



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0106705
(43) 공개일자 2016년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 417/10 (2006.01) *A61K 31/54* (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) *C07D 279/02* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 417/10 (2013.01)
A61K 31/54 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7021670

(22) 출원일자(국제) 2015년01월09일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년08월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/050292

(87) 국제공개번호 WO 2015/104354

국제공개일자 2015년07월16일

(30) 우선권주장

61/925,845 2014년01월10일 미국(US)

62/091,861 2014년12월15일 미국(US)

(71) 출원인

에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그랜짜스트라쎄 124

(72) 발명자

보딜 반 니엘 모니크

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미
티드

파우버 벤자민

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인

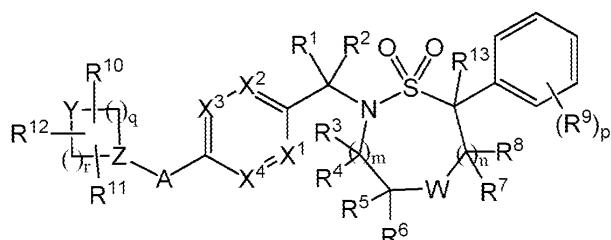
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 RORc 조절제로서 아릴 살람 유도체

(57) 요 약

본원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 개시한다:

[화학식 I]



상기 식에서,

n, p, q, r, X¹, X², X³, X⁴, Y, Z, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 및 R¹³은 본원에 정의된 바와 같다.

또한, 상기 화합물의 제조 방법, 및 염증성 질병, 예컨대 관절염, 근육 경화증 및 건선의 치료를 위한 상기 화합물의 용도를 개시한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/541 (2013.01)

C07D 279/02 (2013.01)

C07D 417/12 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

C07D 487/08 (2013.01)

Y10S 514/825 (2013.01)

Y10S 514/863 (2013.01)

(72) 발명자

잰시아 엠마누엘라

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

자이네스 시몬

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

고비 알베르토

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

헬리 크리스토퍼

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

라디와헤티 타미

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

렌 올리비어

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

베시 테이빗

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

와드 스튜어트

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

원심 폴

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티드

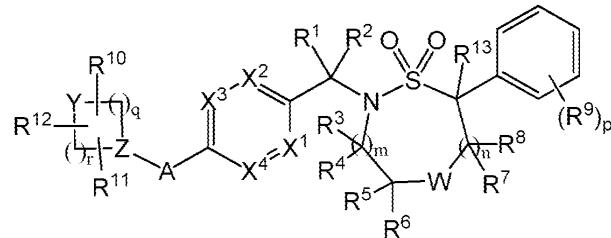
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0 내지 3이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

r은 1 내지 3이고;

A는 결합; $-(CR^{j,k})_t-$; $-C(O)-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-C(O)-$; $-NR^a-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-NR^a-$; $-C(O)NR^a-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-NR^aC(O)-$; $-O-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-O-$; $-S-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-S-$; $-SO_2-(CR^{j,k})_t-$; 또는 $-(CR^{j,k})_t-SO_2-$ 이고;

t는 0 내지 4이고;

W는 $-CR^{b,c}$; $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; 또는 $-NR^d-\phi$ 고;

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나는 N이고 나머지는 CR^e 이거나;

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 둘은 N이고 나머지는 CR^e 이거나;

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 셋은 N이고 나머지는 CR^e 이거나;

각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 CR^e 이고;

Y는 $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; $-CR^{f,g}$; 또는 $-NR^h-\phi$ 고;

Z는 CR^m 이고;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이거나;

R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 에틸렌 기를 형성할 수 있거나;

R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼태로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으

로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R³ 및 R⁴ 중 하나는 R⁵ 및 R⁶ 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R⁵ 및 R⁶ 중 하나는 R⁷ 및 R⁸ 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있고;

각각의 R⁹은 독립적으로 C₁₋₆알킬; 할로; C₁₋₆알콕시; 또는 시아노이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고;

R¹⁰은 수소; 카복시; C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 시아노; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; 할로; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

R¹¹은 수소; 할로; 카복시; C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; C₁₋₆알킬-설폰일아미노; C₁₋₆알킬-설폰일아미노-C₁₋₆알킬; 시아노; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착된 원자와 함께 이중 결합을 형성할 수 있고;

R¹²는 수소; 할로; 카복시; C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 시아노; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

R¹³은 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이거나;

R^b 및 R^c 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;

R^b 및 R^c 중 하나는 R^7 및 R^8 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;

R^b 및 R^c 중 하나는 R^5 및 R^6 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;

각각의 R^e 는 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 시아노이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환될 수 있고;

R^f 는 수소; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;

R^g 는 수소; C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알켄일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일; 시아노- C_{1-6} 알킬-카본일; 하이드록시- C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-카본일; 카복시; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N,N'-다이- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'- C_{1-6} 알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'- C_{1-6} 알콕시-N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N- C_{1-6} 알킬아미노-비닐; 품일; C_{1-6} 알킬-설폰일; C_{3-6} 사이클로알킬-설폰일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-설폰일; C_{1-6} 알킬-설폰일- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일; 카본일아미노; N-하이드록시-아미노카본일; N- C_{1-6} 알콕시-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시-카본일; N-하이드록시-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N- C_{1-6} 알콕시-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N- C_{1-6} 알킬-아미노설폰일; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노설폰일; 시아노; C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬-설폰일아미노; N- C_{1-6} 알킬-설폰일아미노카본일; N-(C_{1-6} 알킬-설폰일)-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N-(C_{1-6} 알킬-설폰일)-아미노- C_{1-6} 알킬; 아미노; N- C_{1-6} 알킬-아미노; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노; 할로- C_{1-6} 알킬; 폐닐; 혼테로사이클릴; 혼테로아릴; C_{1-6} 알킬-카본일아미노; 카본일아미노; 또는 하이드록시이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 폐닐, 혼테로사이클릴, 혼테로아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알켄일 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;

R^f 및 R^g 는 함께 옥소를 형성할 수 있거나;

R^f 및 R^g 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있고;

R^h 는 수소; C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알켄일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일; 시아노- C_{1-6} 알킬-카본일; 하이드록시- C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-카본일; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미

딜; N,N'-다이-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N-C₁₋₆알킬아미노-비닐; 품일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일; C₁₋₆알킬-설폰일-C₁₋₆알킬; 아미노카본일; N-하이드록시-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; 시아노; C₁₋₆알킬-설폰일아미노; C₁₋₆알킬-설폰일아미노-C₁₋₆알킬; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-아미노-C₁₋₆알킬; 아미노카본일-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일-C₁₋₆알킬; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-카본일; 폐닐; 헤테로사이클릴; 또는 헤테로아릴이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 폐닐, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알켄일 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R^h, 및 R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

R^f 및 R^g 중 하나 및 R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있고;

Rⁱ는 C₁₋₆알킬; 할로-C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; 할로; 옥소; 하이드록시; 아세틸; C₁₋₆알킬-카본일; 아미노-카본일; 하이드록시-C₁₋₆알킬; 시아노; 시아노-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; 카복시; 또는 C₁₋₆알콕시이고;

R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

R^m은 C₁₋₆알킬; 하이드록시; 할로; 하이드록시-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬설폰일-C₁₋₆알킬; 시아노; C₁₋₆알킬설폰일-아미노-; C₁₋₆알킬설핀일-아미노-; 시아노-C₁₋₆알킬; 시아노-C₂₋₆알켄일; 아미노-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; 하이드록시-C₁₋₆알콕시; 하이드록시-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; 하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노; C₁₋₆알콕시-카본일-C₂₋₆알켄일; 아미노; N-C₁₋₆알킬아미노; N,N-다이-C₁₋₆알킬아미노; -(CHR^t)_u-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^s)_u-O-(CHR^s)_v-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^s)_u-NRⁿ-(CHR^s)_v-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^t)_u-C(O)-R^u; -(CHR^s)_u-O-(CHR^s)_v-C(O)-R^u; 또는 -(CHR^s)_u-NRⁿ-(CHR^s)_v-C(O)-R^u이고;

u는 0 내지 2이고;

v는 0 내지 2이고;

각각의 Rⁿ은 독립적으로 수소; 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^p는 수소; 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^q는 수소; C₁₋₆알킬; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-(C₁₋₆알킬카본일)-아미노-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬설폰일-C₁₋₆알킬; 아미노-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알킬아미노-C₁₋₆알킬; N,N-다이-C₁₋₆알킬아미노-C₁₋₆알킬; N,N-다이-C₁₋₆알킬아미노카본일-C₁₋₆알킬; 시아노-C₁₋₆알킬; 카복시-C₁₋₆알킬; 아미노카본일-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알킬아미노카본일-C₁₋₆알킬; N,N-다이-C₁₋₆알킬 아

미노카본일-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬설폰일-C₁₋₆알킬; 또는 C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬이고;

각각의 R^s는 독립적으로 수소; 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 R^t는 독립적으로 수소; C₁₋₆알킬; 할로; 또는 하이드록시이고;

R^u는 C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시; 하이드록시; 또는 하이드록시-C₁₋₆알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R^a, R^b 및 R^c가 수소인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X¹, X², X³ 및 X⁴가 CR^e인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 0인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

m이 1인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 0인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 결합; 또는 -(CR^jR^k)_t-O-인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

W가 -CR^bR^c-인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 -O-, -CR^fR^g- 또는 -NR^h-인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁹이 할로인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10} 이 수소; 할로; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{11} 이 수소; 할로; 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{12} 가 수소; 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

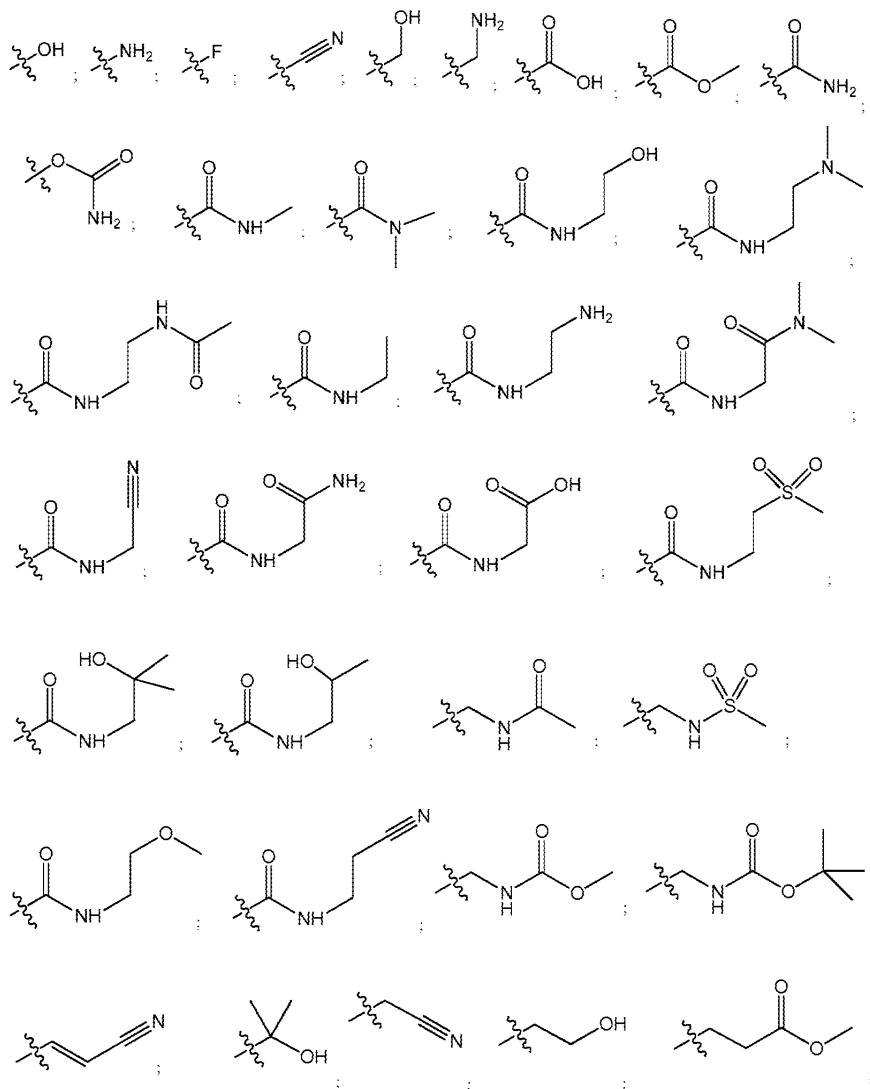
청구항 14

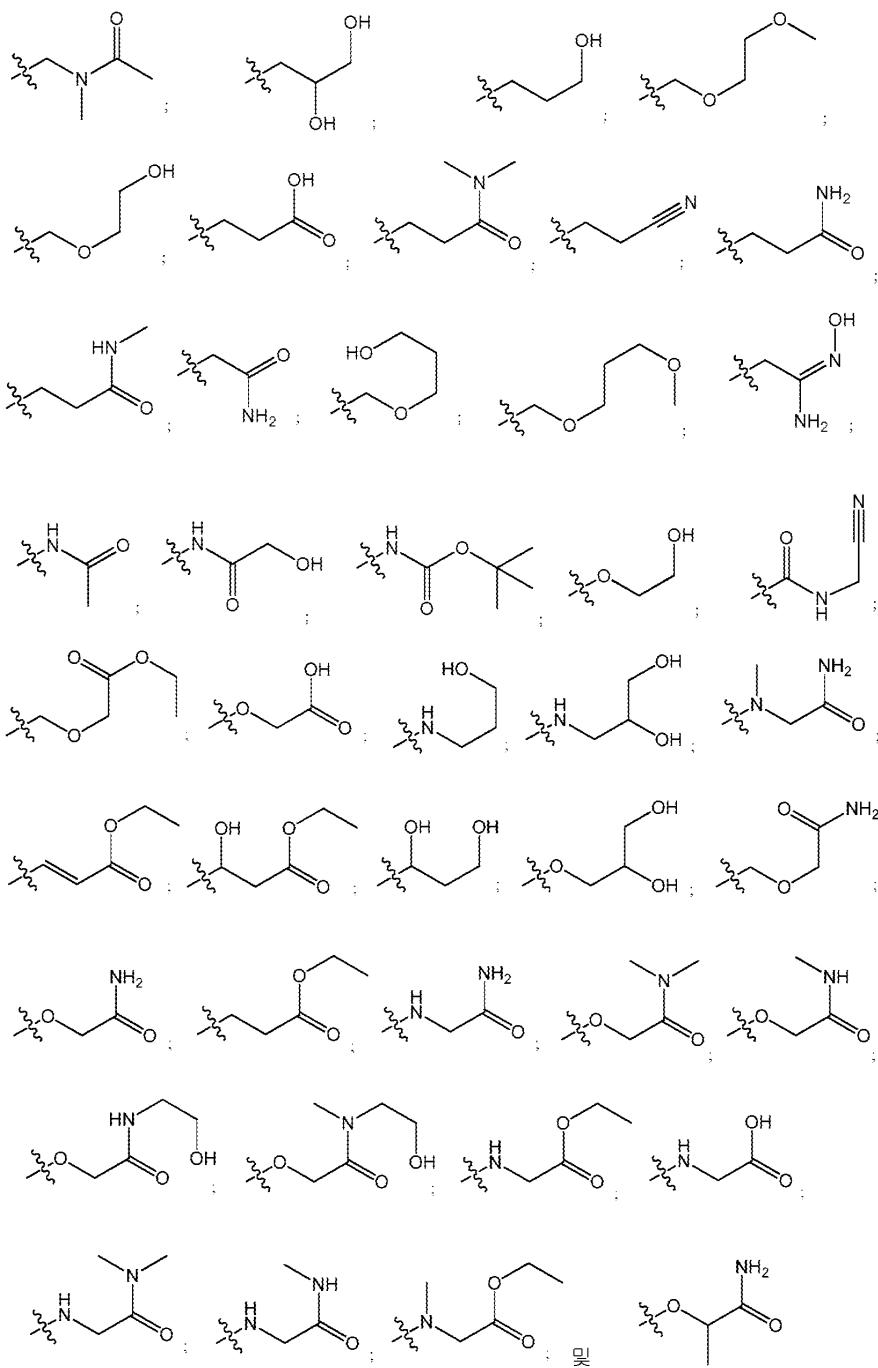
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^e 가 독립적으로 수소; 또는 할로인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^m \circ]$ 



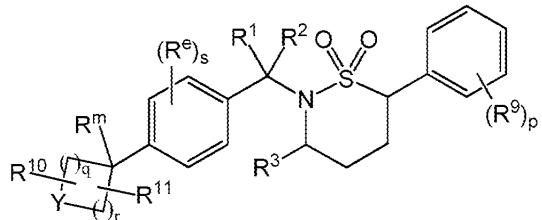
로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물인 화합물:

[화학식 III]

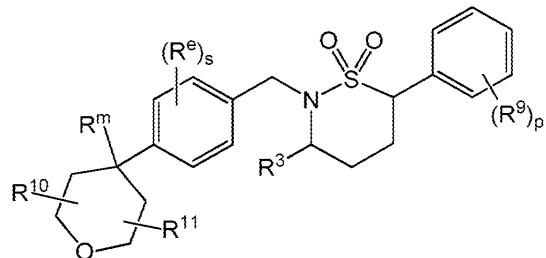


청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 VII의 화합물인 화합물:

[화학식 VII]



청구항 18

(a) 약학적으로 허용되는 담체; 및

(b) 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물

을 포함하는 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 효과량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 건선의 치료 방법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 건선, 낭창(홍반성 낭창), 쇼그伦병, 과민성 장 질병, 특발성 폐 섬유증 또는 근육 경화증을 치료하기 위한 화합물.

