3,5-디플루오로-4-[2-메틸모르폴린-4-일]페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (입체이성질체의 혼합물)



[4146]

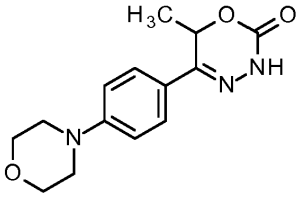
[4147] (rac)-6-메틸-5-(3,4,5-트리플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 70% 순도, 287 μmol, 중간체 71) 및 (rac)-2-메틸모르폴린 (87.0 mg, 860 μmol)을 아세토니트릴 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 22.0 mg (95% 순도, 22% 수율)을 수득하였다.

[4148] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

[4149] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.075 (15.75), 1.091 (16.00), 1.123 (3.56), 1.125 (3.68), 1.139 (3.64), 1.141 (3.72), 1.232 (0.45), 1.379 (13.42), 1.396 (14.69), 1.409 (5.24), 1.417 (1.51), 2.336 (0.82), 2.518 (14.28), 2.523 (9.17), 2.539 (1.72), 2.563 (0.45), 2.678 (0.82), 2.808 (1.06), 2.813 (0.94), 2.839 (1.84), 2.844 (1.35), 2.867 (1.47), 2.872 (1.39), 3.082 (0.70), 3.112 (2.21), 3.155 (2.91), 3.186 (1.88), 3.259 (0.45), 3.290 (0.86), 3.582 (0.78), 3.590 (1.02), 3.609 (2.46), 3.618 (2.25), 3.628 (1.47), 3.636 (2.01), 3.645 (1.96), 3.669 (1.23), 3.675 (1.23), 3.686 (0.53), 3.699 (0.82), 3.812 (1.96), 3.816 (1.64), 3.833 (1.27), 3.839 (1.60), 3.865 (0.74), 3.892 (0.57), 5.731 (0.94), 5.748 (3.72), 5.765 (3.76), 5.782 (1.06), 5.809 (1.02), 5.827 (0.98), 7.165 (0.70), 7.181 (0.74), 7.362 (0.41), 7.384 (0.78), 7.391 (1.15), 7.406 (5.77), 7.434 (5.57), 7.449 (0.74), 7.457 (0.49), 11.196 (9.70).

[4150] 실시예 20

[4151] (rac)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4152] 

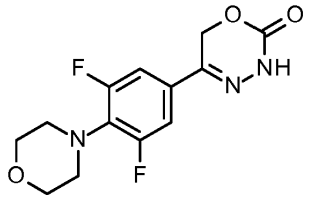
[4153] THF (1.3 mL) 중 (rac)-5-(4-브로모페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (78.0 mg, 290 μmol, 중간체 72)에, 모르폴린 (51 μL, 580 μmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐 (6.76 mg, 14.5 μmol) (아르곤 분위기) 및 최종적으로 리튬 비스 (트리메틸실릴)아미드 (930 μL, 1.0 M, 930 μmol) 및 디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로필-1,1'-비페닐)(2-(2-아미노에틸)페닐)팔라듐(II) (11.8 mg, 14.5 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 15.0 mg (95% 순도, 18% 수율)을 수득하였다.

[4154] LC-MS (방법 1): R_t = 0.83분; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

[4155] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.357 (1.77), 1.384 (15.47), 1.402 (16.00), 1.419 (0.41), 2.318 (0.53), 2.456 (0.44), 2.461 (0.71), 2.466 (0.86), 2.470 (1.04), 2.518 (6.00), 2.523 (4.11), 2.660 (0.50), 3.140 (0.41), 3.152 (0.56), 3.164 (0.56), 3.186 (7.42), 3.198 (9.17), 3.211 (7.96), 3.718 (8.70), 3.731 (9.94), 3.743 (8.01), 5.695 (1.09), 5.712 (4.58), 5.729 (4.55), 5.746 (1.09), 6.973 (7.78), 6.996 (8.28), 7.596 (9.38), 7.619 (8.43), 10.895 (5.71).

[4156] 실시예 21

[4157] 5-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4158] 

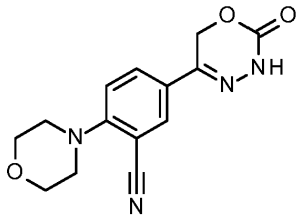
[4159] 메틸 2-{1-[3,5-디플루오로-4-(모르폴린-4-일)페닐]-2-히드록시에틸리덴}히드라진카르복실레이트 (70.0 mg, 213 μmol, 중간체 54) 및 탄산칼륨 (88.1 mg, 0.64 mmol)을 아세토니트릴 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 49.0 mg (95% 순도, 74% 수율)을 수득하였다.

[4160] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

[4161] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (2.47), 2.518 (7.37), 2.523 (5.54), 2.674 (0.72), 3.167 (5.67), 3.178 (4.32), 3.621 (0.42), 3.674 (6.41), 3.687 (7.16), 3.697 (5.99), 5.304 (16.00), 7.367 (0.58), 7.382 (3.99), 7.410 (3.94), 7.425 (0.58), 7.433 (0.42), 11.140 (4.55).

[4162] 실시예 22

[4163] 2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴

[4164] 

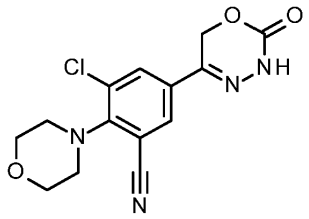
[4165] 아세토니트릴 (5 mL) 중 메틸 2-{1-[3-시아노-4-(모르폴린-4-일)페닐]-2-히드록시에틸리덴}히드라진카르복실레이트 (600 mg, 1.88 mmol, 중간체 55)의 용액에 탄산칼륨 (781 mg, 5.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 처리하였다. 침전물을 여과하여 표제 화합물 150 mg (95% 순도, 26% 수율)을 수득하였다.

[4166] LC-MS (방법 1): R_t = 0.80분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[4167] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.44), 2.518 (1.22), 2.523 (0.84), 2.994 (3.48), 3.238 (4.31), 3.250 (5.44), 3.262 (4.75), 3.752 (5.00), 3.764 (5.40), 3.775 (4.58), 5.338 (16.00), 7.215 (3.21), 7.238 (3.38), 7.933 (2.04), 7.938 (2.41), 7.954 (1.74), 7.960 (2.39), 7.990 (4.64), 7.995 (3.60), 11.083 (4.34).

[4168] 실시예 23

[4169] 3-클로로-2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴

[4170] 

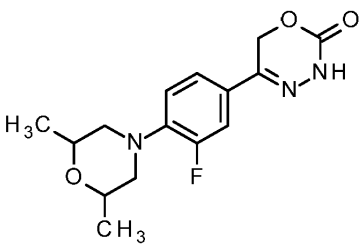
[4171] THF (2.1 mL) 중 2-(모르폴린-4-일)-5-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)벤조니트릴 (60.0 mg, 210 μmol, 실시예 22)의 용액에 1-클로로피롤리딘-2,5-디온 (30.8 mg, 231 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 14.0 mg (95% 순도, 20% 수율)을 수득하였다.

[4172] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94분; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

[4173] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.02), 2.523 (0.70), 3.323 (1.86), 3.328 (16.00), 3.345 (1.66), 3.730 (1.64), 3.741 (1.83), 3.752 (1.47), 5.353 (4.79), 7.998 (1.28), 8.003 (2.14), 8.019 (2.05), 8.024 (1.33), 11.224 (1.46).

[4174] 실시예 24

[4175] 5-{4-[2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-플루오로페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4176] 

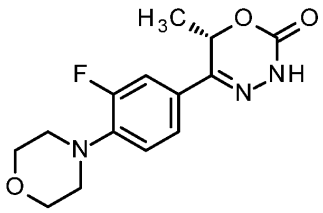
[4177] N,N-디이소프로필에틸아민 (570 μL) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (70.0 mg, 330 μmol, 중간체 63)의 용액에 2,6-디메틸모르폴린 (57.0 mg, 495 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 6.00 mg (95% 순도, 6% 수율)을 수득하였다.

[4178] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

[4179] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.115 (16.00), 1.131 (15.50), 1.209 (2.57), 1.225 (2.74), 2.075 (0.62), 2.336 (1.01), 2.383 (1.51), 2.412 (2.18), 2.439 (1.79), 2.518 (11.75), 2.523 (8.39), 2.678 (0.95), 3.359 (2.07), 3.717 (0.90), 3.722 (1.01), 3.732 (1.06), 3.738 (1.23), 3.742 (1.23), 3.748 (1.12), 3.758 (1.01), 3.764 (0.84), 5.303 (14.10), 5.348 (0.39), 7.044 (1.01), 7.067 (2.01), 7.089 (1.23), 7.445 (1.45), 7.450 (1.79), 7.463 (1.90), 7.467 (3.13), 7.499 (1.79), 7.504 (1.40), 11.010 (4.31).

[4180] 실시예 25-1

[4181] (6S)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4182] 

[4183] 문헌 절차 (J. Med. Chem. 1990, 35, 163)에 따라, 2 mL EtOH 및 2 방울의 0.1 N HCl 중 1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-2-히드록시프로판-1-온 320 mg (1.26 mmol, 중간체 36)에 메틸 히드라진카르복실레이트 113 mg (1.26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 40분 후, 추가로 메틸 히드라진카르복실레이트 11 mg을 첨가하고, 가열을 추가로 20분 동안 계속하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 더 많은 MeOH의 첨가에 이어서 농축을 2회 수행하여 잔류 물 및 산을 제거하였다. 조 생성물을 1 mL EtOH 중에 용해시키고, 조 혼합물에 NaOEt 용액 (나트륨 289 mg이 4 mL EtOH 중에서 소모됨)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 약간 산성인 (HCl) 물 및 EtOAc의 혼합물에 첨가하였다. EtOAc 층을 분리하고, 건조시키고, 농축시켜 생성물 125 mg (34%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

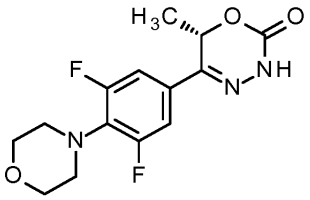
[4184] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 4H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.67.

[4185] LC-MS (방법 5): 294 $[M+H]^+$

[4186] 키랄 SCF 크로마토그래피로 거울상이성질체를 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 AS-H, 250x4.6 mm, 5 um, 이동상 조절제: 100% 메탄올, 구배: 10분에 걸쳐 5에서 50% 메탄올, 유량: 4 mL/분, 배압: 100 bar, 칼럼 온도: 40℃. UV 검출은 200-400 nm이었다. 분리된 거울상이성질체의 체류 시간: 6.58 및 6.92분. 거울상선택적 합성으로부터의 생성물의 분석은 2.5 (6.58분):97.5 (6.93분)의 비를 보여주었다.

[4187] 실시예 25-2

[4188] (6S)-5-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4189]

[4190] 문헌 절차 (J. Med. Chem. 1990, 35, 163)에 따라, MeOH 5 mL 및 3 방울의 0.1 N HCl 중 (S)-1-(3,5-디플루오로-4-모르폴리노페닐)-2-히드록시프로판-1-온 1 g (5.34 mmol, 중간체 37)에 메틸 히드라진카르복실레이트 481 mg (5.34 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 농축시키고, 더 많은 MeOH를 2회 첨가하고 농축시켜 잔류 물 및 HCl을 제거하였다. 약간의 조 생성물을 약 10 mL MeOH 중에 용해시키고, 고체를 여과하고, MeOH로 헹구고, 고체 935 mg을 수집하였다. 이 고체를 6 mL EtOH 중에서 교반하고, 여기에 NaOEt 용액 (600 mg Na가 15 mL EtOH 중에서 소모됨)을 첨가하였다. 모든 고체가 빠르게 용해되었으나, 30분 후에 방대한 침전물이 나타났고, 이를 여과하고, 차가운 EtOH로 헹구었다. 490 mg 고체를 EtOAc 중에 용해시키고, 약간 산성인 (HCl) 물로 헹구고, EtOAc 층을 건조시키고, 백색 고체 생성물 433 mg (51%)으로 농축시켰다.

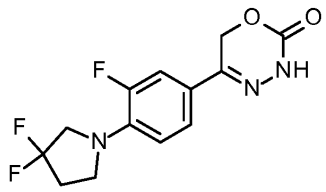
[4191] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 4H), 3.29 (s, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118.99.

[4192] LC-MS (방법 5): 312 $[M+H]^+$

[4193] 키랄 SCF 크로마토그래피로 거울상이성질체를 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 AS-H, 250x4.6 mm, 5 um, 이동상 조절제: 100% 메탄올, 구배: 10분에 걸쳐 5에서 50% 메탄올, 유량: 4 mL/분, 배압: 100 bar, 칼럼 온도: 40℃. UV 검출은 200-400 nm이었다. 분리된 거울상이성질체의 체류 시간: 5.77 및 5.92분. 거울상선택적 합성으로부터의 생성물의 분석은 5.92분 피크만을 보여주었다.

[4194] 실시예 26

[4195] 5-[4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4196]

[4197] N,N-디이소프로필에틸아민 (280 μl, 1.6 mmol) 및 아세토니트릴 (1.0 ml, 19 mmol) 중 5-(3,4-디플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 1 (115 mg, 542 μmol, 중간체 63)의 용액에 3,3-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 (1:1) (233 mg, 1.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온에서 10일 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 25.0 mg (95% 순도, 15% 수율)을 수득하였다.

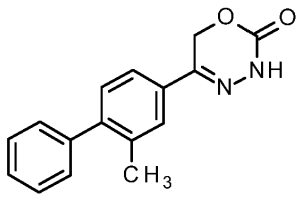
[4198] LC-MS (방법 1): R_t = 1.06분; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

[4199] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.04), 2.440 (0.55), 2.459 (1.13), 2.477 (1.85), 2.518 (3.17), 2.522 (2.01), 2.530 (1.21), 2.549 (0.59), 3.593 (1.52), 3.596 (1.61), 3.611 (2.90), 3.615 (2.95), 3.629 (1.52), 3.632 (1.46), 3.802 (1.13), 3.808 (1.21), 3.835 (2.28), 3.842 (2.33), 3.869 (1.15), 3.875 (1.12), 5.283 (16.00), 6.811 (1.40), 6.833 (2.27), 6.856 (1.52), 7.407 (1.79), 7.412 (2.06), 7.428 (1.56), 7.433 (2.03), 7.450 (2.39), 7.455 (1.74), 7.488 (2.10), 7.493 (1.91), 10.945

(4.54).

[4200] 실시예 27

[4201] 5-(2-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4202] 

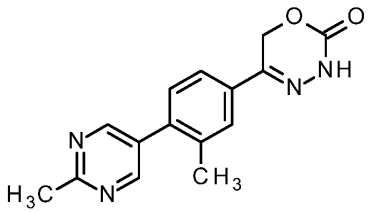
[4203] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4204] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

[4205] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.273 (14.45), 2.518 (2.88), 2.522 (1.87), 5.385 (16.00), 7.279 (2.96), 7.299 (3.38), 7.350 (2.25), 7.353 (3.50), 7.357 (1.60), 7.364 (0.99), 7.370 (5.69), 7.374 (4.65), 7.383 (0.75), 7.388 (2.34), 7.395 (0.58), 7.404 (1.42), 7.407 (1.78), 7.411 (0.82), 7.445 (3.64), 7.449 (1.40), 7.461 (2.34), 7.464 (4.34), 7.469 (1.00), 7.478 (0.65), 7.482 (1.54), 7.485 (0.91), 7.596 (1.46), 7.599 (1.58), 7.615 (1.21), 7.619 (1.47), 7.661 (2.73), 7.665 (2.41), 11.083 (4.11).

[4206] 실시예 28

[4207] 5-[3-메틸-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4208] 

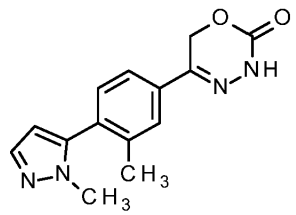
[4209] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4210] LC-MS (방법 1): R_t = 0.80분; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

[4211] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.075 (0.60), 2.309 (14.06), 2.322 (0.90), 2.327 (1.04), 2.332 (0.75), 2.517 (3.94), 2.522 (2.64), 2.665 (0.81), 2.669 (1.16), 2.674 (1.14), 2.684 (16.00), 5.396 (12.61), 7.384 (2.72), 7.404 (3.11), 7.645 (1.46), 7.649 (1.64), 7.665 (1.20), 7.669 (1.43), 7.713 (2.82), 8.762 (14.78), 11.125 (4.23).

[4212] 실시예 29

[4213] 5-[3-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4214] 

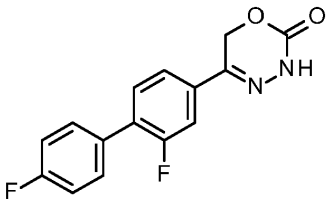
[4215] 표제 화합물을 중간체 76으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4216] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84분; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

[4217] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.180 (10.00), 2.518 (1.44), 2.522 (0.92), 3.607 (16.00), 5.396 (9.67), 6.307 (3.52), 6.311 (3.58), 7.347 (1.98), 7.367 (2.26), 7.509 (3.43), 7.513 (3.50), 7.622 (1.08), 7.626 (1.14), 7.642 (0.91), 7.646 (1.00), 7.717 (1.97), 11.136 (2.85).

[4218] 실시예 30

[4219] 5-(2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4220] 

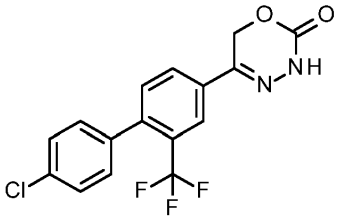
[4221] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4222] LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

[4223] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.62), 2.523 (1.13), 5.402 (16.00), 7.322 (3.02), 7.327 (0.94), 7.338 (1.15), 7.344 (6.59), 7.350 (1.08), 7.361 (0.99), 7.366 (3.44), 7.615 (0.62), 7.627 (1.86), 7.634 (4.89), 7.637 (3.92), 7.644 (5.15), 7.650 (6.98), 7.658 (1.19), 7.664 (3.32), 7.667 (3.42), 11.200 (4.60).

[4224] 실시예 31

[4225] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4226] 

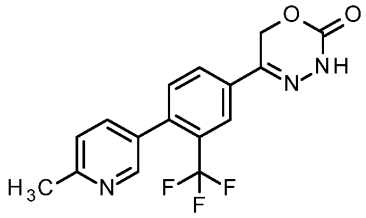
[4227] 1,4-디옥산 (990 μl) 및 물 (300 μl) (질소 분위기) 중 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (107 mg, 384 μmol, 중간체 64), 2-(4-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (137 mg, 576 μmol), 탄산칼륨 (106 mg, 768 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (11.0 mg, 23.0 μmol)에 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.06 mg, 11.5 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 내수성 필터 상에서 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 41.0 mg (95% 순도, 29% 수율)을 수득하였다.

[4228] LC-MS (방법 1): R_t = 1.33분; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

[4229] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 5.47 (s, 2H)

[4230] 실시예 32

[4231] 5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4232]

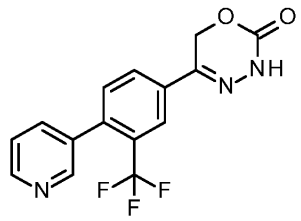
[4233] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (95.0 mg, 341 μmol, 중간체 64), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (112 mg, 511 μmol), 탄산칼륨 (94.2 mg, 682 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.75 mg, 20.5 μmol)을 870 μL 1,4-디옥산 및 260 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.05 mg, 10.2 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 21.0 mg (95% 순도, 17% 수율)을 수득하였다.

[4234] LC-MS (방법 1): R_t = 0.78분; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

[4235] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.23), 2.327 (0.93), 2.331 (0.67), 2.518 (3.71), 2.523 (2.56), 2.539 (16.00), 2.669 (0.92), 2.673 (0.67), 5.477 (14.23), 7.357 (2.41), 7.377 (2.68), 7.545 (2.26), 7.566 (2.43), 7.660 (1.42), 7.666 (1.42), 7.680 (1.24), 7.686 (1.25), 8.029 (1.51), 8.033 (1.59), 8.049 (1.34), 8.052 (1.48), 8.128 (3.04), 8.133 (2.84), 8.396 (2.36), 8.401 (2.32), 11.260 (4.73).

[4236] 실시예 33

[4237] 5-[4-(피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4238]

[4239] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (86.0 mg, 309 μmol, 중간체 64), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (94.9 mg, 463 μmol), 탄산칼륨 (85.3 mg, 617 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (8.83 mg, 18.5 μmol)을 790 μL 1,4-디옥산 및 240 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.29 mg, 9.26 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 55.0 mg (95% 순도, 53% 수율)을 수득하였다.

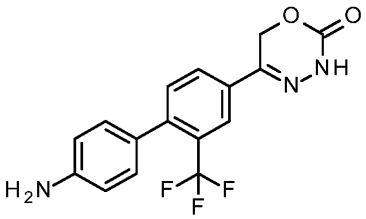
[4240] LC-MS (방법 2): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

[4241] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.44), 2.327 (0.81), 2.331 (0.60), 2.518 (3.34), 2.522 (2.08), 2.669 (0.82), 2.673 (0.60), 5.485 (16.00), 7.502 (1.57), 7.504 (1.58), 7.514 (1.64), 7.516 (1.65), 7.521 (1.79), 7.523 (1.76), 7.533 (1.79), 7.535 (1.79), 7.580 (2.69), 7.600 (2.89), 7.791

(1.75), 7.811 (1.50), 8.046 (1.84), 8.050 (1.92), 8.066 (1.64), 8.070 (1.77), 8.145 (3.63), 8.148 (3.42), 8.545 (2.93), 8.550 (2.86), 8.654 (2.67), 8.658 (2.74), 8.666 (2.69), 8.670 (2.53), 11.271 (5.14).

[4242] 실시예 34

[4243] 5-[4'-아미노-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4244] 

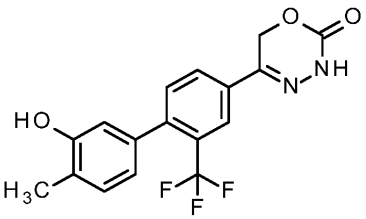
[4245] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (95.0 mg, 341 μmol, 중간체 64), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (112 mg, 511 μmol), 탄산칼륨 (94.2 mg, 682 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.75 mg, 20.5 μmol)을 870 μL 1,4-디옥산 및 260 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.05 mg, 10.2 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 15.0 mg (95% 순도, 12% 수율)을 수득하였다.

[4246] LC-MS (방법 2): R_t = 0.98분; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

[4247] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (2.00), 2.522 (1.38), 5.314 (6.31), 5.444 (16.00), 6.589 (0.68), 6.596 (5.91), 6.601 (1.80), 6.612 (1.95), 6.617 (6.48), 6.623 (0.68), 6.989 (4.19), 7.010 (3.67), 7.425 (2.50), 7.445 (2.66), 7.929 (1.64), 7.932 (1.70), 7.949 (1.45), 7.953 (1.59), 8.037 (3.39), 8.041 (3.14), 11.191 (5.48).

[4248] 실시예 35

[4249] 5-[3'-히드록시-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4250] 

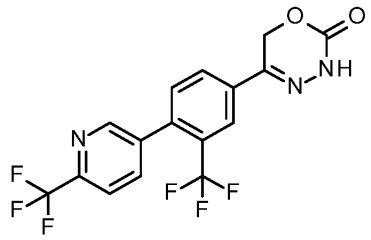
[4251] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (97.0 mg, 348 μmol, 중간체 64), (3-히드록시-4-메틸페닐)보론산 (79.4 mg, 522 μmol), 탄산칼륨 (96.2 mg, 696 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.96 mg, 20.9 μmol)을 890 μL 1,4-디옥산 및 270 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.22 mg, 10.4 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 41.0 mg (90% 순도, 30% 수율)을 수득하였다.

[4252] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12분; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

[4253] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.11), 2.123 (1.92), 2.160 (15.29), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.459 (16.00), 6.635 (1.73), 6.654 (1.85), 6.737 (3.58), 6.948 (0.43), 6.952 (0.40), 7.110 (2.75), 7.129 (2.57), 7.447 (2.70), 7.467 (2.86), 7.964 (1.82), 7.968 (1.89), 7.984 (1.62), 7.988 (1.75), 8.067 (3.65), 8.071 (3.42), 9.362 (0.76), 9.495 (7.97), 11.225 (5.99).

[4254] 실시예 36

[4255] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4256] 

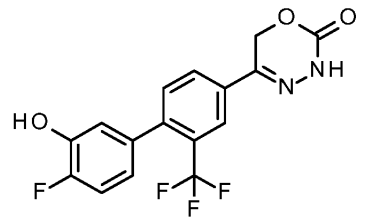
[4257] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (95.0 mg, 341 μmol, 중간체 64), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (140 mg, 511 μmol), 탄산칼륨 (94.2 mg, 682 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.75 mg, 20.5 μmol)을 870 μL 1,4-디옥산 및 260 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.05 mg, 10.2 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 59.0 mg (95% 순도, 42% 수율)을 수득하였다.

[4258] LC-MS (방법 2): R_t = 1.20분; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

[4259] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (2.93), 2.518 (1.68), 2.522 (1.10), 5.496 (16.00), 7.660 (2.40), 7.680 (2.60), 8.044 (2.01), 8.046 (2.07), 8.064 (3.56), 8.066 (3.56), 8.084 (1.65), 8.088 (1.73), 8.109 (2.17), 8.133 (0.98), 8.138 (0.97), 8.178 (3.24), 8.182 (3.03), 8.774 (2.61), 11.297 (4.59).

[4260] 실시예 37

[4261] 5-[4'-플루오로-3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4262] 

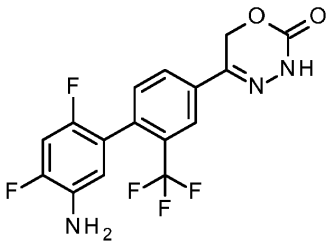
[4263] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (90.0 mg, 323 μmol, 중간체 64), (4-플루오로-3-히드록시페닐)보론산 (75.5 mg, 485 μmol), 탄산칼륨 (89.3 mg, 646 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.24 mg, 19.4 μmol)을 1.5 mL 1,4-디옥산 및 500 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.62 mg, 9.69 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 38.0 mg (95% 순도, 32% 수율)을 수득하였다.

[4264] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

[4265] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.59), 2.461 (0.40), 2.466 (0.50), 2.471 (0.66), 2.518 (2.53), 2.522 (1.58), 5.462 (16.00), 6.709 (0.76), 6.714 (0.90), 6.719 (0.91), 6.725 (0.90), 6.730 (0.96), 6.735 (1.01), 6.740 (0.91), 6.746 (0.85), 6.887 (1.58), 6.893 (1.52), 6.909 (1.60), 6.914 (1.47), 7.189 (2.17), 7.210 (2.15), 7.217 (2.27), 7.238 (2.02), 7.483 (2.61), 7.503 (2.77), 7.975 (1.74), 7.980 (1.80), 7.995 (1.55), 7.999 (1.65), 8.077 (3.52), 8.081 (3.23), 10.097 (2.17), 11.238 (5.47).

[4266] 실시예 38

[4267] 5-[5'-아미노-2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4268] 

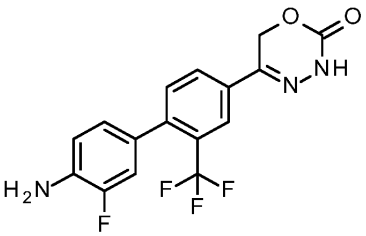
[4269] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (94.0 mg, 337 μmol, 중간체 64), (5-아미노-2,4-디플루오로페닐)보론산 히드로클로라이드 (1:1) (106 mg, 506 μmol), 탄산칼륨 (140 mg, 1.01 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.65 mg, 20.2 μmol)을 1.5 mL 1,4-디옥산 및 500 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.96 mg, 10.1 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 62.0 mg (95% 순도, 47% 수율)을 수득하였다.

[4270] LC-MS (방법 2): R_t = 1.08분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[4271] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (9.18), 2.518 (1.73), 2.523 (1.22), 5.154 (5.11), 5.468 (16.00), 6.634 (1.32), 6.653 (1.50), 6.658 (1.44), 6.678 (1.30), 7.125 (1.76), 7.150 (1.95), 7.154 (1.94), 7.177 (1.76), 7.501 (2.48), 7.521 (2.63), 7.995 (1.70), 7.999 (1.76), 8.015 (1.51), 8.019 (1.66), 8.093 (3.39), 8.097 (3.16), 11.249 (4.52).

[4272] 실시예 39

[4273] 5-[4'-아미노-3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4274] 

[4275] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (98.0 mg, 352 μmol, 중간체 64), 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (125 mg, 528 μmol), 탄산칼륨 (97.2 mg, 703 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (10.1 mg, 21.1 μmol)을 900 μL 1,4-디옥산 및 270 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔

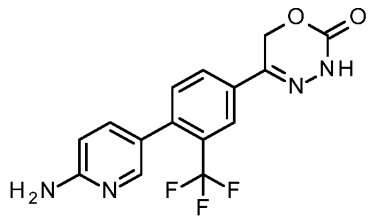
라듐(II) (8.30 mg, 10.6 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 41.0 mg (90% 순도, 30% 수율)을 수득하였다.

[4276] LC-MS (방법 2): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[4277] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.245 (5.29), 2.074 (13.20), 2.327 (1.00), 2.331 (0.72), 2.518 (3.88), 2.523 (2.65), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 5.391 (6.65), 5.451 (16.00), 6.787 (1.32), 6.808 (2.68), 6.830 (2.53), 6.852 (2.30), 6.856 (2.25), 6.872 (1.01), 6.877 (1.07), 6.968 (1.65), 6.973 (1.50), 6.999 (1.63), 7.469 (2.58), 7.489 (2.73), 7.694 (0.50), 7.949 (1.74), 7.953 (1.79), 7.969 (1.55), 7.973 (1.65), 8.054 (3.57), 8.058 (3.33), 11.213 (2.58).

[4278] 실시예 40

[4279] 5-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4280] 

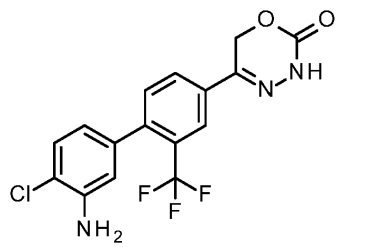
[4281] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (80.0 mg, 287 μmol, 중간체 64), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (94.8 mg, 431 μmol), 탄산칼륨 (79.4 mg, 574 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (8.21 mg, 17.2 μmol)을 740 μL 1,4-디옥산 및 220 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (6.78 mg, 8.61 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 34.0 mg (95% 순도, 33% 수율)을 수득하였다.

[4282] LC-MS (방법 2): R_t = 0.85분; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

[4283] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.71), 2.518 (2.18), 2.522 (1.50), 5.454 (16.00), 6.179 (6.07), 6.487 (3.09), 6.489 (3.09), 6.509 (3.08), 6.511 (3.03), 7.348 (1.30), 7.354 (1.31), 7.369 (1.22), 7.374 (1.23), 7.479 (2.34), 7.500 (2.49), 7.852 (2.54), 7.858 (2.51), 7.967 (1.55), 7.971 (1.61), 7.988 (1.36), 7.991 (1.49), 8.072 (3.19), 8.076 (2.96), 11.216 (5.06).

[4284] 실시예 41

[4285] 5-[3'-아미노-4'-클로로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4286] 

[4287] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (94.0 mg, 337 μmol, 중간체 64), (3-아미노-4-클로로페닐)보론산 (86.7 mg, 506 μmol), 탄산칼륨 (93.3 mg, 675 μ

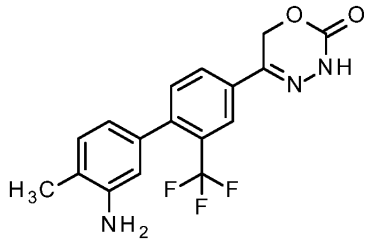
mol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.65 mg, 20.2 μmol)을 870 μL 1,4-디옥산 및 260 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.96 mg, 10.1 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 46.0 mg (95% 순도, 35% 수율)을 수득하였다.

[4288] LC-MS (방법 2): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

[4289] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (16.00), 5.460 (7.51), 5.512 (2.42), 6.452 (0.76), 6.457 (0.77), 6.473 (0.78), 6.478 (0.78), 6.728 (1.65), 6.733 (1.55), 7.234 (2.26), 7.255 (2.09), 7.460 (1.24), 7.480 (1.31), 7.973 (0.83), 7.977 (0.87), 7.993 (0.74), 7.997 (0.80), 8.071 (1.68), 8.075 (1.54), 11.234 (1.84).

[4290] 실시예 42

[4291] 5-[3'-아미노-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4292]

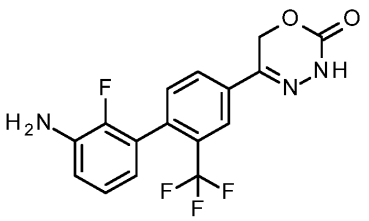
[4293] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (102 mg, 366 μmol, 중간체 64), (3-아미노-4-메틸페닐)보론산 (82.9 mg, 549 μmol), 탄산칼륨 (101 mg, 732 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (10.5 mg, 22.0 μmol)을 940 μL 1,4-디옥산 및 280 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.64 mg, 11.0 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 81.0 mg (95% 순도, 60% 수율)을 수득하였다.

[4294] LC-MS (방법 2): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[4295] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (2.86), 2.086 (13.85), 2.518 (1.16), 2.523 (0.79), 4.975 (4.73), 5.454 (16.00), 6.388 (1.53), 6.406 (1.61), 6.555 (3.24), 6.558 (3.06), 6.955 (2.54), 6.975 (2.44), 7.420 (2.52), 7.440 (2.64), 7.947 (1.68), 7.951 (1.73), 7.968 (1.48), 7.971 (1.62), 8.051 (3.40), 8.054 (3.14), 11.213 (5.28).

[4296] 실시예 43

[4297] 5-[3'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4298]

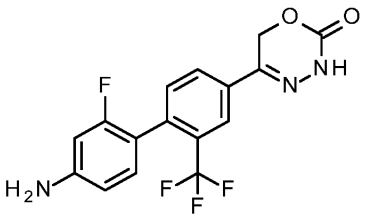
[4299] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (80.2 mg, 288 μmol, 중간체 64), 2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (102 mg, 432 μmol), 탄산칼륨 (79.6 mg, 576 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (8.23 mg, 17.3 μmol)을 740 μL 1,4-디옥산 및 220 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (6.79 mg, 8.64 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 51.0 mg (95% 순도, 48% 수율)을 수득하였다.

[4300] LC-MS (방법 2): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[4301] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (16.00), 2.323 (0.46), 2.327 (0.60), 2.331 (0.45), 2.518 (2.03), 2.522 (1.33), 2.665 (0.44), 2.669 (0.59), 2.673 (0.43), 5.253 (4.94), 5.472 (13.69), 6.369 (0.89), 6.385 (1.64), 6.401 (0.86), 6.797 (0.79), 6.801 (0.82), 6.817 (1.69), 6.821 (1.64), 6.838 (1.19), 6.842 (1.07), 6.896 (1.87), 6.916 (2.66), 6.936 (1.09), 7.493 (2.29), 7.513 (2.43), 7.992 (1.64), 7.995 (1.68), 8.016 (1.57), 8.096 (3.24), 8.099 (3.06).

[4302] 실시예 44

[4303] 5-[4'-아미노-2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4304] 

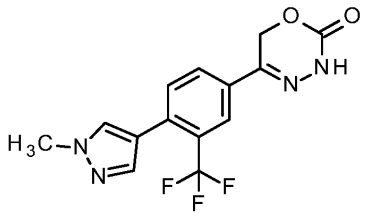
[4305] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (82.0 mg, 294 μmol, 중간체 64), 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (105 mg, 441 μmol), 탄산칼륨 (81.3 mg, 589 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (8.42 mg, 17.7 μmol)을 760 μL 1,4-디옥산 및 230 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (6.95 mg, 8.83 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 9.00 mg (95% 순도, 8% 수율)을 수득하였다.