청구항 21

관절염, 천식, COPD, 건선, 낭창(홍반성 낭창), 쇼그伦병, 과민성 장 질병, 특발성 폐 섬유증 또는 근육 경화증을 치료하기 위한 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 22

관절염, 천식, COPD, 건선, 낭창(홍반성 낭창), 쇼그伦병, 과민성 장 질병, 특발성 폐 섬유증 또는 근육 경화증의 치료용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 23

상기에 기재된 바와 같은 별명.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 레티노이드-수용체 관련 오펜(orphan) 수용체 RORc(ROR γ)의 기능을 조절하는 화합물, 및 자가면역 질병의 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

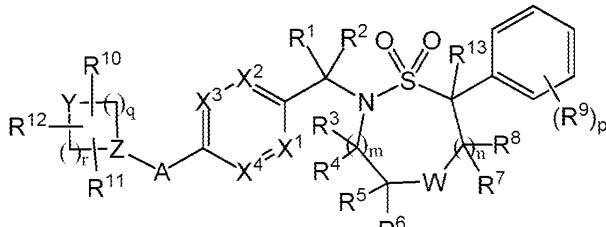
[0002] T 헬퍼 17 세포(Th17)는, 자가면역 질병, 예컨대 류마티스 관절염, 과민성 장 질병, 건선, 건선성 관절염 및 척추 관절염의 발병기전에 관여하는 인터류킨(IL)-17 분비 CD4+ T 세포이다. 레티노산-관련 오펜 수용체 γ (ROR γ 또는 RORc)는 Th17 세포 분화에 필수적인 전사 인자로서 인식된다. RORc는, ROR α (RORA) 및 ROR β (RORB)를 비롯한 핵 호르몬 수용체 아파의 오펜 일원이다. RORc는 단량체로서 DNA에 결합하여 유전자 전사를 제어한다. RORc의 선택적 조절은 Th17 세포-관련 자가면역 질병의 발견 및 발달에 대한 경로로서 제안되어 왔다.

[0003] 따라서, 자가면역 질병, 예컨대 류마티스 관절염, 클 관절염, 건선성 관절염, 과민성 장 질병, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 건선, 낭창, 쇼그렌병(Sjogren's disease), 특발성 폐 섬유증, 근육 경화증 및 척추 관절염의 치료에 사용하기 위한, RORc를 억제하는 화합물에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0005] [화학식 I]



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] m은 0 또는 1이고;

[0009] n은 0 또는 1이고;

[0010] p는 0 내지 3이고;

[0011] q는 0, 1 또는 2이고;

[0012] r은 1 내지 3이고;

[0013] A는 결합; $-(CR^{j,k})_t-$; $-C(O)-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-C(O)-$; $-NR^a-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-NR^a-$; $-C(O)NR^a-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-NR^aC(O)-$; $-O-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-O-$; $-S-(CR^{j,k})_t-$; $-(CR^{j,k})_t-S-$; $-SO_2-(CR^{j,k})_t-$; 또는 $-(CR^{j,k})_t-SO_2-$ 이고;

[0014] t는 0 내지 4이고;

[0015] W는 $-CR^{b,c}$; $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; 또는 $-NR^d-\phi$]고;

[0016] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나는 N이고 나머지는 CR^e이거나;

[0017] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 둘은 N이고 나머지는 CR^e이거나;

[0018] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 셋은 N이고 나머지는 CR^e이거나;

- [0019] 각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 CR^e 이고;
- [0020] Y는 $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; $-CR^fR^g-$; 또는 $-NR^h-$ 고;
- [0021] Z는 CR^m 고;
- [0022] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이거나;
- [0023] R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 에틸렌 기를 형성할 수 있거나;
- [0024] R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0025] R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0026] R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0027] R^3 및 R^4 중 하나는 R^5 및 R^6 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0028] R^5 및 R^6 중 하나는 R^7 및 R^8 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있고;
- [0029] 각각의 R^9 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 시아노이드; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고;
- [0030] R^{10} 은 수소; 카복시; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 시아노; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; $N-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N -하이드록시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알콕시-아미노카본일; 할로; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0031] R^{11} 은 수소; 할로; 카복시; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; C_{1-6} 알킬-설폰일아미노; C_{1-6} 알킬-설폰일아미노- C_{1-6} 알킬; 시아노; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; $N-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N -하이드록시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알콕시-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이거나;
- [0032] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;

- [0033] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 원자와 함께 이중 결합을 형성할 수 있고;
- [0034] R^{12} 는 수소; 할로; 카복시; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 시아노; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; $N-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N -하이드록시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알콕시-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0035] R^{13} 은 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0036] R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이나;
- [0037] R^b 및 R^c 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혜테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0038] R^b 및 R^c 중 하나는 R^7 및 R^8 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혜테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0039] R^b 및 R^c 중 하나는 R^5 및 R^6 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혜테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있고;
- [0040] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 시아노이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환될 수 있고;
- [0041] R^f 는 수소; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0042] R^g 는 수소; C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알켄일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일; 시아노- C_{1-6} 알킬-카본일; 하이드록시- C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-카본일; 카복시; N -시아노-아미노카본일; N -시아노- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N '-시아노- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; N '-하이드록시-아세트이미드아미딜; N '- C_{1-6} 알콕시-아세트이미드아미딜; N '-하이드록시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; N '- C_{1-6} 알콕시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1- $N-C_{1-6}$ 알킬아미노-비닐; 품일; C_{1-6} 알킬-설폰일; C_{3-6} 사이클로알킬-설폰일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-설폰일; C_{1-6} 알킬-설폰일- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일; 카본일아미노; N -하이드록시-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알콕시-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시-카본일; N -하이드록시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알콕시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노설폰일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노설폰일; 시아노; C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬-설폰일아미노; $N-C_{1-6}$ 알킬-설폰일아미노카본일; $N-(C_{1-6}$ 알킬-설폰일)- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; $N-(C_{1-6}$ 알킬-설폰일)-아미노- C_{1-6} 알킬; 아미노; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노; 할로- C_{1-6} 알킬; 페닐; 혜테로사이클릴; 혜테로아릴; C_{1-6} 알킬-카본일아미노; 카본일아미노; 또는 하이드록시이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나

1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 폐닐, 헤테로사이클릴, 헤�테로아릴, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알켄일 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0043] R^f 및 R^g는 함께 옥소를 형성할 수 있거나;

[0044] R^f 및 R^g는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있고;

[0045] R^h는 수소; C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; C₃₋₆사이클로알켄일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일; 시아노-C₁₋₆알킬-카본일; 하이드록시-C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-카본일; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N,N'-다이-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N-C₁₋₆알킬아미노-비닐; 폼일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일; C₁₋₆알킬-설폰일-C₁₋₆알킬; 아미노카본일; N-하이드록시-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-아미노-C₁₋₆알킬; 아미노카본일-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일-C₁₋₆알킬; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-카본일; 폐닐; 헤테로사이클릴; 또는 헤�테로아릴이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 폐닐, 헤�테로사이클릴, 헤�테로아릴, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알켄일 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0046] R^h, 및 R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0047] R^f 및 R^g 중 하나 및 R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0048] Rⁱ는 C₁₋₆알킬; 할로-C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; 할로; 옥소; 하이드록시; 아세틸; C₁₋₆알킬-카본일; 아미노-카본일; 하이드록시-C₁₋₆알킬; 시아노; 시아노-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; 카복시; 또는 C₁₋₆알콕시이고;

[0049] R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

[0050] R^m은 C₁₋₆알킬; 하이드록시; 할로; 하이드록시-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬설폰일-C₁₋₆알킬; 시아노; C₁₋₆알킬설폰일-아미노-; C₁₋₆알킬설폰일-아미노-; 시아노-C₁₋₆알킬; 시아노-C₂₋₆알켄일; 아미노-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; 하이드록시-C₁₋₆알콕시; 하이드록시-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬; 하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노; C₁₋₆알콕시-카본일-C₂₋₆알켄일; 아미노; N-C₁₋₆알킬아미노; N,N-다이-C₁₋₆알킬아미노; -(CHR^t)_u-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^s)_u-O-(CHR^s)_v-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^s)_u-NRⁿ-(CHR^s)_v-C(O)-NR^pR^q;

$-(CHR^t)_u-C(O)-R^u$; $-(CHR^s)_u-O-(CHR^s)_v-C(O)-R^u$; 또는 $-(CHR^s)_u-NR^n-(CHR^s)_v-C(O)-R^u$ 이고;

[0051] u 는 0 내지 2이고;

[0052] v 는 0 내지 2이고;

[0053] 각각의 R^n 은 독립적으로 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0054] R^p 는 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0055] R^q 는 수소; C_{1-6} 알킬; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; $N-(C_{1-6}$ 알킬카본일)-아미노- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬; 아미노- C_{1-6} 알킬; $N-C_{1-6}$ 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; N,N -다이- C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; N,N -다이- C_{1-6} 알킬아미노카본일- C_{1-6} 알킬; 시아노- C_{1-6} 알킬; 카복시- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; $N-C_{1-6}$ 알킬아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N,N -다이- C_{1-6} 알킬 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬; 또는 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬이고;

[0056] 각각의 R^s 는 독립적으로 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0057] 각각의 R^t 는 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; 할로; 또는 하이드록시이고;

[0058] R^u 는 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 하이드록시; 또는 하이드록시- C_{1-6} 알킬이다.

[0059] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 상기 화합물의 사용 방법 및 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0060] 본 발명의 화합물에서, 기 Z는 치환기 R^m 을 갖는 사차 탄소이다. 놀랍게도 뜻밖에, 본 발명에 따라 기 Z에 기 R^m 의 도입은, 기 Z에 기 R^m 치환기를 갖지 않는 유사 화합물과 비교하여, 다른 수용체 아형 RORa 및 RORB(ROR α 및 ROR β)보다 RORc(ROR γ)에 대한 개선된 선택성을 갖는 화합물을 야기한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061] 정의

[0062] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위를 비롯한 본원에서 사용된 하기 용어를 하기에서 정의한다. 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는, 달리 명시되지 않는 한, 복수의 의미를 포함하는 것임을 주목해야 한다.

[0063] "알킬"은, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지며 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 잔기를 의미한다. "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 즉 C_1-C_6 알킬을 의미한다. 알킬기의 예는 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 웬틸, n-헥실, 옥틸, 도데실 등을 포함한다.

[0064] "알켄일"은, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 1가 탄화수소 라디칼, 예컨대 에텐일, 프로펜일 등을 의미한다.

[0065] "알킨일"은, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 1가 탄화수소 라디칼, 예컨대 에틴일, 프로핀일 등을 의미한다.

[0066] "알킬렌"은, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 2,2-다이메틸에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 웬틸렌 등을 의미한다.

[0067] "알콕시" 및 "알킬옥시"는, 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 화학식 $-OR$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬 잔기임)의 잔기를 의미한다. 알콕시 잔기의 예는 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시 등을 포함한다.

[0068] "알콕시알킬"은, 화학식 R^a-O-R^b -(이때, R^a 는 본원에 정의된 알킬이고, R^b 는 본원에 정의된 알킬렌임)의 잔기를

의미한다. 예시적 알콕시알킬기는, 예컨대 2-메톡시에틸, 3-메톡시프로필, 1-메틸-2-메톡시에틸, 1-(2-메톡시에틸)-3-메톡시프로필, 및 1-(2-메톡시에틸)-3-메톡시프로필을 포함한다.

- [0069] "알콕시알콕시"는, 화학식 $-O-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알콕시임)의 기를 의미한다.
- [0070] "알킬카본일"은, 화학식 $-C(O)-R$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0071] "알콕시카본일"은, 화학식 $-C(O)-R$ (이때, R은 본원에 정의된 알콕시임)의 기를 의미한다.
- [0072] "알킬카본일알킬"은, 화학식 $-R-C(O)-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0073] "알콕시알킬카본일"은, 화학식 $-C(O)-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알콕시임)의 기를 의미한다.
- [0074] "알콕시카본일알킬"은, 화학식 $-R-C(O)-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알콕시임)의 기를 의미한다.
- [0075] "알콕시카본일알콕시"는, 화학식 $-O-R-C(O)-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알콕시임)의 기를 의미한다.
- [0076] "하이드록시카본일알콕시"는, 화학식 $-O-R-C(O)-OH$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌임)의 기를 의미한다.
- [0077] "알킬아미노카본일알콕시"는, 화학식 $-O-R-C(O)-NHR'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0078] "다이알킬아미노카본일알콕시"는, 화학식 $-O-R-C(O)-NR'R''$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R' 및 R''은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0079] "알킬아미노알콕시"는, 화학식 $-O-R-NHR'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0080] "다이알킬아미노알콕시"는, 화학식 $-O-R-NR'R''$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R' 및 R''은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0081] "알킬설폰일"은, 화학식 $-SO_2-R$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0082] "알킬설폰일알킬"은, 화학식 $-R'-SO_2-R''$ (이때, R'은 본원에 정의된 알킬렌이고, R''은 본원에 정의된 알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0083] "알킬설폰일알콕시"는, 화학식 $-O-R-SO_2-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0084] "아미노"는, 화학식 $-NRR'$ (이때, R 및 R'은 각각 독립적으로 수소 또는 본원에 정의된 알킬임)의 잔기를 의미한다. 따라서, "아미노"는 "알킬아미노"(이때, R 및 R' 중 하나는 알킬이고 나머지는 수소임) 및 "다이알킬아미노"(이때, R 및 R'은 모두 알킬임)를 포함한다.
- [0085] "아미노카본일"은, 화학식 $-C(O)-R$ (이때, R은 본원에 정의된 아미노임)의 기를 의미한다.
- [0086] "N-하이드록시-아미노카본일"은, 화학식 $-C(O)-NR-OH$ (이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0087] "N-알콕시-아미노카본일"은, 화학식 $-C(O)-NR-R'$ (이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 알킬이고, R'은 본원에 정의된 알콕시임)의 기를 의미한다.
- [0088] "N-알킬-아미노카본일"은, 화학식 $-C(O)-NH-R$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0089] "N-하이드록시-N-알킬아미노카본일"은, 화학식 $-C(O)-NRR'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬이고, R'은 하이드록시임)의 기를 의미한다.
- [0090] "N-알콕시-N-알킬아미노카본일"은, 화학식 $-C(O)-NRR'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬이고, R'은 본원에 정의된

알콕시임)의 기를 의미한다.

- [0091] "N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일"은, 화학식 -C(O)-NRR'(이때, R 및 R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0092] "아미노설폰일"은, 화학식 -SO₂-NH₂의 기를 의미한다.
- [0093] "N-알킬아미노설폰일"은, 화학식 -SO₂-NHR(이때, R은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0094] "N,N-다이알킬아미노설폰일"은, 화학식 -SO₂-NHRR'(이때, R 및 R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0095] "알킬설폰일아미노"는, 화학식 -NR'-SO₂-R(이때, R은 본원에 정의된 알킬이고, R'은 수소 또는 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0096] "N-(알킬설폰일)-아미노알킬"은, 화학식 -R-NH-SO₂-R'(이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0097] "N-(알킬설폰일)아미노카본일"은, 화학식 -C(O)-NH-SO₂-R(이때, R은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0098] "N-(알킬설폰일)-N-알킬아미노카본일"은, 화학식 -C(O)-NR-SO₂-R'(이때, R 및 R'은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0099] "N-알콕시알킬-아미노카본일"은, 화학식 -C(O)-NR-R'-OR"(이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 알킬이고, R'은 본원에 정의된 알킬렌이고, R"은 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0100] "N-하이드록시알킬-아미노카본일"은, 화학식 -C(O)-NR-R'-OH"(이때, R은 수소 또는 알킬이고, R'은 본원에 정의된 알킬렌임)의 기를 의미한다.
- [0101] "알콕시아미노"는, 화학식 -NR-OR'(이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 알킬이고, R'은 본원에 정의된 알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0102] "알킬설판일"은, 화학식 -SR(이때, R은 본원에 정의된 알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0103] "아미노알킬"은, -R-R'(이때, R'은 본원에 정의된 아미노이고, R은 본원에 정의된 알킬렌임)의 기를 의미한다.
- [0104] "아미노알킬"은 아미노메틸, 아미노에틸, 1-아미노프로필, 2-아미노프로필 등을 포함한다. "아미노알킬"의 아미노 잔기는 알킬로 1 또는 2회 치환되어 각각 "알킬아미노알킬" 및 "다이알킬아미노알킬"을 제공할 수 있다. "알킬아미노알킬"은 메틸아미노메틸, 메틸아미노에틸, 메틸아미노프로필, 에틸아미노에틸 등을 포함한다. "다이알킬아미노알킬"은, 다이메틸아미노메틸, 다이메틸아미노에틸, 다이메틸아미노프로필, N-메틸-N-에틸아미노에틸 등을 포함한다.
- [0105] "아미노알콕시"는, 화학식 -OR-R'(이때, R'은 본원에 정의된 아미노이고, R은 본원에 정의된 알킬렌임)의 기를 의미한다.
- [0106] "알킬설폰일아미도"는, 화학식 -NR'SO₂-R(이때, R은 알킬이고, R'은 수소 또는 알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0107] "아미노카본일옥시알킬" 또는 "카밤일알킬"은, 화학식 -R-O-C(O)-NR'R"(이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소 또는 본원에 정의된 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0108] "알킨일알콕시"는, 화학식 -O-R-R'(이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 알킨일임)의 기를 의미한다.
- [0109] "아릴"은, 일-, 이- 또는 삼환형 방향족 고리로 이루어진 1가 환형 방향족 탄화수소 잔기를 의미한다. 아릴기는 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다. 아릴 잔기의 예는 비제한적으로, 페닐, 나프틸, 페난트릴, 플루오レン일, 인덴일, 웨нт렌일, 아줄렌일, 옥시다이페닐, 바이페닐, 메틸렌다이페닐, 아미노다이페닐, 다이페닐설피딜, 다이페닐설폰일, 다이페닐이소프로필리덴일, 벤조다이옥산일, 벤조퓨란일, 벤조다이옥실릴, 벤조피란일, 벤즈옥사진일, 벤즈옥사지논일, 벤조피페라딘일, 벤조피페라진일, 벤조피롤리딘일, 벤조모폴린일, 메틸렌다이옥시페닐, 에틸렌다이옥시페닐 등을 포함하고, 이들 각각은 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

- [0110] "아릴알킬" 및 "아르알킬"은, 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 라디칼 $-R^aR^b$ (이때, R^a 는 본원에 정의된 알킬렌 기이고, R^b 는 본원에 정의된 아릴기임)를 의미하고, 예컨대 폐닐알킬, 예컨대 벤질, 폐닐에틸, 3-(3-클로로페닐)-2-메틸펜틸 등이 아릴알킬의 예이다.
- [0111] "아릴설폰일"은, 화학식 $-SO_2-R$ (이때, R은 본원에 정의된 아릴임)의 기를 의미한다.
- [0112] "아릴옥시"는, 화학식 $-O-R$ (이때, R은 본원에 정의된 아릴임)의 기를 의미한다.
- [0113] "아르알킬옥시"는, 화학식 $-O-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R' 은 본원에 정의된 아릴임)의 기를 의미한다.
- [0114] "카복시" 또는 "하이드록시카본일"은, 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 화학식 $-C(0)-OH$ 의 기를 의미한다.
- [0115] "시아노알킬"은, 화학식 $-R'-R''$ (이때, R' 은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'' 은 시아노 또는 니트릴임)의 잔기를 의미한다.
- [0116] "사이클로알킬"은, 일- 또는 이환형 고리로 이루어진 1가 포화 탄소환형 잔기를 의미한다. 특정 사이클로알킬은 치환되지 않거나 알킬로 치환된다. 사이클로알킬은 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 사이클로알킬은 임의적으로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 이때 각 치환기는 독립적으로 하이드록시, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬, 아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노이다. 사이클로알킬 잔기의 예는 비제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등 및 이들의 부분 불포화(사이클로알켄일) 유도체를 포함한다.
- [0117] "사이클로알켄일"은, 하나 이상의 이중 결합 또는 불포화를 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬을 의미한다. 사이클로알켄일의 예는 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일, 사이클로부텐일 등을 포함한다.
- [0118] "사이클로알킬알킬"은, 화학식 $-R'-R''$ (이때, R' 은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'' 은 본원에 정의된 사이클로알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0119] "사이클로알킬알콕시"는, 화학식 $-O-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R' 은 본원에 정의된 사이클로알킬임)의 기를 의미한다.
- [0120] "사이클로알킬카본일"은, 화학식 $-C(0)-R$ (이때, R은 본원에 정의된 사이클로알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0121] " C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일"은, 화학식 $-C(0)-R$ (이때, R은 본원에 정의된 사이클로알킬알킬임)의 잔기를 의미한다.
- [0122] "시아노알킬카본일"은, 화학식 $-C(0)-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R' 은 시아노 또는 니트릴임)의 잔기를 의미한다.
- [0123] "N-시아노-아미노카본일"은, 화학식 $-C(0)-NHR$ (이때, R은 시아노 또는 니트릴임)의 잔기를 의미한다.
- [0124] "N-시아노-N-알킬-아미노카본일"은, $-C(0)-NRR'-R$ (이때, R' 은 본원에 정의된 알킬이고, R은 시아노 또는 니트릴임)의 잔기를 의미한다.
- [0125] "사이클로알킬설폰일"은, 화학식 $-SO_2-R$ (이때, R은 본원에 정의된 사이클로알킬임)의 기를 의미한다.
- [0126] "사이클로알킬알킬설폰일"은, 화학식 $-SO_2-R$ (이때, R은 본원에 정의된 사이클로알킬알킬임)의 기를 의미한다.
- [0127] "폼일"은, 화학식 $-C(0)-H$ 의 잔기를 의미한다.
- [0128] "혜테로아릴"은, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 혜테로 원자를 함유하며 나머지 고리 원자가 C인 하나 이상의 방향족 고리를 갖는, 5 내지 12개의 고리 원자의 일환형 또는 이환형 라디칼을 의미하고, 이때 상기 혜테로아릴 라디칼의 부착점은 방향족 고리상에 위치하는 것으로 이해된다. 상기 혜테로아릴 고리는 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다. 혜테로아릴 잔기의 예는 비제한적으로, 임의적으로 치환되는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 피라진일, 티엔일, 벤조티엔일, 티오페닐, 퓨란일, 피란일, 피리딜, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미딜, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 벤조퓨릴, 벤조티오페닐, 벤조티오피란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조피란일, 인돌릴, 이소인돌릴, 트라이아졸릴, 트라이아진일, 퀴녹살린일, 푸린일, 퀴나

줄린일, 쿼놀리진일, 나프티리딘일, 프테리딘일, 카바졸릴, 아제핀일, 다이아제핀일, 아크리딘일 등을 포함하며, 이들은 각각 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0129] "헵테로아릴알킬" 또는 "헵테로아르알킬"은, 화학식 $-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 헵테로아릴임)의 기를 의미한다.

[0130] "헵테로아릴설폰일"은, 화학식 $-SO_2-R$ (이때, R은 본원에 정의된 헵테로아릴임)의 기를 의미한다.

[0131] "헵테로아릴옥시"는, 화학식 $-O-R$ (이때, R은 본원에 정의된 헵테로아릴임)의 기를 의미한다.

[0132] "헵테로아르알킬옥시"는, 화학식 $-O-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 헵테로아릴임)의 기를 의미한다.

[0133] 용어 "할로", "할로겐" 및 "할라이드"는, 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 치환기 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

[0134] "할로알킬"은, 하나 이상의 수소가 동일하거나 상이한 할로겐으로 대체된 본원에 정의된 알킬을 의미한다. 예시적 할로알킬은 $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, 퍼플루오로알킬(예컨대 $-CF_3$) 등을 포함한다.

[0135] "할로알콕시"는, 화학식 $-OR$ (이때, R은 본원에 정의된 할로알킬 잔기임)의 잔기를 의미한다. 예시적 할로알콕시는 디아플루오로메톡시이다.

[0136] "헵테로사이클로아미노"는, 하나 이상의 고리 원자가 N, NH 또는 N-알킬이고 나머지 고리 원자가 알킬렌기를 형성하는 포화 고리를 의미한다.

[0137] "헵테로사이클릴"은, 1, 2, 3 또는 4개의 헵테로 원자(질소, 산소 및 황으로부터 선택됨)를 함유하는 1 내지 3 개의 고리로 이루어진 1가 포화 잔기를 의미한다. 헵테로사이클릴 고리는 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다. 헵테로사이클릴 잔기의 예는 비제한적으로, 임의적으로 치환되는 피페리딘일, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 아제핀일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 테트라하이드로파란일, 테트라하이드로퓨란일, 옥세탄일 등을 포함한다. 이런 헵테로사이클릴은 임의적으로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0138] "헵테로사이클릴알킬"은, 화학식 $-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 헵테로사이클릴임)의 잔기를 의미한다.

[0139] "헵테로사이클릴옥시"는, 화학식 $-OR$ (이때, R은 본원에 정의된 헵테로사이클릴임)의 잔기를 의미한다.

[0140] "헵테로사이클릴알콕시"는, 화학식 $-OR-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 본원에 정의된 헵테로사이클릴임)의 잔기를 의미한다.

[0141] "하이드록시알콕시"는, 화학식 $-OR$ (이때, R은 본원에 정의된 하이드록시알킬임)의 잔기를 의미한다.

[0142] "하이드록시알킬아미노"는, 화학식 $-NR-R'$ (이때, R은 수소 또는 본원에 정의된 알킬이고, R'은 본원에 정의된 하이드록시알킬임)의 잔기를 의미한다.

[0143] "하이드록시알킬아미노알킬"은, 화학식 $-R-NR'-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 수소 또는 본원에 정의된 알킬이고, R"은 본원에 정의된 하이드록시알킬임)의 잔기를 의미한다.

[0144] "하이드록시카본일알킬" 또는 "카복시알킬"은, 화학식 $-R-(CO)-OH$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌임)의 기를 의미한다.

[0145] "하이드록시카본일알콕시"는, 화학식 $-O-R-C(O)-OH$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌임)의 기를 의미한다.

[0146] "하이드록시알킬카본일"은, 화학식 $-C(O)-R-R'$ (이때, R은 본원에 정의된 알킬렌이고, R'은 하이드록시임)의 잔기를 의미한다.

[0147] "하이드록시알킬옥시카본일알킬" 또는 "하이드록시알콕시카본일알킬"은, 화학식 $-R-C(O)-O-R-OH$ (이때, R은 각각 알킬렌이며 동일하거나 상이할 수 있음)의 기를 의미한다.

[0148] "하이드록시알킬"은, 하나 이상의, 예컨대 1, 2 또는 3개의 하이드록시기로 치환되어, 동일한 탄소 원자가 하나 초과의 하이드록시 기를 갖지 않는 본원에 정의된 알킬 잔기를 의미한다. 대표적 예는 비제한적으로, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-하이드록시메

틸에틸, 2,3-다이하이드록시부틸, 3,4-다이하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필을 포함한다.

- [0149] "하이드록시사이클로알킬"은, 사이클로알킬 라디칼의 1, 2 또는 3개의 수소 원자가 하이드록시 치환기로 대체된 본원에 정의된 사이클로알킬 잔기를 의미한다. 대표적 예는 비제한적으로, 2-, 3- 또는 4-하이드록시사이클로헥실 등을 포함한다.
- [0150] "옥소"는, 화학식 =O의 기(즉, 이중 결합을 가진 산소)를 의미한다. 따라서, 예컨대 1-옥소-에틸기는 아세틸기이다.
- [0151] "알콕시 하이드록시알킬" 및 "하이드록시 알콕시알킬"은, 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 하이드록시로 1회 이상 및 알콕시로 1회 이상 치환된 본원에 정의된 알킬을 의미한다.
- [0152] 따라서, "알콕시 하이드록시알킬" 및 "하이드록시 알콕시알킬"은, 예컨대 2-하이드록시-3-메톡시-프로판-1-일 등을 포함한다.
- [0153] "우레아" 또는 "우레이도"는, 화학식 -NR'-C(O)-NR"R"(이때, R', R" 및 R"'은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0154] "카바메이트"는, 화학식 -O-C(O)-NR'R"(이때, R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0155] "카복시"는, 화학식 -O-C(O)-OH의 기를 의미한다.
- [0156] "설폰아미도"는, 화학식 -SO₂-NR'R"(이때 R', R" 및 R"'은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임)의 기를 의미한다.
- [0157] "아릴", "페닐", "헵테로아릴", "사이클로알킬" 또는 "헵테로사이클릴" 잔기와 연관되어 사용되는 경우 "임의적으로 치환되는"은, 이러한 잔기가 치환되지 않거나(즉, 모든 빈 원자가가 수소 원자로 채워져 있음) 이와 관련된 특정 기로 치환될 수 있음을 의미한다.
- [0158] "이탈기"는, 통상적으로 합성 유기 화학과 연관된 의미를 갖는 기, 즉 치환 반응 조건하에 치환가능한 원자 또는 기를 의미한다. 이탈기의 예는 비제한적으로, 할로겐, 알칸- 또는 아릴렌설폰일옥시, 예컨대 메탄설폰일옥시, 에탄설폰일옥시, 티오메틸, 벤젠설폰일옥시, 토실옥시, 및 티엔일옥시, 다이할로포스피노일옥시, 임의적으로 치환되는 벤질옥시, 이소프로필옥시, 아실옥시 등을 포함한다.
- [0159] "조절제"는 표적과 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용제는 비제한적으로, 본원에 정의된 바와 같이 작용제, 길항제 등을 포함한다.
- [0160] "임의적인" 또는 "임의적으로"는 이후 기술되는 상황 또는 환경이 일어날 수는 있지만 반드시 일어날 필요는 없으며, 그러한 상황 또는 환경이 일어나는 경우 및 그러한 상황 또는 환경이 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.
- [0161] "질병" 및 "질병 상태"는 임의의 질병, 질환, 증상, 장애 또는 징후를 의미한다.
- [0162] "불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 용매가 그와 관련하여 기술된 반응 조건하에 불활성이라는 것을 의미하며, 예컨대 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸폼아미드, 클로로폼, 메틸렌 클로라이드 또는 디아클로로메탄, 디아클로로에탄, 디에틸 에터, 에틸 아세테이트, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, t-부탄올, 다이옥산, 피리딘 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 본 발명의 반응에 사용된 용매는 불활성 용매이다.
- [0163] "약학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고 무독성이고 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약학 조성물을 제조하는데 유용하다는 것을 의미하며, 수의학뿐만 아니라 인간 약학 용도로 허용되는 것을 포함한다.
- [0164] 화합물의 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 정의된 바와 같이 약학적으로 허용가능하고, 모(parent) 화합물의 목적 약리 활성을 보유한 염을 의미한다.
- [0165] 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 언급이, 동일한 산 부가 염의 본원에 정의된 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0166] "보호기"는, 통상적으로 합성 화학과 연관된 의미에 있어서 화학 반응이 또 하나의 비보호된 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 다작용성 화합물내의 하나의 반응성 부위를 선택적으로 차단하는 기를 의미한다.

본 발명의 특정 공정은 보호기에 의존하여 반응물내에 존재하는 반응성 질소 및/또는 산소 원자를 차단한다. 예를 들어, 용어 "아미노 보호기" 및 "질소 보호기"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 합성 절차 도중에 바람직하지 못한 반응에 대하여 질소 원자를 보호하고자 하는 유기기를 지칭한다. 예시적인 질소 보호기는 비제한적으로, 트라이플루오로아세틸, 아세트아미도, 벤질(Bn), 벤질옥시카본일(카보벤질옥시, CBZ), p-메톡시벤질옥시카본일, p-니트로벤질옥시카본일, t-부톡시카본일(BOC) 등을 포함한다. 당업자는 제거가 용이하고 후속 반응을 견뎌내는 능력을 가진 기를 선택하는 방법을 알고 있을 것이다.

[0167] "용매화물"은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 몇몇 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 포착함으로써 용매화물을 형성하는 경향을 가지고 있다. 용매가 물인 경우 형성되는 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올인 경우 형성되는 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자가 하나의 물질과 조합됨으로써 형성되고, 이때 물은 그의 분자 상태를 H₂O로서 유지하며, 이러한 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다.

[0168] "관절염"은 신체의 관절에서의 손상 및 이러한 관절 손상과 연관된 통증을 유발하는 질병 또는 질환을 의미한다. 관절염은 류마티스 관절염, 골 관절염, 건선성 관절염, 패혈 관절염, 척추 관절증, 통풍 관절염, 전신 홍반성 낭창 및 청소년 관절염 및 기타 관절염 질환을 포함한다.

[0169] "호흡기 장애"는, 비제한적으로, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 천식, 기관지경련 등을 의미한다.

[0170] "대상"은 포유동물 및 비-포유동물을 의미한다. 포유동물은 비제한적으로, 인간; 침팬지 및 다른 영장류 및 원숭이 종과 같은 비-인간 영장류; 소, 말, 양, 염소 및 돼지와 같은 가축; 토끼, 개 및 고양이와 같은 애완동물; 래트, 마우스 및 기니아 피그와 같은 설치류를 비롯한 실현 동물 등을 포함한 포유강의 임의의 일원을 의미한다. 비-포유동물의 예로는 비제한적으로, 새 등이 포함된다. 용어 "대상"은 특정의 나이 또는 성별을 나타내는 것이 아니다.

[0171] "치료 효과량"은 질병 상태를 치료하기 위해 대상에게 투여하였을 때 그러한 질병 상태의 치료에 효과를 나타내기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 치료할 질병 상태, 중증도 또는 치료할 질병, 대상의 나이 및 건강 상태, 투여 경로 및 투여 형태, 전문의 또는 수의사의 판단, 및 다른 인자에 따라 달라진다.