[4306] LC-MS (방법 2): R_t = 1.00분; MS (ESIneg): m/z = 352 $[M-H]^-$

[4307] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.73), 2.332 (1.24), 2.336 (0.55), 2.518 (5.59), 2.522 (3.67), 2.539 (0.67), 2.673 (1.24), 2.678 (0.55), 5.454 (16.00), 5.603 (5.98), 6.363 (1.85), 6.368 (2.13), 6.394 (1.58), 6.399 (2.43), 6.409 (2.88), 6.415 (1.70), 6.430 (2.52), 6.435 (2.09), 6.882 (1.31), 6.905 (2.31), 6.925 (1.15), 7.441 (2.40), 7.461 (2.55), 7.951 (1.70), 7.955 (1.76), 7.971 (1.49), 7.975 (1.61), 8.057 (3.49), 8.062 (3.22), 11.215 (5.56).

[4308] 실시예 45

[4309] 5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4310]

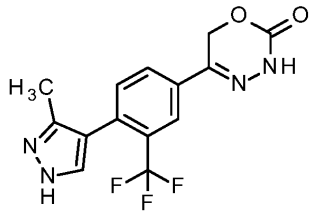
[4311] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (94.0 mg, 337 μmol, 중간체 64), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (105 mg, 506 μmol), 탄산칼륨 (93.3 mg, 675 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.65 mg, 20.2 μmol)을 870 μL 1,4-디옥산 및 260 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.96 mg, 10.1 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 47.0 mg (95% 순도, 41% 수율)을 수득하였다.

[4312] LC-MS (방법 2): R_t = 0.91분; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

[4313] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.522 (0.64), 3.888 (0.63), 3.903 (16.00), 5.441 (11.08), 7.621 (1.97), 7.636 (3.95), 7.949 (1.37), 7.952 (1.44), 7.973 (4.85), 8.061 (2.56), 8.065 (2.43), 11.204 (2.04).

[4314] 실시예 46

[4315] 5-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4316]

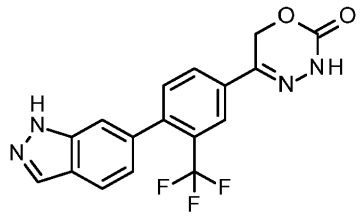
[4317] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (80.0 mg, 287 μmol, 중간체 64), (3-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산 (54.2 mg, 431 μmol), 탄산칼륨 (79.4 mg, 574 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (8.21 mg, 17.2 μmol)을 740 μL 1,4-디옥산 및 220 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (6.78 mg, 8.61 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 17.0 mg (95% 순도, 17% 수율)을 수득하였다.

[4318] LC-MS (방법 2): R_t = 0.83분; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

[4319] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.050 (1.20), 2.074 (0.83), 2.137 (2.21), 2.322 (0.54), 2.327 (0.73), 2.331 (0.53), 2.518 (2.70), 2.522 (1.78), 2.539 (1.91), 2.665 (0.54), 2.669 (0.74), 2.673 (0.54), 5.453 (16.00), 7.376 (0.65), 7.473 (1.29), 7.493 (1.38), 7.952 (1.89), 7.955 (1.96), 7.972 (1.69), 7.976 (1.81), 8.077 (3.55), 11.210 (4.03), 12.800 (0.50).

[4320] 실시예 47

[4321] 5-[4-(1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4322]

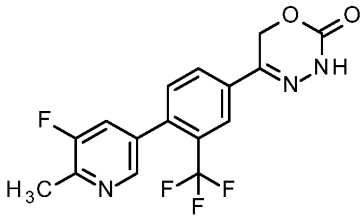
[4323] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (115 mg, 413 μmol, 중간체 64), 1H-인다졸-6-일보론산 (100 mg, 619 μmol), 탄산칼륨 (114 mg, 825 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (11.8 mg, 24.8 μmol)을 1.1 mL 1,4-디옥산 및 320 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.74 mg, 12.4 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 불완전한 전환 때문에 1H-인다졸-6-일보론산 (66 mg, 408 μmol) 및 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (324.3 mg, 412.9 μmol)을 다시 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 38.0 mg (95% 순도, 24% 수율)을 수득하였다.

[4324] LC-MS (방법 2): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

[4325] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (4.84), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.489 (16.00), 7.051 (1.77), 7.072 (1.89), 7.468 (3.18), 7.575 (2.44), 7.596 (2.61), 7.824 (2.77), 7.845 (2.62), 8.017 (1.64), 8.021 (1.68), 8.037 (1.41), 8.041 (1.54), 8.126 (3.35), 8.131 (3.20), 8.147 (3.03), 11.252 (2.35), 13.190 (1.81).

[4326] 실시예 48

[4327] 5-[4-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4328]

[4329] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (95.0 mg, 341 μmol, 중간체 64), (5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)보론산 (79.2 mg, 511 μmol), 탄산칼륨 (94.2 mg, 682 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.75 mg, 20.5 μmol)을 1.5 mL 1,4-디옥산 및 510 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.05 mg, 10.2 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 16.0 mg (95% 순도, 13% 수율)을 수득하였다.

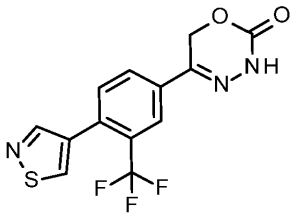
[4330] LC-MS (방법 2): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[4331] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (2.62), 2.518 (9.97), 2.522 (5.37), 2.526 (8.33), 2.673 (0.58), 5.428 (3.94), 5.482 (16.00), 7.594 (2.25), 7.615 (2.41), 7.715 (1.42), 7.719 (1.42), 7.741

(1.41), 7.745 (1.42), 7.830 (0.46), 7.852 (0.60), 8.047 (1.49), 8.050 (1.57), 8.067 (1.31), 8.071 (1.46), 8.083 (0.62), 8.089 (0.55), 8.142 (2.98), 8.146 (2.76), 8.281 (2.75), 11.276 (3.96).

[4332] 실시예 49

[4333] 5-[4-(1,2-티아졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4334] 

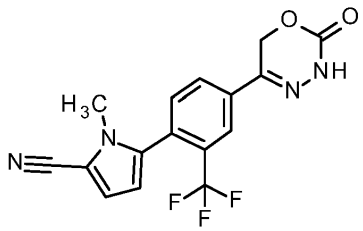
[4335] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (108 mg, 388 μmol, 중간체 64), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-티아졸 (123 mg, 581 μmol), 탄산칼륨 (107 mg, 775 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (11.1 mg, 23.3 μmol)을 1.7 mL 1,4-디옥산 및 580 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.15 mg, 11.6 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 49.0 mg (95% 순도, 37% 수율)을 수득하였다.

[4336] LC-MS (방법 2): R_t = 1.03분; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

[4337] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.96), 2.518 (0.74), 2.523 (0.54), 5.477 (16.00), 7.648 (2.03), 7.668 (2.24), 8.029 (1.38), 8.033 (1.43), 8.050 (1.22), 8.053 (1.32), 8.137 (2.69), 8.141 (2.50), 8.644 (4.81), 9.156 (5.87), 11.267 (1.51).

[4338] 실시예 50

[4339] 메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-2-카르보니트릴

[4340] 

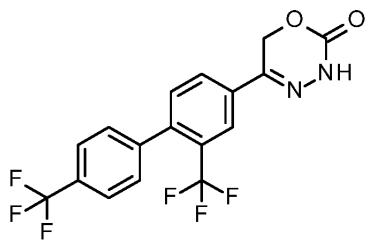
[4341] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (133 mg, 476 μmol, 중간체 64), (5-시아노-1-메틸-1H-피롤-2-일)보론산 (107 mg, 714 μmol), 탄산칼륨 (132 mg, 953 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (13.6 mg, 28.6 μmol)을 2.1 mL 1,4-디옥산 및 710 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (11.2 mg, 14.3 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 100 mg (95% 순도, 57% 수율)을 수득하였다.

[4342] LC-MS (방법 2): R_t = 1.11분; MS (ESIneg): m/z = 347 $[M-H]^-$

[4343] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.15), 2.518 (1.22), 2.522 (0.78), 3.330 (16.00), 3.635 (0.51), 5.482 (14.16), 6.264 (2.68), 6.274 (2.75), 7.064 (5.04), 7.074 (4.86), 7.673 (2.28), 7.693 (2.48), 8.060 (1.59), 8.064 (1.68), 8.080 (1.40), 8.083 (1.53), 8.159 (3.14), 8.162 (3.01), 11.303 (4.44).

[4344] 실시예 51

[4345] 5-[2,4'-비스(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4346] 

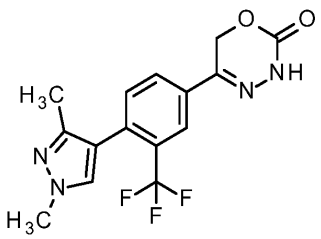
[4347] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (118 mg, 424 μmol, 중간체 64), 4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란 (173 mg, 635 μmol), 탄산칼륨 (117 mg, 847 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (12.1 mg, 25.4 μmol)을 1.9 mL 1,4-디옥산 및 630 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (10.0 mg, 12.7 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 41.0 mg (95% 순도, 24% 수율)을 수득하였다.

[4348] LC-MS (방법 2): R_t = 1.34분; MS (ESIneg): m/z = 387 $[M-H]^-$

[4349] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.60), 2.518 (1.30), 2.522 (0.87), 5.485 (16.00), 7.558 (2.86), 7.573 (4.04), 7.578 (4.21), 7.592 (4.18), 7.840 (4.85), 7.861 (4.14), 8.040 (1.89), 8.044 (1.99), 8.064 (1.84), 8.139 (3.75), 8.142 (3.55), 11.272 (5.26).

[4350] 실시예 52

[4351] 5-[4-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4352] 

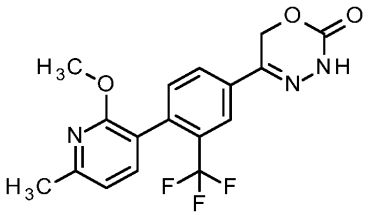
[4353] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (105 mg, 377 μmol, 중간체 64), 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (126 mg, 565 μmol), 탄산칼륨 (104 mg, 754 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (10.8 mg, 22.6 μmol)을 1.5 mL 1,4-디옥산 및 500 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.90 mg, 11.3 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 46.0 mg (95% 순도, 34% 수율)을 수득하였다.

[4354] LC-MS (방법 2): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

[4355] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.016 (16.00), 2.518 (0.93), 2.522 (0.63), 3.331 (14.15), 5.451 (11.97), 7.476 (1.92), 7.497 (2.06), 7.657 (3.25), 7.951 (1.30), 7.955 (1.34), 7.971 (1.16), 7.975 (1.25), 8.070 (2.59), 8.074 (2.44), 11.213 (3.27).

[4356] 실시예 53

[4357] 5-[4-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4358] 

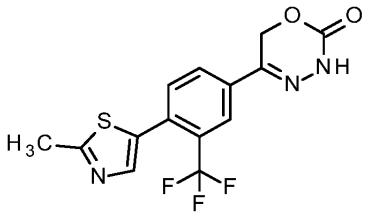
[4359] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 538 μmol, 중간체 64), (2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)보론산 (135 mg, 808 μmol), 탄산칼륨 (149 mg, 1.08 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (15.4 mg, 32.3 μmol)을 2.4 mL 1,4-디옥산 및 810 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (12.7 mg, 16.2 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 87.0 mg (95% 순도, 42% 수율)을 수득하였다.

[4360] LC-MS (방법 2): R_t = 1.24분; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

[4361] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.073 (2.23), 2.456 (14.29), 2.522 (0.48), 3.335 (16.00), 5.464 (12.60), 6.926 (2.62), 6.944 (2.85), 7.446 (2.39), 7.453 (2.89), 7.466 (2.72), 7.471 (2.82), 7.970 (1.51), 7.974 (1.61), 7.990 (1.37), 7.994 (1.51), 8.069 (3.06), 8.072 (2.92), 11.230 (4.14).

[4362] 실시예 54

[4363] 5-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4364] 

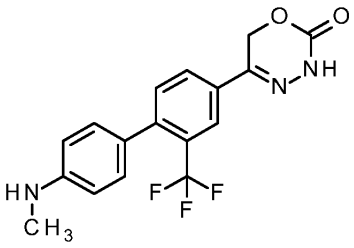
[4365] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (115 mg, 413 μmol, 중간체 64), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸 (139 mg, 619 μmol), 탄산칼륨 (114 mg, 825 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (11.8 mg, 24.8 μmol)을 1.9 mL 1,4-디옥산 및 620 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.74 mg, 12.4 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 31.0 mg (95% 순도, 21% 수율)을 수득하였다.

[4366] LC-MS (방법 2): R_t = 1.02분; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

[4367] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.55), 2.518 (1.43), 2.522 (0.95), 2.715 (16.00), 5.462 (12.09), 7.675 (5.53), 7.694 (2.05), 8.007 (1.29), 8.012 (1.33), 8.028 (1.10), 8.032 (1.17), 8.125 (2.43), 8.130 (2.27), 11.280 (1.79).

[4368] 실시예 55

[4369] 5-[4'-(메틸아미노)-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4370] 

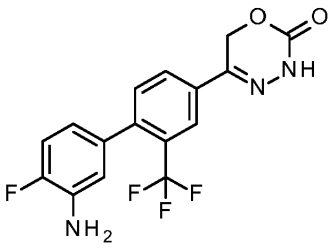
[4371] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (167 mg, 599 μmol, 중간체 64), N-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (210 mg, 899 μmol), 탄산칼륨 (166 mg, 1.20 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (17.1 mg, 36.0 μmol)을 2.7 mL 1,4-디옥산 및 900 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (14.1 mg, 18.0 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 41.0 mg (95% 순도, 19% 수율)을 수득하였다.

[4372] LC-MS (방법 1): R_t = 1.08분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[4373] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.18), 2.518 (1.55), 2.522 (1.04), 2.701 (10.67), 2.714 (10.49), 5.447 (16.00), 5.897 (0.58), 5.909 (1.81), 5.922 (1.81), 5.934 (0.57), 6.578 (5.57), 6.599 (6.07), 7.068 (4.60), 7.089 (4.12), 7.436 (2.75), 7.456 (2.97), 7.935 (1.84), 7.939 (1.91), 7.955 (1.71), 7.959 (1.79), 8.045 (3.75), 8.049 (3.51), 11.196 (6.11).

[4374] 실시예 56

[4375] 5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4376] 

[4377] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (90.0 mg, 323 μmol, 중간체 64), (3-아미노-4-플루오로페닐)보론산 (75.1 mg, 485 μmol), 탄산칼륨 (89.3 mg, 646 μmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (9.24 mg, 19.4 μmol)을 830 μL 1,4-디옥산 및 250 μL 물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.62 mg, 9.69 μmol)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시

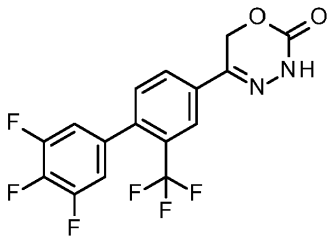
키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 41.0 mg (95% 순도, 34% 수율)을 수득하였다.

[4378] LC-MS (방법 2): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[4379] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.075 (1.25), 2.518 (1.63), 2.523 (1.10), 5.295 (5.00), 5.458 (16.00), 6.412 (0.70), 6.417 (0.82), 6.422 (0.84), 6.432 (0.92), 6.438 (0.92), 6.442 (0.85), 6.448 (0.80), 6.694 (1.51), 6.699 (1.50), 6.715 (1.54), 6.720 (1.48), 7.017 (1.89), 7.038 (1.92), 7.046 (2.02), 7.067 (1.81), 7.452 (2.49), 7.473 (2.66), 7.960 (1.65), 7.964 (1.75), 7.981 (1.48), 7.984 (1.64), 8.062 (3.35), 8.066 (3.21), 11.226 (1.14).

[4380] 실시예 58

[4381] 5-[3',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4382] 

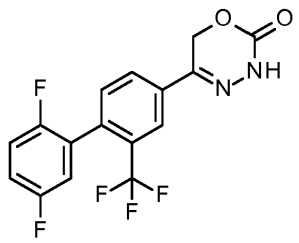
[4383] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (115 mg, 413 μmol, 중간체 64), (3,4,5-트리플루오로페닐)보론산 (109 mg, 619 μmol), 탄산칼륨 (114 mg, 825 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (11.8 mg, 24.8 μmol)을 1,4-디옥산 (1.9 mL) 및 물 (620 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.74 mg, 12.4 μmol)을 첨가하였다. 다시 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼, 구배 헥산/에틸 아세테이트 12-100%를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득한 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 10 mL 헥산 및 1 mL tert-부틸 메틸 에테르의 혼합물 중에 현탁시켰다. 침전된 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 96.0 mg (95% 순도, 59% 수율)을 수득하였다.

[4384] LC-MS (방법 1): R_t = 1.32분; MS (ESIneg): m/z = 373 $[M-H]^-$

[4385] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.48), 1.172 (0.93), 1.189 (0.47), 1.986 (1.46), 2.518 (1.55), 2.523 (1.01), 5.475 (16.00), 5.488 (0.51), 7.388 (1.93), 7.405 (2.31), 7.409 (2.33), 7.426 (2.00), 7.557 (2.42), 7.578 (2.58), 8.028 (1.60), 8.032 (1.69), 8.049 (1.42), 8.052 (1.62), 8.116 (3.22), 8.120 (2.98), 11.275 (4.90).

[4386] 실시예 59

[4387] 5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4388] 

[4389] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (115 mg, 413

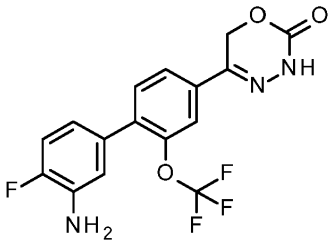
μmol, 중간체 64), (2,5-디플루오로페닐)보론산 (97.8 mg, 619 μmol), 탄산칼륨 (114 mg, 825 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (11.8 mg, 24.8 μmol)을 1,4-디옥산 (1.9 mL) 및 물 (620 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.74 mg, 12.4 μmol)을 첨가하였다. 다시 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼, 구배 헥산/에틸 아세테이트 12-100%를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득한 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 10 mL 헥산 및 1 mL tert-부틸 메틸 에테르의 혼합물 중에 현탁시켰다. 침전된 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 95.0 mg (95% 순도, 61% 수율)을 수득하였다.

[4390] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[4391] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.91), 2.523 (1.24), 5.482 (16.00), 7.284 (0.71), 7.293 (0.71), 7.299 (1.21), 7.313 (0.64), 7.320 (0.66), 7.370 (1.06), 7.376 (2.19), 7.381 (1.30), 7.388 (2.61), 7.393 (2.36), 7.397 (1.70), 7.408 (1.66), 7.588 (2.39), 7.608 (2.55), 8.042 (1.66), 8.045 (1.74), 8.062 (1.47), 8.066 (1.61), 8.134 (3.31), 8.138 (3.06), 11.275 (4.91).

[4392] 실시예 60

[4393] 5-[3'-아미노-4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4394] 

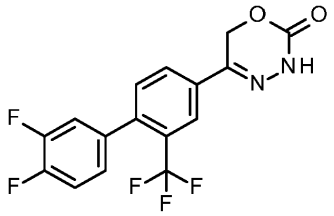
[4395] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (105 mg, 356 μmol, 중간체 73), (3-아미노-4-플루오로페닐)보론산 (82.8 mg, 535 μmol), 탄산칼륨 (98.5 mg, 713 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (10.2 mg, 21.4 μmol)을 1,4-디옥산 (910 μL) 및 물 (270 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (8.41 mg, 10.7 μmol)을 첨가하였다. 다시 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼, 구배 헥산/에틸 아세테이트 12-100%를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득한 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 10 mL 헥산 및 1 mL tert-부틸 메틸 에테르의 혼합물 중에 현탁시켰다. 침전된 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 51.0 mg (90% 순도, 35% 수율)을 수득하였다.

[4396] LC-MS (방법 2): R_t = 1.12분; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

[4397] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.172 (0.48), 1.987 (0.76), 2.518 (1.80), 2.523 (1.13), 5.306 (5.02), 5.419 (16.00), 6.591 (1.05), 6.596 (1.16), 6.601 (1.20), 6.607 (1.22), 6.611 (1.28), 6.617 (1.36), 6.622 (1.21), 6.628 (1.21), 6.870 (2.07), 6.875 (2.02), 6.891 (2.11), 6.897 (2.03), 7.063 (2.07), 7.084 (1.98), 7.091 (2.14), 7.112 (1.90), 7.545 (4.04), 7.555 (0.51), 7.566 (4.74), 7.745 (1.91), 7.750 (3.58), 7.756 (2.74), 7.760 (3.47), 7.764 (2.97), 7.766 (4.07), 7.771 (1.30), 11.205 (5.80).

[4398] 실시예 61

[4399] 5-[3',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4400]

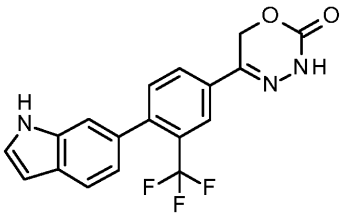
[4401] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (120 mg, 431 μmol, 중간체 64), (3,4-디플루오로페닐)보론산 (136 mg, 861 μmol), 탄산칼륨 (119 mg, 861 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (12.3 mg, 25.8 μmol)을 1,4-디옥산 (1.9 mL) 및 물 (650 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (10.2 mg, 12.9 μmol)을 첨가하였다. 다시 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼, 구배 헥산/에틸 아세테이트 12-100%를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득한 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 10 mL 헥산 및 1 mL tert-부틸 메틸 에테르의 혼합물 중에 현탁시켰다. 침전된 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 103 mg (95% 순도, 64% 수율)을 수득하였다.

[4402] LC-MS (방법 1): R_t = 1.27분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[4403] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.54), 2.522 (0.94), 5.474 (16.00), 5.758 (0.65), 7.188 (0.95), 7.204 (0.99), 7.466 (0.85), 7.471 (0.86), 7.485 (0.95), 7.493 (1.14), 7.499 (0.95), 7.514 (1.84), 7.535 (2.22), 7.541 (3.81), 7.562 (4.67), 7.583 (0.86), 8.015 (1.87), 8.018 (1.97), 8.035 (1.65), 8.038 (1.80), 8.110 (3.71), 8.114 (3.49), 11.262 (5.28).

[4404] 실시예 62

[4405] 5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4406]

[4407] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (109 mg, 391 μmol, 중간체 64), 1H-인돌-6-일보론산 (94.5 mg, 587 μmol), 탄산칼륨 (108 mg, 782 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (11.2 mg, 23.5 μmol)을 1,4-디옥산 (1.8 mL) 및 물 (500 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.23 mg, 11.7 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 69.0 mg (95% 순도, 47% 수율)을 수득하였다.

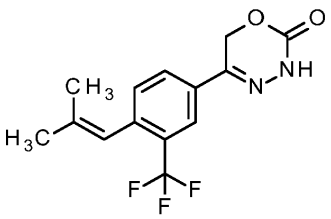
[4408] LC-MS (방법 2): R_t = 1.17분; MS (ESIneg): m/z = 358 $[M-H]^-$

[4409] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.77), 2.518 (1.22), 2.522 (0.80), 5.480 (16.00), 6.478 (1.51), 6.480 (1.82), 6.483 (1.90), 6.485 (2.79), 6.488 (2.05), 6.490 (1.81), 6.493 (1.60), 6.944

(1.76), 6.946 (1.75), 6.964 (1.86), 6.966 (1.84), 7.351 (3.49), 7.421 (2.64), 7.428 (3.33), 7.435 (2.70), 7.539 (2.53), 7.559 (2.71), 7.587 (3.29), 7.608 (3.02), 7.986 (1.66), 7.989 (1.76), 8.006 (1.46), 8.010 (1.62), 8.102 (3.35), 8.107 (3.22), 11.227 (7.36).

[4410] 실시예 63

[4411] 5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4412] 

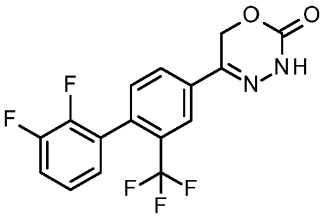
[4413] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (112 mg, 402 μmol, 중간체 64), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (110 mg, 603 μmol), 탄산칼륨 (111 mg, 804 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (11.5 mg, 24.1 μmol)을 1,4-디옥산 (1.8 mL) 및 물 (600 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.49 mg, 12.1 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 43.0 mg (95% 순도, 34% 수율)을 수득하였다.

[4414] LC-MS (방법 2): R_t = 1.27분; MS (ESIneg): m/z = 297 $[M-H]^-$

[4415] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.700 (10.62), 1.703 (10.58), 1.912 (9.28), 1.915 (9.39), 2.518 (1.56), 2.522 (1.02), 5.422 (16.00), 6.379 (1.51), 7.457 (2.02), 7.478 (2.17), 7.916 (1.43), 7.920 (1.55), 7.940 (1.44), 7.988 (2.99), 7.992 (2.72), 11.182 (4.02).

[4416] 실시예 64

[4417] 5-[2',3'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4418] 

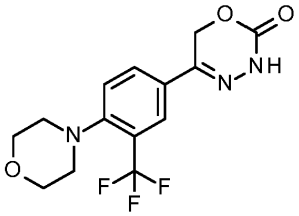
[4419] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (130 mg, 467 μmol, 중간체 64), (2,3-디플루오로페닐)보론산 (111 mg, 700 μmol), 탄산칼륨 (129 mg, 933 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (13.3 mg, 28.0 μmol)을 1,4-디옥산 (2.1 mL) 및 물 (700 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (11.0 mg, 14.0 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼, 구배 헥산/에틸 아세테이트 12-100%를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득한 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 10 mL 헥산 및 1 mL tert-부틸 메틸 에테르의 혼합물 중에 현탁시켰다. 침전된 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 81.0 mg (95% 순도, 46% 수율)을 수득하였다.

[4420] LC-MS (방법 2): R_t = 1.22분; MS (ESIneg): m/z = 355 $[M-H]^-$

[4421] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.172 (0.73), 1.986 (1.43), 2.518 (1.33), 2.523 (0.87), 5.486 (16.00), 7.168 (0.70), 7.187 (1.29), 7.203 (0.90), 7.292 (0.55), 7.295 (0.52), 7.305 (0.63), 7.308 (0.67), 7.313 (1.02), 7.325 (1.01), 7.329 (0.91), 7.332 (0.62), 7.336 (0.50), 7.345 (0.54), 7.349 (0.47), 7.527 (0.47), 7.531 (0.49), 7.550 (0.94), 7.557 (0.62), 7.567 (0.56), 7.573 (0.95), 7.576 (0.86), 7.594 (0.49), 7.597 (0.47), 7.612 (2.25), 7.633 (2.43), 8.052 (1.60), 8.056 (1.65), 8.073 (1.41), 8.077 (1.51), 8.149 (3.16), 8.153 (2.90), 11.280 (4.37).

[4422] 실시예 65

[4423] 5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4424]

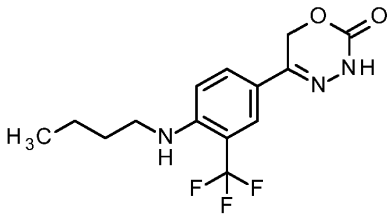
[4425] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 381 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 모르폴린 (170 μL, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 150℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 20.0 mg (95% 순도, 15% 수율)을 수득하였다.

[4426] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[4427] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.49), 2.331 (0.67), 2.518 (4.11), 2.522 (2.52), 2.539 (0.51), 2.673 (0.68), 2.897 (4.65), 2.908 (5.70), 2.919 (4.90), 3.699 (5.05), 3.711 (5.60), 3.721 (4.98), 5.396 (16.00), 7.596 (1.76), 7.618 (1.98), 7.938 (1.29), 7.943 (1.97), 7.962 (6.78), 11.134 (4.65).

[4428] 실시예 66

[4429] 5-[4-(부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4430]

[4431] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (105 mg, 401 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 부탄-1-아민 (44 μL, 440 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 더 많은 부탄-1-아민 (44 μL, 440 μmol)을 첨가하고, 교반을 100℃에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 77.0 mg (95% 순도, 58% 수율)을 수득하였다.

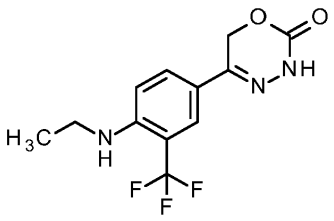
[4432] LC-MS (방법 1): R_t = 1.27분; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

[4433] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.879 (5.19), 0.897 (13.15), 0.915 (6.10), 1.297 (1.33), 1.315 (2.20), 1.334 (2.25), 1.353 (1.52), 1.372 (0.43), 1.487 (0.71), 1.506 (1.67), 1.518 (1.27), 1.524 (2.25), 1.542 (1.41), 1.560 (0.50), 2.518 (1.62), 2.522 (1.02), 3.216 (1.04), 3.233 (2.23), 3.249

(2.24), 3.265 (1.01), 5.289 (16.00), 5.903 (0.75), 5.917 (1.49), 5.931 (0.73), 6.861 (2.11), 6.882 (2.20), 7.719 (4.74), 7.742 (1.52), 7.747 (1.15), 10.869 (4.91).

[4434] 실시예 67

[4435] 5-[4-(에틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4436]

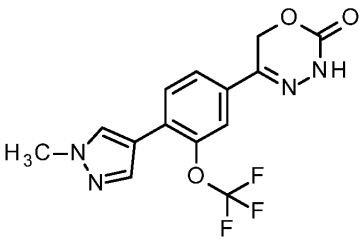
[4437] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (155 mg, 591 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 에탄아민 (330 μL, 테트라히드로푸란 중 2.0 M, 650 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 다시 에탄아민 (180 μL, 테트라히드로푸란 중 2.0 M, 355 μmol)을 첨가하고, 교반을 60℃에서 밤새 계속하였다. 재차 더 많은 에탄아민 (180 μL, 테트라히드로푸란 중 2.0 M, 355 μmol)을 첨가하고, 이것을 다시 60℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 75.0 mg (95% 순도, 42% 수율)을 수득하였다.

[4438] LC-MS (방법 1): R_t = 1.08분; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

[4439] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.121 (5.12), 1.139 (12.23), 1.156 (5.23), 2.074 (1.79), 2.518 (2.25), 2.522 (1.36), 3.247 (0.59), 3.264 (1.98), 3.280 (2.39), 3.297 (1.97), 3.314 (0.66), 5.292 (16.00), 5.905 (0.72), 5.919 (1.42), 5.933 (0.71), 6.865 (2.11), 6.887 (2.22), 7.725 (3.88), 7.751 (1.46), 7.756 (1.12), 10.873 (4.44).

[4440] 실시예 68

[4441] 5-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4442]

[4443] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (135 mg, 458 μmol, 중간체 73), (1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산 (86.6 mg, 687 μmol), 탄산칼륨 (127 mg, 916 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (13.1 mg, 27.5 μmol)을 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (500 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (10.8 mg, 13.7 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 21.0 mg (95% 순도, 13% 수율)을 수득하였다.

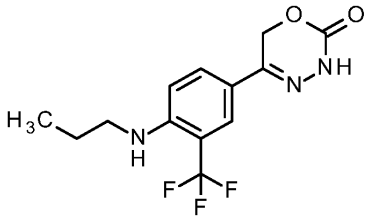
[4444] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95분; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

[4445] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.52), 1.172 (0.91), 1.190 (0.57), 1.231 (0.74), 1.987 (1.41), 2.323 (0.77), 2.326 (1.01), 2.331 (0.76), 2.539 (0.74), 2.665 (0.77), 2.669 (1.01), 2.673 (0.74), 3.910 (16.00), 5.397 (11.22), 7.686 (1.50), 7.690 (1.70), 7.706 (1.73), 7.710 (2.31), 7.731

(2.73), 7.847 (3.32), 7.867 (2.56), 7.921 (5.07), 8.187 (4.85), 11.160 (4.16).

[4446] 실시예 69

[4447] 5-[4-(프로필아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4448]

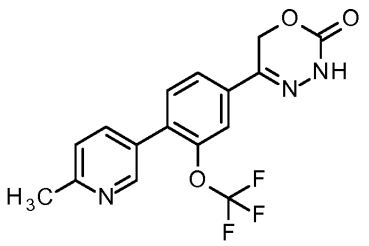
[4449] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (125 mg, 477 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 프로판-1-아민 (43 μl, 520 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 다시 프로판-1-아민 (43 μl, 520 μmol)을 첨가하고, 교반을 100℃에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 62.0 mg (95% 순도, 41% 수율)을 수득하였다.

[4450] LC-MS (방법 1): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

[4451] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.866 (4.91), 0.885 (12.24), 0.903 (5.74), 1.525 (1.47), 1.543 (2.53), 1.561 (2.53), 1.579 (1.44), 2.518 (2.77), 2.522 (2.03), 3.183 (1.10), 3.198 (2.27), 3.217 (2.34), 3.233 (1.14), 5.289 (16.00), 5.935 (0.76), 5.950 (1.51), 5.964 (0.79), 6.865 (2.02), 6.887 (2.14), 7.717 (5.83), 7.740 (1.63), 7.745 (1.23), 10.871 (4.72).

[4452] 실시예 70

[4453] 5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4454]

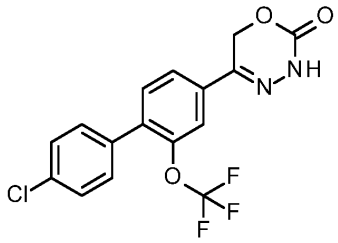
[4455] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (90.0 mg, 305 μmol, 중간체 73), (6-메틸피리딘-3-일)보론산 (62.8 mg, 458 μmol), 탄산칼륨 (84.4 mg, 611 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (8.74 mg, 18.3 μmol)을 1,4-디옥산 (780 μl) 및 물 (240 μl) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (10.8 mg, 13.7 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 21.0 mg (95% 순도, 19% 수율)을 수득하였다.

[4456] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

[4457] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.327 (0.93), 2.331 (0.69), 2.518 (4.00), 2.523 (2.78), 2.536 (16.00), 2.669 (0.96), 2.673 (0.70), 5.439 (14.58), 7.388 (2.55), 7.408 (2.74), 7.692 (3.17), 7.714 (4.28), 7.808 (2.01), 7.812 (3.15), 7.822 (2.47), 7.829 (6.74), 7.834 (3.20), 7.848 (1.94), 7.854 (2.01), 8.577 (2.82), 8.581 (2.84), 11.239 (4.67).

[4458] 실시예 71

[4459] 5-[4'-클로로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4460] 

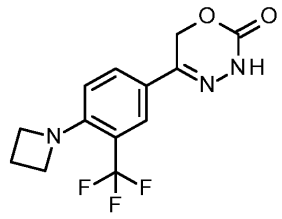
[4461] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (135 mg, 458 μmol, 중간체 73), (4-클로로페닐)보론산 (107 mg, 687 μmol), 탄산칼륨 (127 mg, 916 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (13.1 mg, 27.5 μmol)을 1,4-디옥산 (1.5 ml) 및 물 (500 μl) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (10.8 mg, 13.7 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 44.0 mg (95% 순도, 25% 수율)을 수득하였다.