[0172] "상기 정의된" 및 "본원에 정의된"은, 변수를 지칭하는 경우, 변수의 광범위한 정의뿐만 아니라 존재하는 경우 구체적인 정의를 참고로 포함한다.

[0173] 질병 상태의 "치료"는 특히 질병 상태의 억제, 즉 질병 상태 또는 그의 임상적 증상의 발달의 정지; 및/또는 질병 상태의 경감, 즉 질병 상태 또는 그의 임상적 증상의 일시적이거나 영구적인 퇴행의 유발을 포함한다.

[0174] 용어 "처리", "접촉" 및 "반응"은, 화학 반응을 지칭하는 경우, 지시 및/또는 목적 생성물을 생성하는 적절한 조건하에 2개 이상의 시약을 첨가하거나 혼합하는 것을 의미한다. 지시 및/또는 목적 생성물을 생성하는 반응이 초기에 첨가된 2개의 시약의 조합으로부터 반드시 직접 생성되지 않을 수 있으며, 즉 하나 이상의 중간체가 혼합물로 생성되어 궁극적으로 지시 및/또는 목적 생성물을 형성할 수도 있는 것으로 인식되어야 한다.

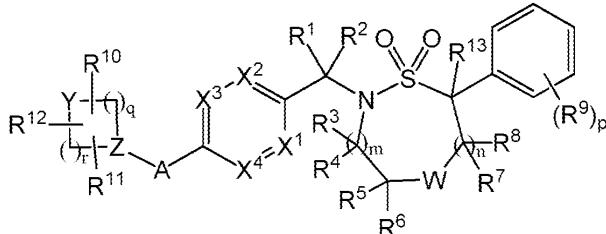
명명법 및 구조

[0175] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 화학적 명칭은 캠브리지소프트(CambridgeSoft, 상표)의 캠비오피스(CambioOffice, 상표)를 기준으로 한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원의 화학 구조에서 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자상에 나타나는 임의의 빈 원자가는 수소 원자의 존재를 나타내는 것이다. 질소-함유 헤테로아릴 고리가 질소 원자상에 빈 원자가를 갖는 것으로 제시되고, 변수, 예컨대 R^a, R^b 또는 R^c가 상기 헤�테로아릴 고리상에 제시된 경우, 이러한 변수는 빈 원자가 질소에 결합 또는 연결될 수 있다. 키랄 중심이 구조내에 존재하나 특정 입체화학이 키랄 중심에 제시되지 않은 경우, 상기 키랄 중심과 연관된 거울상 이성질체 둘 다가 그 구조에 의해 포괄된다. 본원에 제시된 구조가 다중 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 이러한 모든 호변 이성질체는 상기 구조에 의해 포괄된다. 본원의 구조 내에 표시된 원자는 이러한 원자의 모든 천연 동위원소를 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 예컨대 본원에 표시된 수소 원자는 이중수소 및 삼중수소를 포함하는 것으로 의도되고, 탄소 원자는 C¹³ 및 C¹⁴ 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물의 하나 이상의 탄소 원자는 규소 원자로 대체될 수 있고, 본 발명의 화합물의 하나 이상의 산소 원자가 황 또는 셀레늄 원자로 대체될 수 있는 것으로 고려된다.

[0177] 본 발명의 화합물

[0178] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 I]



[0180]

[0181] 상기 식에서,

[0182] m은 0 또는 1이고;

[0183] n은 0 또는 1이고;

[0184] p는 0 내지 3이고;

[0185] q는 0, 1 또는 2이고;

[0186] r은 1 내지 3이고;

[0187] A는 결합; $-(CR^jR^k)_t-$; $-C(O)-(CR^jR^k)_t-$; $-(CR^jR^k)_t-C(O)-$; $-NR^a-(CR^jR^k)_t-$; $-(CR^jR^k)_t-NR^a-$; $-C(O)NR^a-(CR^jR^k)_t-$; $-(CR^jR^k)_t-NR^aC(O)-$; $-O-(CR^jR^k)_t-$; $-(CR^jR^k)_t-O-$; $-S-(CR^jR^k)_t-$; $-(CR^jR^k)_t-S-$; $-SO_2-(CR^jR^k)_t-$; 또는 $-(CR^jR^k)_t-SO_2-$ 이고;

[0188] t는 0 내지 4이고;

[0189] W는 $-CR^bR^c-$; $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; 또는 $-NR^d-\phi$]고;

[0190] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나는 N이고 나머지는 CR^e이거나;

[0191] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 둘은 N이고 나머지는 CR^e이거나;

[0192] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 셋은 N이고 나머지는 CR^e이거나;

[0193] 각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 CR^e이고;

[0194] Y는 $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; $-CR^fR^g-$; 또는 $-NR^h-\phi$]고;

[0195] Z는 CR^m ϕ]고;

[0196] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이거나;

[0197] R³ 및 R⁴는 이들이 부착된 원자와 함께 에틸렌 기를 형성할 수 있거나;

[0198] R³ 및 R⁴는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0199] R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로

로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0200] R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착된 원자와 함께 -0-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼태로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0201] R³ 및 R⁴ 중 하나는 R⁵ 및 R⁶ 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 -0-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼태로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0202] R⁵ 및 R⁶ 중 하나는 R⁷ 및 R⁸ 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 -0-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼태로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있고;

[0203] 각각의 R⁹은 독립적으로 C₁₋₆알킬; 할로; C₁₋₆알콕시; 또는 시아노이데; 상기 C₁₋₆알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고;

[0204] R¹⁰은 수소; 카복시; C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 시아노; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; 할로; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

[0205] R¹¹은 수소; 할로; 카복시; C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; C₁₋₆알킬-설폰일아미노; C₁₋₆알킬-설폰일아미노-C₁₋₆알킬; 시아노; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이거나;

[0206] R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착된 원자와 함께 -0-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼태로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0207] R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착된 원자와 함께 이중 결합을 형성할 수 있고;

[0208] R¹²는 수소; 할로; 카복시; C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 시아노; 하이드록시-C₁₋₆알킬; N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

[0209] R¹³은 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이고;

[0210] R^a, R^b, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬이거나;

[0211] R^b 및 R^c는 이들이 부착된 원자와 함께 -0-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 혼태로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

- [0212] R^b 및 R^c 중 하나는 R^7 및 R^8 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0213] R^b 및 R^c 중 하나는 R^5 및 R^6 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤�테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0214] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 시아노이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환될 수 있고;
- [0215] R^f 는 수소; 할로; C_{1-6} 알콕시; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로, 하이드록시 또는 C_{1-6} 알콕시로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0216] R^g 는 수소; C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알켄일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬; 할로; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일; 시아노- C_{1-6} 알킬-카본일; 하이드록시- C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-카본일; 카복시; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N,N'-다이- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'- C_{1-6} 알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; N'- C_{1-6} 알콕시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N- C_{1-6} 알킬아미노-비닐; 폼일; C_{1-6} 알킬-설휠일; C_{3-6} 사이클로알킬-설휠일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-설휠일; C_{1-6} 알킬-설휠일- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일; 카본일아미노; N-하이드록시-아미노카본일; N- C_{1-6} 알콕시-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시-카본일; N-하이드록시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N- C_{1-6} 알콕시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 아미노설휠일; N- C_{1-6} 알킬-아미노설휠일; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노설휠일; 시아노; C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬-설휠일아미노; N- C_{1-6} 알킬-설휠일아미노카본일; N-(C_{1-6} 알킬-설휠일)-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N-(C_{1-6} 알킬-설휠일)-아미노- C_{1-6} 알킬; 아미노; N- C_{1-6} 알킬-아미노; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노; 할로- C_{1-6} 알킬; 폐닐; 헤테로사이클릴; 헤�테로아릴; C_{1-6} 알킬-카본일아미노; 카본일아미노; 또는 하이드록시이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 폐닐, 헤�테로사이클릴, 헤�테로아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알켄일 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있거나;
- [0217] R^f 및 R^g 는 함께 옥소를 형성할 수 있거나;
- [0218] R^f 및 R^g 는 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤�테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있고;
- [0219] R^h 는 수소; C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알켄일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬-카본일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일; 시아노- C_{1-6} 알킬-카본일; 하이드록시- C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-카본일; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N,N'-다이- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'- C_{1-6} 알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜; N'- C_{1-6} 알콕시-N- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N- C_{1-6} 알킬아미노-비닐; 폼일; C_{1-6} 알킬-설휠일; C_{3-6} 사이클로알킬-설휠일;

일; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-설폰일; C_{1-6} 알킬-설폰일- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일; N- C_{1-6} 알콕시-아미노카본일; N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N-하이드록시-아미노카본일; N- C_{1-6} 알콕시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N- C_{1-6} 알킬-아미노설폰일; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노설폰일; 시아노; C_{1-6} 알킬-설폰일아미노; C_{1-6} 알킬-설폰일아미노- C_{1-6} 알킬; N-(C_{1-6} 알킬-설폰일)아미노카본일; N-(C_{1-6} 알킬-설폰일)-N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; N-(C_{1-6} 알킬-설폰일)-아미노- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N,N-다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시-카본일; 페닐; 헤테로사이클릴; 또는 헤�테로아릴이되; 상기 C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 페닐, 헤�테로사이클릴, 헤�테로아릴, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알켄일 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬 잔기는 치환되지 않거나 1회 이상 R^j로 치환될 수 있거나;

[0220] R^h, 및 R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 1 또는 2개의 추가적 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있거나;

[0221] R^f 및 R^g 중 하나 및 R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 -O-, -NR^a- 또는 -S-로부터 선택된 추가적 헤�테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^j로 치환될 수 있거나;

[0222] Rⁱ는 C_{1-6} 알킬; 할로- C_{1-6} 알킬; C_{3-6} 사이클로알킬; 할로; 옥소; 하이드록시; 아세틸; C_{1-6} 알킬-카본일; 아미노-카본일; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; 시아노; 시아노- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬; 카복시; 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0223] R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이고;

[0224] R^m은 C_{1-6} 알킬; 하이드록시; 할로; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬; 시아노; C_{1-6} 알킬설폰일-아미노-; C_{1-6} 알킬설핀일-아미노-; 시아노- C_{1-6} 알킬; 시아노- C_{2-6} 알켄일; 아미노- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬; 하이드록시- C_{1-6} 알콕시; 하이드록시- C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬; 하이드록시- C_{1-6} 알킬-아미노; C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노; N-하이드록시-카복스아미딘일; C_{1-6} 알콕시-카본일- C_{2-6} 알켄일; 아미노; N- C_{1-6} 알킬아미노; N,N-다이- C_{1-6} 알킬아미노; -(CHR^t)_u-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^s)_u-O-(CHR^s)_v-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^s)_u-NRⁿ-(CHR^s)_v-C(O)-NR^pR^q; -(CHR^t)_u-C(O)-R^u; -(CHR^s)_u-O-(CHR^s)_v-C(O)-R^u; 또는 -(CHR^s)_u-NRⁿ-(CHR^s)_v-C(O)-R^u이고;

[0225] u는 0 내지 2이고;

[0226] v는 0 내지 2이고;

[0227] 각각의 Rⁿ은 독립적으로 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0228] R^p는 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0229] R^q는 수소; C_{1-6} 알킬; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; N-(C_{1-6} 알킬카본일)-아미노- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬; 아미노- C_{1-6} 알킬; N- C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; N,N-다이- C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬; N,N-다이- C_{1-6} 알킬아미노카본일- C_{1-6} 알킬; 시아노- C_{1-6} 알킬; 카복시- C_{1-6} 알킬; 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N- C_{1-6} 알킬아미노카본일- C_{1-6} 알킬; N,N-다이- C_{1-6} 알킬 아미노카본일- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬; 또는 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬이고;

[0230] 각각의 R^s는 독립적으로 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이고;

- [0231] 각각의 R^t는 독립적으로 수소; C₁₋₆알킬; 할로; 또는 하이드록시이고;
- [0232] R^u는 C₁₋₆알킬; C₁₋₆알콕시; 하이드록시; 또는 하이드록시-C₁₋₆알킬이다.
- [0233] 화학식 I의 특정 실시양태에서, m이 0이다.
- [0234] 화학식 I의 특정 실시양태에서, m이 1이다.
- [0235] 화학식 I의 특정 실시양태에서, n이 0이다.
- [0236] 화학식 I의 특정 실시양태에서, n이 1이다.
- [0237] 화학식 I의 특정 실시양태에서, p가 0 내지 2이다.
- [0238] 화학식 I의 특정 실시양태에서, p가 0 또는 1이다.
- [0239] 화학식 I의 특정 실시양태에서, p가 0이다.
- [0240] 화학식 I의 특정 실시양태에서, p가 1이다.
- [0241] 화학식 I의 특정 실시양태에서, p가 2이다.
- [0242] 화학식 I의 특정 실시양태에서, p가 3이다.
- [0243] 화학식 I의 특정 실시양태에서, q가 0이다.
- [0244] 화학식 I의 특정 실시양태에서, q가 1이다.
- [0245] 화학식 I의 특정 실시양태에서, q가 2이다.
- [0246] 화학식 I의 특정 실시양태에서, r이 1이다.
- [0247] 화학식 I의 특정 실시양태에서, r이 2이다.
- [0248] 화학식 I의 특정 실시양태에서, r이 3이다.
- [0249] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 0 내지 3이다.
- [0250] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 0이다.
- [0251] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 1이다.
- [0252] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 2이다.
- [0253] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 3이다.
- [0254] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합; -CH₂-; -C(O)-; -NR^a-; -O-; -S-; 또는 -SO₂-이다.
- [0255] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합; -(CR^jR^k)_t-; -C(O)-(CR^jR^k)_t-; -(CR^jR^k)_t-C(O)-; -(CR^jR^k)_t-NR^a-; -C(O)NR^a-(CR^jR^k)_t-; -(CR^jR^k)_t-NR^aC(O)-; -(CR^jR^k)_t-O-; -(CR^jR^k)_t-S-; 또는 -(CR^jR^k)_t-SO₂-이다.
- [0256] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합; -C(O)-(CR^jR^k)_t-; -(CR^jR^k)_t-C(O)-; -(CR^jR^k)_t-NR^a-; -C(O)NR^a-(CR^jR^k)_t-; -(CR^jR^k)_t-NR^aC(O)-; 또는 -(CR^jR^k)_t-O-이다.
- [0257] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합; -NR^a-; -O-; 또는 -S-이다.
- [0258] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합; -NR^a-; 또는 -O-이다.
- [0259] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합; 또는 -(CR^jR^k)_t-O-이다.
- [0260] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 결합이다.

- [0261] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{CH}_2-$ 이다.
- [0262] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이다.
- [0263] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{NR}^{\text{a}}-$ 이다.
- [0264] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{O}-$ 이다.
- [0265] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{S}-$ 이다.
- [0266] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{SO}_2-$ 이다.
- [0267] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}-(\text{CH}_2)_t-$ 이다.
- [0268] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CH}_2)_t-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})-$ 이다.
- [0269] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0270] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}}-$ 이다.
- [0271] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0272] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-\text{C}(\text{O})-$ 이다.
- [0273] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{NR}^{\text{a}}-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0274] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-\text{NR}^{\text{a}}-$ 이다.
- [0275] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0276] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})-$ 이다.
- [0277] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0278] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-\text{O}-$ 이다.
- [0279] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{S}-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0280] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-\text{S}-$ 이다.
- [0281] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-$ 이다.
- [0282] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}})_t-\text{SO}_2-$ 이다.
- [0283] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 이다.
- [0284] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 이다.
- [0285] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 이다.
- [0286] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$ 이다.
- [0287] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-$ 이다.

- [0288] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CH}_2)-\text{C}(0)-$ 이다.
- [0289] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(0)-(\text{CH}_2)_2-$ 이다.
- [0290] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(0)-(\text{CH}_2)-$ 이다.
- [0291] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{C}(0)-\text{NH}-$ 이다.
- [0292] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{CH}_2-\text{C}(0)-\text{NH}-$ 이다.
- [0293] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{NH}-$ 이다.
- [0294] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ 이다.
- [0295] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 이다.
- [0296] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 이다.
- [0297] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 이다.
- [0298] 화학식 I의 특정 실시양태에서, A가 $-\text{NH}-\text{C}(0)-$ 이다.
- [0299] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 0 내지 3이다.
- [0300] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 1 내지 3이다.
- [0301] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 0 내지 2이다.
- [0302] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 0이다.
- [0303] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 1이다.
- [0304] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 2이다.
- [0305] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 3이다.
- [0306] 화학식 I의 특정 실시양태에서, t가 4이다.
- [0307] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-\text{CR}^b\text{R}^c-$ 또는 $-0-$ 이다.
- [0308] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-\text{CR}^b\text{R}^c-$ 이다.
- [0309] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-0-$ 이다.
- [0310] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-\text{NR}^d-$ 이다.
- [0311] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-\text{S}-$ 이다.
- [0312] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-\text{SO}_2-$ 이다.
- [0313] 화학식 I의 특정 실시양태에서, W가 $-\text{CH}_2-$ 이다.
- [0314] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 1 또는 2개가 N이고, 나머지가 CR^e이다.
- [0315] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 3개가 CR^e이고, 나머지가 N이다.
- [0316] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 가 CR^e이다.
- [0317] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^1 이 N이고, X^2 , X^3 및 X^4 가 CR^e이다.
- [0318] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^2 가 N이고, X^1 , X^3 및 X^4 가 CR^e이다.