[4462] LC-MS (방법 1): R_t = 1.37분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[4463] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.80), 2.518 (3.98), 2.522 (2.72), 5.435 (16.00), 7.522 (0.44), 7.526 (3.04), 7.533 (1.36), 7.543 (2.03), 7.549 (9.55), 7.554 (2.06), 7.565 (1.96), 7.569 (10.05), 7.575 (2.12), 7.586 (1.42), 7.592 (3.22), 7.651 (3.61), 7.661 (0.48), 7.672 (4.83), 7.795 (1.81), 7.799 (3.79), 7.805 (2.72), 7.809 (3.36), 7.813 (2.75), 7.816 (3.69), 7.820 (1.38), 11.235 (4.85).

[4464] 실시예 72

[4465] 5-[4-(아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4466] 

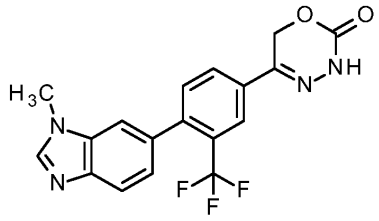
[4467] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 381 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 아제티딘 (57 μl, 840 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 37.0 mg (95% 순도, 31% 수율)을 수득하였다.

[4468] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14분; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

[4469] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.56), 2.260 (0.51), 2.278 (1.44), 2.297 (2.23), 2.316 (1.60), 2.322 (0.64), 2.327 (0.58), 2.335 (0.65), 2.518 (1.50), 2.523 (1.06), 4.067 (2.57), 4.085 (4.57), 4.103 (2.46), 5.305 (16.00), 6.588 (2.04), 6.609 (2.12), 7.737 (1.31), 7.742 (1.84), 7.764 (5.76), 10.908 (3.53).

[4470] 실시예 73

[4471] 5-[4-(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4472]

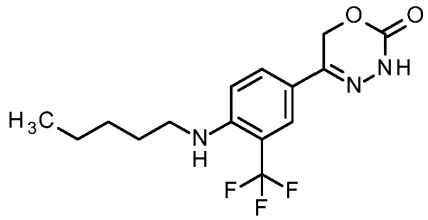
[4473] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (136 mg, 488 μmol, 중간체 64), (1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일)보론산 (129 mg, 732 μmol), 탄산칼륨 (135 mg, 976 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (14.0 mg, 29.3 μmol)을 1,4-디옥산 (2.2 ml) 및 물 (730 μl) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (11.5 mg, 14.6 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 90.4 mg (50% 수율)을 수득하였다.

[4474] LC-MS (방법 2): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

[4475] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14).

[4476] 실시예 74

[4477] 5-[4-(펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4478]

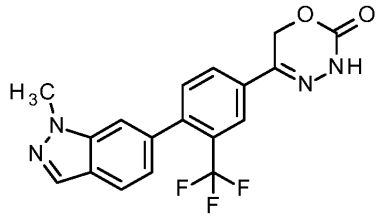
[4479] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (115 mg, 439 μmol, 중간체 66)을 DMSO (920 μl) 중에 용해시키고, 펜탄-1-아민 (55 μl, 480 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 다시 펜탄-1-아민 (55 μl, 480 μmol)을 첨가하고, 교반을 100℃에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 71.0 mg (95% 순도, 47% 수율)을 수득하였다.

[4480] LC-MS (방법 1): R_t = 1.35분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[4481] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.847 (2.92), 0.864 (9.07), 0.881 (3.05), 1.282 (2.81), 1.291 (4.88), 1.300 (3.93), 1.309 (2.93), 1.331 (0.52), 1.504 (0.45), 1.522 (1.41), 1.539 (2.00), 1.557 (1.36), 2.518 (1.91), 2.522 (1.17), 3.206 (1.06), 3.223 (2.26), 3.240 (2.27), 3.256 (1.03), 5.289 (16.00), 5.914 (0.82), 5.928 (1.62), 5.943 (0.80), 6.855 (2.16), 6.877 (2.28), 7.718 (5.77), 7.742 (1.64), 10.870 (5.21).

[4482] 실시예 75

[4483] 5-[4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4484]

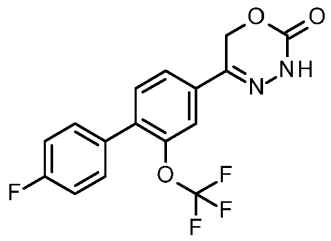
[4485] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (114 mg, 409 μmol, 중간체 64), (1-메틸-1H-인다졸-6-일)보론산 (108 mg, 614 μmol), 탄산칼륨 (113 mg, 818 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (11.7 mg, 24.5 μmol)을 1,4-디옥산 (1.8 ml) 및 물 (610 μl) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.66 mg, 12.3 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 63.0 mg (90% 순도, 37% 수율)을 수득하였다.

[4486] LC-MS 방법 1): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

[4487] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.66), 1.171 (1.28), 1.189 (0.61), 1.987 (2.41), 2.518 (1.12), 2.522 (0.72), 3.885 (1.32), 4.017 (0.54), 4.034 (0.56), 4.061 (16.00), 5.494 (9.20), 7.074 (1.10), 7.095 (1.15), 7.587 (1.46), 7.607 (1.58), 7.630 (2.17), 7.808 (1.88), 7.810 (1.85), 7.829 (1.81), 7.830 (1.78), 8.033 (0.99), 8.036 (1.03), 8.053 (0.85), 8.057 (0.93), 8.119 (3.84), 8.122 (3.57), 8.137 (1.94), 8.142 (1.83), 11.258 (3.14).

[4488] 실시예 76

[4489] 5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4490]

[4491] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (180 mg, 611 μmol, 중간체 73), (4-플루오로페닐)보론산 (128 mg, 916 μmol), 탄산칼륨 (169 mg, 1.22 mmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (17.5 mg, 36.7 μmol)을 1,4-디옥산 (1.6 ml) 및 물 (470 μl) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (14.4 mg, 18.3 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 진공 하에 건조시켰다. 이것을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 121 mg (95% 순도, 53% 수율)을 수득하였다.

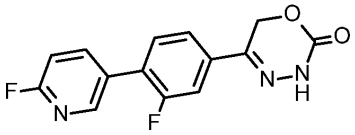
[4492] LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

[4493] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.172 (0.72), 1.987 (1.44), 2.518 (1.57), 2.523 (1.10), 5.433 (16.00), 7.325 (2.97), 7.331 (0.88), 7.341 (1.10), 7.347 (6.45), 7.353 (1.07), 7.364 (1.01), 7.369 (3.40), 7.543 (3.25), 7.549 (1.30), 7.557 (3.71), 7.566 (3.07), 7.573 (1.08), 7.579 (2.79), 7.640

(3.66), 7.661 (4.66), 7.785 (1.97), 7.789 (3.47), 7.794 (1.05), 7.797 (2.31), 7.801 (3.17), 7.806 (4.24), 11.225 (4.88).

[4494] 실시예 77

[4495] 5-[3-플루오로-4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



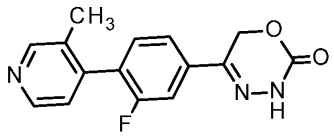
[4496]

[4497] 표제 화합물을 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (중간체 65) 및 4-플루오로피리딘-3-일 보론산으로부터 실시예 3에 기재된 절차와 유사하게 합성하였다.

[4498] LC-MS (방법 11): R_t = 0.91분; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$

[4499] 실시예 78

[4500] 5-[3-플루오로-4-(3-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



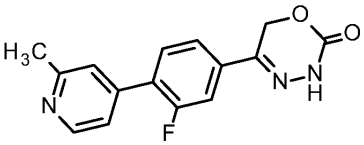
[4501]

[4502] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4503] LC-MS (방법 1): R_t = 0.53분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4504] 실시예 79

[4505] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



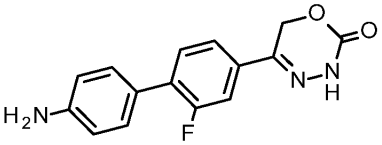
[4506]

[4507] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4508] LC-MS (방법 1): R_t = 0.50분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4509] 실시예 80

[4510] 5-(4'-아미노-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



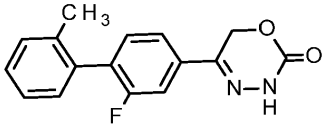
[4511]

[4512] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4513] LC-MS (방법 1): R_t = 0.72분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4514] 실시예 81

[4515] 5-(2-플루오로-2'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

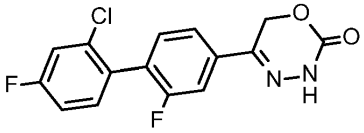
[4516] 

[4517] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4518] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

[4519] 실시예 82

[4520] 5-(2'-클로로-2,4'-디플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

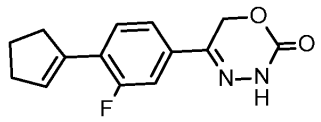
[4521] 

[4522] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4523] LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 323 $[M+H]^+$

[4524] 실시예 83

[4525] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

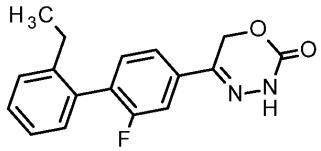
[4526] 

[4527] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4528] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

[4529] 실시예 84

[4530] 5-(2'-에틸-2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

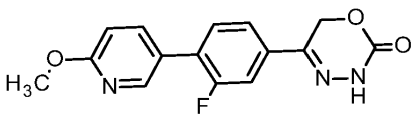
[4531] 

[4532] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4533] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

[4534] 실시예 85

[4535] 5-[3-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

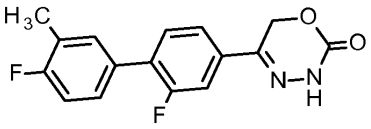
[4536] 

[4537] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4538] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97분; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

[4539] 실시예 86

[4540] 5-(2,4'-디플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

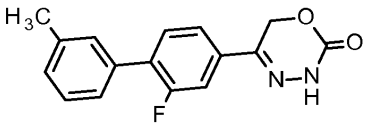
[4541] 

[4542] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4543] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

[4544] 실시예 87

[4545] 5-(2-플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

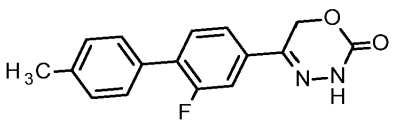
[4546] 

[4547] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4548] LC-MS (방법 1): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

[4549] 실시예 88

[4550] 5-(2-플루오로-4'-메틸비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

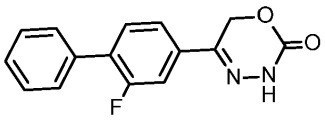
[4551] 

[4552] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4553] LC-MS (방법 1): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

[4554] 실시예 89

[4555] 5-(2-플루오로비페닐-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4556] 

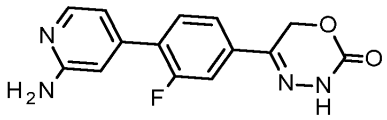
[4557] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4558] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

[4559] 하기 실시예 실시예 90 - 실시예 118을 달리 언급되지 않는 한 상업적 공급원으로부터 구입한 각각의 상응하는 보론산 또는 상응하는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일 에스테르와 반응시킴으로써 중간체 65로부터 실시예 89와 유사하게 제조하였다.

[4560] 실시예 90

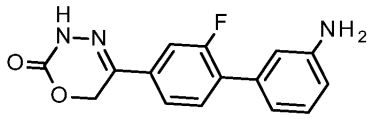
[4561] 5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4562] 

[4563] LC-MS (방법 1): R_t = 0.47분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[4564] 실시예 91

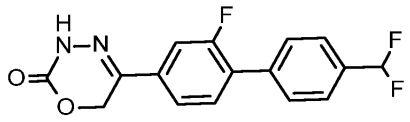
[4565] 5-[4-(3-아미노페닐)-3-플루오로-페닐]-3,6-디히드로-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4566] 

[4567] LC-MS (방법 1): R_t = 0.47분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4568] 실시예 92

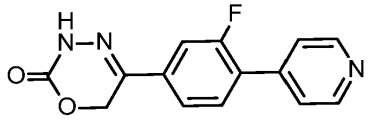
[4569] 5-[4'-(디플루오로메틸)-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4570] 

[4571] LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

[4572] 실시예 93

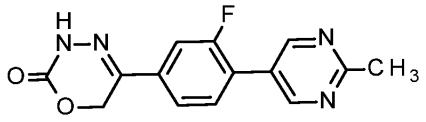
[4573] 5-[3-플루오로-4-(피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4574] 

[4575] LC-MS (방법 1): R_t = 0.50분; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

[4576] 실시예 94

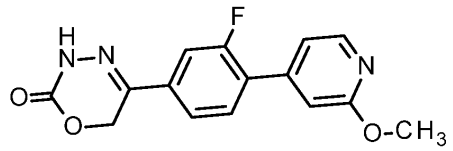
[4577] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리미딘-5-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4578] 

[4579] LC-MS (방법 1): R_t = 0.72분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[4580] 실시예 95

[4581] 5-[3-플루오로-4-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

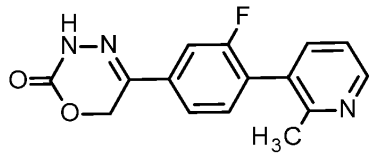


[4582]

[4583] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95분; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

[4584] 실시예 96

[4585] 5-[3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

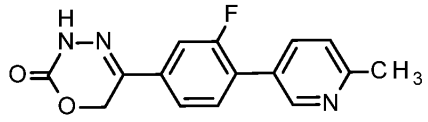


[4586]

[4587] LC-MS (방법 1): R_t = 0.51분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4588] 실시예 97

[4589] 5-[3-플루오로-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

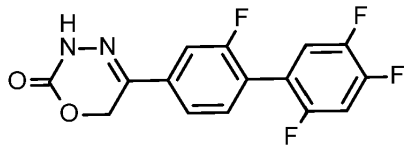


[4590]

[4591] LC-MS (방법 1): R_t = 0.56분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4592] 실시예 98

[4593] 5-(2,2',4',5'-테트라플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

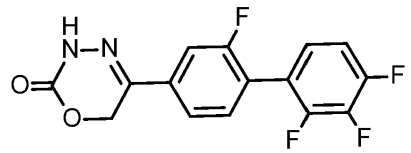


[4594]

[4595] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14분; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

[4596] 실시예 99

[4597] 5-(2,2',3',4'-테트라플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

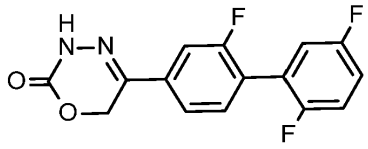


[4598]

[4599] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

[4600] 실시예 100

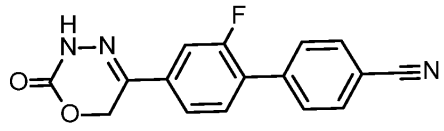
[4601] 5-(2,2',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4602] 

[4603] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

[4604] 실시예 101

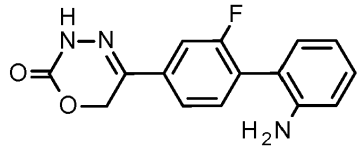
[4605] 2'-플루오로-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴

[4606] 

[4607] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

[4608] 실시예 102

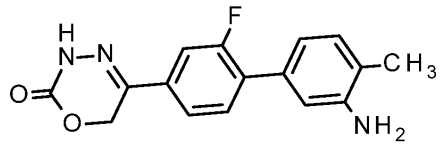
[4609] 5-(2'-아미노-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4610] 

[4611] LC-MS (방법 1): R_t = 0.89분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4612] 실시예 103

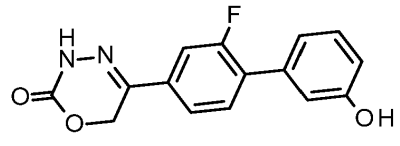
[4613] 5-(3'-아미노-2-플루오로-4'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4614] 

[4615] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

[4616] 실시예 104

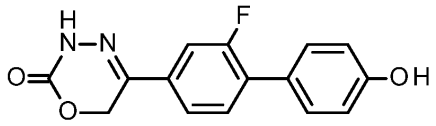
[4617] 5-(2-플루오로-3'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4618] 

[4619] LC-MS (방법 1): R_t = 0.86분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[4620] 실시예 105

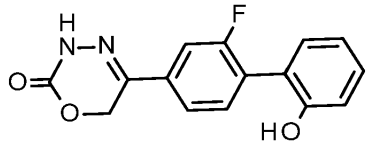
[4621] 5-(2-플루오로-4'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4622] 

[4623] LC-MS (방법 1): R_t = 0.82분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[4624] 실시예 106

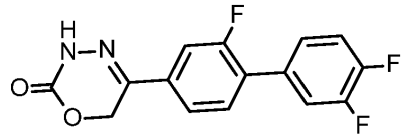
[4625] 5-(2-플루오로-2'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4626] 

[4627] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[4628] 실시예 107

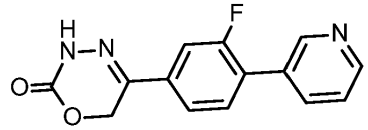
[4629] 5-(2,3',4'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4630] 

[4631] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14분; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

[4632] 실시예 108

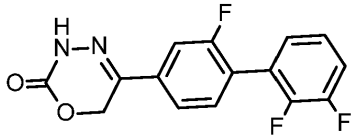
[4633] 5-[3-플루오로-4-(피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4634] 

[4635] LC-MS (방법 1): R_t = 0.59분; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

[4636] 실시예 109

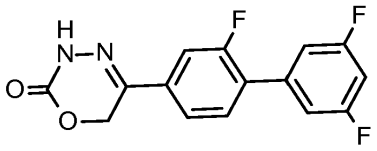
[4637] 5-(2,2',3'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4638] 

[4639] LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

[4640] 실시예 110

[4641] 5-(2,3',5'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

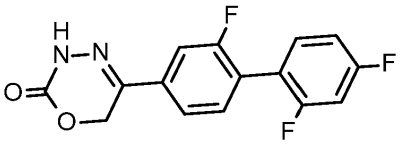


[4642]

[4643] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

[4644] 실시예 111

[4645] 5-(2,2',4'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

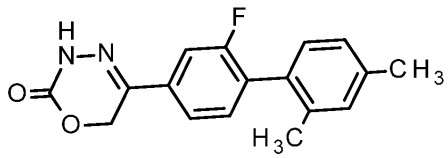


[4646]

[4647] LC-MS (방법 1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

[4648] 실시예 112

[4649] 5-(2-플루오로-2',4'-디메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

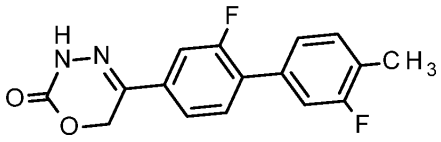


[4650]

[4651] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

[4652] 실시예 113

[4653] 5-(2,3'-디플루오로-4'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

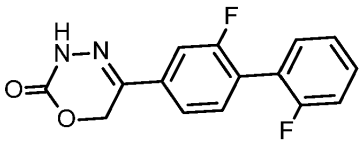


[4654]

[4655] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

[4656] 실시예 114

[4657] 5-(2,2'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

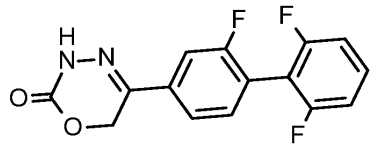


[4658]

[4659] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

[4660] 실시예 115

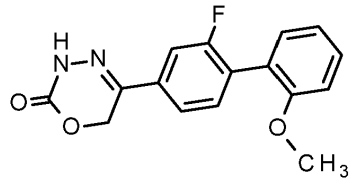
[4661] 5-(2,2',6'-트리플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4662] 

[4663] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

[4664] 실시예 116

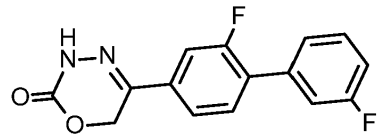
[4665] 5-(2-플루오로-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4666] 

[4667] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

[4668] 실시예 117

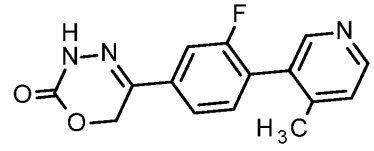
[4669] 5-(2,3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4670] 

[4671] LC-MS (방법 1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

[4672] 실시예 118

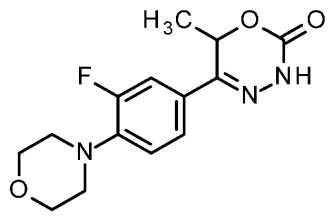
[4673] 5-[3-플루오로-4-(4-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4674] 

[4675] LC-MS (방법 1): R_t = 0.55분; MS (ESIpos): m/z = 286 $[M+H]^+$

[4676] 실시예 119

[4677] (rac)-5-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4678] 

[4679] 문헌 절차 (J. Med. Chem. 1990, 35, 163)에 따라, 4 mL EtOH 및 5-6 방울의 0.1 N HCl 중 (rac)-1-(3-플루오로-4-모르폴리노페닐)-2-히드록시프로판-1-온 370 mg (1.46 mmol, 중간체 33)에 메틸 히드라진카르복실레이트 131 mg (1.46 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키

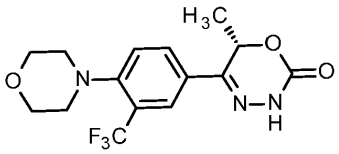
고, 더 많은 EtOH의 첨가에 이어서 농축을 2회 수행하여 잔류 물 및 산을 제거하였다. 조 혼합물에 NaOEt 용액(나트륨 350 mg이 5 mL EtOH 중에서 소모됨)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 다음 날 고체를 여과하고, 약간 산성인 (HCl) 물 및 EtOAc의 혼합물에 첨가하였다. EtOAc 층을 분리하고, 건조시키고, 농축시켜 생성물 107 mg (25%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4680] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.66.

[4681] LC-MS (방법 5): 294 $[M+H]^+$

[4682] 실시예 120

[4683] (6S)-6-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4684] 

[4685] 10 mL MeOH 중 (S)-2-히드록시-1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 3.30 g (10.8 mmol, 중간체 41) 및 메틸 히드라진카르복실레이트 972 mg (10.8 mmol)에 6 방울의 0.1 N HCl (수성)을 첨가하고, 반응물을 환류 온도 하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, MeOH를 첨가하고, 농축시켜 물 및 HCl을 제거하였다 (2회). 조 반응 혼합물을 약 20 mL EtOH 중에 용해시키고, NaOEt (나트륨 12.4 g (54 mmol)이 30 mL EtOH 중에서 소모됨)을 첨가하였다. 90분 후, 아세트산 3 mL를 첨가하여 방대하게 침전시켰다. 고체를 여과하고, EtOH로 헹구고, EtOAc 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. EtOAc를 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 980 mg을 백색 고체 (26%)로서 수득하였으며, 이를 EtOH로부터 재결정화시켰다.

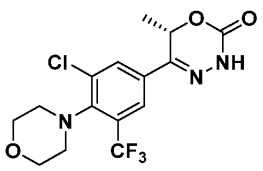
[4686] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.29. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.72, 148.98, 146.92, 129.73, 127.71, 127.11 (q, J = 29.4 Hz), 125.04 (q, J = 5.0, 4.4 Hz), 123.83, 119.53, 71.87, 67.12, 53.45, 17.36.

[4687] MS: 344 $(M + 1)^+$.

[4688] 키랄 SCF 크로마토그래피로 거울상이성질체를 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 AD-H, 250x4.6 mm, 5 um, 이동상 조절제: 100% 메탄올, 구배: 8분에 걸쳐 3에서 50% 메탄올, 유량: 4 mL/분, 배압: 100 bar, 칼럼 온도: 40℃. UV 검출은 200-400 nm이었다. 6.36 및 7.15분의 거울상이성질체에 상응하는 피크의 비는 99.61:0.39이었다.

[4689] 실시예 121

[4690] (6S)-5-(-[(3-클로로-4--(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-)]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4691] 

[4692] (S)-6-메틸-5-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (실시예 120) 104 mg (0.304 mmol)의 용액을 2 mL HOAc 중에 용해시키고, 용액을 빙조로 15-20℃로 냉각시켰다. 여기에 NaOCl 용액 0.295 mL (10-15% 유효 염소, 알드리치)를 첨가하였다. 약 30분 후, 추가로 NaOCl 용액 100 μL를 첨가하였다. 추가로 30분 후, 반응 내용물을 물 및 CH_2Cl_2와 함께 분리 깔때기로 옮겼다. CH_2Cl_2 층을 분리하

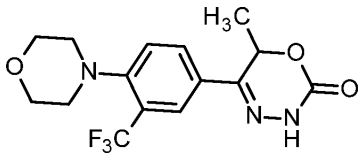
고, Na_2SO_3 용액에 이어서 염수로 헹군 후, 건조시키고 농축시켰다. 20-40% EtOAc로 크로마토그래피하여 (2회) 투명한 생성물 19 mg (17%)을 수득하였다.

[4693] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 4H), 2.74 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61.14.

[4694] LC-MS (방법 5): 질량 378 $(M + 1)^+$.

[4695] 실시예 126

[4696] (rac)-6-메틸-5-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4697] 

[4698] 1 mL MeOH 중 (rac)-2-히드록시-1-(4-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 100 mg (0.33 mmol, 중간체 40), 메틸 히드라진카르복실레이트 (0.36 mmol) 33 mg 및 2 방울의 0.1 N HCl의 용액을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, MeOH를 2회 첨가하고, 이어서 농축시켜 잔류 물 및 HCl을 제거하였다. 조 생성물을 1 mL MeOH 중에 용해시키고, 여기에 NaOMe 용액 (75 mg Na가 1 mL MeOH 중에서 소모됨)을 첨가하고, 용액을 2시간 동안 교반한 후, HOAc 200 μL를 첨가하였다. 침전물을 교반하면서 용해시키고, 물 및 EtOAc와 함께 분리 깔때기로 옮겼다. EtOAc 층을 분리하고, 건조시키고, 농축시키고, 20-50% EtOAc로 크로마토그래피하여 생성물 39 mg을 백색 고체 (35%)로서 수득하였다.

[4699] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.05 - 2.96 (m, 4H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[4700] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.29.

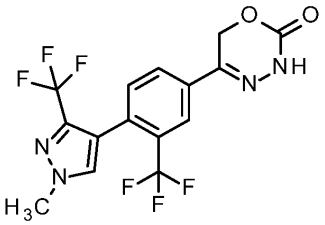
[4701] LC-MS (방법 5): 344 $(M + 1)^+$.

[4702] 키랄 SCF 크로마토그래피로 실시예 126의 거울상이성질체를 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 AD-H, 250x4.6 mm, 5 um, 이동상 조절제: 100% 메탄올, 구배: 8분에 걸쳐 3에서 50% 메탄올, 유량: 4 mL/분, 배압: 100 bar, 칼럼 온도: 40℃. UV 검출은 200-400 nm이었다. 분리된 거울상이성질체의 체류 시간: 6.30 및 7.10분.

[4703] 하기 실시예 실시예 127 - 실시예 130을 달리 언급되지 않는 한 상업적 공급원으로부터 구입한 각각의 상응하는 보론산 또는 상응하는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일 에스테르와 반응시킴으로써 중간체 64로부터 실시예 3과 유사하게 제조하였다.

[4704] 실시예 127

[4705] 5-{4-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

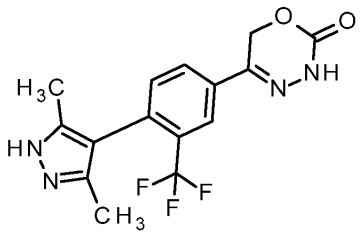
[4706] 

[4707] LC-MS (방법 2): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

[4708] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (2.02), 2.522 (1.30), 3.987 (14.22), 5.464 (16.00), 7.511 (2.16), 7.531 (2.32), 7.986 (1.57), 7.990 (1.64), 8.007 (1.39), 8.010 (1.52), 8.063 (3.50), 8.094 (3.14), 8.098 (2.96), 11.253 (4.82).

[4709] 실시예 128

[4710] 5-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

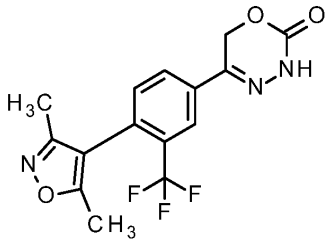
[4711] 

[4712] LC-MS (방법 2): R_t = 0.85분; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

[4713] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.875 (1.00), 1.947 (0.99), 2.518 (1.20), 2.523 (0.87), 2.539 (16.00), 5.462 (6.32), 7.370 (0.92), 7.390 (0.95), 7.962 (0.61), 7.966 (0.62), 7.983 (0.54), 7.986 (0.58), 8.085 (1.23), 8.089 (1.15), 11.215 (1.68), 12.345 (0.47).

[4714] 실시예 129

[4715] 5-[4-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

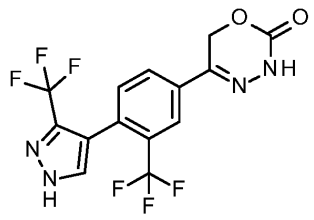
[4716] 

[4717] LC-MS (방법 2): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

[4718] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.966 (16.00), 2.074 (7.48), 2.169 (12.93), 2.518 (0.86), 2.523 (0.59), 5.476 (12.53), 7.542 (1.69), 7.562 (1.79), 8.045 (1.11), 8.048 (1.16), 8.065 (0.99), 8.068 (1.09), 8.143 (2.21), 8.148 (2.04).

[4719] 실시예 130

[4720] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

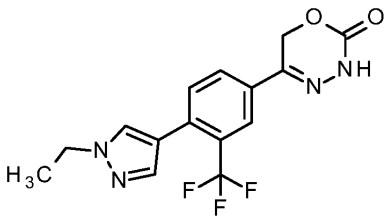
[4721] 

[4722] LC-MS (방법 2): R_t = 0.95분; MS (ESIneg): m/z = 377 $[M-H]^-$

[4723] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.45), 2.518 (1.64), 2.523 (1.09), 5.466 (16.00), 7.513 (2.08), 7.533 (2.23), 7.984 (1.53), 7.988 (1.58), 8.004 (1.34), 8.008 (1.47), 8.081 (3.12), 8.094 (3.11), 8.098 (2.90), 11.248 (1.64).

[4724] 실시예 131

[4725] 5-[4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4726] 

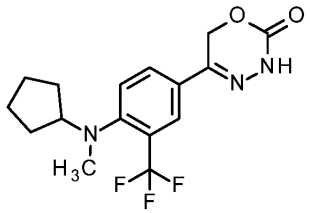
[4727] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (120 mg, 431 μmol, 중간체 64), (1-에틸-1H-피라졸-4-일)보론산 (90.4 mg, 646 μmol), 탄산칼륨 (119 mg, 861 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (12.3 mg, 25.8 μmol)을 1,4-디옥산 (1.9 mL) 및 물 (650 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (10.2 mg, 12.9 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 45.0 mg (95% 순도, 29% 수율)을 수득하였다.

[4728] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

[4729] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.388 (6.84), 1.406 (14.43), 1.424 (6.92), 2.075 (1.76), 2.518 (3.48), 2.523 (2.49), 4.168 (1.84), 4.187 (5.81), 4.205 (5.52), 4.223 (1.78), 5.443 (16.00), 7.639 (2.44), 7.648 (4.66), 7.660 (2.64), 7.949 (1.60), 7.953 (1.67), 7.969 (1.37), 7.974 (1.48), 8.017 (4.66), 8.061 (3.08), 8.066 (2.91), 11.201 (3.48).

[4730] 실시예 132

[4731] 5-{4-[시클로펜틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4732] 

[4733] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 381 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, N-메틸시클로펜탄아민 (99 μl, 840 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 2.40 mg (95% 순도, 2% 수율)을 수득하였다.

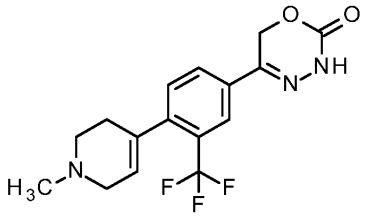
[4734] LC-MS (방법 2): R_t = 1.41분; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

[4735] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.326 (0.78), 1.345 (1.03), 1.354 (1.09), 1.374 (1.03), 1.393 (0.48), 1.457 (0.54), 1.466 (0.74), 1.473 (1.26), 1.485 (1.36), 1.492 (1.20), 1.503 (1.05), 1.572

(0.50), 1.586 (0.99), 1.603 (1.42), 1.613 (1.14), 1.624 (0.76), 1.647 (0.76), 1.665 (0.99), 1.677 (1.14), 1.694 (1.05), 1.705 (0.76), 2.332 (0.80), 2.518 (4.29), 2.523 (3.01), 2.539 (0.78), 2.565 (16.00), 3.496 (0.68), 3.513 (0.97), 3.532 (0.62), 5.396 (14.95), 7.641 (1.63), 7.663 (1.88), 7.927 (4.79), 7.932 (2.46), 7.943 (1.61), 7.948 (0.85), 11.124 (3.94).

[4736] 실시예 133

[4737] 5-[4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4738] 

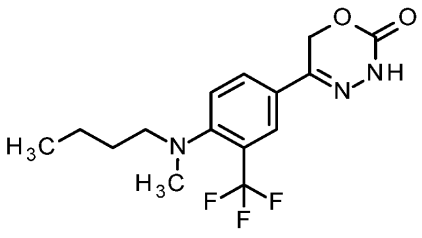
[4739] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (109 mg, 391 μmol, 중간체 64), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (131 mg, 587 μmol), 탄산칼륨 (108 mg, 782 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (11.2 mg, 23.5 μmol)을 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (500 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (9.23 mg, 11.7 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 61.0 mg (95% 순도, 44% 수율)을 수득하였다.

[4740] LC-MS (방법 1): R_t = 0.56분; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

[4741] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.075 (0.64), 2.276 (15.55), 2.311 (2.18), 2.316 (2.25), 2.322 (1.96), 2.518 (1.45), 2.523 (1.12), 2.536 (2.66), 2.549 (4.64), 2.563 (1.94), 2.951 (3.63), 2.958 (3.57), 5.418 (16.00), 5.563 (1.89), 7.431 (2.37), 7.451 (2.55), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 7.931 (1.43), 7.934 (1.64), 7.981 (3.40), 7.985 (3.07).

[4742] 실시예 134

[4743] 5-{4-[부틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4744] 

[4745] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 381 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, N-메틸부탄-1-아민 (99 μl, 840 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 32.0 mg (95% 순도, 24% 수율)을 수득하였다.

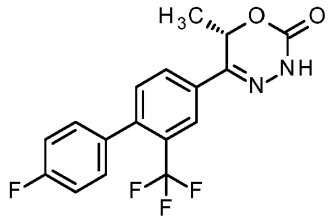
[4746] LC-MS (방법 1): R_t = 1.37분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[4747] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.814 (4.69), 0.833 (11.78), 0.850 (5.68), 1.223 (1.11), 1.240

(1.92), 1.260 (2.01), 1.279 (1.38), 1.297 (0.42), 1.361 (0.68), 1.375 (0.99), 1.380 (1.33), 1.399 (1.84), 1.413 (0.85), 1.418 (1.11), 1.435 (0.42), 2.323 (0.49), 2.327 (0.72), 2.332 (0.52), 2.518 (2.56), 2.523 (1.91), 2.673 (16.00), 2.943 (2.08), 2.962 (2.58), 2.980 (1.98), 5.382 (15.03), 7.517 (1.94), 7.538 (2.11), 7.890 (1.22), 7.895 (1.63), 7.920 (3.73), 7.925 (1.96), 11.095 (4.03).

[4748] 실시예 135

[4749] (6S)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4750]

[4751] 반응 용기에서, (6S)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (96.0 mg, 328 μmol, 중간체 74), (4-플루오로페닐)보론산 (68.9 mg, 492 μmol), 탄산칼륨 (90.7 mg, 656 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (9.38 mg, 19.7 μmol)을 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (500 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (7.74 mg, 9.84 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 65.0 mg (95% 순도, 53% 수율)을 수득하였다.

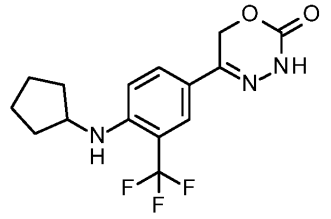
[4752] 회전각: -303.9° (DMSO, 1.0000 g/100 ml, 20℃, 589 nm)

[4753] LC-MS (방법 2): R_t = 1.28분; MS (ESIneg): m/z = 351 $[M-H]^-$

[4754] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 1.47 (d, 3H)

[4755] 실시예 136

[4756] 5-[4-(시클로펜틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4757]

[4758] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 381 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 시클로펜탄아민 (83 μl, 840 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 59.0 mg (95% 순도, 45% 수율)을 수득하였다.

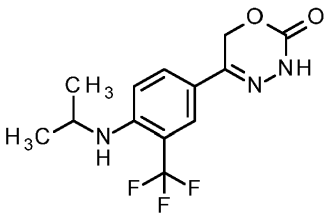
[4759] LC-MS 방법 1): R_t = 1.30분; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

[4760] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.498 (0.84), 1.515 (1.31), 1.531 (1.56), 1.546 (2.28), 1.556 (2.19), 1.574 (1.62), 1.581 (1.20), 1.589 (1.27), 1.593 (1.23), 1.605 (0.51), 1.609 (0.52), 1.614 (0.67), 1.629 (0.56), 1.633 (0.49), 1.637 (0.49), 1.659 (1.46), 1.674 (1.72), 1.688 (1.12), 1.959 (0.59), 1.976 (1.28), 1.988 (1.45), 2.005 (1.58), 2.018 (0.99), 2.074 (0.98), 2.518 (4.95), 2.523

(3.46), 3.916 (0.51), 3.932 (0.97), 3.948 (1.00), 3.963 (0.57), 5.108 (1.49), 5.125 (1.44), 5.301 (16.00), 6.942 (2.14), 6.964 (2.28), 7.738 (3.92), 7.744 (2.52), 7.766 (1.60), 7.771 (1.31), 10.898 (4.59).

[4761] 실시예 137

[4762] 5-[4-(프로판-2-일아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4763]

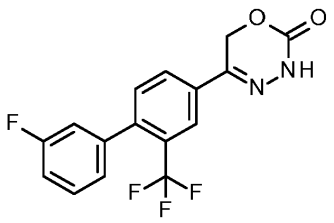
[4764] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 381 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 mL) 중에 용해시키고, 프로판-2-아민 (46 μl, 550 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 35.0 mg (95% 순도, 22% 수율)을 수득하였다.

[4765] LC-MS (방법 1): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

[4766] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.195 (15.78), 1.211 (16.00), 1.232 (0.44), 2.518 (2.46), 2.522 (1.54), 3.806 (0.43), 3.822 (0.66), 3.841 (0.67), 3.857 (0.44), 5.018 (1.03), 5.038 (1.00), 5.297 (12.01), 6.936 (1.55), 6.957 (1.64), 7.737 (3.71), 7.761 (1.17), 10.890 (3.44).

[4767] 실시예 138

[4768] 5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4769]

[4770] 반응 용기에서, 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (136 mg, 487 μmol, 중간체 64), 2-(3-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (162 mg, 731 μmol), 탄산칼륨 (135 mg, 974 μmol) 및 디시클로헥실[2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 (13.9 mg, 29.2 μmol)을 1,4-디옥산 (2.2 mL) 및 물 (370 μL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 그 후, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (11.5 mg, 14.6 μmol)을 첨가하였다. 다시, 질소를 반응 혼합물에 통과시켰다. 이것을 가열 블록에서 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 93.0 mg (95% 순도, 54% 수율)을 수득하였다.

[4771] LC-MS (방법 2): R_t = 1.23분; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

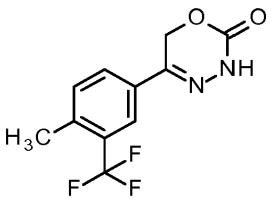
[4772] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.153 (0.76), 1.171 (1.52), 1.189 (0.73), 1.986 (2.93), 2.518 (1.50), 2.522 (0.92), 4.016 (0.63), 4.034 (0.63), 5.475 (16.00), 7.171 (1.74), 7.192 (2.71), 7.199 (1.44), 7.223 (1.29), 7.284 (0.68), 7.288 (0.65), 7.290 (0.67), 7.305 (1.39), 7.311 (1.34), 7.325 (0.83), 7.327 (0.83), 7.331 (0.80), 7.334 (0.73), 7.490 (1.02), 7.505 (1.32), 7.509 (1.45), 7.524 (1.55), 7.530 (1.08), 7.538 (2.61), 7.545 (1.03), 7.558 (2.72), 8.014 (1.67), 8.019 (1.78), 8.035

(1.49), 8.038 (1.66), 8.113 (3.37), 8.118 (3.19), 11.259 (4.93).

[4773] 하기 실시예 139 내지 실시예 156의 화합물을 달리 언급되지 않는 한 상업적 공급원으로부터 구입한 각각의 상응하는 보론산 또는 상응하는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일 에스테르와 반응시킴으로써 중간체 64로부터 실시예 3에 기재된 절차와 유사하게 제조하였다.

[4774] 실시예 139

[4775] 5-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

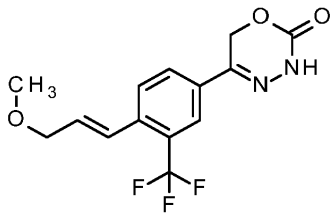
[4776] 

[4777] LC-MS (방법 2): R_t = 1.08분; MS (ESIneg): m/z = 257 $[M-H]^-$

[4778] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.96), 2.474 (6.67), 2.478 (6.66), 2.518 (0.94), 2.522 (0.57), 5.403 (16.00), 7.538 (1.74), 7.558 (1.96), 7.859 (1.42), 7.863 (1.50), 7.883 (1.33), 7.953 (2.78), 11.155 (3.34).

[4779] 실시예 140

[4780] 5-{4-[3-메톡시프로프-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

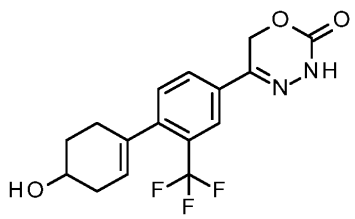
[4781] 

[4782] LC-MS (방법 2): R_t = 1.08분; MS (ESIneg): m/z = 313 $[M-H]^-$

[4783] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.27), 2.522 (0.83), 3.319 (16.00), 3.331 (13.80), 4.105 (1.72), 4.109 (1.86), 4.117 (1.86), 4.122 (1.83), 5.424 (7.79), 6.556 (0.61), 6.595 (0.81), 6.835 (0.54), 6.841 (0.55), 6.874 (0.42), 6.880 (0.42), 7.938 (4.05), 7.976 (1.82), 11.203 (2.37).

[4784] 실시예 141

[4785] (rac)-5-[4'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2',3',4',5'-테트라히드로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4786] 

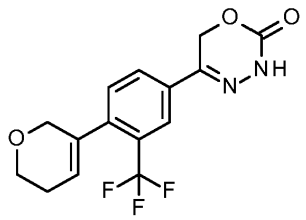
[4787] LC-MS (방법 2): R_t = 0.93분; MS (ESIneg): m/z = 339 $[M-H]^-$

[4788] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.064 (1.48), 1.177 (0.71), 1.563 (0.63), 1.575 (0.49), 1.582 (0.52), 1.588 (0.73), 1.594 (0.86), 1.606 (0.49), 1.618 (0.79), 1.836 (0.79), 1.845 (0.83), 1.855

(0.66), 1.865 (0.64), 1.876 (0.64), 1.949 (0.50), 1.956 (0.57), 1.968 (0.55), 1.975 (0.55), 1.993 (0.63), 2.000 (0.66), 2.012 (0.68), 2.019 (0.62), 2.278 (2.23), 2.327 (0.73), 2.331 (0.71), 2.340 (0.87), 2.384 (0.68), 2.518 (0.85), 2.522 (0.55), 2.539 (0.51), 3.771 (0.43), 3.782 (0.68), 3.790 (0.85), 3.796 (0.78), 3.801 (0.82), 4.724 (4.22), 4.735 (3.92), 5.411 (16.00), 5.440 (1.74), 7.407 (2.63), 7.427 (2.78), 7.892 (1.82), 7.896 (1.93), 7.912 (1.60), 7.916 (1.79), 7.964 (3.75), 7.968 (3.41), 11.178 (5.86).

[4789] 실시예 142

[4790] 5-[4-(5,6-디히드로-2H-피란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

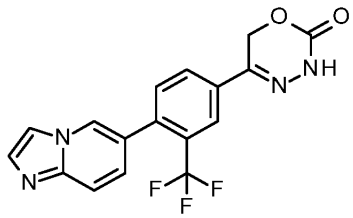
[4791] 

[4792] LC-MS (방법 2): R_t = 1.06분; MS (ESIneg): m/z = 325 $[M-H]^-$

[4793] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.94), 2.204 (2.14), 2.214 (2.16), 2.518 (1.14), 2.523 (0.73), 3.753 (2.48), 3.767 (5.24), 3.780 (2.38), 4.151 (4.13), 4.156 (4.10), 5.421 (16.00), 5.763 (1.71), 7.497 (2.48), 7.518 (2.69), 7.922 (1.72), 7.925 (1.81), 7.942 (1.52), 7.946 (1.67), 8.009 (3.48), 8.013 (3.21), 11.206 (4.88).

[4794] 실시예 143

[4795] 5-[4-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

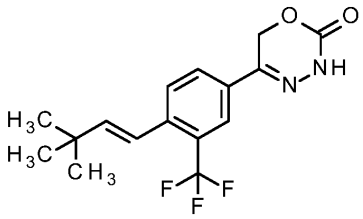
[4796] 

[4797] LC-MS (방법 2): R_t = 0.89분; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

[4798] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (2.21), 2.522 (1.42), 5.491 (16.00), 7.180 (1.78), 7.204 (1.95), 7.630 (3.35), 7.649 (6.76), 7.652 (9.28), 7.675 (2.96), 8.005 (5.24), 8.048 (1.88), 8.052 (1.96), 8.068 (1.65), 8.071 (1.79), 8.147 (3.72), 8.150 (3.50), 8.630 (3.88), 11.276 (5.50).

[4799] 실시예 144

[4800] 5-{4-[3,3-디메틸부트-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

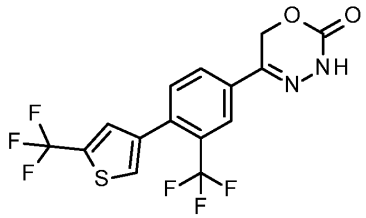
[4801] 

[4802] LC-MS (방법 1): R_t = 1.43분; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

[4803] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.112 (16.00), 2.074 (0.56), 5.420 (3.54), 6.553 (1.48), 7.877 (0.71), 7.922 (0.56), 7.943 (0.48), 7.950 (0.91), 11.187 (1.16).

[4804] 실시예 145

[4805] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

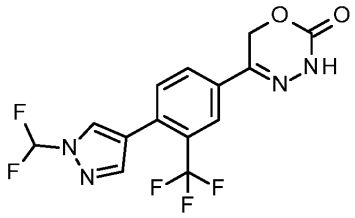
[4806] 

[4807] LC-MS (방법 2): R_t = 1.34분; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

[4808] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.07), 2.518 (1.51), 2.523 (0.90), 5.472 (16.00), 7.640 (2.38), 7.660 (2.58), 7.801 (2.85), 8.016 (1.70), 8.020 (1.81), 8.029 (4.25), 8.033 (4.41), 8.040 (1.69), 8.118 (3.18), 8.122 (2.97), 11.268 (5.08).

[4809] 실시예 146

[4810] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4811] 

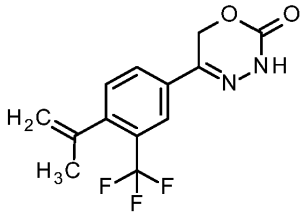
[4812] 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (5 mL) (질소 분위기) 중 5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (900.0 mg, 3.2 mmol, 중간체 64), 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (946 mg, 3.88 mmol, CAS 1206640-82-5), 탄산칼륨 (892 mg, 6.5 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (92 mg, 194 μmol)에, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (76 mg, 97 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (산성 조건)에 의해 정제하여 목적 표제 화합물 766 mg (99% 순도, 65% 수율)을 수득하였다.

[4813] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

[4814] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 5.46 (s, 2H)

[4815] 실시예 147

[4816] 5-[4-(프로프-1-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



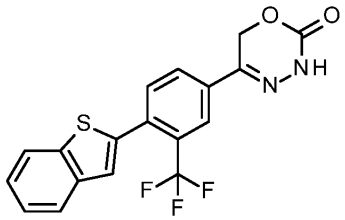
[4817]

[4818] LC-MS (방법 2): R_t = 1.20분; MS (ESIneg): m/z = 283 $[M-H]^-$

[4819] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.050 (11.86), 2.074 (0.50), 2.518 (1.27), 2.522 (0.78), 4.863 (3.04), 5.295 (2.22), 5.299 (3.26), 5.303 (2.18), 5.424 (16.00), 7.474 (2.45), 7.494 (2.62), 7.928 (1.66), 7.932 (1.81), 7.948 (1.47), 7.952 (1.69), 7.992 (3.47), 7.995 (3.05), 11.198 (4.16).

[4820] 실시예 148

[4821] 5-[4-(1-벤조티오펜-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



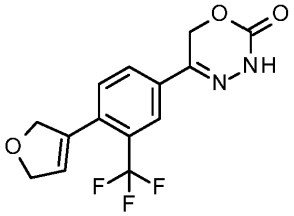
[4822]

[4823] LC-MS (방법 1): R_t = 1.36분; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

[4824] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.57), 2.327 (0.51), 2.522 (1.96), 2.669 (0.51), 5.486 (16.00), 7.410 (0.44), 7.414 (0.74), 7.428 (2.23), 7.434 (2.91), 7.443 (4.69), 7.451 (3.14), 7.457 (2.43), 7.471 (0.80), 7.475 (0.47), 7.525 (5.46), 7.774 (2.77), 7.794 (3.15), 7.925 (2.05), 7.934 (1.26), 7.942 (1.75), 7.948 (1.82), 8.025 (1.93), 8.031 (1.79), 8.040 (1.11), 8.048 (3.61), 8.070 (1.77), 8.074 (1.90), 8.162 (3.87), 8.166 (3.76), 11.297 (5.22).

[4825] 실시예 149

[4826] 5-[4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



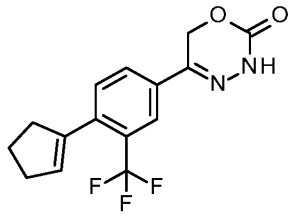
[4827]

[4828] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

[4829] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.327 (0.45), 2.518 (1.74), 2.523 (1.11), 2.669 (0.46), 4.746 (1.09), 4.757 (2.48), 4.760 (2.45), 4.764 (2.22), 4.770 (3.35), 4.792 (2.88), 4.805 (2.24), 4.815 (0.92), 5.433 (16.00), 5.437 (2.82), 6.102 (2.35), 7.597 (2.34), 7.617 (2.56), 7.949 (1.69), 7.953 (1.74), 7.969 (1.46), 7.973 (1.56), 8.054 (3.27), 8.057 (3.02), 11.230 (4.55).

[4830] 실시예 150

[4831] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

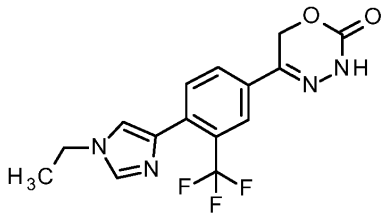
[4832] 

[4833] LC-MS (방법 1): R_t = 1.33분; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

[4834] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.940 (0.63), 1.959 (2.02), 1.978 (2.99), 1.996 (2.24), 2.015 (0.77), 2.074 (4.02), 2.470 (1.87), 2.477 (2.41), 2.518 (2.20), 2.522 (1.26), 2.615 (1.28), 2.620 (1.39), 2.634 (2.18), 2.639 (2.08), 2.652 (1.26), 2.658 (1.13), 2.664 (0.69), 2.668 (0.50), 5.420 (16.00), 5.781 (2.28), 7.497 (2.46), 7.517 (2.66), 7.906 (1.75), 7.909 (1.81), 7.926 (1.54), 7.930 (1.66), 7.997 (3.48), 8.000 (3.21), 11.191 (4.59).

[4835] 실시예 151

[4836] 5-[4-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

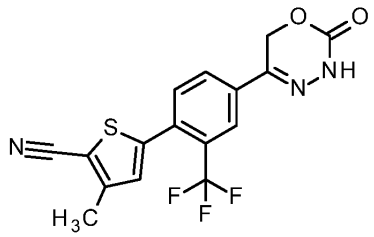
[4837] 

[4838] LC-MS (방법 2): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

[4839] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ [ppm]: 0.000 (6.19), 1.438 (6.42), 1.456 (13.18), 1.475 (6.58), 1.555 (2.58), 1.942 (0.65), 3.969 (1.94), 3.987 (5.59), 4.005 (5.47), 4.024 (1.78), 5.213 (16.00), 7.520 (4.84), 7.711 (1.85), 7.715 (1.93), 7.732 (2.06), 7.736 (2.12), 7.922 (3.82), 8.055 (3.05), 8.076 (2.69), 8.284 (1.68).

[4840] 실시예 152

[4841] 메틸-5-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]티오펜-2-카르보니트릴

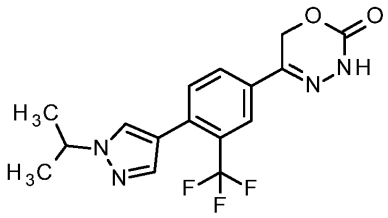
[4842] 

[4843] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

[4844] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.81), 2.442 (16.00), 2.518 (1.66), 2.523 (1.09), 5.470 (11.67), 7.264 (3.83), 7.713 (1.86), 7.734 (2.07), 8.040 (1.30), 8.044 (1.35), 8.060 (1.11), 8.064 (1.21), 8.149 (2.53), 8.152 (2.40), 11.311 (3.61).

[4845] 실시예 153

[4846] 5-{4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



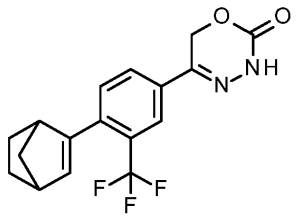
[4847]

[4848] LC-MS (방법 1): R_t = 1.08분; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

[4849] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.442 (15.58), 1.459 (16.00), 2.074 (0.44), 2.326 (0.54), 2.331 (0.41), 2.522 (1.75), 2.668 (0.54), 2.673 (0.41), 4.551 (1.01), 4.568 (1.37), 4.584 (0.99), 5.444 (9.60), 7.644 (2.97), 7.653 (1.70), 7.674 (1.71), 7.947 (1.06), 7.951 (1.19), 7.968 (0.90), 7.972 (1.06), 8.033 (3.24), 8.059 (2.07), 8.063 (2.11), 11.200 (3.20).

[4850] 실시예 154

[4851] (rac)-5-[4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



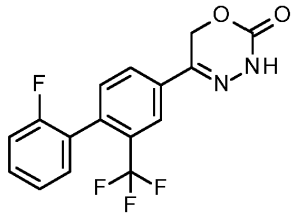
[4852]

[4853] LC-MS (방법 2): R_t = 1.39분; MS (ESIneg): m/z = 335 $[M-H]^-$

[4854] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.103 (1.01), 1.122 (0.42), 1.127 (0.42), 1.143 (1.33), 1.165 (1.23), 1.181 (1.16), 1.204 (1.33), 1.226 (0.57), 1.239 (1.91), 1.259 (2.01), 1.552 (1.41), 1.568 (1.00), 1.573 (1.23), 1.728 (0.77), 1.736 (1.30), 1.743 (0.97), 1.755 (1.97), 1.762 (1.94), 1.772 (0.88), 1.779 (1.17), 1.787 (0.72), 2.327 (0.40), 2.518 (1.66), 2.523 (0.99), 2.669 (0.42), 3.014 (1.99), 3.017 (1.99), 3.115 (2.26), 5.416 (16.00), 6.148 (2.52), 6.155 (2.43), 7.420 (2.58), 7.440 (2.74), 7.899 (1.83), 7.902 (1.88), 7.919 (1.62), 7.923 (1.72), 7.999 (3.61), 8.003 (3.32), 11.193 (4.98).

[4855] 실시예 155

[4856] 5-[2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4857]

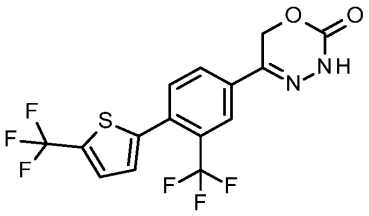
[4858] LC-MS (방법 2): R_t = 1.20분; MS (ESIneg): m/z = 337 $[M-H]^-$

[4859] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (2.38), 2.518 (1.38), 2.523 (0.93), 5.482 (16.00), 7.279 (0.79), 7.282 (0.85), 7.298 (1.94), 7.301 (2.29), 7.306 (1.21), 7.318 (2.17), 7.326 (2.53), 7.329

(2.48), 7.344 (1.32), 7.350 (2.10), 7.362 (0.54), 7.367 (0.44), 7.490 (0.61), 7.495 (0.54), 7.504 (0.72), 7.508 (1.04), 7.511 (0.90), 7.516 (0.66), 7.521 (0.73), 7.527 (0.82), 7.528 (1.00), 7.534 (0.55), 7.546 (2.33), 7.566 (2.26), 8.026 (1.43), 8.030 (1.52), 8.047 (1.29), 8.050 (1.41), 8.128 (2.88), 8.132 (2.71), 11.261 (0.84).

[4860] 실시예 156

[4861] 5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

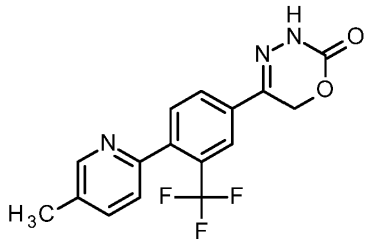
[4862] 

[4863] LC-MS (방법 1): R_t = 1.36분; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$

[4864] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (2.71), 2.523 (1.80), 5.476 (16.00), 5.758 (0.90), 7.308 (1.89), 7.316 (1.94), 7.757 (2.58), 7.777 (3.04), 7.785 (2.32), 7.788 (2.37), 7.792 (1.65), 7.795 (2.22), 7.797 (2.14), 8.041 (1.87), 8.045 (1.91), 8.062 (1.57), 8.066 (1.68), 8.159 (3.53), 8.162 (3.35), 11.307 (4.85).

[4865] 실시예 157

[4866] 5-[4-(5-메틸피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4867] 

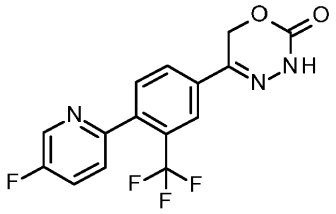
[4868] N,N-디메틸포름아미드 3 mL 중 5-(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3H-1,3,4-옥사디아진-2(6H)-온 (100 mg, 0.3 mmol, 중간체 78)의 용액에 5-메틸피리딘-2-일보론산 (85 mg, 0.6 mmol), 탄산세슘 (303 mg, 0.9 mmol), 아세트산팔라듐(II) (7 mg, 0.03 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (34 mg, 0.03 mmol), 및 염화구리 (I) (31 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화암모늄 용액에 이어서 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 5 μm 19*150mm; 이동상 A: 물 (0.1% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 20 ml/분; 구배: 8분 내에 25%B에서 52%B; 254 & 220nm; R_t: 7.23분)에 의해 정제하였다. 용매를 동결건조에 의해 제거하여 표제 화합물 11 mg (11%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4869] MS(ESIpos): m/z = 336 $(M+H)^+$.

[4870] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

[4871] 실시예 158

[4872] 5-[4-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



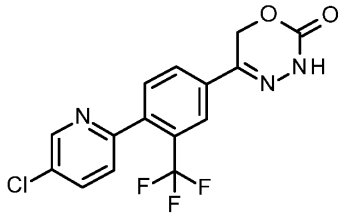
[4873]

[4874] 표제 화합물을 중간체 78로부터 실시예 157과 유사하게 제조하였다.

[4875] MS(ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

[4876] 실시예 159

[4877] 5-[4-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



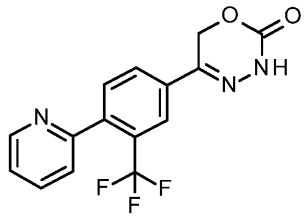
[4878]

[4879] 표제 화합물을 중간체 78로부터 실시예 157과 유사하게 제조하였다.

[4880] MS(ESIpos): m/z = 356 $(M+H)^+$.

[4881] 실시예 160

[4882] 5-[4-(피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



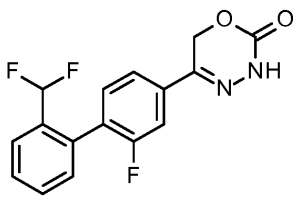
[4883]

[4884] 표제 화합물을 중간체 78로부터 실시예 157과 유사하게 제조하였다.

[4885] MS(ESIpos): m/z = 322 $(M+H)^+$.

[4886] 실시예 161

[4887] 5-[2'-(디플루오로메틸)-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[4888]

[4889] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

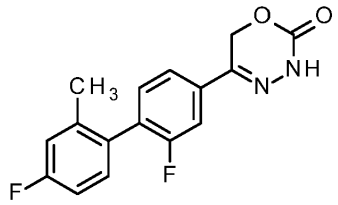
[4890] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

[4891] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.327 (0.56), 2.332 (0.41), 2.518 (3.66), 2.522 (2.23), 2.539

(0.72), 2.673 (0.42), 5.420 (16.00), 6.640 (1.33), 6.776 (2.59), 6.913 (1.22), 7.395 (1.43), 7.411 (1.68), 7.435 (1.39), 7.456 (2.95), 7.475 (1.80), 7.613 (0.51), 7.628 (1.57), 7.631 (1.66), 7.644 (3.75), 7.647 (4.44), 7.651 (7.09), 7.656 (3.06), 7.668 (2.39), 7.672 (2.33), 7.680 (2.78), 7.684 (1.97), 7.749 (1.67), 7.754 (1.82), 7.770 (1.35), 11.225 (4.66).

[4892] 실시예 162

[4893] 5-(2,4'-디플루오로-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4894] 

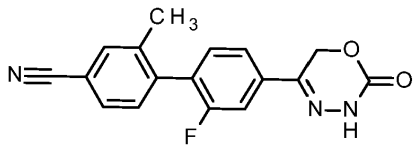
[4895] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4896] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

[4897] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.145 (11.95), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (2.83), 2.523 (1.78), 2.669 (0.70), 2.673 (0.51), 5.409 (16.00), 7.103 (0.60), 7.110 (0.70), 7.125 (1.41), 7.131 (1.66), 7.146 (1.37), 7.153 (0.94), 7.164 (0.43), 7.167 (0.41), 7.207 (1.43), 7.214 (1.29), 7.232 (1.48), 7.239 (1.33), 7.247 (1.80), 7.262 (1.88), 7.269 (1.46), 7.284 (1.30), 7.372 (0.66), 7.376 (0.51), 7.390 (0.52), 7.393 (0.64), 7.397 (1.36), 7.417 (2.96), 7.436 (1.60), 7.464 (0.83), 7.484 (0.55), 7.627 (4.67), 7.630 (2.19), 7.650 (4.12), 8.095 (0.52), 8.115 (0.49), 11.198 (4.49).

[4898] 실시예 163

[4899] 2'-플루오로-2-메틸-4'-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴

[4900] 

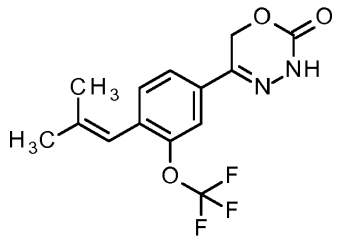
[4901] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4902] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

[4903] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.186 (14.22), 2.326 (0.41), 2.522 (1.38), 2.669 (0.42), 5.416 (16.00), 7.440 (3.40), 7.447 (1.50), 7.460 (3.99), 7.467 (3.36), 7.487 (1.93), 7.665 (6.13), 7.684 (2.12), 7.687 (2.88), 7.691 (2.86), 7.759 (2.10), 7.762 (2.17), 7.779 (1.83), 7.782 (1.94), 7.866 (3.86), 11.224 (5.70).

[4904] 실시예 164

[4905] 5-[4-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4906] 

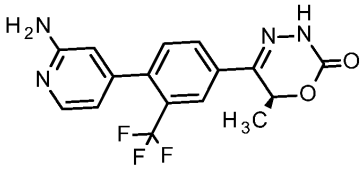
[4907] 표제 화합물을 중간체 73으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4908] LC-MS (방법 1): R_t = 1.31분; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

[4909] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.765 (12.45), 1.767 (12.30), 1.922 (10.62), 1.925 (10.53), 2.075 (0.51), 2.518 (1.75), 2.523 (1.16), 5.385 (16.00), 6.238 (2.53), 7.463 (2.46), 7.484 (3.00), 7.669 (5.19), 7.674 (3.38), 7.677 (2.32), 7.686 (2.32), 7.690 (1.32), 11.160 (4.38).

[4910] 실시예 165

[4911] (6S)-5-[4-(2-아미노피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[4912] 

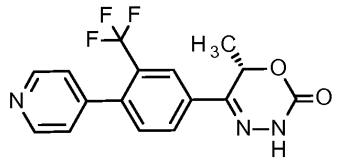
[4913] (6S)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (97%, 200 mg, 0.66 mmol, 중간체 74), 2-아미노피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르 (219 mg, 0.66 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 [XPhos] (19 mg, 39.78 μmol) 및 K_2CO_3 (0.88 mL, 1.33 mmol)을 1,4-디옥산 (2.65 mL) 중에서 교반하였다. 혼합물을 질소로 5분 동안 철저히 탈기시켰다. 이어서, 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II), X-Phos 아미노 비페닐 염화팔라듐 전촉매 [XPhos-Pd-G2] (31 mg, 19.89 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브에서 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, EtOAc (10 mL)로 희석하고, 염수 (10 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (10 mL)로 세척하고, 유기부를 합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (10 g KP-Sil, 헵탄-EtOAc, 1:0에서 0:1로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (146.3 mg, 61%, 97% 순도)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[4914] LCMS (방법 4, 7분) Rt= 1.33분, MS (ESIPos): m/z = 351.1 $(M+H)^+$

[4915] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.00-5.86 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)

[4916] 실시예 166

[4917] (6S)-6-메틸-5-[4-(피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

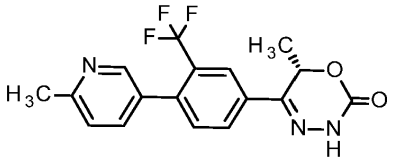
[4918] 

[4919] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4920] LC-MS (방법 1): R_t = 0.74분; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

[4921] 실시예 167

[4922] (6S)-6-메틸-5-[4-(6-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



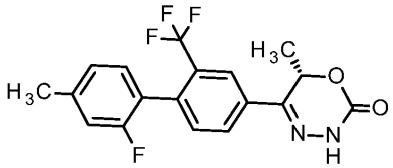
[4923]

[4924] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4925] LC-MS (방법 1): R_t = 0.78분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[4926] 실시예 168

[4927] (6S)-5-[2'-플루오로-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



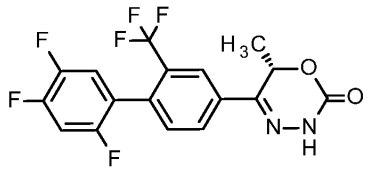
[4928]

[4929] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4930] LC-MS (방법 1): R_t = 1.27분; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

[4931] 실시예 169

[4932] (6S)-6-메틸-5-[2',4',5'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



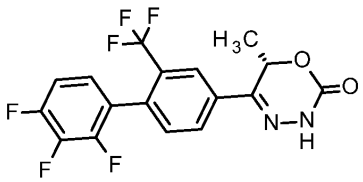
[4933]

[4934] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4935] LC-MS (방법 1): R_t = 1.25분; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

[4936] 실시예 170

[4937] (6S)-6-메틸-5-[2',3',4'-트리플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



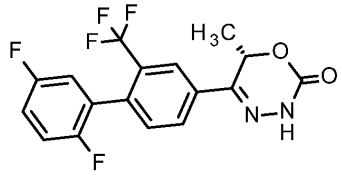
[4938]

[4939] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4940] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

[4941] 실시예 171

[4942] (6S)-5-[2',5'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

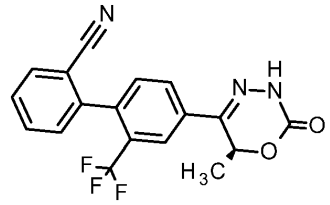
[4943] 

[4944] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4945] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[4946] 실시예 172

[4947] 4'-[(6S)-6-메틸-2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일]-2'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-2-카르보니트릴

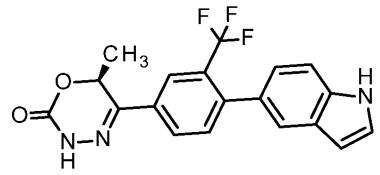
[4948] 

[4949] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4950] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

[4951] 실시예 173

[4952] (6S)-5-[4-(1H-인돌-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

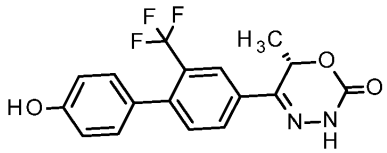
[4953] 

[4954] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4955] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

[4956] 실시예 174

[4957] (6S)-5-[4'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

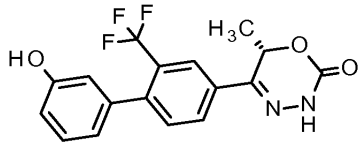
[4958] 

[4959] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4960] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

[4961] 실시예 175

[4962] (6S)-5-[3'-히드록시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

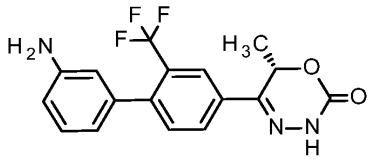
[4963] 

[4964] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4965] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

[4966] 실시예 176

[4967] (6S)-5-[3'-아미노-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

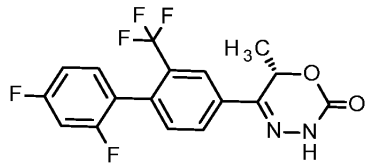
[4968] 

[4969] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4970] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[4971] 실시예 177

[4972] (6S)-5-[2',4'-디플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

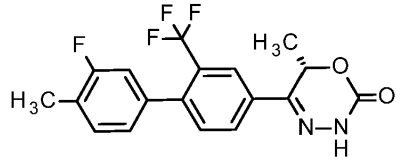
[4973] 

[4974] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4975] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[4976] 실시예 178

[4977] (6S)-5-[3'-플루오로-4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

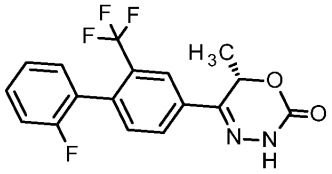
[4978] 

[4979] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4980] LC-MS (방법 1): R_t = 1.31분; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

[4981] 실시예 179

[4982] (6S)-5-[2'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



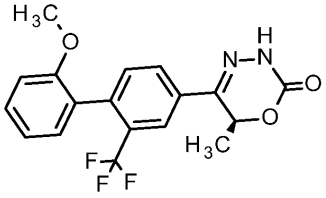
[4983]

[4984] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4985] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

[4986] 실시예 180

[4987] (6S)-5-[2'-메톡시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



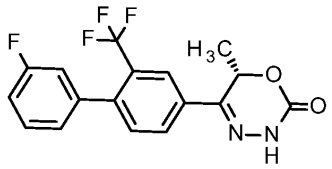
[4988]

[4989] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4990] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

[4991] 실시예 181

[4992] (6S)-5-[3'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



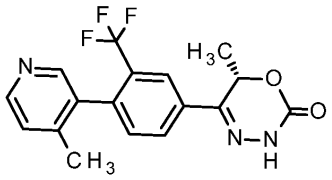
[4993]

[4994] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[4995] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

[4996] 실시예 182

[4997] (6S)-6-메틸-5-[4-(4-메틸피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



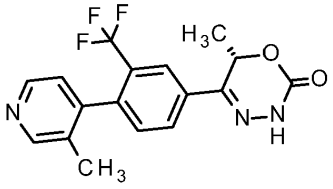
[4998]

[4999] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5000] LC-MS (방법 1): R_t = 0.73분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[5001] 실시예 183

[5002] (6S)-6-메틸-5-[4-(3-메틸피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



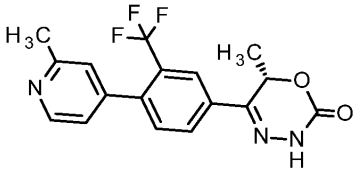
[5003]

[5004] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5005] LC-MS (방법 1): R_t = 0.72분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[5006] 실시예 184

[5007] (6S)-6-메틸-5-[4-(2-메틸피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



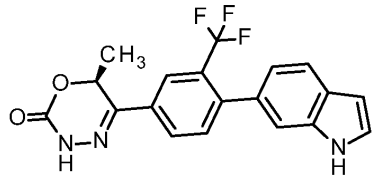
[5008]

[5009] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5010] LC-MS (방법 1): R_t = 0.68분; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

[5011] 실시예 185

[5012] (6S)-5-[4-(1H-인돌-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



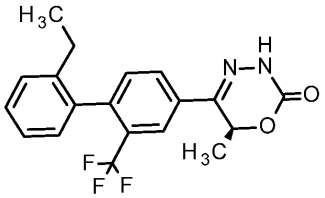
[5013]

[5014] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5015] LC-MS (방법 1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

[5016] 실시예 186

[5017] (6S)-5-[2'-에틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



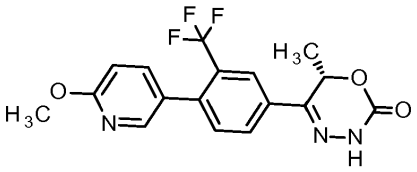
[5018]

[5019] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5020] LC-MS (방법 1): R_t = 1.32분; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

[5021] 실시예 187

[5022] (6S)-5-[4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



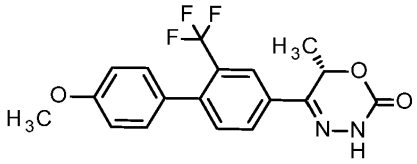
[5023]

[5024] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5025] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12분; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

[5026] 실시예 188

[5027] (6S)-5-[4'-메톡시-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



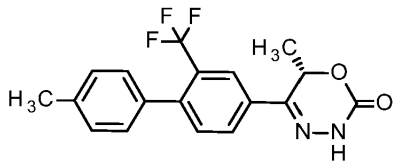
[5028]

[5029] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5030] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

[5031] 실시예 189

[5032] (6S)-6-메틸-5-[4'-메틸-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



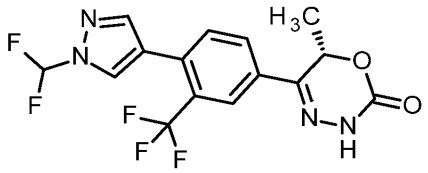
[5033]

[5034] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5035] LC-MS (방법 1): R_t = 1.30분; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

[5036] 실시예 190

[5037] (6S)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5038]

[5039] 표제 화합물을 중간체 74로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5040] LCMS (방법 3, 2분) 100% @ R_t = 1.10분, MS (ESIPos): m/z = 374.90 $(M+H)^+$

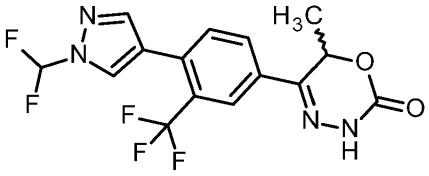
[5041] LCMS (방법 3, 7분) 100% @ R_t = 3.83분, MS (ESIPos): m/z = 374.85 $(M+H)^+$

[5042] ^{1}H NMR (250 MHz, 클로로포름-d) δ = 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 - 7.52 (m,

1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.90 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

[5043] 실시예 191

[5044] (rac)-5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5045]

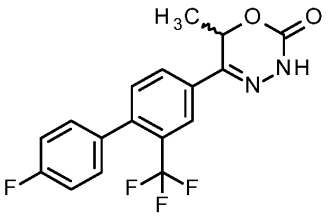
[5046] 표제 화합물을 중간체 68로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5047] LCMS (방법 3, 7분) 100% @ R_t = 2.97분, MS (ESIPos): m/z = 375.1 $(M+H)^+$

[5048] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 5.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 8.01 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H).