- [0319] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^1 및 X^4 가 N이고, X^2 및 X^3 가 CR^a이다.
- [0320] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^2 및 X^3 가 N이고, X^1 및 X^4 가 CR^e이다.
- [0321] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X^1 및 X^2 가 N이고, X^3 및 X^4 가 CR^e이다.
- [0322] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -O-, -CR^fR^g- 또는 -NR^h-이다.
- [0323] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -CR^fR^g- 또는 -NR^h-이다.
- [0324] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -O-이다.
- [0325] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -S-이다.
- [0326] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -SO₂-이다.
- [0327] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -CR^fR^g-이다.
- [0328] 화학식 I의 특정 실시양태에서, Y가 -NR^h-이다.
- [0329] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹이 수소이다.
- [0330] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹이 C₁₋₆알킬이다.
- [0331] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R²가 수소이다.
- [0332] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R²가 C₁₋₆알킬이다.
- [0333] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R³가 수소이다.
- [0334] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R³가 C₁₋₆알킬이다.
- [0335] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R³가 할로-C₁₋₆알킬이다.
- [0336] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R³가 다이플루오로메틸이다.
- [0337] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R³가 트라이플루오로메틸이다.
- [0338] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁴가 수소이다.
- [0339] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁴가 C₁₋₆알킬이다.
- [0340] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁵가 수소이다.
- [0341] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁵가 C₁₋₆알킬이다.
- [0342] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁶가 수소이다.
- [0343] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁶가 C₁₋₆알킬이다.
- [0344] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁷이 수소이다.
- [0345] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R⁷이 C₁₋₆알킬이다.

- [0346] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^8 이 수소이다.
- [0347] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^8 이 C_{1-6} 알킬이다.
- [0348] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 가 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0349] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 가 이들이 부착된 원자와 함께 3원, 4원 또는 5원 포화 고리를 형성한다.
- [0350] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 가 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0351] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 가 이들이 부착된 원자와 함께 3원, 4원 또는 5원 포화 고리를 형성한다.
- [0352] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7 및 R^8 이 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0353] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7 및 R^8 이 이들이 부착된 원자와 함께 3원, 4원 또는 5원 포화 고리를 형성한다.
- [0354] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 중 하나가 R^5 및 R^6 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0355] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6 중 하나가 R^7 및 R^8 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 혼테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0356] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^9 이 독립적으로: C_{1-6} 알킬; 할로; 또는 할로- C_{1-6} 알킬이다.
- [0357] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^9 이 C_{1-6} 알킬이다.
- [0358] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^9 이 할로이다.
- [0359] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^9 이 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0360] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^9 이 시아노이다.
- [0361] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^9 이 할로- C_{1-6} 알킬이다.
- [0362] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^9 이 독립적으로 플루오로; 클로로; 또는 트라이플루오로메틸이다.
- [0363] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 수소; 할로; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이다.

- [0364] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0365] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 수소이다.
- [0366] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 C_{1-6} 알킬이다.
- [0367] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 메틸이다.
- [0368] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 할로이다.
- [0369] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 카복시이다.
- [0370] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 C_{1-6} 알킬-카본일이다.
- [0371] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 C_{1-6} 알콕시-카본일이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 옥소이다.
- [0372] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 하이드록시이다.
- [0373] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 아미노카본일이다.
- [0374] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일이다.
- [0375] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일이다.
- [0376] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 시아노이다.
- [0377] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 하이드록시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0378] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 $N-C_{1-6}$ 알콕시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일이다.
- [0379] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 N -하이드록시- C_{1-6} 알킬-아미노카본일이다.
- [0380] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 이 $N-C_{1-6}$ 알콕시-아미노카본일이다.
- [0381] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 수소; 할로; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0382] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 수소; 할로; 카복시; C_{1-6} 알킬-카본일; C_{1-6} 알콕시-카본일; 옥소; 하이드록시; 아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일; N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일; 또는 치환되지 않거나 1회 이상 할로 또는 옥소로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0383] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 수소; 할로; 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0384] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 수소; C_{1-6} 알킬; 또는 할로이다.
- [0385] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0386] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 수소이다.
- [0387] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{11} 이 C_{1-6} 알킬이다.

- [0388] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 메틸이다.
- [0389] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 할로이다.
- [0390] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 옥소이다.
- [0391] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 C₁₋₆알킬-설폰일아미노이다.
- [0392] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 C₁₋₆알킬-설폰일아미노-C₁₋₆알킬이다.
- [0393] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 시아노이다.
- [0394] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 하이드록시-C₁₋₆알킬이다.
- [0395] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0396] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0397] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹¹이 N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일이다.
- [0398] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 수소; 또는 C₁₋₆알킬이다.
- [0399] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 수소이다.
- [0400] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 할로이다.
- [0401] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 카복시이다.
- [0402] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 C₁₋₆알킬-카본일이다.
- [0403] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 C₁₋₆알콕시-카본일이다.
- [0404] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 옥소이다.
- [0405] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 하이드록시이다.
- [0406] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 아미노카본일이다.
- [0407] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0408] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0409] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 시아노이다.
- [0410] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 하이드록시-C₁₋₆알킬이다.
- [0411] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 N-C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0412] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 N-하이드록시-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0413] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R¹²가 N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일이다.

- [0414] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{12} 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0415] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{12} 가 메틸이다.
- [0416] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 이 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0417] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 이 이들이 부착된 원자와 함께 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다.
- [0418] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 이 이들이 부착된 원자와 함께 이중 결합을 형성한다.
- [0419] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{13} 이 수소이다.
- [0420] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{13} 이 C_{1-6} 알킬이다.
- [0421] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^a , R^b , R^c 및 R^d 가 각각 독립적으로 수소; 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0422] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^a 가 수소이다.
- [0423] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^a 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0424] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^b 가 수소이다.
- [0425] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^b 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0426] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^c 가 수소이다.
- [0427] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^c 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0428] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^b 및 R^c 가 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0429] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^b 및 R^c 중 하나가 R^7 및 R^8 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤�테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0430] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^b 및 R^c 중 하나가 함께 R^5 및 R^6 중 하나 및 이들이 부착된 원자와 함께 $-O-$, $-NR^a-$ 또는 $-S-$ 로부터 선택된 1 또는 2개의 헤�테로 원자를 임의적으로 포함할 수 있는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성하고, 이는 임의적으로 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0431] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^d 가 수소이다.
- [0432] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^d 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0433] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^e 가 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; 할로; 또는 할로- C_{1-6} 알킬이다.
- [0434] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^e 가 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; 또는 할로이다.

- [0435] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^e가 독립적으로 수소; 또는 할로이다.
- [0436] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^e가 독립적으로 수소; 또는 플루오로이다.
- [0437] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^e가 수소이다.
- [0438] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^e가 C₁₋₆알킬이다.
- [0439] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^e가 할로이다.
- [0440] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^e가 C₁₋₆알콕시이다.
- [0441] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^e가 시아노이다.
- [0442] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^e가 할로-C₁₋₆알킬이다.
- [0443] 화학식 I의 특정 실시양태에서, 각각의 R^f가 독립적으로 수소; 또는 C₁₋₆알킬이다.
- [0444] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f가 수소이다.
- [0445] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f가 C₁₋₆알킬이다.
- [0446] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f가 할로이다.
- [0447] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f가 C₁₋₆알콕시이다.
- [0448] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; C₃₋₆사이클로알켄일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬; 할로; C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일; 시아노-C₁₋₆알킬-카본일; 하이드록시-C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-카본일; 카복시; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N,N'-다이-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N-C₁₋₆알킬아미노-비닐; 품일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일; C₁₋₆알킬-설폰일-C₁₋₆알킬; 아미노카본일; N-하이드록시-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; 시아노; C₁₋₆알콕시; C₁₋₆알킬-설폰일아미노; N-C₁₋₆알킬-설폰일아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-아미노-C₁₋₆알킬; 아미노; N-C₁₋₆알킬-아미노; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노; 할로-C₁₋₆알킬; 혜테로사이클릴; 혜테로아릴; 또는 하이드록시이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 혜테로사이클릴, 혜테로아릴, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알켄일 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.
- [0449] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 수소; C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬; 할로; C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; 시아노; C₁₋₆알콕시; C₁₋₆알킬-설폰일아미

노; 아미노; N-C₁₋₆알킬-아미노; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노; 할로-C₁₋₆알킬; 또는 하이드록시이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 C₃₋₆사이클로알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.

- [0450] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 수소; C₁₋₆알킬; 할로; 카본일아미노; C₁₋₆알콕시; 헤테로아릴; C₁₋₆알킬-카본일아미노; 카본일아미노; 또는 하이드록시이다.
- [0451] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 수소이다.
- [0452] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₁₋₆알킬이다.
- [0453] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있는 C₃₋₆사이클로알킬이다.
- [0454] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있는 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬이다.
- [0455] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 할로이다.
- [0456] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₁₋₆알킬-카본일이다.
- [0457] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₃₋₆사이클로알킬-카본일이되, 상기 C₃₋₆사이클로알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.
- [0458] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일이되, 상기 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.
- [0459] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₁₋₆알킬-설폰일이다.
- [0460] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₃₋₆사이클로알킬-설폰일이다.
- [0461] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일이다.
- [0462] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 아미노카본일이다.
- [0463] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0464] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0465] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 아미노설폰일이다.
- [0466] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일이다.
- [0467] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일이다.
- [0468] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 시아노이다.
- [0469] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₁₋₆알콕시이다.
- [0470] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 C₁₋₆알킬-설폰일아미노이다.

- [0471] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 아미노이다.
- [0472] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-C₁₋₆알킬-아미노이다.
- [0473] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노이다.
- [0474] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 할로-C₁₋₆알킬이다.
- [0475] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 하이드록시이다.
- [0476] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있는 C₃₋₆사이클로알켄일이다.
- [0477] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 시아노-C₁₋₆알킬-카본일이다.
- [0478] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 하이드록시-C₁₋₆알킬-카본일이다.
- [0479] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-카본일이다.
- [0480] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 카복시이다.
- [0481] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-시아노-아미노카본일이다.
- [0482] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-시아노-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0483] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜이다.
- [0484] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N,N'-다이-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜이다.
- [0485] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N'-시아노-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜이다.
- [0486] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N'-하이드록시-아세트이미드아미딜이다.
- [0487] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N'-C₁₋₆알콕시-아세트이미드아미딜이다.
- [0488] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N'-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미드; 또는 N'-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜이다.
- [0489] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 2-니트로-1-N-C₁₋₆알킬아미노-비닐이다.
- [0490] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 C₁₋₆알킬-설폰일-C₁₋₆알킬이다.
- [0491] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-하이드록시-아미노카본일이다.
- [0492] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일이다.
- [0493] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0494] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0495] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 N-C₁₋₆알킬-설폰일아미노카본일이다.

- [0496] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 $N-(C_{1-6}\text{알킬}-\text{설폰일})-N-C_{1-6}\text{알킬-아미노카본일}$ 이다.
- [0497] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 아미노카본일- $C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.
- [0498] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 $N-C_{1-6}\text{알킬-아미노카본일}-C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.
- [0499] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 $N,N-\text{다이}-C_{1-6}\text{알킬-아미노카본일}-C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.
- [0500] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 $C_{1-6}\text{알콕시-카본일}$ 이다.
- [0501] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 카본일아미노이다.
- [0502] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있는 헤테로사이클릴이다.
- [0503] R^g 가 헤테로사이클린 화학식 I의 실시양태에서, 상기 헤테로사이클린은 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 아제핀일 또는 피페라진일일 수 있고, 이를 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0504] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있는 헤테로아릴이다.
- [0505] R^g 가 헤테로아릴인 화학식 I의 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 피리딘일, 피리미딘일, 트라이아진일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴 또는 테트라졸릴일 수 있고, 이를 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0506] R^g 가 헤테로아릴인 화학식 I의 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴 또는 테트라졸릴일 수 있고, 이를 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0507] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 트라이아졸릴이다.
- [0508] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 [1,2,4]트라이아졸-4-일이다.
- [0509] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 [1,2,4]트라이아졸-3-일이다.
- [0510] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 4-메틸-[1,2,4]트라이아졸-3-일이다.
- [0511] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 [1,2,4]트라이아졸-1-일이다.
- [0512] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 [1,2,3]트라이아졸-1-일이다.
- [0513] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 [1,2,3]트라이아졸-4-일이다.
- [0514] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 4-메틸-[1,2,4]트라이아졸-3-일이다.
- [0515] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 피라졸릴이다.
- [0516] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 피라졸-3-일이다.
- [0517] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 피라졸-1-일이다.
- [0518] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g 가 피라졸-4-일이다.

- [0519] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 이미다졸릴이다.
- [0520] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 이미다졸-1-일이다.
- [0521] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 1-메틸-이미다졸-2-일이다.
- [0522] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 이소옥사졸릴이다.
- [0523] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 3-하이드록시이소옥사졸-5-일이다.
- [0524] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 옥사다이아졸릴이다.
- [0525] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 [1,2,4]옥사다이아졸-5-일이다.
- [0526] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 [1,2,4]옥사다이아졸-3-일이다.
- [0527] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 [1,2,3]옥사다이아졸-2-일이다.
- [0528] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 [1,2,3]옥사다이아졸-2-온-5-일이다.
- [0529] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 테트라졸릴이다.
- [0530] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 테트라졸-5-일이다.
- [0531] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 테트라졸-1-일이다.
- [0532] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 테트라졸-2-일이다.
- [0533] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 피라졸릴이다.
- [0534] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 피리다진일이다.
- [0535] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^g가 트라이아진일이다.
- [0536] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 포화 또는 부분적 포화 고리를 형성한다.
- [0537] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 3원 고리를 형성한다.
- [0538] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 4원 고리를 형성한다.
- [0539] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 고리를 형성한다.
- [0540] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 6원 고리를 형성한다.
- [0541] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 7원 고리를 형성한다.
- [0542] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g가 이들이 부착된 원자와 함께 옥소를 형성한다.
- [0543] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 수소; C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; C₃₋₆사이클로알켄일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬; C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일; 시아노-C₁₋₆알킬-카본일; 하이드록시-C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알콕시-C₁₋₆알킬-카본일; N-시아노-아미노카본일; N-시아노-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N,N'-다이-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-시아노-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-아세트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-아세트이미드아미딜; N'-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아세

트이미드아미딜; N'-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아세트이미드아미딜; 2-니트로-1-N-C₁₋₆알킬아미노-비닐; 폼일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일; C₁₋₆알킬-설폰일-C₁₋₆알킬; 아미노카본일; N-하이드록시-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; 시아노; C₁₋₆알킬-설폰일아미노; C₁₋₆알킬-설폰일아미노-C₁₋₆알킬; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-아미노-C₁₋₆알킬; 할로-C₁₋₆알킬; 헤테로사이클릴; 또는 헤�테로아릴이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 헤�테로사이클릴, 헤�테로아릴, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆사이클로알켄일 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.

[0544] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 수소; C₁₋₆알킬; C₃₋₆사이클로알킬; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; 또는 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일이되; 상기 C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 할로로 치환될 수 있고; 상기 C₃₋₆사이클로알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.

[0545] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일; C₁₋₆알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일; 아미노카본일; N-C₁₋₆알킬-아미노카본일; N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일; 아미노설폰일; N-C₁₋₆알킬-아미노설폰일; 또는 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노설폰일이되; 상기 C₃₋₆사이클로알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.

[0546] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가: C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; C₃₋₆사이클로알킬-설폰일; 또는 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-설폰일이되; 상기 C₃₋₆사이클로알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.

[0547] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 C₁₋₆알킬-카본일; C₃₋₆사이클로알킬-카본일; 또는 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬-카본일이되; 상기 C₃₋₆사이클로알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬 잔기 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있다.

[0548] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 수소이다.

[0549] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 C₁₋₆알킬이다.

[0550] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 치환되지 않거나 1회 이상 Rⁱ로 치환될 수 있는 C₃₋₆사이클로알킬이다.

[0551] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 C₃₋₆사이클로알킬-C₁₋₆알킬이다.

[0552] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 C₁₋₆알킬-카본일이다.

[0553] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h가 C₃₋₆사이클로알킬-카본일이다.

[0554] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-카본일이다.

[0555] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{1-6} 알킬-설폰일이다.

[0556] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{3-6} 사이클로알킬-설폰일이다.

[0557] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-설폰일이다.

[0558] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 아미노카본일이다.

[0559] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일이다.

[0560] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노카본일이다.

[0561] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 아미노설폰일이다.

[0562] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노설폰일이다.

[0563] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N,N -다이- C_{1-6} 알킬-아미노설폰일이다.

[0564] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{3-6} 사이클로알켄일이다.

[0565] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 시아노- C_{1-6} 알킬-카본일이다.

[0566] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 하이드록시- C_{1-6} 알킬-카본일이다.

[0567] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬-카본일이다.

[0568] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N -시아노-아미노카본일이다.

[0569] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N -시아노- $N-C_{1-6}$ 알킬-아미노카본일이다.

[0570] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜이다.

[0571] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N,N' -다이- C_{1-6} 알킬-아세트이미드아미딜이다.

[0572] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N' -시아노- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜이다.

[0573] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N' -하이드록시-아세트이미드아미딜이다.

[0574] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N' - C_{1-6} 알콕시-아세트이미드아미딜이다.

[0575] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N' -하이드록시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜이다.

[0576] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N' - C_{1-6} 알콕시- $N-C_{1-6}$ 알킬-아세트이미드아미딜이다.

[0577] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 2-니트로-1- $N-C_{1-6}$ 알킬아미노-비닐이다.

[0578] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C_{1-6} 알킬-설폰일- C_{1-6} 알킬이다.

- [0579] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-하이드록시-아미노카본일이다.
- [0580] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-C₁₋₆알콕시-아미노카본일이다.
- [0581] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-하이드록시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0582] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-C₁₋₆알콕시-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0583] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C₁₋₆알킬-설폰일아미노-C₁₋₆알킬이다.
- [0584] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-(C₁₋₆알킬-설폰일)아미노카본일이다.
- [0585] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-(C₁₋₆알킬-설폰일)-N-C₁₋₆알킬-아미노카본일이다.
- [0586] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 아미노카본일-C₁₋₆알킬이다.
- [0587] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N-C₁₋₆알킬-아미노카본일-C₁₋₆알킬이다.
- [0588] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 N,N-다이-C₁₋₆알킬-아미노카본일-C₁₋₆알킬이다.
- [0589] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 C₁₋₆알콕시-카본일이다.
- [0590] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있는 헤테로사이클릴이다.
- [0591] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있는 헤테로아릴이다.
- [0592] R^h 가 헤테로아릴인 화학식 I의 실시양태에서, 상기 헤�테로아릴은 피리딘일, 피리미딘일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴 또는 테트라졸릴일 수 있고, 이들 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0593] R^h 가 헤�테로아릴인 화학식 I의 실시양태에서, 상기 헤�테로아릴은 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴 또는 테트라졸릴일 수 있고, 이들 각각은 치환되지 않거나 1회 이상 R^i 로 치환될 수 있다.
- [0594] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 아세틸이다.
- [0595] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 메탄설폰일이다.
- [0596] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h 가 사이클로프로필카본일이다.
- [0597] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h , 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 4원, 5원, 6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성한다.
- [0598] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h , 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 4원 고리를 형성한다.
- [0599] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h , 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 고리를 형성한다.
- [0600] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h , 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 6원 고리를 형성한다.
- [0601] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^h , 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 7원 고리를 형성한다.
- [0602] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 4원, 5원,

6원 또는 7원 방향족, 부분적 포화 또는 불포화 고리를 형성한다.

[0603] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 방향족 고리를 형성한다.

[0604] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 방향족 고리를 형성한다.

[0605] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 6원 방향족 고리를 형성한다.

[0606] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 포화 고리를 형성한다.

[0607] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 포화 고리를 형성한다.

[0608] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 6원 포화 고리를 형성한다.

[0609] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 4원 고리를 형성한다.

[0610] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 5원 고리를 형성한다.

[0611] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 6원 고리를 형성한다.

[0612] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^f 및 R^g 중 하나 및 R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 이들이 부착된 원자와 함께 7원 고리를 형성한다.

[0613] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 C_{1-6} 알킬; 할로; 옥소; 하이드록시; 아세틸; 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0614] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 C_{1-6} 알킬이다.

[0615] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 할로이다.

[0616] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 C_{1-6} 알콕시이다.

[0617] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 할로- C_{1-6} 알킬이다.

[0618] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 옥소이다.

[0619] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 하이드록시이다.

[0620] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 아세틸이다.

[0621] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 C_{1-6} 알킬-카본일이다.

[0622] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 아미노-카본일이다.

[0623] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 하이드록시- C_{1-6} 알킬이다.

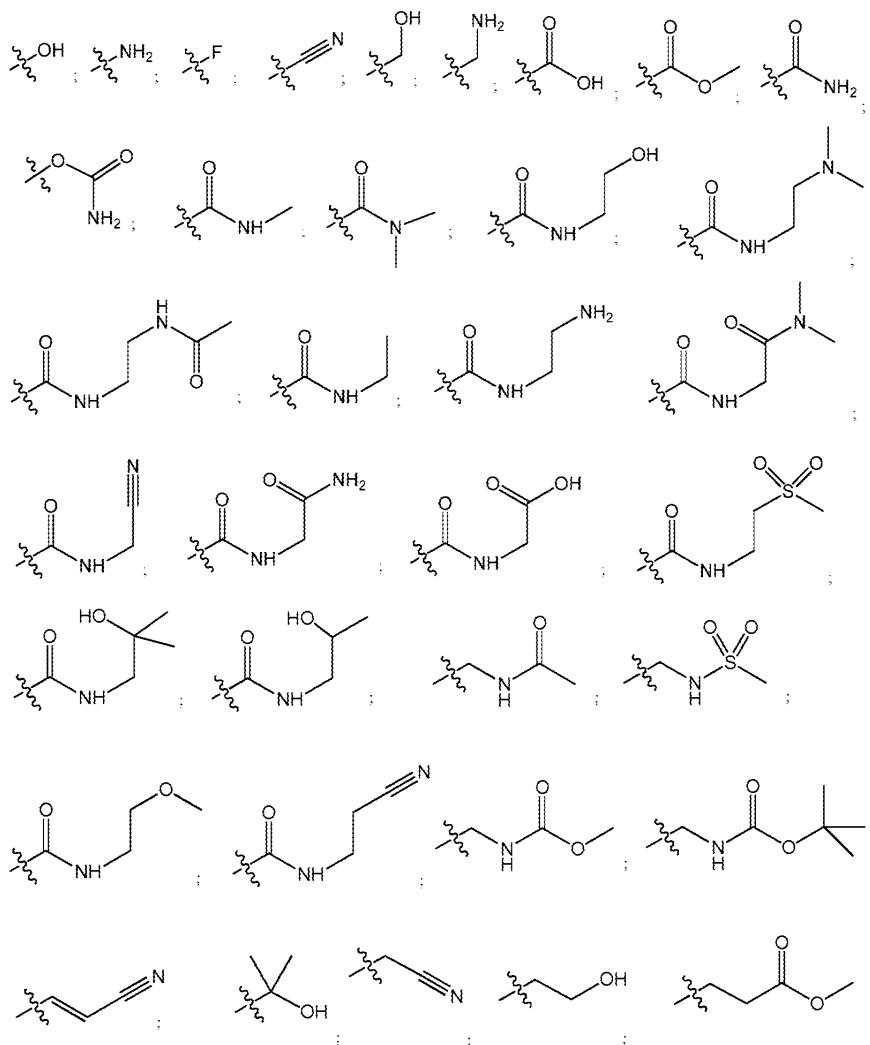
- [0624] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 시아노이다.
- [0625] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 할로- C_{1-6} 알킬이다.
- [0626] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^i 가 C_{3-6} 사이클로알킬이다.
- [0627] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^j 및 R^k 가 각각 독립적으로 수소; 또는 메틸이다.
- [0628] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^j 가 수소이다.
- [0629] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^k 가 수소이다.
- [0630] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 C_{1-6} 알킬; 하이드록시; 할로; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬; 시아노; 아미노카본일옥시; C_{1-6} 알콕시카본일; 카복시; 아미노카본일; $N-C_{1-6}$ 알킬아미노카본일; 또는 N,N -다이- C_{1-6} 알킬아미노카본일이다.
- [0631] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 C_{1-6} 알킬이다.
- [0632] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 하이드록시이다.
- [0633] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 할로이다.
- [0634] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 아미노이다.
- [0635] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $N-C_{1-6}$ 알킬아미노이다.
- [0636] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 N,N -다이- C_{1-6} 알킬아미노이다.
- [0637] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 하이드록시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0638] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬이다.
- [0639] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 시아노이다.
- [0640] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $N-(C_{1-6}$ 알킬설폰일)-아미노- C_{1-6} 알킬이다.
- [0641] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 시아노- C_{1-6} 알킬이다.
- [0642] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 시아노- C_{2-6} 알켄일이다.
- [0643] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0644] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0645] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 하이드록시- C_{1-6} 알콕시이다.
- [0646] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 하이드록시- C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0647] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 N -하이드록시-카복스아미딘일이다.

- [0648] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $N-(\text{하이드록시}-C_{1-6}\text{알킬})-\text{아미노}$ 이다.
- [0649] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $N-(\text{하이드록시}-C_{1-6}\text{알킬})-N-C_{1-6}\text{알킬}-\text{아미노}$ 이다.
- [0650] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $N-(C_{1-6}\text{알콕시}-C_{1-6}\text{알킬})-\text{아미노}$ 이다.
- [0651] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $N-(C_{1-6}\text{알콕시}-C_{1-6}\text{알킬})-N-C_{1-6}\text{알킬}-\text{아미노}$ 이다.
- [0652] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 카복시이다.
- [0653] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 카복시- $C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.
- [0654] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $C_{1-6}\text{알킬}-\text{카본일}$ 이다.
- [0655] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $C_{1-6}\text{알킬}-\text{카본일}-C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.
- [0656] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $\text{하이드록시}-C_{1-6}\text{알킬}-\text{아미노}$ 이다.
- [0657] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $-(\text{CHR}^t)_u-\text{C(O)}-\text{NR}^p\text{R}^q$ 이다.
- [0658] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $-(\text{CHR}^s)_u-\text{O}-(\text{CHR}^s)_v-\text{C(O)}-\text{NR}^p\text{R}^q$ 이다.
- [0659] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $-(\text{CHR}^s)_u-\text{NR}^n-(\text{CHR}^s)_v-\text{C(O)}-\text{NR}^p\text{R}^q$ 이다.
- [0660] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $-(\text{CHR}^t)_u-\text{C(O)}-\text{R}^u$ 이다.
- [0661] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $-(\text{CHR}^s)_u-\text{O}-(\text{CHR}^s)_v-\text{C(O)}-\text{R}^u$ 이다.
- [0662] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이 $-(\text{CHR}^s)_u-\text{NR}^n-(\text{CHR}^s)_v-\text{C(O)}-\text{R}^u$ 이다.
- [0663] 화학식 I의 특정 실시양태에서, u 가 0이다.
- [0664] 화학식 I의 특정 실시양태에서, u 가 1이다.
- [0665] 화학식 I의 특정 실시양태에서, u 가 0 또는 1이다.
- [0666] 화학식 I의 특정 실시양태에서, u 가 2이다.
- [0667] 화학식 I의 특정 실시양태에서, v 가 0이다.
- [0668] 화학식 I의 특정 실시양태에서, v 가 1이다.
- [0669] 화학식 I의 특정 실시양태에서, v 가 0 또는 1이다.
- [0670] 화학식 I의 특정 실시양태에서, v 가 2이다.
- [0671] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^n 이 수소이다.
- [0672] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^n 이 $C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.
- [0673] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^p 가 수소이다.
- [0674] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^p 가 $C_{1-6}\text{알킬}$ 이다.

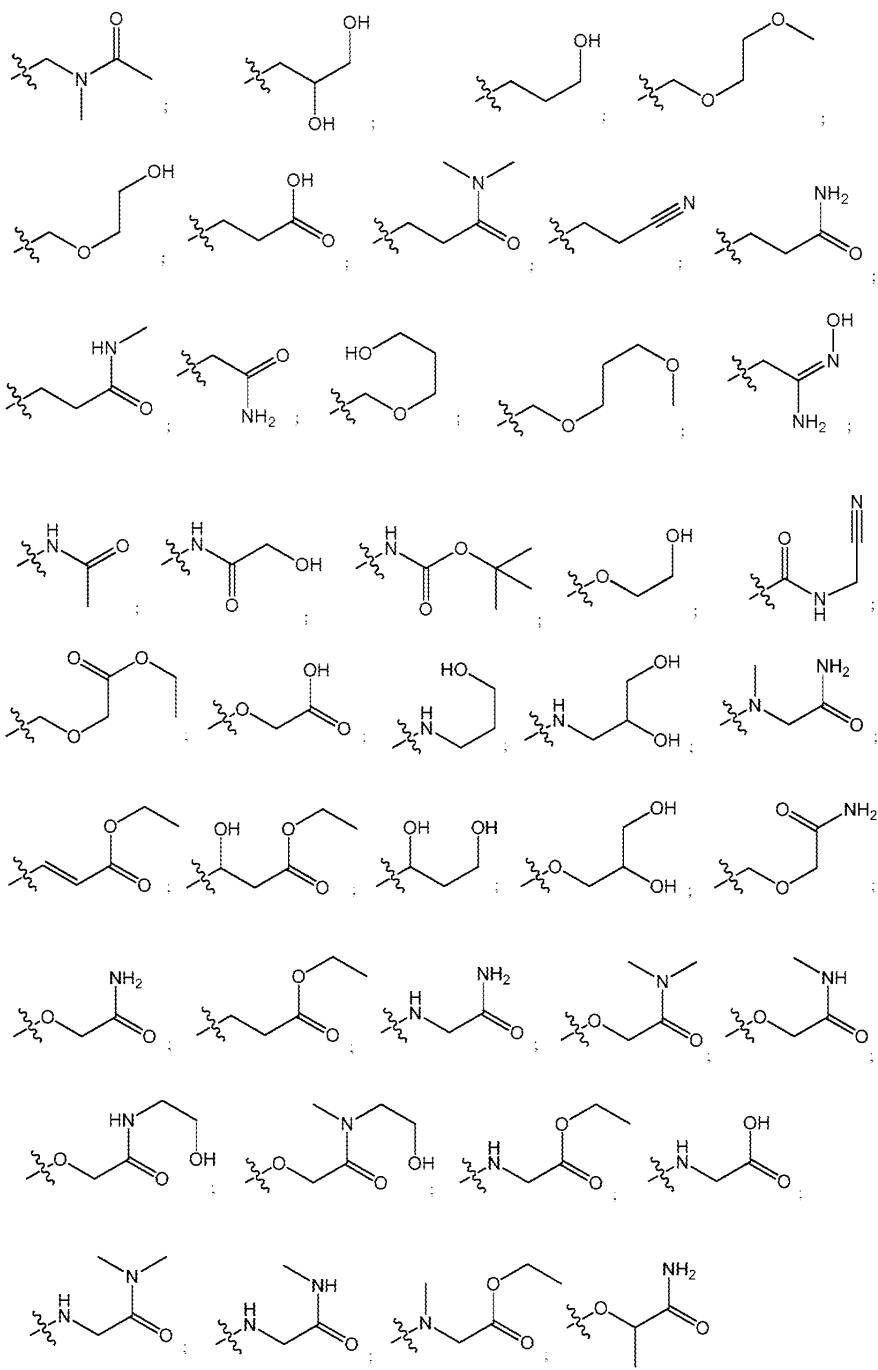
- [0675] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 수소이다.
- [0676] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0677] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 하이드록시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0678] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 $N-(C_{1-6}$ 알킬카본일아미노)- C_{1-6} 알킬이다.
- [0679] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 아미노- C_{1-6} 알킬이다.
- [0680] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 $N-C_{1-6}$ 알킬아미노- C_{1-6} 알킬이다.
- [0681] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 $N,N-$ 다이- C_{1-6} 알킬아미노- C_{1-6} 알킬이다.
- [0682] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 $N,N-$ 다이- C_{1-6} 알킬아미노카본일- C_{1-6} 알킬이다.
- [0683] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 시아노- C_{1-6} 알킬이다.
- [0684] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 카복시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0685] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 아미노카본일- C_{1-6} 알킬이다.
- [0686] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 $N-C_{1-6}$ 알킬아미노카본일- C_{1-6} 알킬이다.
- [0687] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 $N,N-$ 다이- C_{1-6} 알킬 아미노카본일- C_{1-6} 알킬이다.
- [0688] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 C_{1-6} 알킬설폰일- C_{1-6} 알킬이다.
- [0689] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^q 가 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬이다.
- [0690] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^s 가 수소이다.
- [0691] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^s 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0692] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^t 가 수소이다.
- [0693] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^t 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0694] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^t 가 할로이다.
- [0695] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^t 가 하이드록시이다.
- [0696] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^u 가 C_{1-6} 알킬이다.
- [0697] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^u 가 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0698] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^u 가 하이드록시이다.
- [0699] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^u 가 하이드록시- C_{1-6} 알킬이다.

[0700]

화학식 I의 특정 실시양태에서, R^m 이



[0701]



[0702]

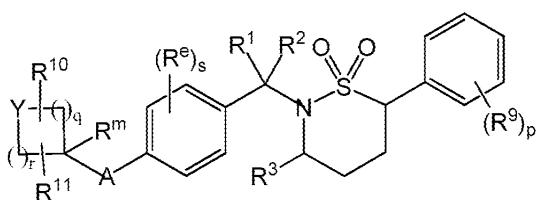
로부터 선택된다.