[5049] 실시예 192

[5050] (rac)-5-[4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5051]

[5052] 표제 화합물을 중간체 68로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

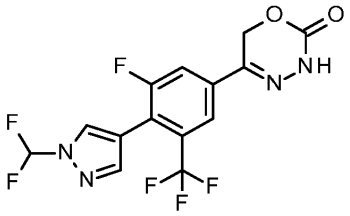
[5053] LCMS (방법 4, 7분) Rt= 3.62분, MS (ESIPos): m/z = 353.1 $(M+H)^+$

[5054] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 - 1.50 (m, 3H), 5.94 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 11.30 (s, 1H).

[5055] 키랄 분석 조건: 칼럼: 셀룰로스-3 25 cm, 이동상: 25% 에탄올: 75% CO_2, 유량: 4 mL/분, 280 nm에서의 UV, 실행시간: 5분, Neg 이온 MS

[5056] 실시예 193

[5057] 5-{4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5058]

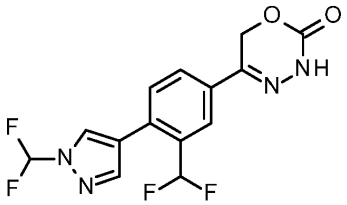
[5059] 표제 화합물을 중간체 69로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5060] LC-MS (방법 1): R_t = 1.06분; MS (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

[5061] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (2.77), 2.523 (2.01), 5.458 (16.00), 7.764 (1.60), 7.911 (3.39), 7.950 (4.30), 7.965 (1.44), 7.969 (1.74), 7.991 (7.30), 8.059 (1.39), 8.506 (5.10), 11.345 (4.91).

[5062] 실시예 195

[5063] 5-{3-(디플루오로메틸)-4-[1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5064] 

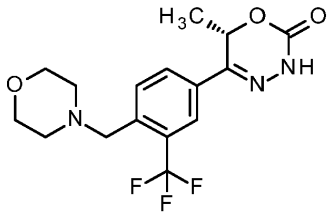
[5065] 표제 화합물을 중간체 77로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5066] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

[5067] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.323 (0.47), 2.327 (0.66), 2.522 (5.80), 2.665 (0.49), 2.669 (0.67), 5.442 (16.00), 7.007 (1.44), 7.143 (3.09), 7.279 (1.29), 7.677 (2.23), 7.697 (2.73), 7.755 (1.76), 7.897 (2.13), 7.901 (4.21), 7.916 (1.69), 8.049 (4.88), 8.085 (6.78), 8.505 (6.67), 11.194 (4.98).

[5068] 실시예 196

[5069] (6S)-6-메틸-5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5070] 

[5071] 톨루엔/물 (12:1 v:v; 3.4 mL) 중 (6S)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (200 mg, 0.68 mmol, 중간체 74), 포타슘 (모르폴린-4-일)메틸트리플루오로보레이트 (212 mg, 1.03 mmol), 아세트산칼륨 (201 mg, 2.05 mmol), 아세트산팔라듐(II) (20.2 mg, 0.03 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐 // RuPhos (31.9 mg, 0.07 mmol)의 2상 혼합물을 질소로 충전된 풍선을 통해 5분 동안 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 유기 층을 단리하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (실리카 겔, 헵탄-EtOAc, 1:0에서 0:1로 용리시킴)에 의해 정제하였으며, 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 검을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 목적 화합물 (135 mg, 53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[5072] LCMS (방법 3, 2분) 100% @ R_t = 0.79분, MS (ESIpos): m/z = 358.05 $(M+H)^+$.

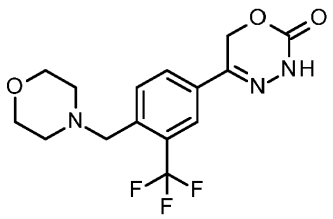
[5073] LCMS (방법 3, 7분) 96% @ R_t = 2.41분, MS (ESIpos): m/z = 358.05 $(M+H)^+$.

[5074] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ = 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.49 - 2.54 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 4H), 5.58 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 8.18 (s,

1H); 그에 따라 수득한 물질은 2.5% Et_2O를 함유하였음 (NMR 신호 통합에 의함)

[5075] 실시예 197

[5076] 5-{4-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5077]

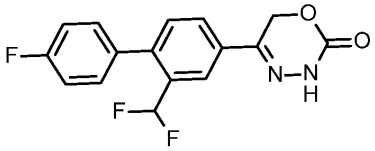
[5078] 표제 화합물을 중간체 64로부터 실시예 196과 유사하게 제조하였다.

[5079] LC-MS (방법 1): R_t = 0.62분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5080] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.388 (4.77), 2.399 (3.58), 2.518 (1.63), 2.523 (1.06), 3.581 (4.43), 3.592 (6.01), 3.604 (4.27), 3.640 (5.70), 5.416 (16.00), 7.858 (1.56), 7.879 (2.28), 7.959 (2.28), 7.977 (6.36), 11.182 (4.83).

[5081] 실시예 198

[5082] 5-[2-(디플루오로메틸)-4'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



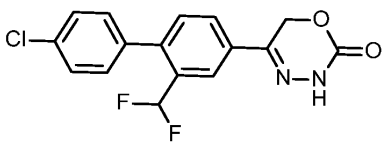
[5083]

[5084] 디옥산/물 (5 mL, v:v= 5:1) 중 5-(4-브로모-3-(디플루오로메틸)페닐)-3H-1,3,4-옥사디아진-2(6H)-온 (100 mg, 0.3 mmol, 중간체 77)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 클로라이드 (26 mg (0.03 mmol), 탄산나트륨 고체 (100 mg, 1.0 mmol) 및 4-플루오로페닐보론산 (91 mg, 0.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 여전히 불순한 표제 화합물 40 mg을 수득하였으며, 이어서 이를 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 C18 19*150; 이동상 A: 물/10 mmol/L NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN, 유량: 20 mL/분; 구배: 8분 내에 35% B에서 60% B]에 의해 재-정제하여 표제 화합물 10.8 mg (10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5085] MS(ESIpos): m/z = 319 $(M-H)^+$.

[5086] 실시예 199

[5087] 5-[4'-클로로-2-(디플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



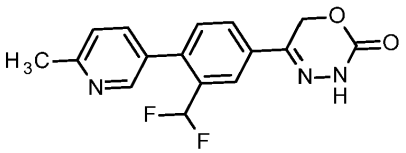
[5088]

[5089] 표제 화합물을 중간체 77로부터 실시예 198과 유사하게 제조하였다.

[5090] MS(ESIpos): m/z = 335 $(M-H)^+$.

[5091] 실시예 200

[5092] 5-[3-(디플루오로메틸)-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



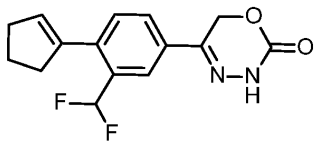
[5093]

[5094] 표제 화합물을 중간체 77로부터 실시예 198과 유사하게 제조하였다.

[5095] MS(ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$.

[5096] 실시예 201

[5097] 5-[4-(시클로펜트-1-엔-1-일)-3-(디플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



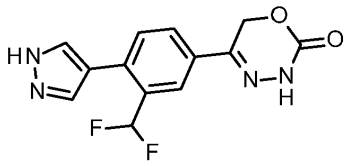
[5098]

[5099] 표제 화합물을 중간체 77로부터 실시예 198과 유사하게 제조하였다.

[5100] MS(ESIpos): m/z = 291$(M-H)^+$.

[5101] 실시예 202

[5102] 5-[3-(디플루오로메틸)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



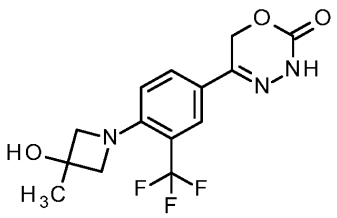
[5103]

[5104] 표제 화합물을 중간체 77로부터 실시예 198과 유사하게 제조하였다.

[5105] MS(ESIpos): m/z = 293 $(M+H)^+$.

[5106] 실시예 203

[5107] 5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5108]

[5109] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (160 mg, 610 μmol, 중간체 66)을 DMSO (2.0 ml) 중에 용해시키고, 3-메틸아제티딘-3-올 히드로겐 클로라이드 (113 mg, 915 μmol) 및 탄산칼륨 (253 mg, 1.83 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 69.0 mg (95% 순도, 33% 수율)을 수득하였다.

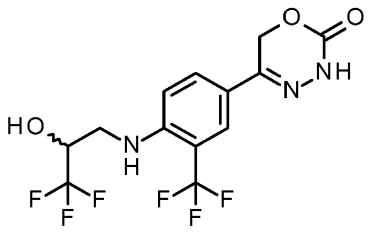
[5110] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[5111] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.439 (16.00), 2.074 (0.54), 2.323 (0.62), 2.326 (0.83), 2.331 (0.62), 2.665 (0.62), 2.669 (0.81), 2.673 (0.62), 3.892 (2.29), 3.912 (4.58), 3.946 (5.07), 3.967

(2.44), 5.311 (14.85), 5.639 (4.09), 6.619 (2.76), 6.642 (2.83), 7.736 (1.79), 7.742 (2.15), 7.764 (2.33), 7.778 (4.22), 7.782 (3.22), 10.918 (5.44).

[5112] 실시예 204

[5113] (rac)-5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5114] 

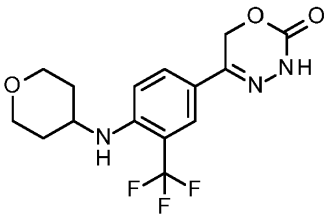
[5115] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 203과 유사하게 제조하였다.

[5116] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[5117] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (1.23), 2.522 (0.95), 3.366 (0.46), 3.380 (0.59), 3.385 (0.60), 3.400 (1.07), 3.419 (0.85), 3.434 (0.64), 3.547 (0.67), 3.559 (0.99), 3.572 (0.78), 3.581 (0.58), 3.593 (0.68), 3.607 (0.47), 4.233 (0.69), 4.244 (0.79), 4.251 (0.77), 4.261 (0.70), 5.309 (16.00), 5.838 (0.83), 5.852 (1.62), 5.867 (0.82), 6.615 (3.02), 6.632 (3.00), 6.975 (2.08), 6.997 (2.16), 7.759 (7.02), 7.780 (1.72), 10.911 (5.36).

[5118] 실시예 205

[5119] 5-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5120] 

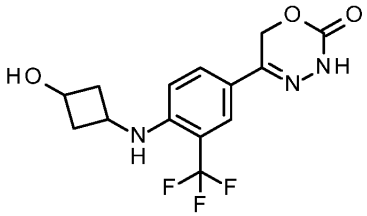
[5121] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (291 mg, 1.11 mmol, 중간체 66)을 DMSO (2.0 ml) 중에 용해시키고, 옥산-4-아민 (225 mg, 2.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 옥산-4-아민의 또 다른 부분 (113 mg, 1.11 mmol)을 첨가하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 139 mg (95% 순도, 35% 수율)을 수득하였다.

[5122] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5123] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.535 (0.43), 1.546 (0.50), 1.567 (1.09), 1.575 (1.16), 1.594 (1.29), 1.606 (1.17), 1.624 (0.65), 1.634 (0.56), 1.818 (1.67), 1.824 (1.69), 1.850 (1.33), 1.855 (1.31), 2.518 (1.10), 2.522 (0.69), 3.401 (1.24), 3.406 (1.50), 3.430 (2.82), 3.434 (2.82), 3.459 (1.61), 3.463 (1.33), 3.731 (0.61), 3.741 (0.56), 3.750 (0.60), 3.845 (1.68), 3.865 (1.26), 3.871 (1.50), 5.162 (1.41), 5.183 (1.37), 5.302 (16.00), 7.039 (1.85), 7.064 (1.98), 7.736 (4.97), 7.741 (2.83), 7.752 (1.74), 10.898 (5.13).

[5124] 실시예 206

[5125] (시스/트랜스)-5-[4-{[3-히드록시시클로부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5126]

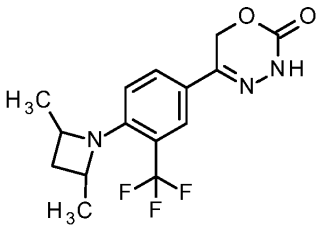
[5127] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (130 mg, 496 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (260 μl, 1.5 mmol), 및 (시스/트랜스)-3-아미노시클로부탄-1-올 히드로겐 클로라이드 (135 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한 다음, 100℃에서 추가로 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 70.0 mg (95% 순도, 41% 수율)을 수득하였다.

[5128] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[5129] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.805 (0.77), 1.812 (0.59), 1.825 (1.72), 1.833 (1.60), 1.846 (1.64), 1.853 (1.84), 1.867 (0.64), 1.874 (0.83), 2.254 (0.49), 2.518 (3.34), 2.523 (2.22), 2.539 (0.94), 2.696 (0.74), 2.703 (0.76), 2.713 (1.64), 2.720 (1.60), 2.725 (1.29), 2.730 (1.35), 2.735 (1.63), 2.742 (1.61), 2.752 (0.76), 2.759 (0.77), 3.449 (0.46), 3.468 (0.85), 3.484 (0.83), 3.501 (0.44), 3.855 (0.59), 3.873 (1.13), 3.890 (1.13), 3.907 (0.56), 5.095 (2.90), 5.103 (0.87), 5.111 (2.78), 5.271 (0.50), 5.296 (16.00), 5.621 (1.65), 5.636 (1.87), 6.759 (1.96), 6.782 (2.04), 7.726 (1.87), 7.742 (5.61), 10.897 (4.98).

[5130] 실시예 207

[5131] (rac)-5-{4-[2,4-디메틸아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5132]

[5133] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, (rac)-2,4-디메틸아제티딘 히드로겐 클로라이드 (153 mg, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 34.0 mg (95% 순도, 17% 수율)을 수득하였다.

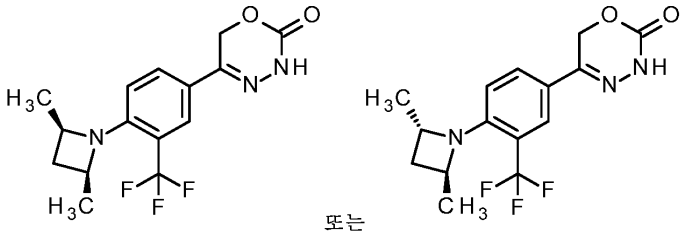
[5134] LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

[5135] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.180 (15.90), 1.196 (16.00), 1.331 (8.34), 1.346 (8.44), 1.371 (0.78), 1.452 (0.51), 1.467 (0.99), 1.478 (0.71), 1.482 (0.68), 1.493 (0.99), 1.508 (0.54), 1.905 (0.71), 2.037 (1.87), 2.327 (1.97), 2.331 (1.43), 2.518 (8.14), 2.523 (5.45), 2.665 (1.57), 2.669 (2.14), 2.674 (2.21), 2.696 (0.68), 2.701 (0.95), 2.722 (0.48), 4.106 (0.58), 4.122 (0.99), 4.140 (0.99), 4.156 (0.61), 4.457 (2.35), 4.471 (2.31), 5.289 (1.19), 5.326 (14.33), 5.332 (13.92), 5.339 (9.02), 5.370 (1.06), 6.897 (4.09), 6.919 (4.26), 7.196 (1.19), 7.220 (1.23), 7.768 (2.76), 7.773 (3.06), 7.790 (2.45), 7.795 (3.00), 7.822 (3.03), 7.828 (7.76), 7.834 (5.79), 8.026 (0.68), 8.031 (0.61), 10.970 (8.10), 10.997 (2.55).

[5136] 실시예 208

[5137] (시스 또는 트랜스)-5-{4-[2,4-디메틸아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디

아진-2-온



또는

[5138]

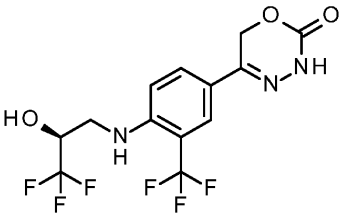
[5139] 실시예 207로부터의 부산물, 단일 입체이성질체: 32.0 mg (95% 순도, 16% 수율).

[5140] LC-MS (방법 1): R_t = 1.30분; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

[5141] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.180 (0.55), 1.196 (0.50), 1.330 (16.00), 1.346 (15.95), 1.452 (0.85), 1.467 (1.64), 1.478 (1.09), 1.482 (1.09), 1.493 (1.66), 1.508 (0.84), 2.323 (0.53), 2.326 (0.68), 2.331 (0.50), 2.522 (2.13), 2.653 (0.82), 2.674 (2.18), 2.679 (1.27), 2.696 (1.18), 2.700 (1.66), 2.721 (0.76), 4.105 (1.18), 4.122 (2.02), 4.140 (1.94), 4.156 (1.10), 5.339 (15.37), 7.196 (2.28), 7.219 (2.38), 7.821 (4.79), 7.827 (3.48), 7.836 (2.35), 10.997 (4.38).

[5142] 실시예 209

[5143] 5-[4-{[3,3,3-트리플루오로-(2S)-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5144]

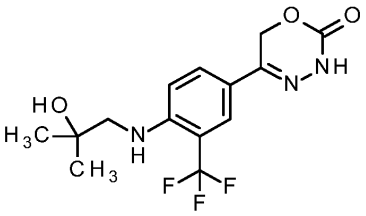
[5145] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (530 mg, 1.86 mmol, 중간체 66)을 DMSO (9 mL) 중에 용해시키고, (2S)-3-아미노-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올 히드로클로라이드 (1:1) (1.4 g, 7.8 mmol)를 첨가하고, 이어서 탄산칼슘 (0.8g, 7.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (염기성, 구배: 0.00-0.50분 17% B (40->70mL/분), 0.51-5.50분 33-34% B (70mL/분))에 의해 정제하여 표제 화합물 237 mg (99% 순도, 16% 수율)을 수득하였다.

[5146] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[5147] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.85 (br t, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.25 (br d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H)

[5148] 실시예 210

[5149] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5150]

[5151] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (3.2 g, 12.3 mmol, 중간체 66)을 DMSO (22 mL) 중에 용해시키고, 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (2.2 g, 24.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 탄

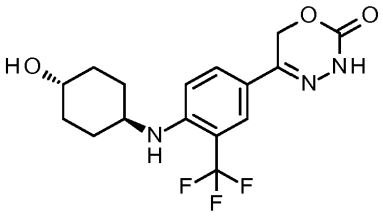
산칼슘 (1.23g, 12.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (산성 조건)에 의해 정제하여 표제 화합물 3.1 g (99% 순도, 76% 수율)을 수득하였다.

[5152] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5153] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.12 (d, 2H), 1.23-1.14 (m, 6H)

[5154] 실시예 211

[5155] (트랜스)-5-[4-{[4-히드록시시클로헥실]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5156] 

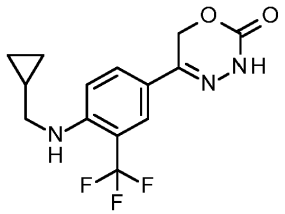
[5157] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (320 mg, 97% 순도, 1.18 mmol, 중간체 66)을 DMSO (3.0 ml) 중에 용해시키고, (트랜스)-4-아미노시클로헥산-1-올 (273 mg, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 234 mg (97% 순도, 54% 수율)을 수득하였다.

[5158] LC-MS (방법 2): R_t = 0.93분; MS (ESIneg): m/z = 356 $[M-H]^-$

[5159] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.290 (1.19), 1.297 (1.06), 1.322 (2.77), 1.352 (2.73), 1.378 (1.12), 1.384 (1.27), 1.416 (0.42), 1.802 (1.57), 1.828 (1.98), 1.880 (2.09), 1.906 (1.44), 2.073 (0.98), 2.518 (1.45), 2.522 (0.91), 3.409 (0.73), 3.420 (1.09), 3.431 (1.29), 3.442 (1.17), 3.456 (1.01), 3.465 (0.85), 4.590 (3.68), 4.601 (3.59), 4.946 (1.58), 4.966 (1.54), 5.294 (16.00), 6.968 (2.28), 6.991 (2.43), 7.717 (4.14), 7.726 (2.26), 7.749 (1.67), 10.889 (6.00).

[5160] 실시예 212

[5161] 5-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5162] 

[5163] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, 1-시클로프로필메탄아미드 (110 μl, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 102 mg (95% 순도, 54% 수율)을 수득하였다.

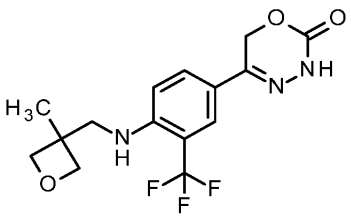
[5164] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

[5165] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.233 (0.90), 0.245 (3.25), 0.248 (2.94), 0.257 (3.23), 0.260 (3.07), 0.271 (1.18), 0.422 (1.20), 0.432 (2.85), 0.436 (3.03), 0.442 (1.50), 0.447 (1.41), 0.452 (3.06), 0.457 (2.84), 0.467 (0.95), 1.084 (0.61), 1.088 (0.61), 1.092 (0.62), 1.096 (0.52), 1.104

(1.00), 1.112 (0.51), 1.116 (0.58), 1.121 (0.58), 1.124 (0.54), 2.518 (2.09), 2.523 (1.38), 3.118 (2.18), 3.133 (3.59), 3.149 (2.08), 5.295 (16.00), 5.888 (0.75), 5.902 (1.47), 5.916 (0.72), 6.936 (2.04), 6.958 (2.15), 7.729 (5.36), 7.752 (1.52), 7.757 (1.12), 10.879 (4.64).

[5166] 실시예 213

[5167] 5-[4-{[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5168]

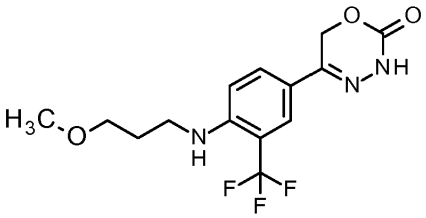
[5169] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (120 mg, 458 μmol, 중간체 66)을 DMSO (800 μl) 중에 용해시키고, 1-(3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민 (92.6 mg, 915 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 93.0 mg (95% 순도, 56% 수율)을 수득하였다.

[5170] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5171] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.275 (16.00), 2.518 (1.01), 2.523 (0.62), 3.417 (3.57), 3.432 (3.59), 4.196 (6.36), 4.211 (6.95), 4.449 (5.85), 4.464 (5.27), 5.302 (13.69), 5.943 (0.63), 5.957 (1.27), 5.972 (0.63), 6.991 (1.48), 7.013 (1.59), 7.725 (1.51), 7.744 (5.58), 10.890 (4.43).

[5172] 실시예 214

[5173] 5-{4-[(3-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5174]

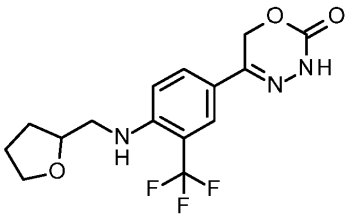
[5175] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (260 mg, 992 μmol, 중간체 66)을 DMSO (2.0 ml) 중에 용해시키고, 3-메톡시프로판-1-아민 (200 μl, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 267 mg (99% 순도, 80% 수율)을 수득하였다.

[5176] LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5177] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.786 (0.98), 1.801 (1.53), 1.817 (1.01), 2.073 (0.41), 2.518 (0.61), 3.243 (16.00), 3.270 (0.53), 3.286 (1.28), 3.301 (1.29), 3.316 (0.64), 3.410 (1.50), 3.425 (2.89), 3.439 (1.42), 5.293 (7.70), 6.066 (0.75), 6.852 (1.05), 6.874 (1.09), 7.730 (2.05), 7.756 (0.75), 10.878 (2.38).

[5178] 실시예 215

[5179] (rac)-5-[4-({[옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5180]

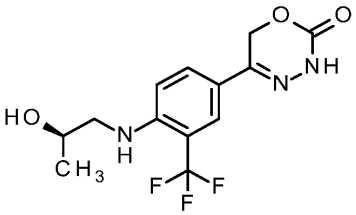
[5181] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, (rac)-1-[옥솔란-2-일]메탄아민 (130 μl, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 108 mg (95% 순도, 52% 수율)을 수득하였다.

[5182] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5183] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.591 (0.79), 1.603 (0.56), 1.611 (0.99), 1.619 (0.88), 1.628 (0.67), 1.636 (0.62), 1.641 (1.02), 1.657 (0.57), 1.783 (0.50), 1.798 (1.22), 1.815 (1.68), 1.819 (1.63), 1.829 (1.49), 1.836 (1.72), 1.846 (0.93), 1.850 (1.20), 1.866 (0.59), 1.885 (0.69), 1.902 (0.89), 1.906 (0.56), 1.914 (0.99), 1.923 (0.64), 1.931 (0.72), 1.934 (0.68), 1.945 (0.55), 2.327 (0.41), 2.518 (1.66), 2.523 (1.12), 2.669 (0.40), 3.212 (0.48), 3.226 (0.65), 3.245 (0.96), 3.261 (1.15), 3.275 (0.85), 3.352 (1.06), 3.359 (0.66), 3.372 (0.72), 3.386 (0.49), 3.610 (0.75), 3.630 (1.56), 3.647 (2.03), 3.664 (1.09), 3.732 (1.03), 3.748 (1.82), 3.765 (1.50), 3.768 (1.38), 3.785 (0.81), 4.026 (1.18), 4.038 (1.37), 4.042 (1.23), 4.054 (1.15), 5.298 (16.00), 5.690 (0.81), 5.703 (1.49), 5.717 (0.78), 6.965 (1.95), 6.987 (2.02), 7.731 (6.98), 7.752 (1.70), 10.890 (5.24).

[5184] 실시예 216

[5185] 5-[4-{[(2R)-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5186]

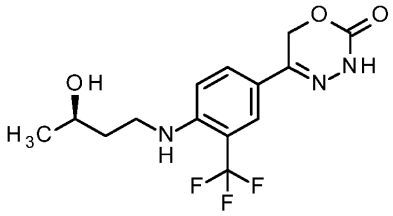
[5187] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (260 mg, 992 μmol, 중간체 66)을 DMSO (2.5 ml) 중에 용해시키고, (2R)-1-아미노프로판-2-올 (160 μl, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 218 mg (95% 순도, 66% 수율)을 수득하였다.

[5188] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

[5189] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.103 (10.18), 1.118 (10.29), 2.518 (1.03), 2.522 (0.64), 3.029 (0.52), 3.041 (0.61), 3.047 (0.62), 3.060 (1.03), 3.072 (0.84), 3.079 (0.87), 3.090 (0.74), 3.197 (0.72), 3.210 (1.13), 3.224 (0.93), 3.242 (0.79), 3.256 (0.52), 3.821 (0.41), 3.834 (0.85), 3.850 (1.11), 3.866 (0.78), 4.950 (3.78), 4.962 (3.73), 5.300 (16.00), 5.644 (0.86), 5.657 (1.44), 5.670 (0.84), 6.910 (1.93), 6.932 (1.99), 7.737 (7.21), 7.757 (1.77), 10.888 (5.40).

[5190] 실시예 217

[5191] 5-[4-{[(3R)-3-히드록시부틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5192]

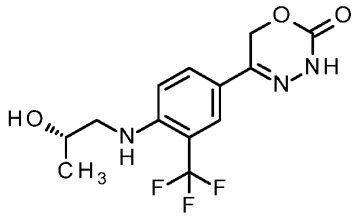
[5193] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1000 μl) 중에 용해시키고, (2R)-4-아미노부탄-2-올 (102 mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 86.0 mg (95% 순도, 43% 수율)을 수득하였다.

[5194] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5195] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.087 (10.42), 1.102 (10.69), 1.532 (0.62), 1.551 (0.91), 1.566 (1.16), 1.586 (1.04), 1.603 (0.41), 1.643 (0.40), 1.658 (0.96), 1.668 (1.02), 1.676 (0.77), 1.685 (0.73), 1.693 (0.63), 1.702 (0.57), 2.327 (0.45), 2.522 (1.03), 2.669 (0.45), 3.268 (0.73), 3.284 (1.69), 3.299 (2.38), 3.314 (1.99), 3.742 (0.91), 3.747 (0.91), 3.758 (0.91), 4.773 (3.53), 4.784 (3.42), 5.292 (16.00), 6.218 (0.94), 6.231 (1.79), 6.243 (0.92), 6.851 (2.46), 6.873 (2.55), 7.726 (4.84), 7.752 (1.77), 10.871 (5.39).

[5196] 실시예 218

[5197] 5-[4-{[(2S)-2-히드록시프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5198]

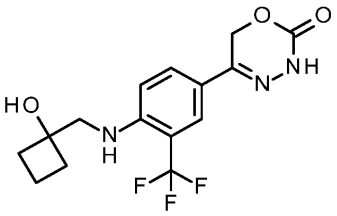
[5199] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 97% 순도, 555 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, (2S)-1-아미노프로판-2-올 (99 μl, 98% 순도, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 152 mg (98% 순도, 85% 수율)을 수득하였다.

[5200] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

[5201] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.102 (10.45), 1.118 (10.65), 2.522 (0.80), 3.029 (0.54), 3.040 (0.63), 3.046 (0.65), 3.060 (1.08), 3.072 (0.87), 3.079 (0.90), 3.090 (0.77), 3.196 (0.73), 3.210 (1.18), 3.224 (0.95), 3.241 (0.81), 3.256 (0.54), 3.821 (0.44), 3.833 (0.89), 3.850 (1.17), 3.866 (0.83), 3.878 (0.41), 4.950 (4.60), 4.962 (4.59), 5.300 (16.00), 5.645 (0.89), 5.657 (1.48), 5.669 (0.87), 6.910 (2.00), 6.932 (2.06), 7.737 (7.43), 7.756 (1.82), 10.888 (5.53).

[5202] 실시예 219

[5203] 5-[4-{[(1-히드록시시클로부틸)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5204]

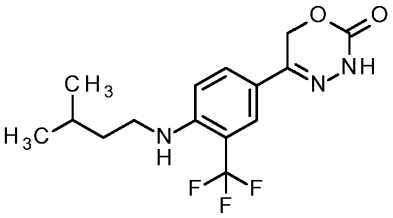
[5205] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (320 mg, 1.22 mmol, 중간체 66)을 DMSO (2.0 ml) 중에 용해시키고, 1-(아미노메틸)시클로부탄-1-올 (247 mg, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 231 mg (95% 순도, 52% 수율)을 수득하였다.

[5206] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5207] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.546 (0.74), 1.569 (1.05), 1.591 (0.73), 1.637 (0.72), 1.644 (0.54), 1.654 (0.80), 1.665 (0.53), 1.976 (4.50), 1.993 (4.03), 1.998 (5.17), 2.015 (2.05), 2.074 (14.34), 2.518 (1.22), 2.522 (0.84), 3.279 (4.02), 3.291 (4.05), 5.278 (1.45), 5.308 (16.00), 5.527 (3.57), 7.000 (2.21), 7.022 (2.34), 7.746 (3.95), 7.752 (2.30), 7.774 (1.55), 7.779 (1.23), 10.898 (5.51).