[0703]

특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 II의 화합물일 수 있다:

[0704]

[화학식 II]



[0705]

상기 식에서,

[0706]

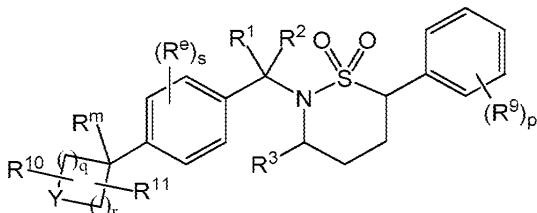
s는 0 내지 3이고;

[0709] R^e 는 C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 알콕시; 하이드록시; 할로; 하이드록시- C_{1-6} 알킬; 또는 시아노이고;

[0710] p , q , r , A , Y , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^m 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0711] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 III의 화합물일 수 있다:

[화학식 III]



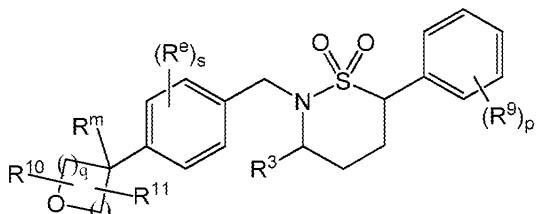
[0713]

상기 식에서,

[0715] p , q , r , s , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^e 및 R^m 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0716] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물일 수 있다:

[화학식 IV]



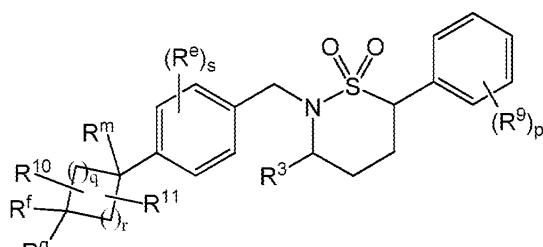
[0718]

상기 식에서,

[0720] p , q , r , s , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^e 및 R^m 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0721] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 V의 화합물일 수 있다:

[화학식 V]



[0723]

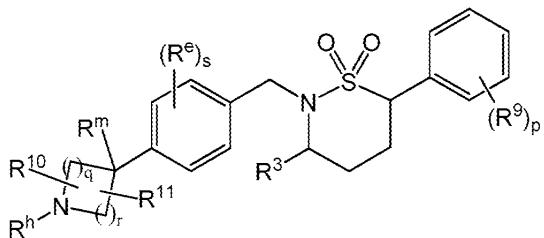
상기 식에서,

[0725] p , q , r , s , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^e , R^f , R^g 및 R^m 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0726] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물일 수 있다:

[0727]

[화학식 VI]



[0728]

[0729]

상기 식에서,

[0730]

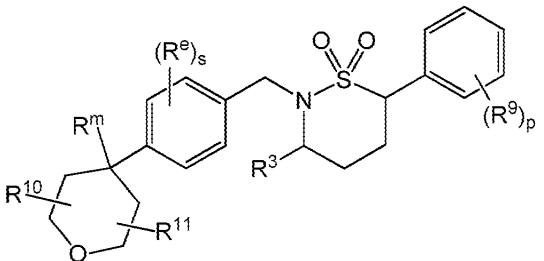
p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e, R^h 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0731]

특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물일 수 있다:

[0732]

[화학식 VII]



[0733]

상기 식에서,

[0734]

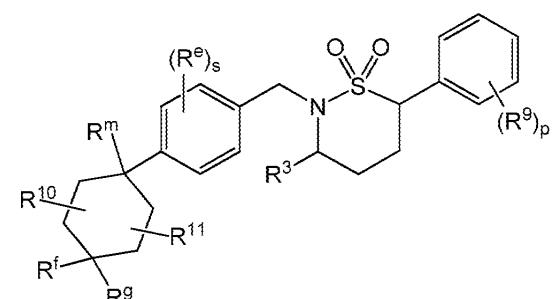
p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0736]

특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 VIII의 화합물일 수 있다:

[0737]

[화학식 VIII]



[0738]

상기 식에서,

[0740]

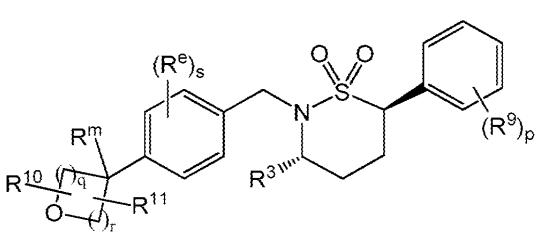
p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e, R^f, R^g 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0741]

특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 IX의 화합물일 수 있다:

[0742]

[화학식 IX]



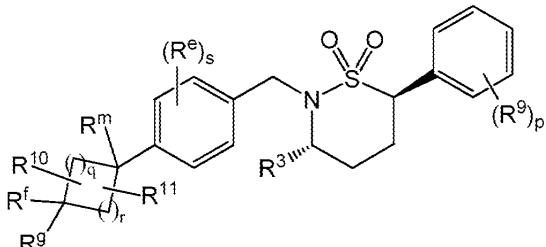
[0743]

[0744] 상기 식에서,

[0745] p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0746] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 X의 화합물일 수 있다:

[0747] [화학식 X]



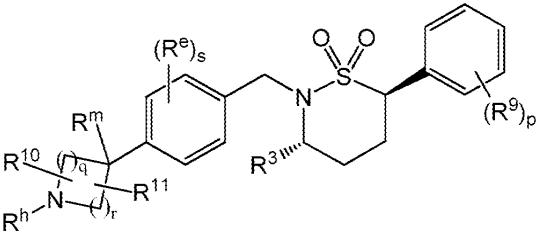
[0748]

[0749] 상기 식에서,

[0750] p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e, R^f, R^g 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0751] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물일 수 있다:

[0752] [화학식 XI]



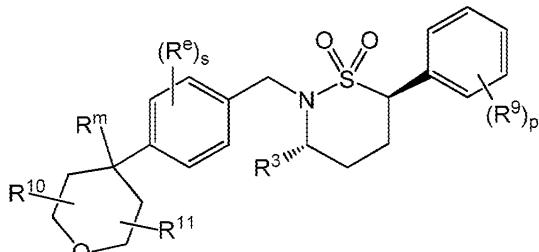
[0753]

[0754] 상기 식에서,

[0755] p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e, R^f, R^g 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0756] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물일 수 있다:

[0757] [화학식 XII]



[0758]

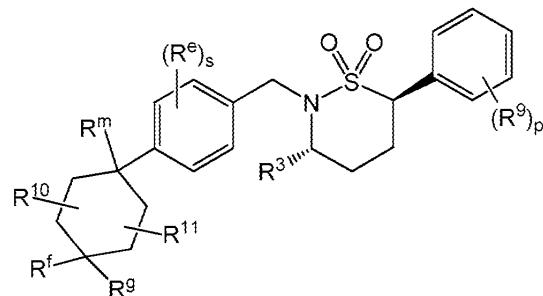
[0759] 상기 식에서,

[0760] p, q, r, s, R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^e 및 R^m은 본원에 정의된 바와 같다.

[0761] 특정 실시양태에서, 본 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물일 수 있다:

[0762]

[화학식 XIII]



[0763]

[0764]

상기 식에서,

[0765]

p, q, r, s, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> 및 R<sup>m</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

[0766]

방법

[0767]

또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 효과량을 치료가 필요한 대상에게 투여함을 포함하는, RORc 수용체에 의해 매개되거나 다르게는 이와 연관된 질병 또는 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0768]

상기 질병은 관절염, 예컨대 류마티스 관절염 또는 골 관절염일 수 있다.

[0769]

상기 질병은 천식 또는 COPD일 수 있다.

[0770]

상기 질병은 건선, 낭창, 쇼그伦병, 과민성 장 질병 또는 특발성 폐 섬유증일 수 있다.

[0771]

상기 질병은 근육 경화증일 수 있다.

[0772]

본 발명의 방법에 따른 대표적 화합물을 하기 실험 실시예에 제시한다.

[0773]

합성

[0774]

본 발명의 화합물은 하기에 나타내고 기재한 예시적인 합성 반응식에 도시한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0775]

이들 화합물을 제조하는데 사용된 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적인 공급처, 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)로부터 입수되거나, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15]; [Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplements]; 및 [Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]에 설명되어 있는 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법으로 제조된다. 하기 합성 반응식은 단지 본 발명의 화합물을 합성할 수 있는 몇가지 방법을 예시한 것이고, 본원에 포함된 개시내용을 참조하여 당업자에게 이들 합성 반응식에 대한 다양한 변경이 이루어질 수 있고 제안될 것이다.

[0776]

합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는, 필요에 따라 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하나 이들로 제한되지 않는 통상적인 기법을 이용하여 단리 및 정제될 수 있다. 이러한 물질은, 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한 통상적인 수단을 이용하여 특징규명될 수 있다.

[0777]

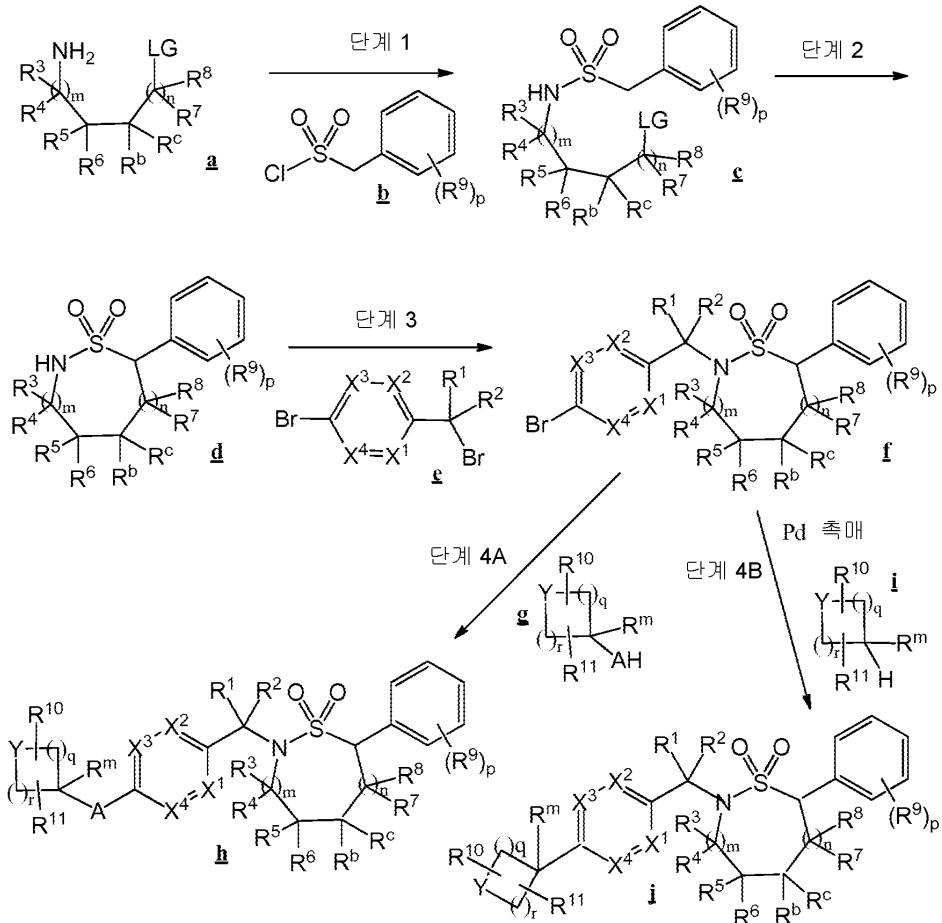
달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 불활성 대기압에서 약 -78 내지 약 150°C, 예컨대 약 0 내지 약 125°C 범위의 온도, 또는 편리하게는 약 실온(또는 상온)에서, 예컨대 약 20°C에서 수행될 수 있다.

[0778]

하기 반응식 A는, LG가 이탈기, 예컨대 할로, 설포네이트 등이고 m, n, p, q, A, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 I의 특정 화합물을 제조하는데 사용 가능한 하나의 합성 절차를 예시한다.

[0779]

[반응식 A]



[0780]

[0781]

반응식 A의 단계 1에서, 알킬 아민(a)을 벤질 셀폰일 클로라이드(b)와 반응시켜 셀폰아미드 화합물(c)을 형성한다. 단계 1의 반응은 극성 비양성자성 용매, 예컨대 THF 또는 메틸렌 클로라이드 중에서 3차 아민 염기 또는 약염기, 예컨대 탄산 칼륨의 존재하에 수행될 수 있다. 화합물(a)의 이탈기는 특정 양태에서 브로모일 수 있다. 유사하게, 특정 양태에서 화합물(b)의 클로로 기는 다른 할로 또는 이탈기에 의해 대체될 수 있다.

[0782]

단계 2에서 환화 반응을 수행하여 티아지난 화합물(d)을 수득한다. 환화는 강염기, 예컨대 알킬 리튬 시약의 존재하에 극성 비양성자성 용매를 사용하여 무수 조건하에 수행될 수 있다.

[0783]

단계 3에서, 티아지난 화합물(c)을 아릴알킬 할라이드 화합물(e)과 반응시켜 아릴알킬 티아지난(f)을 수득한다. 단계 3의 반응은 강염기, 예컨대 수소화 나트륨의 존재하에 무수 극성 비양성성자성 용매 조건하에 수행될 수 있다. 화합물(e)의 브로모 기는 당분야에 사용되는 다른 적합한 이탈기에 의해 대체될 수 있다.

[0784]

이어서, 단계 4A에서 티아지닌 화합물(f)을 시약(g)으로 처리하여 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물인 셀탐 화합물(h)을 제공한다. 시약(g)이 환형 알코올이도록 A가 산소인 실시양태에서, 단계 4A의 반응은 탄산 세슘 등의 존재하에 소수성 용매를 사용하여 구리 촉매를 이용할 수 있다.

[0785]

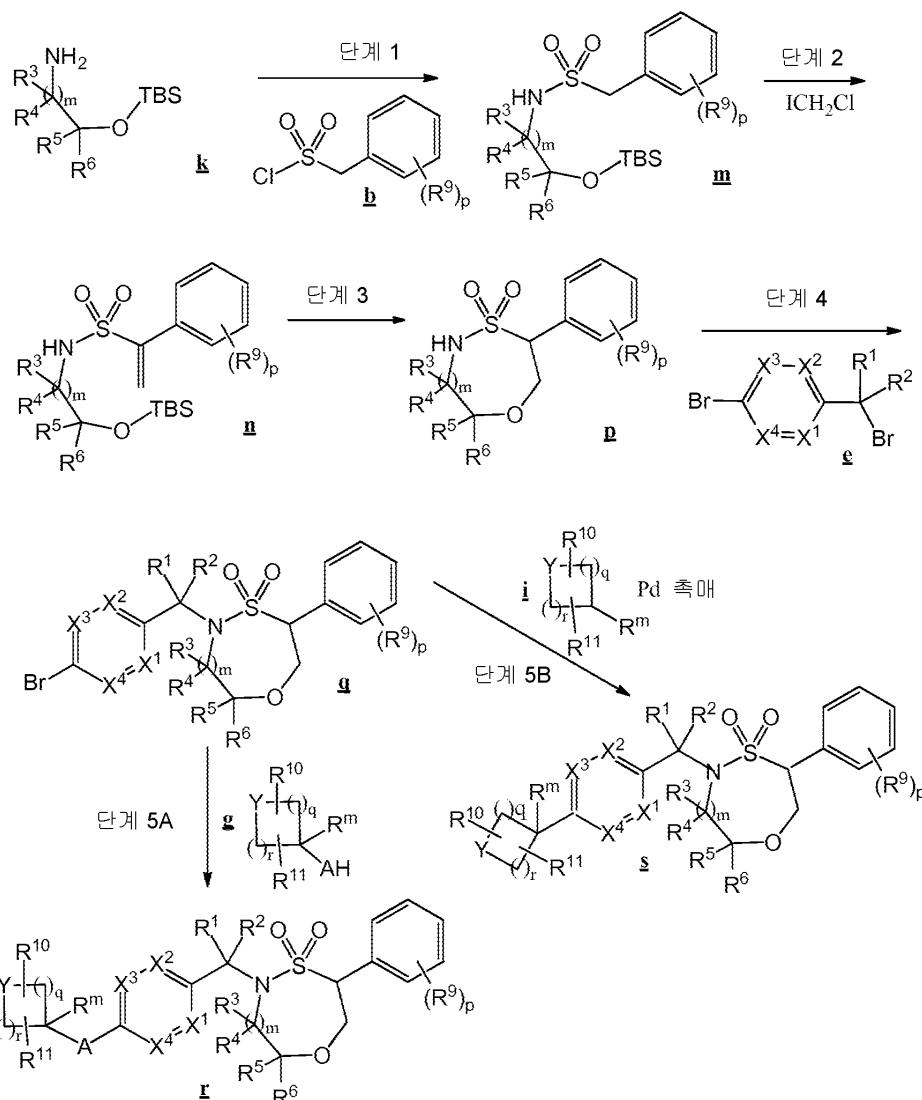
대안적으로, 단계 4B가 수행되어, 티아지난 화합물(f)이 화합물(i)과의 알킬화 반응을 수행하여 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물인 설탐 화합물(j)을 제공한다. 반응의 단계는 부흐발트(Buchwald) 반응 조건하에 적합한 팔라듐 촉매를 이용할 수 있다.

[0786]

하기 반응식 B는, TBS가 트라이-(t-부틸)-실릴이고 m , n , p , q , A , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 및 R^{10} 이 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 I의 특정 화합물을 제조하는데 사용가능한 하나의 합성 절차를 보여준다.