[5208] 실시예 220

[5209] 5-{4-[(3-메틸부틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5210]

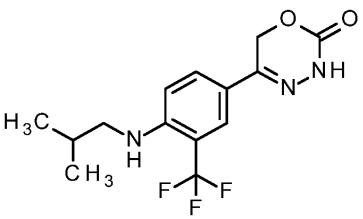
[5211] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, 3-메틸부탄-1-아민 (150 μl, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 106 mg (95% 순도, 53% 수율)을 수득하였다.

[5212] LC-MS (방법 1): R_t = 1.34분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[5213] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.898 (15.35), 0.914 (16.00), 1.413 (0.60), 1.430 (1.37), 1.449 (1.39), 1.467 (0.77), 1.606 (0.67), 1.623 (0.77), 1.640 (0.58), 2.518 (1.24), 2.523 (0.87), 3.227 (0.56), 3.242 (1.04), 3.263 (1.05), 3.278 (0.55), 5.289 (9.24), 5.866 (0.41), 5.880 (0.82), 5.894 (0.41), 6.849 (1.20), 6.871 (1.25), 7.715 (1.22), 7.720 (2.09), 7.727 (1.19), 7.749 (0.82), 7.754 (0.65), 10.871 (2.70).

[5214] 실시예 221

[5215] 5-{4-[(2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5216]

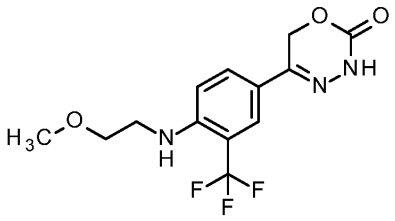
[5217] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, 2-메틸프로판-1-아민 (130 μl, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 115 mg (95% 순도, 61% 수율)을 수득하였다.

[5218] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

[5219] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.875 (15.59), 0.892 (16.00), 1.895 (0.77), 1.912 (0.95), 1.928 (0.73), 2.518 (2.28), 2.522 (1.46), 2.669 (0.50), 3.046 (1.72), 3.062 (2.63), 3.078 (1.65), 5.287 (12.60), 5.958 (0.63), 5.972 (1.23), 5.987 (0.61), 6.865 (1.49), 6.889 (1.55), 7.712 (5.25), 7.730 (1.38), 10.870 (3.92).

[5220] 실시예 222

[5221] 5-{4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5222] 

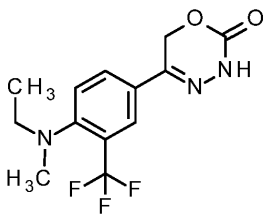
[5223] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (1.05 g, 92% 순도, 3.68 mmol, 중간체 66)을 DMSO (7.0 ml) 중에 용해시키고, 2-메톡시에탄-1-아민 (710 μl, 99% 순도, 8.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (산성 조건)에 의해 정제하여 표제 화합물 786 mg (100% 순도, 67% 수율)을 수득하였다.

[5224] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

[5225] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.76 (br t, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.41 (q, 2H), 3.27 (s, 3H)

[5226] 실시예 223

[5227] 5-{4-[에틸(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5228] 

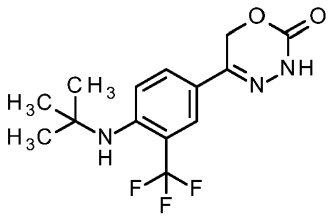
[5229] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, N-메틸에탄아민 (110 μl, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 73.0 mg (95% 순도, 40% 수율)을 수득하였다.

[5230] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

[5231] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.964 (4.46), 0.981 (10.06), 0.999 (4.62), 2.074 (0.54), 2.518 (1.54), 2.523 (0.99), 2.666 (16.00), 2.967 (1.15), 2.985 (3.62), 3.002 (3.54), 3.020 (1.08), 5.387 (14.58), 7.533 (1.84), 7.554 (2.02), 7.904 (1.16), 7.910 (1.65), 7.931 (5.31), 11.105 (3.70).

[5232] 실시예 224

[5233] 5-[4-(tert-부틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5234]

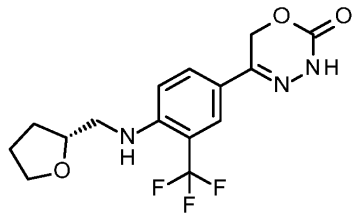
[5235] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 205와 유사하게 제조하였다.

[5236] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

[5237] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.400 (16.00), 1.412 (1.99), 1.428 (2.69), 2.522 (1.01), 4.320 (0.50), 4.628 (0.62), 5.302 (4.05), 7.153 (0.66), 7.176 (0.70), 7.740 (0.77), 7.745 (1.05), 7.750 (0.95), 7.757 (0.61), 10.918 (1.26).

[5238] 실시예 225

[5239] 5-[4-({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5240]

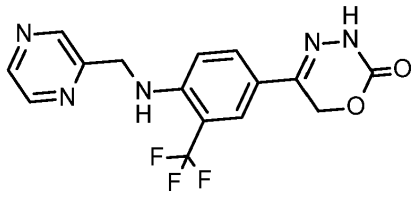
[5241] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 205와 유사하게 제조하였다.

[5242] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5243] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.591 (0.72), 1.594 (0.54), 1.603 (0.49), 1.607 (0.56), 1.611 (0.92), 1.619 (0.83), 1.628 (0.62), 1.635 (0.55), 1.641 (0.98), 1.657 (0.54), 1.782 (0.47), 1.797 (1.10), 1.802 (0.80), 1.815 (1.49), 1.818 (1.44), 1.829 (1.32), 1.836 (1.57), 1.845 (0.82), 1.850 (1.09), 1.866 (0.56), 1.885 (0.62), 1.901 (0.83), 1.906 (0.50), 1.914 (0.93), 1.919 (0.43), 1.923 (0.58), 1.928 (0.64), 1.930 (0.65), 1.934 (0.62), 1.945 (0.50), 1.950 (0.46), 2.518 (1.37), 2.522 (0.83), 3.212 (0.44), 3.225 (0.57), 3.245 (0.88), 3.261 (1.03), 3.275 (0.76), 3.352 (0.87), 3.359 (0.54), 3.371 (0.62), 3.386 (0.43), 3.609 (0.72), 3.630 (1.47), 3.647 (1.89), 3.664 (1.05), 3.732 (1.00), 3.749 (1.69), 3.752 (1.06), 3.765 (1.42), 3.768 (1.25), 3.785 (0.82), 4.026 (1.09), 4.038 (1.26), 4.042 (1.15), 4.054 (1.08), 5.298 (16.00), 5.422 (1.05), 5.690 (0.73), 5.704 (1.37), 5.718 (0.70), 6.965 (1.80), 6.987 (1.88), 7.731 (6.58), 7.752 (1.56), 10.890 (5.06).

[5244] 실시예 226

[5245] 5-[4-{[(피라진-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5246]

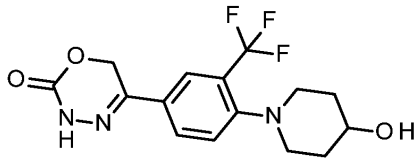
[5247] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (39.3 mg, 150 μmol, 중간체 66)을 DMSO (2.0 ml) 중에 용해시키고, 1-(피라진-2-일)메탄아민 (32.7 mg, 300 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (77.5 mg, 600 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[5248] LC-MS (방법 1): R_t = 0.88분; MS (ESIneg): m/z = 350 $[M-H]^-$

[5249] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.21), 2.083 (2.28), 2.458 (0.58), 2.518 (2.41), 2.522 (1.52), 2.539 (0.67), 4.667 (3.73), 4.681 (3.71), 5.276 (16.00), 6.788 (2.49), 6.810 (3.40), 6.825 (1.81), 6.839 (0.85), 7.666 (1.52), 7.670 (1.62), 7.687 (1.41), 7.693 (1.52), 7.782 (3.37), 7.787 (3.09), 8.541 (3.63), 8.547 (4.20), 8.589 (3.98), 8.593 (4.86), 8.616 (3.59), 8.620 (3.29), 8.623 (3.38), 8.626 (2.54), 10.896 (5.03).

[5250] 실시예 227

[5251] 5-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

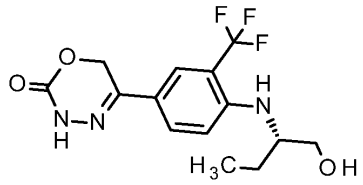
[5252] 

[5253] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5254] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5255] 실시예 228

[5256] 5-[4-{[(2S)-1-히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

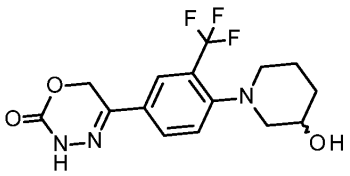
[5257] 

[5258] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5259] LC-MS (방법 1): R_t = 0.95분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5260] 실시예 229

[5261] (rac)-5-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5262] 

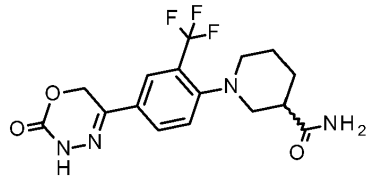
[5263] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5264] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5265] 실시예 230

[5266] (rac)-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-카르복스

아미드



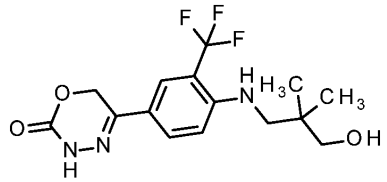
[5267]

[5268] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5269] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5270] 실시예 231

[5271] 5-{4-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



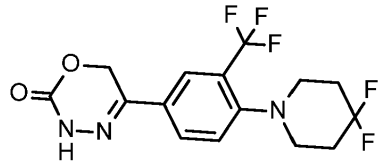
[5272]

[5273] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5274] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5275] 실시예 232

[5276] 5-[4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



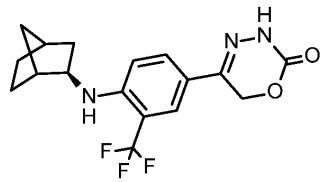
[5277]

[5278] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5279] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

[5280] 실시예 233

[5281] 5-[4-{[(1R,2R,4R)-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



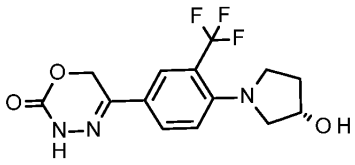
[5282]

[5283] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5284] LC-MS (방법 1): R_t = 1.38분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5285] 실시예 234

[5286] 5-{4-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



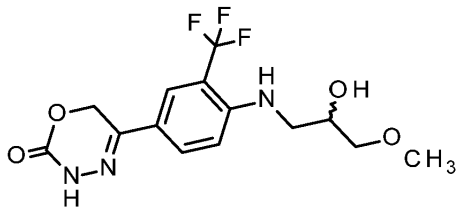
[5287]

[5288] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5289] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[5290] 실시예 235

[5291] (rac)-5-{4-[(2-히드록시-3-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



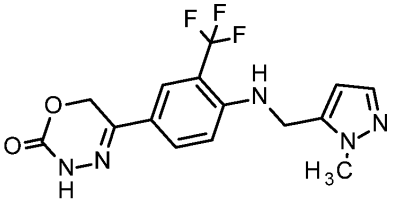
[5292]

[5293] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5294] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84분; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

[5295] 실시예 236

[5296] 5-[4-{[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



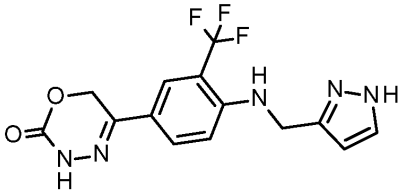
[5297]

[5298] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5299] LC-MS (방법 1): R_t = 0.88분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5300] 실시예 237

[5301] 5-[4-{[(1H-피라졸-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



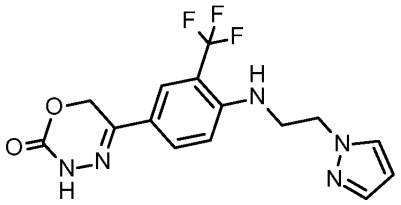
[5302]

[5303] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5304] LC-MS (방법 1): R_t = 0.84분; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

[5305] 실시예 238

[5306] 5-[4-{[2-(1H-피라졸-1-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



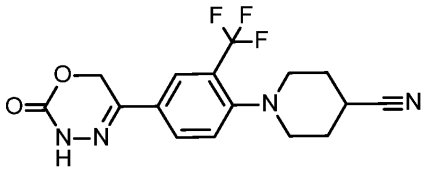
[5307]

[5308] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5309] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5310] 실시예 239

[5311] 1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-4-카르보니트릴



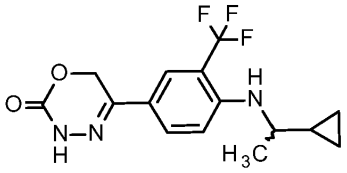
[5312]

[5313] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5314] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

[5315] 실시예 240

[5316] (rac)-5-{4-[(1-시클로프로필에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



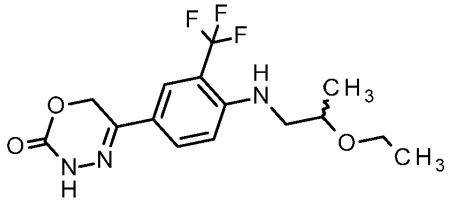
[5317]

[5318] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5319] LC-MS (방법 1): R_t = 1.24분; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

[5320] 실시예 241

[5321] (rac)-5-{4-[(2-에톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



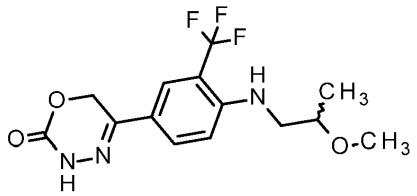
[5322]

[5323] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5324] LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5325] 실시예 242

[5326] (rac)-5-{4-[(2-메톡시프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



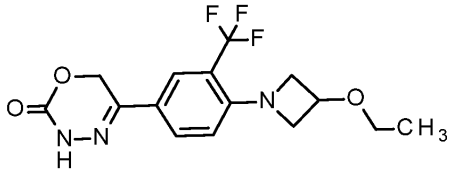
[5327]

[5328] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5329] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5330] 실시예 243

[5331] 5-[4-(3-에톡시아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



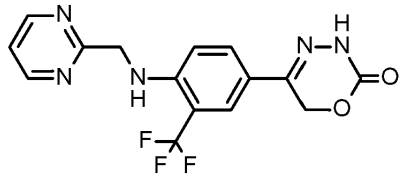
[5332]

[5333] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5334] LC-MS (방법 1): R_t = 1.13분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5335] 실시예 244

[5336] 5-[4-{[(피리미딘-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



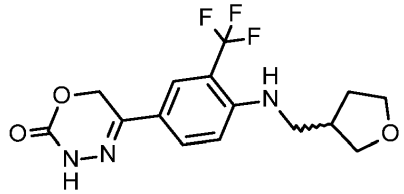
[5337]

[5338] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5339] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

[5340] 실시예 245

[5341] (rac)-5-[4-{[(옥솔란-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



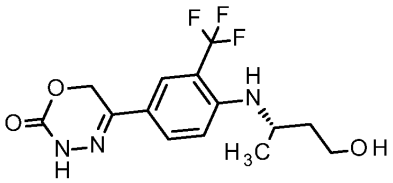
[5342]

[5343] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5344] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5345] 실시예 246

[5346] 5-[4-{[(2S)-4-히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



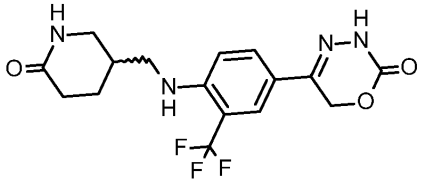
[5347]

[5348] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5349] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5350] 실시예 247

[5351] (rac)-5-[4-{[(6-옥소피페리딘-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



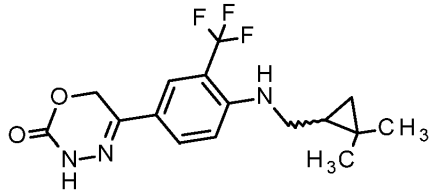
[5352]

[5353] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5354] LC-MS (방법 1): R_t = 0.78분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5355] 실시예 248

[5356] (rac)-5-[4-{[(2,2-디메틸시클로프로필)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



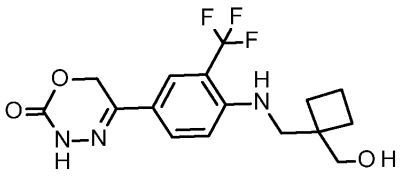
[5357]

[5358] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5359] LC-MS (방법 1): R_t = 1.33분; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

[5360] 실시예 249

[5361] 5-[4-({[1-(히드록시메틸)시클로부틸]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



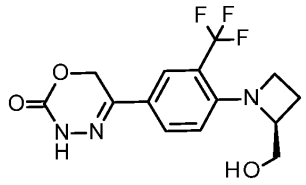
[5362]

[5363] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5364] LC-MS (방법 1): R_t = 1.06분; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

[5365] 실시예 250

[5366] 5-{4-[(2S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

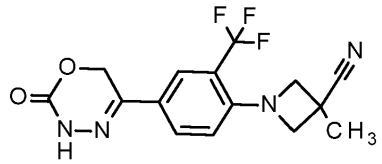
[5367] 

[5368] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5369] LC-MS (방법 1): R_t = 0.91분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[5370] 실시예 251

[5371] 메틸-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]아제티딘-3-카르보니트릴

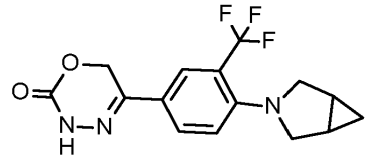
[5372] 

[5373] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5374] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

[5375] 실시예 252

[5376] 5-[4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

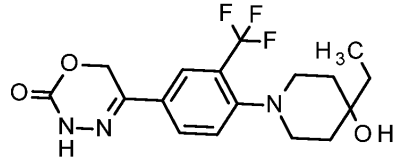
[5377] 

[5378] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5379] LC-MS (방법 1): R_t = 1.24분; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

[5380] 실시예 253

[5381] 5-[4-(4-에틸-4-히드록시피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

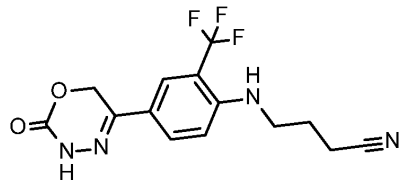
[5382] 

[5383] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5384] LC-MS (방법 1): R_t = 1.12분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[5385] 실시예 254

[5386] 4-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐리노]부탄니트릴



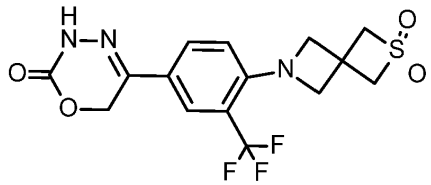
[5387]

[5388] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5389] LC-MS (방법 1): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

[5390] 실시예 255

[5391] 6-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2λ^6-티아-6-아자스피로[3.3]헵탄-2,2-디온



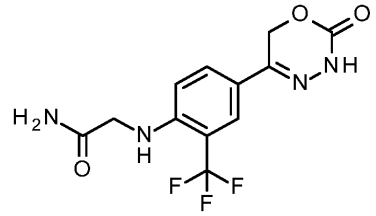
[5392]

[5393] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5394] LC-MS (방법 1): R_t = 0.88분; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

[5395] 실시예 256

[5396] N^2-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]글리신아미드



[5397]

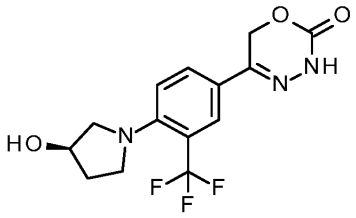
[5398] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5399] LC-MS (방법 1): R_t = 0.71분; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

[5400] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.54), 2.323 (0.49), 2.327 (0.64), 2.331 (0.47), 2.522 (1.98), 2.665 (0.49), 2.669 (0.64), 2.673 (0.46), 3.809 (4.91), 3.822 (4.81), 5.304 (16.00), 5.411 (1.30), 6.085 (1.06), 6.097 (2.01), 6.109 (1.01), 6.637 (2.32), 6.661 (2.34), 7.301 (2.21), 7.528 (2.20), 7.763 (7.67), 7.781 (2.11), 7.992 (0.67), 10.907 (6.07).

[5401] 실시예 257

[5402] 5-{4-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5403]

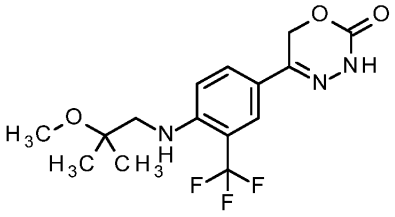
[5404] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5405] LC-MS (방법 2): R_t = 0.88분; MS (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

[5406] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.845 (0.62), 1.855 (0.68), 1.877 (1.00), 1.884 (1.00), 1.892 (0.93), 1.939 (0.52), 1.950 (0.57), 1.959 (0.84), 1.969 (1.12), 1.981 (0.93), 1.993 (1.03), 2.003 (0.62), 2.012 (0.43), 2.074 (0.82), 2.331 (0.77), 2.518 (3.97), 2.523 (2.39), 2.673 (0.75), 3.153 (1.35), 3.179 (1.51), 3.367 (1.55), 3.551 (0.68), 3.575 (1.43), 3.593 (2.16), 3.611 (1.30), 4.368 (1.59), 5.021 (1.07), 5.320 (16.00), 7.009 (2.74), 7.032 (2.89), 7.727 (1.94), 7.733 (2.05), 7.749 (1.73), 7.755 (1.89), 7.855 (4.15), 7.861 (3.85), 8.335 (0.53), 10.925 (5.42).

[5407] 실시예 258

[5408] 5-{4-[(2-메톡시-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5409]

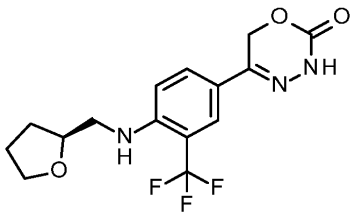
[5410] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5411] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5412] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.173 (16.00), 3.122 (11.15), 3.229 (2.00), 3.241 (1.94), 5.125 (0.66), 5.307 (6.19), 6.949 (0.91), 6.971 (0.95), 7.754 (2.50), 7.778 (0.71), 10.904 (2.14).

[5413] 실시예 259

[5414] 5-[4-({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5415]

[5416] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

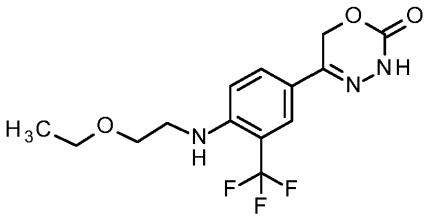
[5417] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5418] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.591 (0.74), 1.603 (0.50), 1.611 (0.95), 1.619 (0.85), 1.628 (0.64), 1.636 (0.58), 1.641 (1.00), 1.657 (0.55), 1.782 (0.47), 1.797 (1.12), 1.815 (1.55), 1.819

(1.50), 1.829 (1.39), 1.836 (1.64), 1.850 (1.13), 1.866 (0.57), 1.885 (0.65), 1.901 (0.85), 1.906 (0.52), 1.914 (0.96), 1.923 (0.60), 1.931 (0.68), 1.934 (0.65), 1.945 (0.52), 2.518 (1.86), 2.523 (1.15), 3.212 (0.45), 3.225 (0.61), 3.245 (0.91), 3.261 (1.08), 3.275 (0.78), 3.352 (0.91), 3.359 (0.58), 3.372 (0.65), 3.386 (0.46), 3.609 (0.73), 3.630 (1.51), 3.647 (1.96), 3.664 (1.07), 3.732 (1.01), 3.748 (1.75), 3.752 (1.11), 3.765 (1.44), 3.768 (1.32), 3.785 (0.83), 4.026 (1.13), 4.038 (1.31), 4.042 (1.21), 4.054 (1.12), 5.298 (16.00), 5.422 (0.75), 5.691 (0.77), 5.705 (1.44), 5.718 (0.74), 6.965 (1.88), 6.987 (1.97), 7.731 (6.79), 7.752 (1.62), 10.890 (5.13).

[5419] 실시예 260

[5420] 5-{4-[(2-에톡시에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5421]

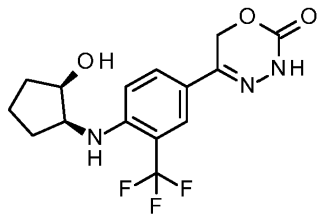
[5422] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5423] LC-MS (방법 1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

[5424] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.082 (6.73), 1.099 (13.49), 1.116 (6.96), 3.377 (1.78), 3.391 (4.78), 3.405 (5.37), 3.418 (2.53), 3.431 (2.74), 3.449 (6.91), 3.466 (6.79), 3.483 (2.36), 3.534 (4.56), 3.548 (7.56), 3.563 (3.32), 5.300 (16.00), 5.739 (2.79), 6.936 (3.28), 6.958 (3.43), 7.739 (8.49), 7.764 (2.77), 10.894 (6.48).

[5425] 실시예 261

[5426] 5-[4-{[(1S,2R)-2-히드록시시클로펜틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5427]

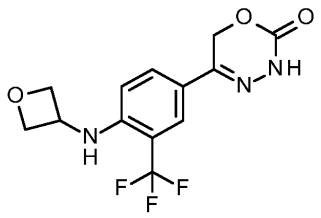
[5428] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5429] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

[5430] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.336 (0.59), 1.347 (0.44), 1.358 (0.85), 1.367 (0.79), 1.378 (0.57), 1.389 (0.83), 1.409 (0.48), 1.489 (0.46), 1.497 (0.57), 1.510 (0.74), 1.518 (0.81), 1.530 (0.83), 1.539 (0.83), 1.549 (0.63), 1.560 (0.79), 1.578 (0.90), 1.592 (0.79), 1.599 (0.81), 1.604 (0.96), 1.612 (0.94), 1.624 (0.79), 1.631 (0.72), 1.637 (0.66), 1.644 (0.63), 1.715 (0.55), 1.722 (0.68), 1.730 (0.85), 1.740 (0.88), 1.747 (0.85), 1.758 (0.88), 1.770 (0.83), 1.776 (0.66), 1.787 (0.55), 1.796 (0.81), 1.810 (0.85), 1.818 (0.77), 1.827 (0.88), 1.831 (0.81), 1.841 (0.66), 1.848 (0.68), 1.858 (0.48), 1.863 (0.46), 2.075 (0.44), 2.089 (0.59), 2.100 (0.85), 2.107 (0.55), 2.119 (0.88), 2.130 (0.53), 2.332 (0.88), 2.518 (4.25), 2.523 (3.11), 2.540 (0.70), 2.673 (0.88), 3.727 (0.70), 3.742 (0.94), 3.758 (0.74), 4.124 (1.05), 5.302 (16.00), 5.355 (0.77), 5.677 (1.23), 5.693 (1.18), 6.911 (1.88), 6.933 (1.95), 7.740 (5.98), 7.762 (1.47), 8.354 (1.27), 10.889 (3.26).

[5431] 실시예 262

[5432] 5-{4-[(옥세탄-3-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5433] 

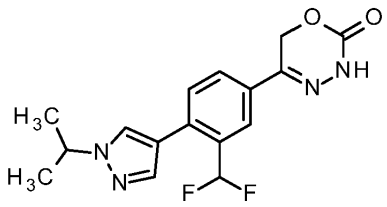
[5434] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5435] LC-MS (방법 1): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

[5436] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (2.13), 2.523 (1.57), 2.539 (3.28), 4.554 (2.34), 4.570 (5.65), 4.585 (3.91), 4.660 (0.55), 4.674 (0.90), 4.688 (0.90), 4.703 (0.56), 4.820 (3.06), 4.837 (5.21), 4.853 (2.56), 5.305 (16.00), 6.321 (1.57), 6.332 (1.54), 6.539 (2.11), 6.561 (2.18), 7.713 (1.22), 7.719 (1.39), 7.736 (1.14), 7.741 (1.37), 7.782 (2.88), 7.787 (2.47), 10.925 (4.42).

[5437] 실시예 263

[5438] 5-{3-(디플루오로메틸)-4-[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

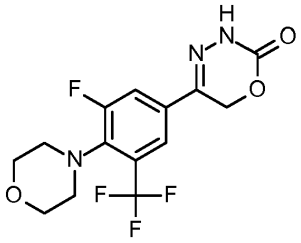
[5439] 

[5440] 디옥산/물 (5 ml, v:v= 5:1) 중 5-(3-(디플루오로메틸)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-3H-1,3,4-옥사디아진-2(6H)-온 (100 mg, 0.32 mmol, 실시예 202)의 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 클로라이드 (26 mg, 0.03 mmol), 탄산나트륨 (101 mg, 1.0 mmol), 2-아이오도프로판 (90 mg, 0.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 C18 19*150; 이동상 A: 물/10 mmol/L NH_4HCO_3, 이동상 B: MeCN; 유량: 20 mL/분; 구배: 8분 내에 20% B에서 60% B]에 의해 정제하여 표제 화합물 9.9 mg (8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5441] MS(ESIpos): m/z = 335 $(M+H)^+$.

[5442] 실시예 264

[5443] 5-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5444] 

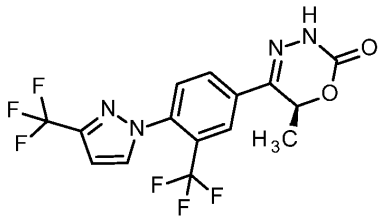
[5445] 에탄올 20 mL 중 메틸 2-(2-아세톡시-1-(3-플루오로-4-모르폴리노-5-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸리덴)히드라진카르복실레이트 (300 mg, 0.7 mmol, 중간체 60)의 용액에 수소화나트륨 (28 mg, 0.7 mmol, 60% 순도)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 물을 첨가한

다음, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수, 물로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18, 5um,19*150mm; 이동상 A:물 (0.1% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 8분 내에 25% B에서 64% B; 254nm & 220 nm; t: 7.18분)에 의해 정제하여 표제 화합물 61.4 mg (25%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5446] MS(ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$.

[5447] 실시예 265

[5448] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5449]

[5450] DMF 20 mL 중에 용해시킨 (6S)-5-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (3.0 g, 11 mmol, 중간체 75) 및 3-트리플루오로메틸 피라졸 7.3 g (54 mmol)에 분말화 Cs_2CO_3 7.0 g (22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 수회 세척하고, 합한 EtOAc 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시키고, 헥산 중 10-40% EtOAc로 실리카 상에서 크로마토그래피하여 생성물 3.7 g을 회백색 고체 (87%)로서 단리하였다. 물질을 뜨거운 CH_2Cl_2/헥산으로부터 재결정화시켜 백색 결정을 수득하였다. 키랄 SFC 분석 (키랄 팩 AD-H 칼럼, 8분에 걸쳐 3-50% MeOH, 유량 4 mL/분)은 0.06:99.94 거울상이성질체 비, 체류 시간 4.18 및 4.74분을 보여주었다.

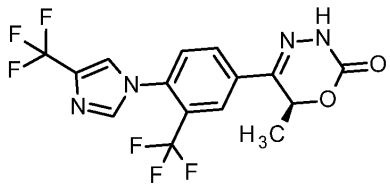
[5451] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[5452] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59.33, -62.28. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 148.37, 145.71, 144.81 (q, J = 38.7 Hz), 138.73, 133.45 - 133.21 (m), 133.13, 129.84, 129.53, 126.81 (q, J = 32.2 Hz), 124.56 (q, J = 5.2 Hz), 123.78 - 120.91 (m), 119.68 - 116.75 (m), 105.80, 71.84, 17.38.

[5453] LC-MS (방법 5): 질량 277 (M + 1).

[5454] 실시예 266

[5455] (6S)-6-메틸-5-{3-(트리플루오로메틸)-4-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5456]

[5457] DMF 2 mL 중에 용해시킨 (S)-5-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (중간체 75) 100 mg (0.36 mmol) 및 4-트리플루오로메틸 이미다졸 73 mg (0.54 mmol)에 분말화 Cs_2CO_3 235 mg (0.72 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 수회 헹구고, 합한 EtOAc를 물 및 염수로 헹구고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 디클로로메탄을 첨가하였고, 출발 4-트리플루오로메틸 이미다졸은 용해되지 않았으며, 이를 여과하였다. 0-70%

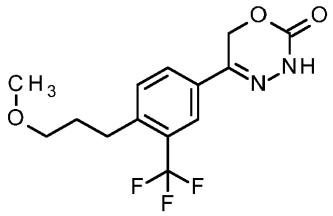
EtOAc로 크로마토그래피하여 불순한 생성물을 단리하였으며, 이를 EtOAc 중에 용해시키고, 1 N HCl로 추출한 후, 건조시키고 농축시켜 표제 생성물 53 mg을 백색 고체 (38%)로서 수득하였다.

[5458] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -59.59, -63.01.

[5459] 질량 393 (M + 1)

[5460] 실시예 267

[5461] 5-[4-(3-메톡시프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5462] 

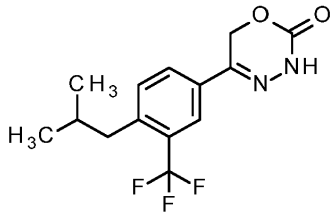
[5463] 5-{4-[3-메톡시프로프-1-엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (45.0 mg, 143 μmol, 실시예 140)을 에탄올 (2.0 ml) 중에 아르곤의 분위기 하에 용해시킨 다음, Pd/C (8.59 mg, 14.3 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트 상에서 제거하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 유기 상을 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 37.3 mg (95% 순도, 78% 수율)을 수득하였다.

[5464] LC-MS (방법 1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

[5465] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.764 (0.51), 1.780 (1.40), 1.799 (1.64), 1.819 (1.46), 1.835 (0.56), 2.669 (0.41), 2.787 (1.49), 2.807 (1.97), 2.826 (1.37), 3.331 (16.00), 3.357 (2.50), 3.372 (4.84), 3.388 (2.33), 5.406 (11.07), 7.576 (1.87), 7.597 (2.10), 7.902 (1.69), 7.923 (1.55), 7.950 (3.05), 11.160 (3.49).

[5466] 실시예 268

[5467] 5-[4-(2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5468] 

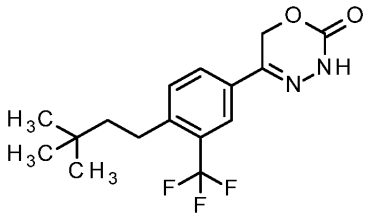
[5469] 표제 화합물을 실시예 63으로부터 실시예 267과 유사하게 합성하였다.

[5470] LC-MS (방법 1): R_t = 1.33분; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

[5471] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.879 (14.98), 0.896 (15.48), 1.928 (0.57), 1.945 (0.70), 1.962 (0.56), 2.518 (1.14), 2.523 (0.79), 2.646 (2.31), 2.664 (2.39), 5.411 (16.00), 7.554 (1.79), 7.574 (2.00), 7.897 (1.28), 7.901 (1.42), 7.917 (1.08), 7.922 (1.30), 7.958 (2.77), 7.962 (2.39), 11.162 (3.15).

[5472] 실시예 269

[5473] 5-[4-(3,3-디메틸부틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5474]

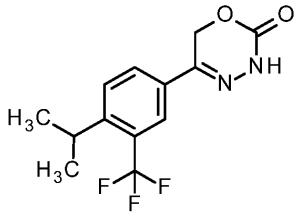
[5475] 표제 화합물을 실시예 144로부터 실시예 267과 유사하게 합성하였다.

[5476] LC-MS (방법 1): R_t = 1.47분; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

[5477] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.939 (1.27), 0.948 (16.00), 1.399 (0.56), 1.411 (0.41), 1.421 (0.48), 1.432 (0.41), 1.443 (0.58), 2.518 (0.41), 2.698 (0.44), 5.404 (4.21), 7.552 (0.60), 7.573 (0.67), 7.891 (0.50), 7.911 (0.46), 7.935 (0.95), 11.151 (1.28).

[5478] 실시예 270

[5479] 5-[4-(프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5480]

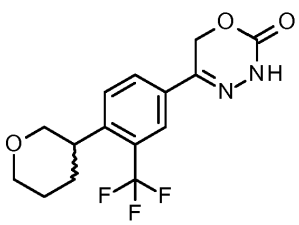
[5481] 5-[4-(프로프-1-엔-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (90.0 mg, 317 μmol, 실시예 147)을 에탄올 (4.0 ml) 중에 아르곤의 분위기 하에 용해시킨 다음, Pd/C (19.0 mg, 31.7 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 수소의 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트 상에서 제거하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 유기 상을 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 72.0 mg (95% 순도, 75% 수율)을 수득하였다.

[5482] LC-MS (방법 1): R_t = 1.25분; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

[5483] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.241 (15.87), 1.258 (16.00), 2.518 (1.04), 2.523 (0.68), 3.224 (0.69), 3.240 (0.90), 3.256 (0.66), 5.406 (15.12), 7.740 (2.07), 7.760 (2.48), 7.926 (4.00), 7.932 (2.51), 7.953 (1.55), 11.150 (3.85).

[5484] 실시예 271

[5485] (rac)-5-{4-[옥산-3-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5486]

[5487] 오토클레이브 용기에서, 5-[4-(5,6-디히드로-2H-피란-3-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (40.0 mg, 123 μmol, 실시예 142)을 에탄올 (2.0 ml) 및 THF (0.4 mL) 중에 아르곤의 분위기 하에 용해시킨 다음, Pd/C (15.0 mg, 31.7 μmol)를 첨가하였다. 용기를 수소로 가압하고 (26.2 bar), 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 유기 상을 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물을 질량-촉발된 정

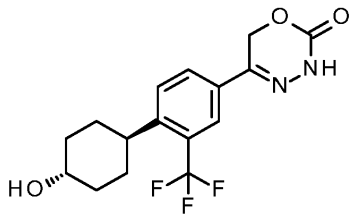
제용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 16.0 mg (95% 순도, 38% 수율)을 수득하였다.

[5488] LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

[5489] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.307 (0.41), 1.324 (0.40), 1.674 (1.60), 1.843 (1.21), 1.863 (1.70), 2.518 (2.74), 2.523 (1.86), 3.082 (0.63), 3.435 (0.66), 3.445 (0.62), 3.463 (2.10), 3.471 (1.19), 3.489 (2.63), 3.499 (0.69), 3.516 (1.19), 3.702 (1.10), 3.711 (0.97), 3.729 (0.89), 3.738 (0.77), 3.887 (0.97), 3.913 (0.77), 5.408 (16.00), 7.756 (1.93), 7.777 (2.40), 7.929 (1.78), 7.950 (1.49), 7.969 (3.43), 11.172 (4.69).

[5490] 실시예 272

[5491] (트랜스)-5-{4-[4-히드록시시클로헥실]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5492] 

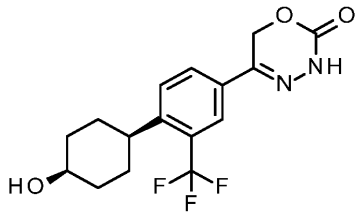
[5493] 표제 화합물을 실시예 141로부터 실시예 271과 유사하게 합성하였다.

[5494] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

[5495] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.206 (0.45), 1.225 (1.07), 1.236 (1.26), 1.253 (1.14), 1.265 (1.22), 1.284 (0.52), 1.295 (0.48), 1.615 (1.03), 1.652 (1.96), 1.670 (2.65), 1.933 (1.39), 1.957 (1.34), 2.331 (0.91), 2.336 (0.43), 2.518 (4.32), 2.523 (2.73), 2.673 (0.89), 2.760 (0.66), 3.504 (0.50), 3.520 (0.81), 3.531 (0.81), 3.542 (0.43), 4.622 (4.07), 4.634 (3.95), 5.399 (16.00), 5.412 (1.18), 7.701 (1.88), 7.721 (2.23), 7.897 (1.57), 7.902 (1.86), 7.925 (4.57), 11.146 (5.52).

[5496] 실시예 273

[5497] (시스)-5-{4-[4-히드록시시클로헥실]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5498] 

[5499] 표제 화합물을 실시예 272의 합성 동안 부산물로서 단리하였다.

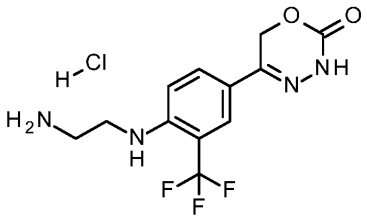
[5500] LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

[5501] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.408 (1.39), 1.436 (1.46), 1.487 (0.67), 1.521 (1.58), 1.555 (1.02), 1.762 (1.69), 1.793 (1.28), 1.892 (0.53), 1.923 (1.32), 1.949 (1.23), 1.980 (0.46), 2.331 (0.97), 2.336 (0.46), 2.518 (5.45), 2.522 (3.25), 2.669 (1.37), 2.673 (1.00), 2.678 (0.46), 2.801 (0.44), 2.829 (0.77), 3.914 (1.37), 3.921 (1.37), 4.485 (3.52), 4.495 (3.48), 5.402 (16.00), 7.677 (1.97), 7.698 (2.27), 7.929 (3.83), 7.938 (2.13), 7.959 (1.51), 11.150 (5.15).

[5502] 실시예 274

[5503] 5-{4-[(2-아미노에틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 - 염산과의

염



[5504]

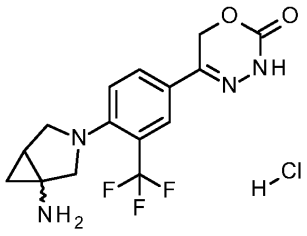
[5505] tert-부틸 {2-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐리노]에틸} 카르바메이트 (86.0 mg, 214 μmol, 중간체 67)를 1,4-디옥산 (3.0 ml) 중에 용해시킨 다음, 1,4-디옥산 중 염산 (530 μl, 4.0 M, 2.1 mmol)을 첨가하고, 3일 동안 교반하였다. 그 후, 1,4-디옥산의 추가 부분 (2.0 ml) 및 1,4-디옥산 중 염산 (270 μl, 4.0 M, 1.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조시켜 72.0 mg (95% 순도, 94% 수율)을 수득하였다.

[5506] LC-MS (방법 1): R_t = 0.56분; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

[5507] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.33), 2.523 (0.83), 2.933 (0.66), 2.948 (0.67), 3.513 (0.85), 3.529 (0.83), 3.565 (16.00), 5.317 (5.64), 6.183 (0.59), 7.003 (0.74), 7.027 (0.78), 7.767 (1.39), 7.772 (1.21), 7.780 (0.74), 7.949 (0.78), 10.922 (2.06).

[5508] 실시예 275

[5509] (rac)-5-{4-[1-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 - 염산과의 염



[5510]

[5511] 단계 1: tert-부틸 {3-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일}카르바메이트를 중간체 66으로부터 실시예 205와 유사하게 제조하였다.

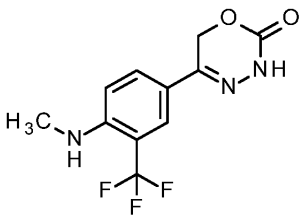
[5512] 단계 2: tert-부틸 {3-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-일}카르바메이트를 실시예 274와 유사하게 탈보호시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[5513] LC-MS (방법 2): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

[5514] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.328 (0.40), 3.351 (0.77), 3.435 (0.55), 3.458 (0.55), 3.565 (16.00), 3.618 (0.46), 5.363 (2.05), 7.906 (0.57), 7.912 (0.46), 8.789 (0.70), 11.078 (0.83).

[5515] 실시예 276

[5516] 5-[4-(메틸아미노)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5517]

[5518] 5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (150 mg, 572 μmol, 중간

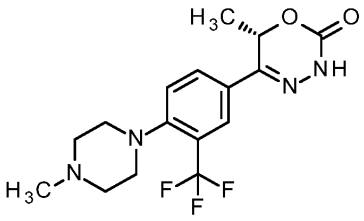
체 66)을 DMSO (1.0 ml) 중에 용해시키고, (메틸아미노)아세토니트릴 (96 μl, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. (메틸아미노)아세토니트릴 (96 μl, 1.3 mmol)을 다시 첨가하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 내수성 필터를 사용하여 건조시키고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 5.60 mg (95% 순도, 3% 수율)을 수득하였다.

[5519] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

[5520] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.518 (1.46), 2.523 (1.03), 2.808 (8.32), 2.820 (8.21), 5.297 (16.00), 6.160 (1.14), 6.172 (1.13), 6.782 (2.23), 6.805 (2.34), 7.725 (2.45), 7.730 (3.10), 7.754 (1.58), 7.759 (1.18), 7.777 (1.40), 7.782 (1.18), 10.873 (4.35).

[5521] 실시예 277

[5522] (6S)-6-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5523] 

[5524] N,N-디메틸아세트아미드 (0.6 mL) 중 (6S)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (200 mg, 0.68 mmol, 중간체 74) 및 1-메틸피페라진 (1.52 mL, 13.67 mmol)의 용액을 140℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 포화 수성 염화나트륨 용액 사이에 분배하였으며, 유기 층을 단리하고, 포화 수성 염화나트륨 용액 (x4)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (실리카 겔, MeOH/DCM, 0:1에서 1:9로 용리시킴)에 의해 정제하였으며, 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 불순한 목적 물질 (66 mg @ 83% 순도)을 수득하였다. 이 물질을 추가로 역상 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (C18, MeCN-물, 1:9에서 1:0으로 용리시킴)에 의해 정제하였으며, 목적 분획을 합하고, 동결건조시켜 표제 화합물 (9.8 mg, 4%)을 연분홍색 고체로서 수득하였다.

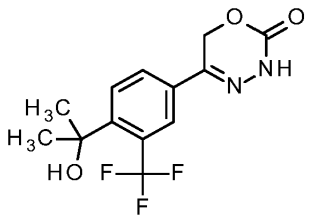
[5525] LCMS (방법 3, 2분) 92% @ R_t = 0.83분, MS (ESIpos): m/z = 357.10 $(M+H)^+$.

[5526] LCMS (MS18, 7분) 92% @ R_t = 2.60분, MS (ESIpos): m/z = 357.45 $(M+H)^+$.

[5527] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.93 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 5.85 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H) - 2개의 누락된 피페라진 고리 양성자 신호는 용매 피크에 의해 가려짐.

[5528] 실시예 278

[5529] 5-[4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5530] 

[5531] 테트라히드로푸란 15 mL 중 5-[4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 0.35 mmol, 중간체 70)의 용액에 0℃에서 메틸마그네슘 브로마이드, 0.12 mL (디에틸 에테르 중 3.5

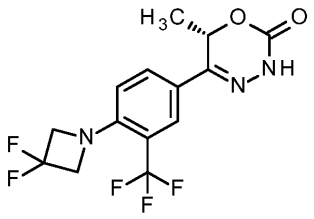
mmol, 3mol/L)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 빙수를 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지, RP18 OBD 19*150mm; 이동상 A: 물 (0.1% NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 8분 내에 25% B에서 40% B, 1.5분 유지; 254 & 220 nm R_t: 6.28분]에 의해 정제하여 표제 화합물 35.4 mg (33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5532] MS (ESIpos):m/z = 303 $(M+H)^+$.

[5533] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 1.55 (s, 6H).

[5534] 실시예 279

[5535] (6S)-5-[4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5536] 

[5537] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (6S)-5-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (100 mg, 0.34 mmol, 중간체 74), 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드 (60.3 mg, 0.47 mmol), 인산칼륨 (197 mg, 0.93 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (14.2 mg, 0.02 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐 // XPhos (29.6 mg, 0.06 mmol)의 현탁액을 질소로 충전된 풍선을 통해 탈기시키고, 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, IPA/DCM (1:4 v:v)과 물 사이에 분배하였으며, 유기 층을 상 분리 카트리지를 통해 단리하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 바이오타지 이솔레라™ 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/헵탄 (0:1에서 1:1에서 1:0으로 용리시킴)에 의해 정제하였으며, 목적 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 70 mg (54% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

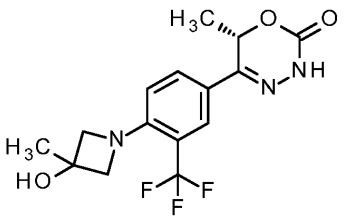
[5538] LCMS (방법 3, 2분) 99% @ R_t = 1.17분, MS (ESIpos): m/z = 390.95 $(M+MeCN+H)^+$.

[5539] LCMS (방법 3, 7분) 92% @ R_t = 4.02분, MS (ESIpos): m/z = 390.95 $(M+MeCN+H)^+$.

[5540] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 4.51 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 5.83 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H).

[5541] 실시예 280

[5542] (6S)-5-[4-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-6-메틸-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

[5543] 

[5544] 표제 화합물을 중간체 74 및 3-히드록시-3-메틸아제티딘으로부터 실시예 280과 유사하게 합성하였다.

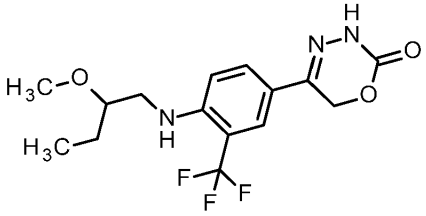
[5545] LCMS (방법 3, 2분) 97% @ R_t = 1.04분, MS (ESIpos): m/z = 334.00 $(M+H)^+$.

[5546] LCMS (방법 3, 7분) 100% @ R_t = 3.52분, MS (ESIpos): m/z = 334.00 $(M+H)^+$.

[5547] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H).

[5548] 실시예 281

[5549] 5-{4-[(2-메톡시부틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

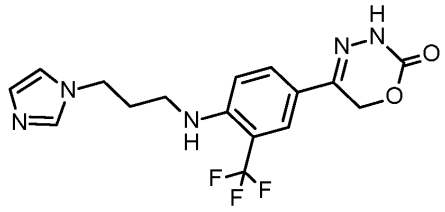
[5550] 

[5551] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5552] LC-MS (방법1): R_t = 1.17분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5553] 실시예 282

[5554] 5-[4-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

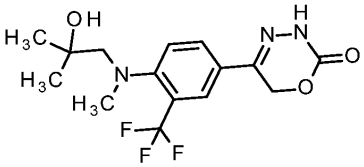
[5555] 

[5556] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5557] LC-MS (방법1): R_t = 0.51분; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

[5558] 실시예 283

[5559] 5-{4-[(2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

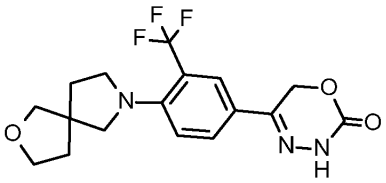
[5560] 

[5561] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5562] LC-MS (방법1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5563] 실시예 284

[5564] 5-[4-(2-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



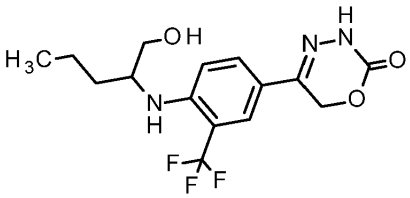
[5565]

[5566] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5567] LC-MS (방법1): R_t = 1.08분; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

[5568] 실시예 285

[5569] 5-{4-[(1-히드록시펜탄-2-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



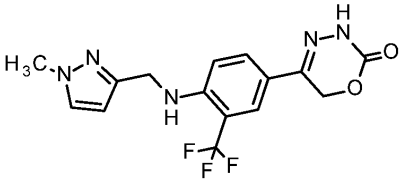
[5570]

[5571] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5572] LC-MS (방법1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5573] 실시예 286

[5574] 5-[4-{[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



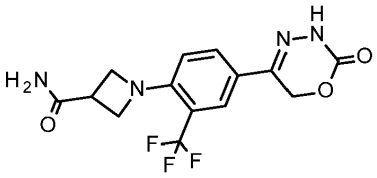
[5575]

[5576] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5577] LC-MS (방법1): R_t = 0.93분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5578] 실시예 287

[5579] 1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]아제티딘-3-카르복스아미드



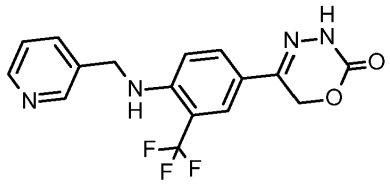
[5580]

[5581] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5582] LC-MS (방법1): R_t = 0.74분; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

[5583] 실시예 288

[5584] 5-[4-{[(피리딘-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



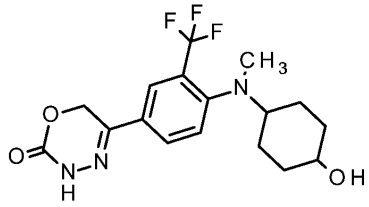
[5585]

[5586] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5587] LC-MS (방법1): R_t = 0.61분; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

[5588] 실시예 289

[5589] 5-{4-[(4-히드록시시클로헥실)(메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



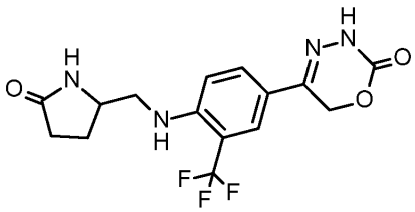
[5590]

[5591] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5592] LC-MS (방법1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[5593] 실시예 290

[5594] 5-[4-{[(5-옥소피롤리딘-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



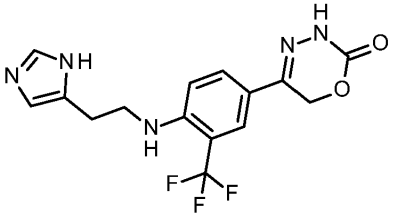
[5595]

[5596] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5597] LC-MS (방법1): R_t = 0.76분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[5598] 실시예 291

[5599] 5-[4-{[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



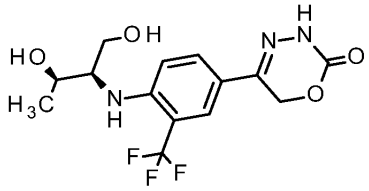
[5600]

[5601] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5602] LC-MS (방법1): R_t = 0.49분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5603] 실시예 292

[5604] 5-[4-{[(2R,3R)-1,3-디히드록시부탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



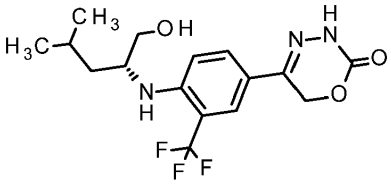
[5605]

[5606] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5607] LC-MS (방법1): R_t = 0.76분; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

[5608] 실시예 293

[5609] 5-[4-{[(2R)-1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



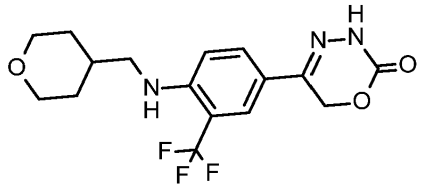
[5610]

[5611] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5612] LC-MS (방법1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

[5613] 실시예 294

[5614] 5-[4-{[(옥산-4-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



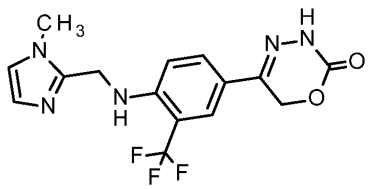
[5615]

[5616] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5617] LC-MS (방법1): R_t = 1.02분; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

[5618] 실시예 295

[5619] 5-[4-{[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



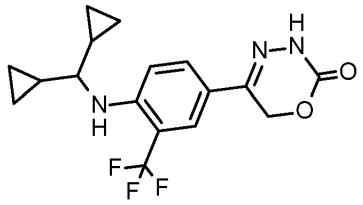
[5620]

[5621] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5622] LC-MS (방법1): R_t = 0.45분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5623] 실시예 296

[5624] 5-{4-[(디시클로프로필메틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

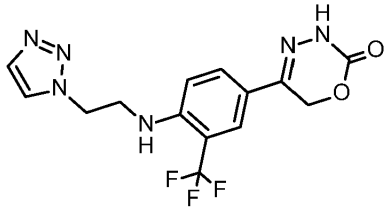
[5625] 

[5626] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5627] LC-MS (방법1): R_t = 1.32분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5628] 실시예 297

[5629] 5-[4-{[2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

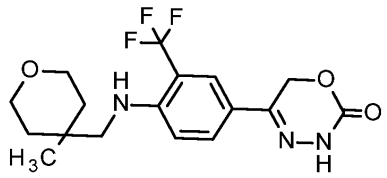
[5630] 

[5631] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5632] LC-MS (방법1): R_t = 0.78분; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

[5633] 실시예 298

[5634] 5-[4-{[(4-메틸옥산-4-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

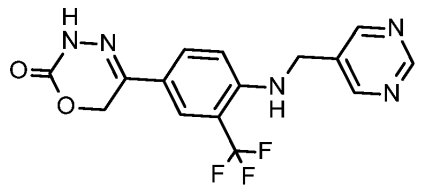
[5635] 

[5636] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5637] LC-MS (방법1): R_t = 1.11분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[5638] 실시예 299

[5639] 5-[4-{[(피리미딘-5-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

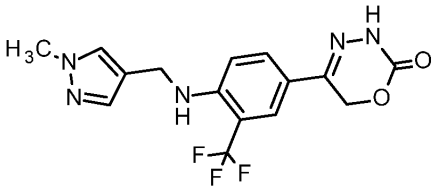
[5640] 

[5641] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5642] LC-MS (방법1): R_t = 0.80분; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

[5643] 실시예 300

[5644] 5-[4-{[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



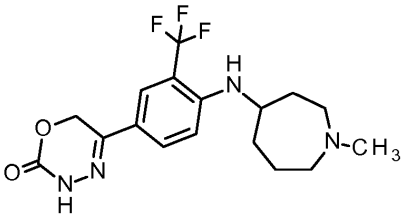
[5645]

[5646] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5647] LC-MS (방법1): R_t = 0.89분; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

[5648] 실시예 301

[5649] 5-{4-[(1-메틸아제판-4-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



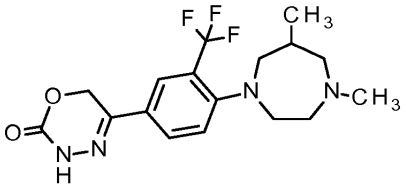
[5650]

[5651] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5652] LC-MS (방법1): R_t = 0.53분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5653] 실시예 302

[5654] 5-[4-(4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



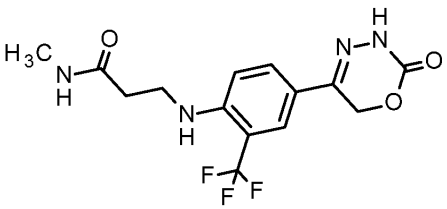
[5655]

[5656] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5657] LC-MS (방법1): R_t = 0.55분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5658] 실시예 303

[5659] N-메틸-N^3-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-베타-알라닌아미드



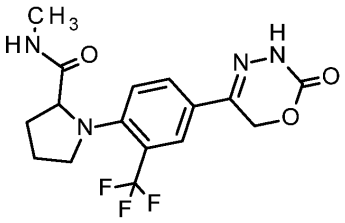
[5660]

[5661] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5662] LC-MS (방법1): R_t = 0.76분; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

[5663] 실시예 304

[5664] N-메틸-1-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]프롤린아미드

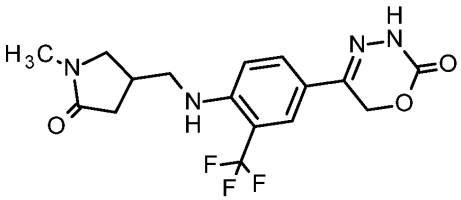
[5665] 

[5666] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5667] LC-MS (방법1): R_t = 0.90분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5668] 실시예 305

[5669] 5-[4-{[(1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온

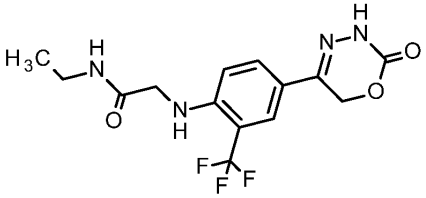
[5670] 

[5671] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5672] LC-MS (방법1): R_t = 0.81분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5673] 실시예 306

[5674] -에틸-N^2-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]글리신아미드

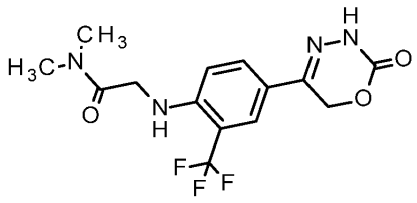
[5675] 

[5676] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5677] LC-MS (방법1): R_t = 0.81분; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

[5678] 실시예 307

[5679] N,N-디메틸-N^2-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]글리신아미드

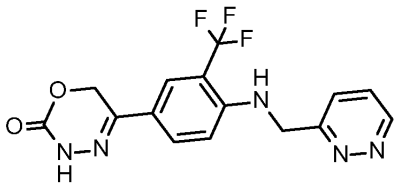


[5680]

[5681] LC-MS (방법1): R_t = 0.88분; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

[5682] 실시예 308

[5683] 5-[4-{[(피리다진-3-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



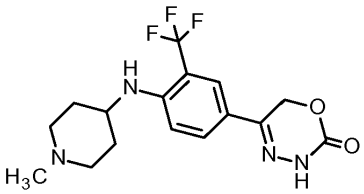
[5684]

[5685] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5686] LC-MS (방법1): R_t = 0.79분; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

[5687] 실시예 309

[5688] 5-{4-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



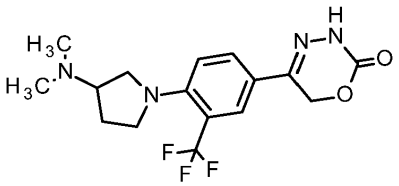
[5689]

[5690] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5691] LC-MS (방법1): R_t = 0.48분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[5692] 실시예 310

[5693] 5-{4-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



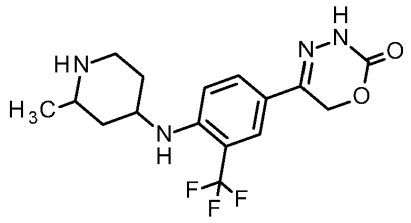
[5694]

[5695] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5696] LC-MS (방법1): R_t = 0.50분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[5697] 실시예 311

[5698] 5-{4-[(2-메틸피페리딘-4-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



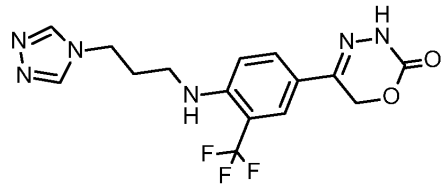
[5699]

[5700] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5701] LC-MS (방법1): R_t = 0.52분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[5702] 실시예 312

[5703] 5-[4-{[3-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)프로필]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



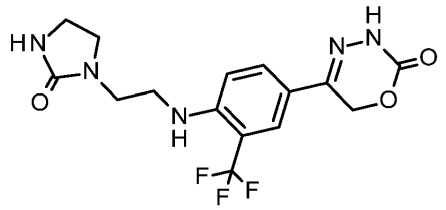
[5704]

[5705] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5706] LC-MS (방법1): R_t = 0.71분; MS (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

[5707] 실시예 313

[5708] 5-[4-{[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



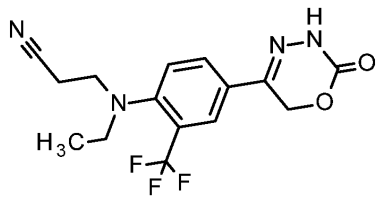
[5709]

[5710] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5711] LC-MS (방법1): R_t = 0.77분; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

[5712] 실시예 314

[5713] 3-{에틸[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}프로판니트릴



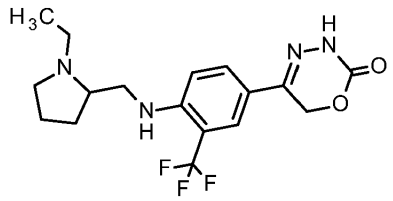
[5714]

[5715] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5716] LC-MS (방법1): R_t = 1.15분; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

[5717] 실시예 315

[5718] 5-[4-{[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



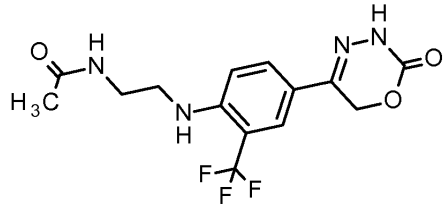
[5719]

[5720] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5721] LC-MS (방법1): R_t = 0.50분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5722] 실시예 316

[5723] N-{2-[4-(2-옥소-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐리노]에틸}아세트아미드



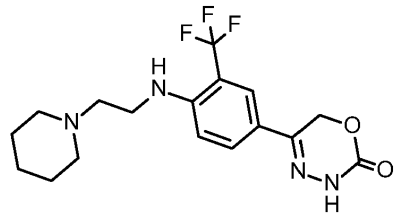
[5724]

[5725] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5726] LC-MS (방법1): R_t = 0.75분; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

[5727] 실시예 317

[5728] 5-[4-{[2-(피페리딘-1-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



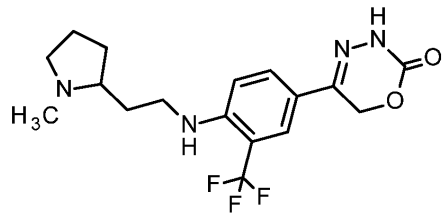
[5729]

[5730] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5731] LC-MS (방법1): R_t = 0.51분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5732] 실시예 318

[5733] 5-[4-{[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



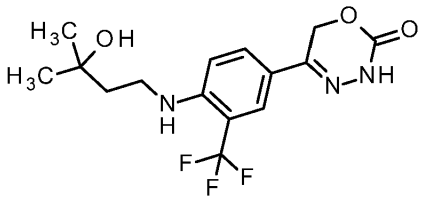
[5734]

[5735] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 226과 유사하게 제조하였다.

[5736] LC-MS (방법1): R_t = 0.52분; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

[5737] 실시예 319

[5738] 5-{4-[(3-히드록시-3-메틸부틸)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5739]

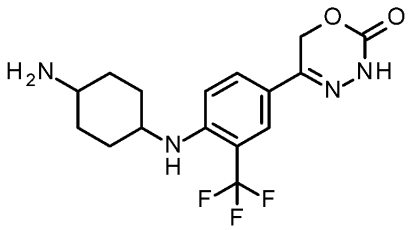
[5740] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 132와 유사하게 제조하였다.

[5741] LC-MS (방법 1): R_t = 0.99분; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

[5742] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.157 (16.00), 1.663 (0.83), 1.681 (1.79), 1.698 (0.85), 2.518 (0.61), 3.273 (0.44), 3.290 (1.02), 3.302 (1.01), 3.320 (0.55), 4.668 (3.46), 5.293 (7.07), 6.407 (0.73), 6.832 (0.98), 6.855 (1.03), 7.723 (1.11), 7.728 (1.73), 7.735 (0.96), 7.757 (0.70), 7.762 (0.56), 10.870 (2.45).

[5743] 실시예 320

[5744] 5-[4-{[4-아미노시클로헥실]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (입체이성질체의 혼합물)



[5745]

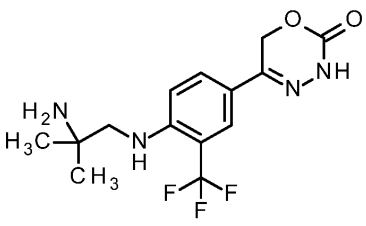
[5746] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 132와 유사하게 제조하였다.

[5747] LC-MS (방법2): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[5748] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.311 (0.95), 1.338 (1.33), 1.566 (1.33), 1.575 (1.72), 1.587 (2.17), 1.597 (2.32), 1.611 (1.90), 1.621 (1.94), 1.630 (1.54), 1.748 (1.66), 1.759 (1.27), 1.768 (1.26), 1.777 (1.14), 1.880 (0.48), 1.907 (0.51), 2.518 (2.24), 2.523 (1.56), 2.539 (0.82), 2.836 (0.86), 3.324 (1.17), 3.627 (0.62), 4.882 (0.98), 4.903 (0.97), 5.293 (4.48), 5.300 (16.00), 6.953 (1.71), 6.975 (1.87), 7.718 (0.92), 7.727 (0.59), 7.741 (6.05), 7.761 (1.52), 10.894 (0.40).

[5749] 실시예 321

[5750] 5-{4-[(2-아미노-2-메틸프로필)아미노]-3-(트리플루오로메틸)페닐}-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5751]

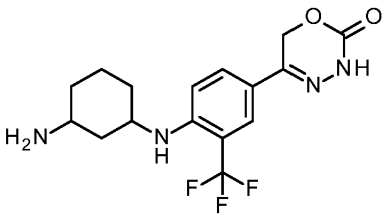
[5752] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 132와 유사하게 제조하였다.

[5753] LC-MS (방법2): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

[5754] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.092 (16.00), 1.621 (0.70), 2.518 (1.01), 2.523 (0.65), 2.971 (1.78), 2.983 (1.77), 5.299 (7.03), 5.857 (0.60), 6.867 (0.81), 6.891 (0.86), 7.737 (2.42), 7.754 (0.74), 10.880 (1.18).

[5755] 실시예 322

[5756] 5-[4-{[3-아미노시클로헥실]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온 (입체이성질체의 혼합물)



[5757]

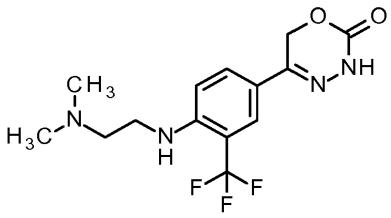
[5758] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 132와 유사하게 제조하였다.

[5759] LC-MS (방법1): R_t = 0.72분; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

[5760] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.147 (0.69), 1.170 (0.75), 1.195 (0.50), 1.239 (0.68), 1.261 (1.15), 1.292 (1.73), 1.314 (1.43), 1.337 (1.03), 1.357 (1.07), 1.382 (0.92), 1.404 (0.64), 1.457 (0.43), 1.543 (0.46), 1.570 (0.51), 1.650 (1.16), 1.659 (1.16), 1.682 (1.98), 1.698 (2.56), 1.722 (2.08), 1.895 (1.24), 1.926 (1.16), 2.518 (2.84), 2.522 (1.75), 2.888 (0.85), 2.994 (0.41), 3.642 (0.72), 4.852 (0.43), 4.871 (0.42), 5.289 (16.00), 5.300 (5.89), 6.897 (1.75), 6.920 (1.84), 6.956 (0.72), 6.979 (0.78), 7.713 (7.13), 7.732 (2.73), 7.738 (2.60), 7.748 (0.88), 7.770 (0.58), 10.877 (0.75).

[5761] 실시예 323

[5762] 5-[4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5763]

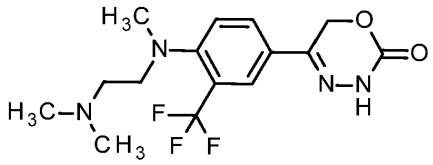
[5764] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 132와 유사하게 제조하였다.

[5765] LC-MS (방법1): R_t = 0.58분; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

[5766] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.186 (16.00), 2.467 (0.79), 2.483 (2.15), 2.518 (0.97), 2.522 (0.61), 3.252 (0.87), 3.264 (0.85), 5.302 (5.87), 5.779 (0.49), 6.877 (0.75), 6.899 (0.78), 7.740 (0.81), 7.744 (1.20), 7.756 (0.61), 7.778 (0.50), 7.784 (0.41), 10.894 (1.17).

[5767] 실시예 324

[5768] 5-[4-{[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5769]

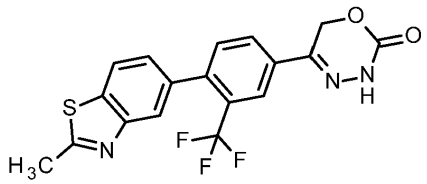
[5770] 표제 화합물을 중간체 66으로부터 실시예 132와 유사하게 제조하였다.

[5771] LC-MS (방법2): R_t = 1.06분; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

[5772] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.083 (16.00), 2.285 (0.78), 2.304 (0.89), 2.308 (0.61), 2.322 (0.99), 2.518 (0.86), 2.523 (0.55), 2.720 (5.24), 3.062 (0.75), 3.081 (0.82), 3.098 (0.69), 5.383 (5.03), 7.549 (0.60), 7.569 (0.66), 7.892 (0.42), 7.897 (0.61), 7.918 (2.09), 11.100 (0.79).

[5773] 실시예 325

[5774] 5-[4-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5775]

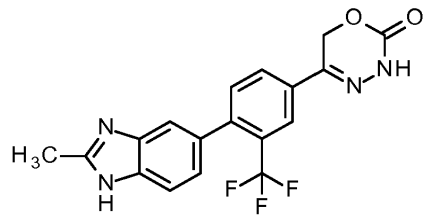
[5776] 표제 화합물을 중간체 64로부터 실시예 3과 유사하게 제조하였다.

[5777] LC-MS (방법2): R_t = 1.19분; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

[5778] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.154 (1.24), 1.171 (2.57), 1.189 (1.26), 1.987 (4.28), 2.518 (1.06), 2.523 (0.71), 2.831 (16.00), 4.017 (0.97), 4.034 (0.97), 5.489 (10.98), 7.341 (1.21), 7.344 (1.21), 7.361 (1.26), 7.364 (1.26), 7.582 (1.81), 7.603 (1.95), 7.848 (2.36), 8.029 (1.22), 8.033 (1.26), 8.049 (1.08), 8.053 (1.18), 8.112 (2.79), 8.135 (4.89), 11.257 (4.10).

[5779] 실시예 326

[5780] 5-[4-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5781]

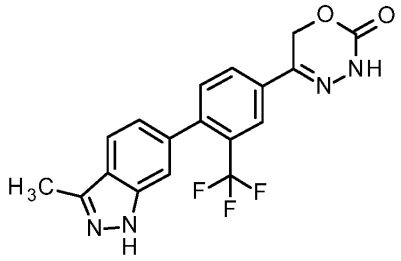
[5782] 표제 화합물을 중간체 64로부터 실시예 3과 유사하게 제조하였다.

[5783] LC-MS (방법2): R_t = 0.87분; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

[5784] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (3.86), 2.518 (2.91), 2.523 (1.64), 5.478 (16.00), 7.042 (1.26), 7.062 (2.20), 7.083 (1.18), 7.346 (2.05), 7.430 (2.27), 7.450 (2.16), 7.471 (1.90), 7.524 (1.62), 7.540 (3.42), 7.560 (2.98), 7.988 (2.21), 8.008 (2.00), 8.101 (4.18), 11.231 (4.23), 11.235 (3.86), 12.311 (1.82), 12.342 (1.57).

[5785] 실시예 327

[5786] 5-[4-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5787]

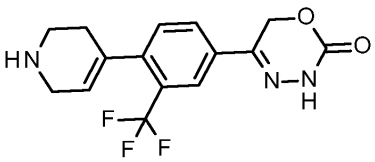
[5788] 표제 화합물을 중간체 64로부터 실시예 3과 유사하게 제조하였다.

[5789] LC-MS (방법2): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

[5790] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.524 (16.00), 5.486 (11.79), 5.758 (0.87), 7.007 (1.57), 7.028 (1.65), 7.371 (3.17), 7.557 (2.09), 7.578 (2.25), 7.754 (2.38), 7.774 (2.27), 8.011 (1.48), 8.015 (1.50), 8.032 (1.32), 8.035 (1.39), 8.120 (2.90), 8.123 (2.68), 11.251 (4.44), 12.748 (3.12).

[5791] 실시예 328

[5792] 5-[4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5793]

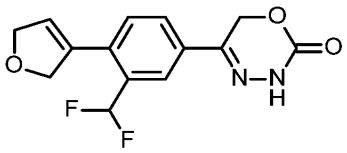
[5794] 표제 화합물을 중간체 64로부터 실시예 3과 유사하게 제조하였다.

[5795] LC-MS (방법2): R_t = 0.89분; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

[5796] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.074 (0.93), 2.162 (1.73), 2.518 (2.42), 2.522 (1.40), 2.539 (0.52), 2.890 (2.15), 3.362 (1.06), 3.537 (0.43), 5.418 (16.00), 5.601 (1.78), 7.409 (1.05), 7.429 (1.21), 7.916 (1.72), 7.936 (1.59), 7.982 (2.87), 11.188 (0.95).

[5797] 실시예 329

[5798] 5-[3-(디플루오로메틸)-4-(2,5-디히드로푸란-3-일)페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



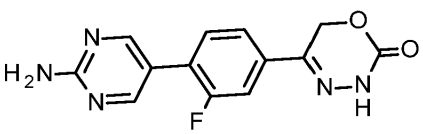
[5799]

[5800] 표제 화합물을 중간체 77로부터 실시예 198과 유사하게 제조하였다.

[5801] MS(ESIpos): m/z = 293 $(M-H)^+$.

[5802] 실시예 330

[5803] 5-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-3-플루오로페닐]-3,6-디히드로-2H-1,3,4-옥사디아진-2-온



[5804]

[5805] 표제 화합물을 중간체 65로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다.

[5806] LC-MS (방법1): R_t = 0.75분; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

[5807] 실험 섹션 - 생물학적 검정

[5808] 실시예를 선택된 생물학적 검정에서 1회 이상 시험하였다. 1회 초과로 시험한 경우에, 데이터는 평균 값으로서 또는 중앙 값으로서 보고되며, 여기서

[5809] ● 산술 평균 값으로도 지칭되는 평균 값은 수득된 값의 합계를 시험된 횟수로 나눈 것을 나타내고,

[5810] ● 중앙 값은 오름차순 또는 내림차순으로 순위화한 경우에 값들의 군의 중간 수를 나타낸다. 데이터 세트에서의 값들의 수가 홀수인 경우, 중앙값은 중간 값이다. 데이터 세트에서의 값들의 수가 짝수인 경우, 중앙값은 2개의 중간 값의 산술 평균이다.

[5811] 실시예를 1회 이상 합성하였다. 1회 초과로 합성한 경우에, 생물학적 검정으로부터의 데이터는 1개 이상의 합성 배치의 시험으로부터 수득된 데이터 세트를 이용하여 계산된 평균 값 또는 중앙 값을 나타낸다.

[5812] 본 발명의 화합물의 시험관내 활성은 하기 검정에서 입증될 수 있다:

[5813] 검정 1

[5814] 세포 증식 측정

[5815] 화학식 (I)의 화합물의 항증식 활성을 인간 암 세포에서 시험관내에서 검사하였다. 이러한 목적을 위해, 적절한 수의 세포 (Hela: 800개; SK-MEL-3: 1000개; A549: 800개)를 적절한 성장 배지 ((A549: DMEM/햄 F12 (바이오크롬(Biochrom); # FG 4815, 안정한 글루타민 포함), FCS 10% 최종 (바이오크롬; # S 0415); Hela: DMEM/햄 F12 (바이오크롬; # FG 4815, 안정한 글루타민 포함), FCS 10% 최종 (바이오크롬; # S 0415); SK-MEL-3: 맥코이 5A (바이오크롬; # F 1015), FCS 10% 최종 (바이오크롬; # S 0415), L-알라닐-L-글루타민 최종: 2mM, (바이오크롬; # K 0302))을 갖는 384-웰 플레이트에 플레이팅하고, 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 24시간 후, 하나의 플레이트 (0시간 플레이트) 상의 세포를 30 μl/캐비티의 CTG 용액 (프로메가 셀 타이터 글로(Promega Cell Titer Glo) (카탈로그 # G755B 및 G756B))으로 처리하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고; 발광을 빅터 V (퍼킨 엘머)에 의해 측정하여 처리의 개시시의 세포 생존율을 결정하였다. 시험 플레이트 상의 세포를 화학식 (I)의 화합물로 처리하고, 37℃에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 화합물을 일반적으로 100nM의 최대 최종 약물 농도에서 출발하는 10-단계 2.5-배 희석 시리즈로 HP D300 디지털 분배기에 의해 세포에 첨가하였다. 대조군으로서, 세포를 비히클 (0.3% 최종 농도의 DMSO)로 처리하였다. 72시간 후, 세포를 30 μl/캐비티의 CTG 용액 (프로메가 셀 타이터 글로 (카탈로그 # G755B 및 G756B))으로 처리하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고, 발광을 빅터 V (퍼킨 엘머)에 의해 측정하여 처리의 종료시의 세포 생존율을 결정하였다. 세포 성장에 대한 백분율 효과 및 그로부터 유래된 IC_{50}은 0시간 플레이트 (= 최대 억제) 및 DMSO 대조군 (= 최소 억제)으로부터의 값을 사용하여 각각의 시험 물질에 대해 결정하였다. IC_{50} 값은 4-파라미터 피트를 사용하여 계산하였다.

[5816] 표 2: 상이한 세포주에서의 여러 시험관내 실시예의 항증식 IC_{50} 값

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]
	(자궁경부암)	(흑색종)	(흑색종)
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	

[5817]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	
45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	
60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	
70	15	29	
71	20	38	

[5818]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4
93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	
105	8	15	
106	9	16	
107	6	12	
108	6	13	

[5819]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0.3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2
131	2	6	
132	16	38	
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0.3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	
144	6	13	
145	27	47	
146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	

[5820]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	
165	1	1	1
166	1	1	1
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	

[5821]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	
190	0.2	0.4	0.4
191	0.4	1	1
192	2	6	7
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0.5	1	
207	9	14	
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	
217	14	16	

[5822]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		
234	2		
235	4		
236	4		
237	0.4		
238	7		
239	0.3	1	1
240	3	12	10
241	6		
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		

[5823]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24
270	9	15	
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50
277	0.3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0.1	0.4	0.4
중간체 64	29	53	
중간체 66	56	>100	
중간체 72	78	260	

[5824]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
중간체 73	58	>100	
중간체 74	6	11	
중간체 75	22	45	
중간체 76	40	75	
중간체 77	40	65	
중간체 78	8	20	
중간체 67	>100	>100	
12	20	58	
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		
282	13		
283	13		
284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		

[5825]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		
294	45		
295	47		
296	59		
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		
311	>100		
312	>100		
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	

[5826]

실시예 (표시된 경우 중간체)	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

[5827]

[5828] 따라서 본 발명의 한 측면은 자궁경부암의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.

[5829] 본 발명의 또 다른 측면은 피부암, 특히 흑색종의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.

[5830] 본 발명의 또 다른 측면은 피부암, 특히 흑색종 및 자궁경부암의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.

[5831] 또 다른 측면은 (예를 들어 HeLa 세포에서의) 종양 세포 증식을 < 100 nM의 IC_{50} 값으로 효과적으로 억제하는 화학식 (I)의 화합물이다.

[5832] 표 3-1: 상이한 세포주에서의 여러 시험관내 실시예의 항증식 IC_{50} 값

	실시예	31	92	139	146	267	269	277
세포주		IC_{50} [nM]						
유방	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100
적백혈병	HEL 92.1.7	47	9	>100	13	26	44	>100
교모세포종	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
교모세포종	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
흑색종	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
흑색종	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
난소 기형암종	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

[5833]

[5834] 표 3-2: 상이한 세포주에서의 여러 시험관내 실시예의 항증식 IC_{50} 값

	실시예	1	3	4	7	8	135
세포주		IC_{50} [nM]					
성상세포종	H4	30	25	47	44	50	
유방	Hs 578T		29				
적백혈병	HEL 92.1.7	20	25				
교모세포종	DK-MG		21				
폐	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
흑색종	IGR-1	89	99				>100
흑색종	CHL-1		9				
흑색종	HMCB	19	26				13
흑색종	COLO741						1
흑색종	C32						15
흑색종	A-2058						24
난소 기형암종	PA-1		22				

[5835]

[5836] 검정 2

[5837] 세포 증식 측정

[5838] 화학식 (I)의 화합물의 항증식 활성을 인간 암 세포에서 시험관내에서 검사하였다. 이러한 목적을 위해, HeLa 세포, A2058 세포, DU145 세포, HMCB 세포, IGR37 세포, NCIH1734 세포, OSRC2 세포를 포함한 500종의 세포, 또는 CAL51 세포, COLO741 세포, DBTRG05MG 세포, DKMG 세포, G292CLONEA141B1 세포, GB1 세포, HEL 세포, HEL9217 세포, JHUEM1 세포, L3.3 세포, LI7 세포, TE4 세포를 포함한 750종의 세포, 또는 8505C 세포, HUT78 세포, NCIH1563 세포, NCIH2122 세포, NCIH2172 세포, RVH421 세포, SKMEL3 세포를 포함한 1000종의 세포, 또는 C32 세포, HS578T 세포, JHOM1 세포, NCIH196 세포, OVKATE 세포를 포함한 1500종의 세포를 적절한 성장 배지를 갖는 384-웰 플레이트에 플레이팅하고, 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 24시간 후, 시험 플레이트 상의 세포를 화학식 (I)의 화합물로 처리하고, 37℃에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 화합물을 10 (또는 그 초과) -단계 희석 시리즈로 HP D300 디지털 분배기에 의해 세포에 첨가하였다. 대조군으로서, 세포를 비히클 (0.3% 최종 농도의 DMSO)로 처리하였다. 72시간 후, 세포를 PBS 중 20 μl/웰의 50% CTG 용액 (프로메가 셀 타이터 글로 (카탈로그 # G755B 및 G756B))로 처리하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고, 발광을 빅터 V (퍼킨 엘머)에 의해 측정하여 처리 종료시의 세포 생존율을 결정하였다. 세포 성장에 대한 백분율 효과 및 그로부터 유래된 IC_{50}은 비처리된 웰로부터의 값을 사용하여 각각의 시험 물질에 대해 결정하였다 (= 퍼센트 생존율). IC_{50} 값은 4-파라미터 피트를 사용하여 계산하였다.

[5839] 표 4: 상이한 세포주에서의 여러 시험관내 실시예의 항증식 IC_{50} 값

		실시예 번호		
실시예		**135**	**146**	**265**
세포주		IC_{50} [nM]		
유방, 관 암종	HS578T	33	20	116
유방 NS	CAL51		37	
자궁경부	HeLa	2	2	5
신경교종_성상세포종	DKMG	22	13	59
폐 선암종	NCIH1563	18		46
폐 선암종	NCIH2122		3	
폐 비 소세포 암종	H2172	38	37	101
폐 소세포 암종	H196	150	32	355
흑색종	A2058	38	25	96
흑색종	C32	58	52	132
흑색종	RVH421	140	47	262
흑색종	SKMEL3	5	3	10
식도 편평 세포 암종	TE4	15		41
난소 선암종	JHOM1		8	
췌장 NS	L3.3	82	15	312
전립선 NS	DU145		14	

[5840]

[5841] 따라서 본 발명의 한 측면은 뇌암 (특히 신경교종, 보다 구체적으로 교모세포종, 성상세포종), 유방암 (특히 관암종 및 선암종), 자궁경부암, AML (특히 적백혈병), 폐암 (특히 NSCLC 선암종 및 SCLC), 피부암 (특히 흑색종), 식도암 (특히 편평 세포 암종), 난소암 (특히 기형암종, 선암종), 췌장암 및 전립선암의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.

[5842] 검정 3

[5843] 생체내 이종이식 모델

[5844] 실시예 135 및 146의 화합물의 항종양 활성을 인간 암의 뮤린 이종이식 모델에서 검사하였다. 이러한 목적을 위해, 마우스에게 종양 세포를 피하로 이식하였다. 20-40 mm^2의 평균 종양 크기에서 동물을 처리군 및 대조군으로 무작위화하고 (적어도 n=10마리 동물/군), 처리는 비히클 단독 또는 각각의 화합물 (제제: 90% PEG400/10% 에탄올; 적용 경로: per os ("p.o."), 경구로)에서 시작하였다. 경구 적용 부피는 10 ml/kg이었다. 1일 2회 처리의 경우에, 1일에 2회 적용 사이의 시간 간격은 6-7시간이었다. 종양 크기 및 체중을 적어도 매주 결정하였다. 종양 면적을 전자 캘리퍼 [길이 (mm) x 폭 (mm)]에 의해 검출하였다. 실험은 연구가 독일 및 유럽 동물 복지 규정에 기초하여 미리 결정된 윤리적 종점에 도달한 경우에 종료되었다. 생체내 항종양 효능은 표 8에서 연구 종료시의 T/C 비 (처리군/대조군; 처리군의 평균 종양 중량 / 대조군의 평균 종양 중량)로서 제시된다. 0.5 미만의 T/C를 갖는 화합물은 활성 (유효)인 것으로 정의된다. 통계적 분석을 시그마스타트(SigmaStat) 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 일원 분산 분석을 수행하고, 대조군과의 차이를 쌍별 비교 절차 (던 방법)에 의해 비교하였다.

[5845] 실시예 135 및 146의 화합물은 단독요법 처리시에 인간 종양의 상이한 이종이식편 모델에서 강력한 항종양 효능을 보여주었다. 구체적으로, 실시예 135 및/또는 실시예 146의 화합물은 자궁경부암, 난소 기형암종, AML 및 흑색종에서의 종양 면적의 감소에서 효과적이었다.

[5846] 표 5: 마우스에서의 상이한 인간 암 이종이식편 모델에서의 실시예 135의 화합물, 실시예 146의 화합물 및 실시예 265의 화합물의 항종양 활성

이종이식편 모델	세포주가 하기를 갖는 환자로부터 단리됨	실시예	용량 및 스케줄	T/C
IGR-37	흑색종	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0.05*
IGR-37	흑색종	135	10 mg/kg 2QD p.o.	0.06*
HEL92.1.7	AML	146	40 mg/kg 2QD p.o.	0.08*
HeLa	자궁경부암	146	5 mg/kg 2QD p.o.	0.08*
A2058	흑색종	146	10 mg/kg 2QD p.o.	0.23*
PA-1	난소 기형암종	146	20 mg/kg 2QD p.o.	0.49*
PA-1	난소 기형암종	135	5 mg/kg 2QD p.o.	0.63
IGR-37	흑색종	265	10 mg/kg 2QD p.o.	0.27*

[5847]

[5848] * P < 0.05 연구 종료시의 처리군 vs 대조군

[5849] T/C = 치료군의 평균 최종 종양 중량 대 대조군의 평균 최종 종양 중량의 비

[5850] 약어 2QD는 1일에 2회를 의미하고, p.o.는 경구로 또는 경구를 의미한다.

[5851] 검정 4

[5852] PDE3A 효소 억제 방법

[5853] 상업적으로 입수가능한 3H-cAMP 섬광 근접 검정 (SPA, 퍼킨 엘머) 시스템을 효소 억제 연구에 사용하였다. PDE3A 반응에 대한 실시예 화합물의 시험관내 효과의 결정을 위해 DMSO 중 각각의 실시예 화합물 용액 (연속 희석물) 2 μl를 마이크로타이터 플레이트 (이소플레이트(Isoplate)-96/200W; 퍼킨 엘머)의 웰에 플레이팅하였다. 완충제 A (50 mM 트리스/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA) 중 인간 전장 PDE3A를 과다발현하는 Sf9 세포 (SB 드러그 디스커버리(SB Drug Discovery), UK)로부터의 PDE3A 세포 추출물의 희석물 50 μl를 첨가하였다. PDE3A 세포 추출물의 희석물은 반응 속도론이 선형이고 기질의 70% 미만이 소모되도록 선택하였다 (전형적 희석물 1:5000). 반응을 BSA 희석된 기질 [8-3H] 아데노신 3', 5'-시클릭 포스페이트를 포함하지 않는 완충제 A (1 μCi/μl; 퍼킨 엘머) 중 1:2000의 50 μl (0.025 μCi)를 첨가함으로써 시작하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 물 중 18 mg/ml 이트륨 섬광 근접 비드 (퍼킨 엘머)를 함유하는 현탁액 25 μl를 첨가함으로써 정지시켰다. 마이크로타이터 플레이트를 밀봉하고, 마이크로베타 섬광 계수기 (퍼킨엘머 왈락)에서 측정하였다. IC_{50} 값은 백분율 PDE3A 활성 vs 로그 화합물 농도를 플롯팅함으로써 S자형 곡선으로부터 결정하였다.

[5854] 검정 5

[5855] PDE3B 효소 억제

[5856] 상업적으로 입수가능한 3H-cAMP 섬광 근접 검정 (SPA, 퍼킨 엘머) 시스템을 효소 억제 연구에 사용하였다. PDE3B 반응에 대한 실시예 화합물의 시험관내 효과의 결정을 위해 DMSO 중 각각의 실시예 화합물 용액 (연속 희석물) 2 μl를 마이크로타이터 플레이트 (이소플레이트-96/200W; 퍼킨 엘머)의 웰에 플레이팅하였다. 완충제 A (50 mM 트리스/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA) 중 인간 전장 PDE3B를 과다발현하는 Sf9 세포 (SB 드러그 디스커버리, UK)로부터의 PDE3B 세포 추출물의 희석물 50 μl를 첨가하였다. PDE3B 세포 추출물의 희석물은 반응 속도론이 선형이고 기질의 70% 미만이 소모되도록 선택하였다 (전형적 희석물 1:6000). 반응을 BSA 희석된 기질 [8-3H] 아데노신 3', 5'-시클릭 포스페이트를 포함하지 않는 완충제 A (1 μCi/μl; 퍼킨 엘머) 중 1:2000의 50 μl (0.025 μCi)를 첨가함으로써 시작하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 반응을 물 중 18 mg/ml 이트륨 섬광 근접 비드 (퍼킨 엘머)를 함유하는 현탁액 25 μl를 첨가함으로써 정지시켰다. 마이크로타이터 플레이트를 밀봉하고, 마이크로베타 섬광 계수기 (퍼킨엘머 왈락)에서 측정하였다. IC_{50} 값은 백분율 PDE3B 활성 vs 로그 화합물 농도를 플롯팅함으로써 S자형 곡선으로부터 결정하였다.

[5857] 본 발명의 한 측면은 예를 들어 HeLa 세포에서 종양 세포 증식을 < 100 nM의 IC_{50} 값으로 효과적으로 억제하면서

효소적 PDE3A 또는 PDE3B 억제에 대한 IC_{50} 값은 종종 종양 세포 증식에 대한 IC_{50} 값보다 > 2.5배 더 높은 화학식 (I)의 화합물이다.

[5858] 본 발명의 또 다른 측면은 예를 들어 HeLa 세포에서 종양 세포 증식을 < 100 nM의 IC_{50} 값으로 효과적으로 억제하면서 효소적 PDE3A 또는 PDE3B 억제에 대한 IC_{50} 값은 종종 종양 세포 증식에 대한 IC_{50} 값보다 > 10배 더 높은 화학식 (I)의 화합물이다.

[5859] 본 발명의 한 측면은 예를 들어 HeLa 세포에서 종양 세포 증식을 < 100 nM의 IC_{50} 값으로 효과적으로 억제하면서 효소적 PDE3A 또는 PDE3B 억제에 대한 IC_{50} 값은 종종 종양 세포 증식에 대한 IC_{50} 값보다 > 30배 더 높은 화학식 (I)의 화합물이다.

[5860] 표 6: PDE3A 및 PDE3B의 억제

[5861]

실시예 / 중간체	PDE3A IC_{50} [nM]	PDE3B IC_{50} [nM]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110
17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185
23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79
31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190
50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390
54	100	89
55	280	250

56	180	80
58	310	570
59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193
65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152
69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210
87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130
98	100	120
99	88	100
100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240
107	150	160
108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230

[5862]

113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95
118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50
136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47
143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210
149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26
154	70	120
155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200
165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520

[5863]

173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130
179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260
183	200	170
184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790
197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66
201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73
215	66	100
216	103	167
217	65	210
218	35	89
219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187

[5864]

227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100
244	120	150
245	75	100
246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86
253	190	155
254	45	31
255	100	76
256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112
265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10
273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000

[5865]

279	20	23
280	11	9
중간체 64	610	490
중간체 66	>1000	>1000
중간체 72	320	400
중간체 73	720	>1000
중간체 74	34	100
중간체 75	240	710
중간체 76	375	130
중간체 77	150	330
중간체 78	140	180
중간체 67	6	7
12	31	30
14	63	71
22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150
326	17	30
327	11	16
328	74	91
329	100	93

[5866]

[5867] 검정 6

[5868] 인간 동결 간세포에 대한 방법:

[5869] 동결보존된 인간 간세포에서의 시험관내 대사 안정성의 조사 (간 생체내 혈액 클리어런스 (CL) 및 최대 경구 생체이용률 (Fmax)의 계산 포함)

[5870] 동결보존된 간세포 (예를 들어 셀시스 인비트로테크놀로지스(Celsis InVitroTechnologies)로부터 구입함)를 잠시 녹이고, 45 mL 사전-가온된 시험관내 GRO HT 배지로 세척하고, 50xg에서 5분 동안 원심분리하였다. 세포 펠릿을 크렙스-헨셀라이트 버터(Krebs-Henseleit Butter) (KHB) 5 mL 중에서 재현탁시켰다. 트리판 블루 배제에 의해 세포 생존율을 결정하였다.

[5871] 대사 안정성 검정을 위해 간 세포를 유리 바이알에 1.0 x 10^6개 생체 세포/mL의 밀도로 5% FCS를 함유하는 WME 중에서 분포시켰다. 시험 화합물을 1 μM의 최종 농도로 첨가하였다. 인큐베이션 동안, 간세포 현탁액을 계속해서 580 rpm에서 진탕시키고, 분취물을 2, 8, 16, 30, 45 및 90분에서 취하고, 여기에 동등 부피의 차가운 메탄올을 즉시 첨가하였다. 샘플을 -20℃에서 밤새 냉동시킨 후, 후속적으로 15분 동안 3000 rpm에서 원심분리하고, 상청액을 LCMS/MS 검출을 갖는 애질런트(Agilent) 1290 HPLC-시스템을 사용하여 분석하였다.

[5872] 농도-시간 플롯으로부터 시험 화합물의 반감기를 결정하였다. 반감기로부터 고유 클리어런스를 계산하였다. 추가의 파라미터 간 혈류, 생체내 및 시험관내 간 세포의 양과 함께. 간 생체내 혈액 클리어런스 (CL) 및 최대 경구 생체이용률 (Fmax)을 계산하였다. 간 생체내 혈액 클리어런스 (CLblood) 및 최대 경구 생체이용률 (Fmax)을 하기 식: CL'고유 [ml/(분*kg)] = kel [1/분] / ((세포수 / 인큐베이션 부피 [ml]) * fu,inc) * (세포수 / 간 중량 [g]) * (특정 간 중량 [g 간 /kg 체중]); 잘 교반된 CLblood [L/(h*kg)] = (QH [L/(h*kg)] * fu,blood * CL'고유 [L/(h*kg)]) / (QH [L/(h*kg)] + fu,blood * CL'고유 [L/(h*kg)]); Fmax = 1-CLblood /

QH 및 하기 파라미터 값을 사용하여 계산하였다: 간 혈류 - 1.32 L/h/kg 인간; 특정 간 중량 - 21 g/kg 체중; 생체내 간 세포- 1.1 x 10^8개 세포/g 간, 시험관내 간 세포 - 1.0 x 10^6개/ml.; fu,inc 및 fu,blood는 1로 간주됨.

[5873] 표 7: 인간 동결 간세포 시험의 결과

실시예	Fmax [%]	Clblood [L/h/kg]
1	82	0.24
3	70	0.39
4	100	<0.01
7	75	0.33
9	85	0.19
31	52	0.64
71	86	0.19
76	80	0.27
111	76	0.32
121	90	0.13
135	26	0.98
140	61	0.51
146	60	0.53
161	59	0.55
162	53	0.62
165	33	0.88
190	32	0.90
195	100	<0.01
198	67	0.44
199	29	0.94
203	54	0.61
224	74	0.35
256	95	0.07
260	35	0.86
265	61	0.51
267	80	0.27
268	78	0.30
269	69	0.41
270	100	<0.01
281	35	0.85

[5874]

[5875] 검정 7

[5876] 비-설치류 (예를 들어 개)에서의 생체내 약동학

[5877] 생체내 약동학적 실험을 위해 시험 화합물을 비-설치류 (예를 들어 암컷 비글 개)에게 정맥내로 (i.v.) 0.1 내지 1 mg/kg의 용량으로 및 위내로 (i.g.) 0.3 내지 3 mg/kg의 용량으로, 가용화제 예컨대 예를 들어 PEG400을 사용하여 잘 허용되는 양으로 용액으로서 제제화하여 투여하였고, 통상적으로 단기간 주입 (15분)으로서 제공된다.

[5878] 혈액 샘플은 투여 후 예를 들어 2분, 8분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24시간에 복재정맥으로부터 취하였다. 예상 반감기에 따라 추가의 샘플을 이후 시점 (예를 들어 48시간, 72시간)에 취하였다.

[5879] 위내 투여 후의 약동학을 위해 시험 화합물을 금식시킨 비-설치류 (예를 들어 개)에게 위내로 제공하였다. 혈

액 샘플은 투여 후 예를 들어 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24시간에 취하였다. 예상 반감기에 따라 추가의 샘플을 이후 시점 (예를 들어 48시간, 72시간)에 취하였다. 혈액을 리튬-헤파린 튜브 (모노베텐(Monovetten)®, 자르슈테트)로 수집하고, 3000 rpm에서 15분 동안 원심분리하였다. 상청액 (혈장)으로부터의 소량 분취물 (예를 들어 100 μL)을 취하고, (예를 들어 400 μL의) 분취물 빙냉 아세토니트릴을 첨가하여 침전시키고, -20℃에서 밤새 동결시켰다. 후속적으로 샘플을 해동시키고, 3000 rpm, 4℃에서 20분 동안 원심분리하였다. LCMS/MS 검출을 갖는 애질런트 HPLC-시스템을 사용하는 분석 시험을 위해 상청액의 분취물을 취하였다. PK 파라미터를 PK 계산 소프트웨어를 사용하여 비-구획 분석에 의해 계산하였다.

[5880] i.v. 후의 농도-시간 프로파일로부터 유래된 PK 파라미터: CLplasma: 시험 화합물의 총 혈장 클리어런스 (L/kg/h 단위); CLblood: 시험 화합물의 총 혈액 클리어런스: CLplasma*Cp/Cb (약어: CLp;) (L/kg/h 단위)), Cp/Cb는 혈장 및 혈액에서의 농도의 비임.

[5881] i.g. 후의 농도 시간 프로파일로부터 계산된 PK 파라미터: Cmax: 최대 혈장 농도 (mg/L 단위); Cmaxnorm: Cmax를 투여되는 용량으로 나눈 것 (kg/L 단위); Tmax: Cmax가 관찰되는 시점 (h 단위). i.v. 및 i.g. 농도-시간 프로파일 둘 다로부터 계산된 파라미터: AUCnorm: t=0시간에서 무한대까지의 농도-시간 곡선하 면적 (외삽)을 투여되는 용량으로 나눈 것 (kg*h/L 단위); AUC(0-tlast)norm: t=0시간에서 혈장 농도가 측정될 수 있는 마지막 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적을 투여되는 용량으로 나눈 것 (kg*h/L 단위); t1/2: 말단 반감기 (h 단위); F: 경구 생체이용률: 위내 투여 후의 AUCnorm을 정맥내 투여 후의 AUCnorm으로 나눈 것 (% 단위).

[5882] 표 8: 생체내 약동학 시험의 결과

실시예	CLblood 개 [L/h/kg]
3	2.39
31	0.49
135	0.49
146	2.84

[5883]

[5884] 검정 8

[5885] 설치류 (예를 들어 마우스)에서의 생체내 약동학

[5886] 동물의 수용 및 취급은 유럽 및 독일의 실험 동물 복지 가이드라인을 엄격하게 준수하여 수행하였다. 동물은 음식물 및 물을 자유롭게 제공받았다. 혈장 중 순환 화합물의 정량화를 위해, 특정 용량 (1 - 100 mg/kg)을 6-8주령의 NMRInu/nu 마우스에게 가용화된 형태로 경구로 투여하였다 (시점당 n=3마리의 마우스).

[5887] 혈액을 리튬-헤파린 튜브 (모노베텐®, 자르슈테트)로 수집하고, 3000 rpm에서 15분 동안 원심분리하였다. 상청액 (혈장)으로부터의 소량 분취물 (예를 들어 100 μL)을 취하고, (예를 들어 400 μL의) 분취물 빙냉 아세토니트릴을 첨가하여 침전시키고, -20℃에서 밤새 동결시켰다. 후속적으로 샘플을 해동시키고, 3000 rpm, 4℃에서 20분 동안 원심분리하였다. LCMS/MS 검출을 갖는 애질런트 HPLC-시스템을 사용하는 분석 시험을 위해 상청액의 분취물을 취하였다. PK 파라미터를 PK 계산 소프트웨어를 사용하여 비-구획 분석에 의해 계산하였다.

[5888] 검정 9

[5889] 면역침전 및 이뮤노블롯팅을 사용한 PDE3A 조정제-유도된 PDE3A 단백질 상호작용의 검증

[5890] HeLa 세포를 V5-태그부착된 SLFN12, 또는 V5-태그부착된 GFP를 발현하는 ORF 과다발현 구축물로 형질감염시켰다. ORF 발현 구축물은 TRC (클론 ID: TRCN0000468231, TRCN0000476272, ccsbBroad304_99997)로부터 입수하였다. 형질감염후 72시간에, 세포를 10 μM DNMDP 또는 트레퀸신으로 4시간 동안 처리하고, 이어서 모드리파(ModRipa) 용해 완충제를 사용하여 용해시키고, PDE3A를 면역침전시켰다. 각각의 조건에 대해, 2 mg 총 단백질 용해물을 항-PDE3A 항체 1 μg과 4℃에서 밤새 인큐베이션하고, 그 후 단백질 A- 및 단백질 G- 디나비즈 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies) 10001D 및 10003D) 각각 7.5 μl를 첨가하고, 추가로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 비드를 세척하고, 결합된 단백질을 LDS PAGE 겔 로딩 완충제 30 μl로 용리시켰다. 투입물 (~60 μg 총 단백질 용해물) 및 IP 생성물을 4-12% 트리스-글리신 PAGE 겔 상에서 분해하고, 항-V5 항체 (라이브 테크놀로지스 R96205, 1:5000), 베틸 항-PDE3A 항체 (1:1000), 및 LiCOR 바이오사이언시스로부터의 2차 항체 (Cat.# 926-32210 및 926068021, 각각 1:10,000)로 이뮤노블롯팅하였다. 블롯을 세척하고, LiCOR 오

디세이 적외선 영상화기를 사용하여 영상화하였다.

[5891] 다른 실시양태

[5892] 상기 기재로부터, 본원에 기재된 발명을 다양한 용법 및 조건에 대해 채택하기 위해 본원에 기재된 발명에 변경 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 명백할 것이다. 상기 실시양태는 또한 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

[5893] 본원의 변수에 대한 임의의 정의에서 요소 목록에 대한 언급은 열거된 요소들 중 임의의 단독 요소 또는 조합(또는 하위조합)으로서의 그 변수에 대한 정의를 포함한다. 본원의 실시양태에 대한 언급은 임의의 단독 실시양태로서의, 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 부분과 조합된 실시양태를 포함한다.