[0787]

[반응식 B]



[0788]

[0789]

반응식 B의 단계 1에서, 트라이-(t-부틸)-실릴옥시 아민(k)을 반응식 A에 대해 상기한 바와 같이 벤질 셀폰일 클로라이드(b)와 반응시켜 셀폰아미드 화합물(m)을 형성한다. 특정 양태에서, 트라이-(t-부틸)-실릴옥시 기를 다른 이탈기로 대체할 수 있다.

[0790]

단계 2에서, 셀폰아미드 화합물(m)을 요오도클로로메탄과 반응시켜 알켄일셀폰아미드 화합물(n)을 제공한다. 이 반응은 강염기, 예컨대 알킬 리튬 시약의 존재하에 극성 비양성자성 용매, 예컨대 THF를 사용하여 무수 조건 하에 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 요오도클로로메탄은 다른 메틸렌 시약으로 대체될 수 있다.

[0791]

단계 3에서, 환화 반응이 수행되어 옥사티아제판 화합물(p)을 제공한다. 환화는 아민 염기의 존재하에 극성 비양성자성 용매 조건하에 수행될 수 있다.

[0792]

단계 4에서, 옥사티아제판 화합물(p)을 아릴알킬 할라이드(e)과 반응시켜 반응식 A에 대해 상기한 방식으로 아르알킬 옥사티아제판 화합물(q)을 수득한다.

[0793]

이어서, 단계 5A 또는 5B는 옥사티아제판 화합물(q)을 시약(각각 g 및 i)과 반응식 A에 대해 상기한 방식으로 반응시킴으로써 수행되어 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물인 실탐 화합물(각각 r 및 s)을 수득할 수 있다.

[0794]

반응식 A 및 반응식 B의 절차에 대한 많은 변형이 가능하고, 이러한 변형은 당업자에게 그 자체로 제안될 것이다. 본 발명의 화합물의 제조에 대한 구체적 세부사항은 하기 실시예에 기재된다.

[0795]

투여 및 약학 조성물

[0796]

본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 개별적인 이성질체, 이성질체의 라세미체 또는 비-라세미체 혼

합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 및 임의적으로 다른 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0797] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 유사한 유용성을 제공하는 제제에 대한 임의의 허용되는 투여 양식으로 치료 효과량으로 투여될 것이다. 적합한 용량 범위는 치료할 질병의 중증도, 대상의 나이 및 건강 상태, 사용되는 화합물의 효능, 투여 경로 및 투여 형태, 투여가 지시되는 적응증, 및 관련 전문의의 선호도 및 경험과 같은 많은 인자에 따라 전형적으로 1 내지 500 mg/일, 예컨대 1 내지 100 mg/일, 가장 바람직하게는 1 내지 30 mg/일이다. 이러한 질병 치료 분야의 당업자는 과도한 실험 없이도 개인적 지식과 본원의 개시내용에 따라 소정의 질병에 대한 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 확정할 수 있을 것이다.

[0798] 본 발명의 화합물은 (구강 및 설하를 포함한) 경구, 직장, 비강, 국소, 폐, 질, 또는 (근육내, 동맥내, 경막내, 피하 및 정맥내를 포함한) 비경구 투여에 적합한 제형을 포함한 약학 제형으로서, 또는 흡입 또는 통기에 의해 투여하기에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 특정 투여 방식은 일반적으로 중증도에 따라 조정될 수 있는 편리한 매일 용량 요법을 이용하는 경구 투여 방식이다.

[0799] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 약학 조성을 및 단위 용량 형태내에 위치될 수 있다. 약학 조성을 및 단위 용량 형태는 부가적인 활성 화합물 또는 성분의 존재하에 또는 부재하에 통상적인 성분들을 통상적인 비율로 포함할 수 있으며, 단위 용량 형태는 사용될 의도된 매일 용량 범위에 부합되는 임의의 적합한 효과량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 약학 조성을은 경구 투여용 고체, 예컨대 정제 또는 충전 캡슐, 반고체, 분말, 서방출 제형, 또는 액체, 예컨대 용액, 혼탁액, 유화액, 엘리서 또는 충전 캡슐; 또는 직장 또는 질 투여용 좌제의 형태; 또는 비경구 투여용 멀균 주사 용액의 형태로 사용될 수 있다. 따라서, 적합한 대표적인 단위 용량 형태는 정제 당 약 1 mg, 보다 광범위하게는 약 0.01 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 제형이다.

[0800] 본 발명의 화합물은 광범위한 경구 투여 용량 형태로 제형화될 수 있다. 약학 조성을 및 용량 형태는 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 고체이거나 액체일 수 있다. 고체 형태 제제로는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세, 좌제 및 분산가능한 과립이 포함된다. 또한, 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 활택제, 혼탁제, 결합제, 방부제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말의 경우, 담체는 일반적으로 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고체이다. 정제의 경우, 활성 성분은 일반적으로 필수적인 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되어 목적하는 형태 및 크기로 압착된다. 분말 및 정제는 약 1 내지 약 70%의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 적합한 담체는 비체한적으로, 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 설탕, 락토스, 페틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 담체를 갖거나 갖지 않은 활성 성분이 담체로 둘러싸여 회합되는 캡슐을 제공하는, 활성 성분과 담체로서의 캡슐화 물질로 이루어진 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 카세 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태일 수 있다.

[0801] 경구 투여에 적합한 다른 형태는 유화액, 시럽, 엘리서, 수용액, 수성 혼탁액을 비롯한 액체 형태 제제, 또는 액체 형태 제제로 사용하기 바로 전에 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 유화액은 용액, 예컨대 수성 프로필렌 글리콜 용액중에서 제조될 수 있거나, 유화제, 예컨대 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조될 수 있다. 수성 혼탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 및 다른 주지된 혼탁제를 사용하여 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 고체 형태 제제는 용액, 혼탁액 및 유화액을 포함하며, 활성 성분 이외에 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0802] 본 발명의 화합물은 (예를 들면 주사, 예컨대 볼러스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화될 수 있으며, 앰풀, 예비-충전 주사기, 작은 부피 주입기종의 단위 용량 형태로 또는 방부제가 첨가된 다중-투여 용기내에 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 혼탁액, 용액 또는 유화액, 예컨대 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액과 같은 형태를 취할 수 있다. 유성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예컨대 올리브유) 및 주사가능한 유기 에스터(예컨대 에틸 올레이트)를 들 수 있으며, 이들은 제형제, 예컨대 방부제, 습윤제, 유화제 또는 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 적합한 비히클, 예컨대 발열물질을 함유하지

않은 멸균수와 함께 사용하기 전에 구성하기 위하여 용액으로부터 멸균 고체를 무균 단리하거나 동결건조하여 수득한 분말 형태일 수 있다.

[0803] 본 발명의 화합물은 표피에 국소 투여하기 위하여 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 예컨대 적합한 중점제 및/또는 젤화제가 첨가된 수성 또는 유성 기체를 사용하여 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기체를 사용하여 제형화될 수 있으며, 또한 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 혼탁제, 중점제 또는 착색제를 함유할 것이다. 구강내로 국소 투여하기에 적합한 제형은 향미 기체, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트중에 활성 제제를 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기제중에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille); 및 적합한 액체 담체중에 활성 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0804] 본 발명의 화합물은 좌제로서 투여용으로 제형화될 수 있다. 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 용융시킨 후 활성 성분을, 예컨대 교반하여, 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 금형내에 부어 냉각되게 하여 고체화시킨다.

[0805] 본 발명의 화합물은 질 투여용으로 제형화될 수 있다. 활성 성분 이외에 담체를 함유하는 폐서리(pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 밤포제 또는 분무제가 당분야에 적절한 것으로 공지되어 있다.

[0806] 본 발명의 화합물은 비강 투여용으로 제형화될 수 있다. 용액 또는 혼탁액을 통상적인 수단, 예컨대 점적기, 피펫 또는 분무기를 사용하여 비강에 직접 적용할 수 있다. 이러한 제형은 단일 또는 다중 용량 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 후자의 경우는, 적절한 소정 부피의 용액 또는 혼탁액을 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 분무기의 경우는, 예컨대 계량형 원자화 분무 펌프를 사용하여 달성될 수 있다.

[0807] 본 발명의 화합물은 특히 기도에 비강내 투여를 비롯하여 에어로졸 투여하도록 제형화될 수 있다. 화합물은 일반적으로 작은 입자 크기, 예컨대 약 5 μm 이하의 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당분야에 공지된 수단, 예컨대 마이크로화에 의해 수득될 수 있다. 활성 성분은 클로로플루오로카본(CFC), 예컨대 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄 또는 다이클로로테트라플루오로에탄, 또는 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스와 같은 적합한 추진제와 함께 가압 팩내에 제공된다. 또한, 에어로졸은 편리하게는 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브에 의해 제어될 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 적합한 분말 기체, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리딘(PVP) 중의 상기 화합물의 조합 분말, 예컨대 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강내에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은, 예컨대 젤라틴으로 된 캡슐 또는 카트리지, 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩내에 단위 용량 형태로 존재할 수 있다.

[0808] 필요에 따라, 제형은 활성 성분의 서방출 투여 또는 제어 방출 투여에 맞게 개조된 장용(enteric) 코팅제로 제조될 수 있다. 예컨대 본 발명의 화합물은 경피 또는 피하 약물 전달 장치에서 제형화될 수 있다. 이러한 전달 시스템은 화합물의 서방출이 필수적인 경우 및 치료 요법에 대한 환자의 순응도가 중요한 경우에 유리하다. 또한, 경피 전달 시스템내의 화합물은 피부-흡착성 고체 지지체에 종종 부착된다. 또한, 당해 화합물은 침투 증강제, 예컨대 아존(Azone)(1-도데실아자사이클로헵탄-2-온)과 조합될 수도 있다. 서방출 전달 시스템은 수술이나 주사에 의해 피하 충내에 피하 삽입된다. 피하 이식은 지질 가용성 막, 예컨대 실리콘 고무, 또는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락트산내에 상기 화합물을 캡슐화한다.

[0809] 약학 제제는 단위 용량 형태일 수 있다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 용량 형태는 포장된 제제, 즉 바이알 또는 앰풀중의 패킷화된 정제, 캡슐, 및 분말과 같은 별개의 양의 제제를 함유하는 패키지일 수 있다. 또한, 단위 용량 형태는 그 자체로 캡슐, 정제, 카세 또는 로젠지일 수 있거나, 포장된 형태의 적절한 개수의 상기 형태중 어느 하나일 수 있다.

[0810] 다른 적합한 약학적 담체 및 이의 제형은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania]에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 대표적인 약학 제형은 후술된다.

유용성

[0812] 본 발명의 화합물은 일반적으로 면역 장애의 치료에 유용하다. 본 화합물은 류마티스 관절염, 골 관절염, 건선성 관절염, 패혈 관절염, 척추 관절증, 통풍 관절염, 전신 홍반성 낭창 및 청소년 관절염, 및 기타 관절염 질환을 비롯한 관절염의 치료에 사용될 수 있다.

[0813] 상기 화합물은 호흡기 장애, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 천식, 기관지경련 등의 치료에 사용될 수 있다.

[0814] 상기 화합물은 위장관 장애("GI 장애"), 예컨대 과민성 장 증상이군(IBS), 염증성 장 질병(IBD), 담도 산통 및 기타 담도 장애, 신 산통, 설사형 IBS, GI 팽창과 관련된 통증 등의 치료에 사용될 수 있다.

[0815] 상기 화합물은, 통증 질환, 예컨대 염증성 통증; 관절염 통증; 외과수술 통증; 내장 통증; 치통; 월경전 통증; 중추성 통증; 화상으로 인한 통증; 편두통 또는 군발성 두통; 신경 손상; 신경염; 신경통; 중독; 허혈 손상; 간질성 방광염; 암 통증; 바이러스, 기생충 또는 세균 감염; 외상후 손상; 또는 과민성 장 증상군과 관련된 통증의 치료에 사용될 수 있다.

[0816] 실시예

[0817] 하기 제조예 및 실시예는 당업자가 본 발명을 더욱 명확히 이해하고 실시할 수 있도록 제시된 것이다. 이들은 단지 본 발명을 예시하고 대표하는 것일 뿐 본 발명의 범주를 한정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0818] 달리 언급되지 않는 한, 융점(즉, MP)을 비롯한 모든 온도는 섭씨(°C) 단위이다. 지시 및/또는 목적 생성물을 생성하는 반응이 초기에 첨가된 2 개의 시약의 조합으로부터 반드시 직접 생성되지 않을 수 있으며, 즉 하나 이상의 중간체가 혼합물중에서 생성되어 궁극적으로 지시 및/또는 목적 생성물을 형성할 수도 있는 것으로 인식되어야 한다.

[0819] 약어 목록

[0820] AcOH: 아세트산

[0821] AIBN: 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)

[0822] Atm.: 대기압

[0823] (BOC)₂O: 다이-t-부틸 디아카보네이트

[0824] DCM: 다이클로로메탄/메틸렌 클로라이드

[0825] DIAD: 다이이소프로필 아조다이카복시레이트

[0826] DIPEA: 다이이소프로필에틸아민

[0827] DMAP: 4-다이메틸아미노피리미딘

[0828] DME: 1,2-다이메톡시에탄

[0829] DMF: N,N-다이메틸폼아미드

[0830] DMSO: 다이메틸 셀록사이드

[0831] DPPF: 1,1'-비스(다이페닐포스파노)페로센

[0832] Et₂O: 다이에틸 에터

[0833] EtOH: 에탄올/에틸 알코올

[0834] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0835] HATU: 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄

[0836] HBTU: O-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0837] HOBT: 1-하이드록시벤조트라이아졸

[0838] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피

[0839] RP HPLC: 역상 고압 액체 크로마토그래피

[0840] i-PrOH: 이소프로판올/이소프로필 알코올

[0841] LCMS: 액체 크로마토그래피/질량 분광

[0842] MDAP: 질량-규제된 자동화 정제

[0843] MeOH: 메탄올/메틸 알코올

[0844] MW: 마이크로파

[0845] NBS: N-브로모석신이미드

[0846] NMP: 1-메틸-2-피롤리딘온

[0847] PSI: 평방 인치 당 파운드

[0848] r.t.: 실온

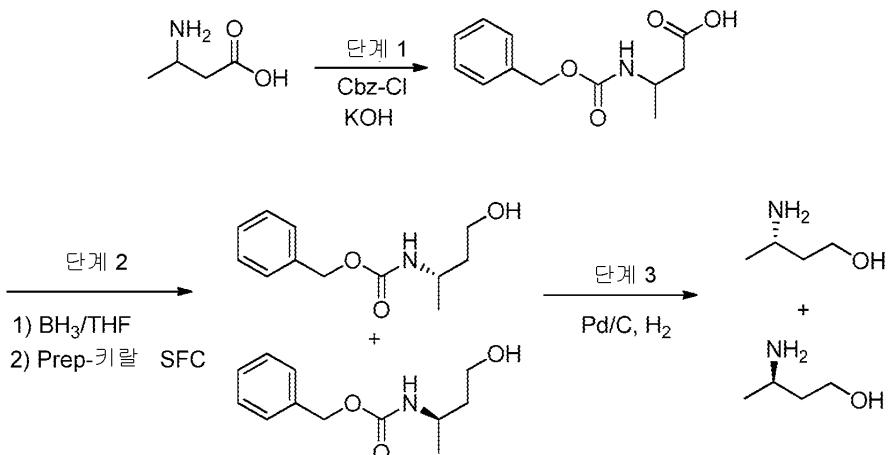
[0849] TBDMS: t-부틸다이메틸실릴

[0850] TFA: 트라이플루오로아세트산

[0851] THF: 테트라하이드로퓨란

[0852] TLC: 박층 크로마토그래피

[0853] 제조례 1 및 2: (3R)-3-아미노부탄-1-올 및 (3S)-3-아미노부탄-1-올



[0854]

[0855] 단계 1: 3-[(벤질옥시)카본일]아미노]부탄산

[0856] 2000-mL 4-목 둥근바닥 플라스크에 물(1000 mL) 중의 3-아미노부탄산(100 g, 969.75 mmol, 1.00 당량)의 용액을 투입한 후에, 여러 배취로 수산화 칼륨(136 g, 2.42 mol, 2.50 당량)을 첨가하였다. 여기에, 0 내지 5°C에서 교반하면서 벤질 클로로포메이트(247 g, 1.45 mol, 1.50 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 생성된 용액을 다이클로로메탄으로 추출하고, 수증을 합하였다. 수상의 pH 값을 염화 수소(2 mol/L)를 사용하여 3으로 조절하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조하여 3-[(벤질옥시)카본일]아미노]부탄산(102 g, 44%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0857] 단계 2: 벤질 N-[(2S)-4-하이드록시부탄-2-일]카바메이트 및 벤질 N-[(2R)-4-하이드록시부탄-2-일]카바메이트

[0858] 질소의 불활성 대기로 펴징되고 유지된 2000-mL 3-목 둥근바닥 플라스크에 THF(300 mL) 중의 3-[(벤질옥시)카본일]아미노]부탄산(102 g, 429.92 mmol, 1.00 당량)의 용액을 투입한 후에, 0 내지 5°C에서 교반하면서 BH₃/THF(1 N)(645 mL, 1.50 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 2시간 동안 교반하고, 메탄올(200 mL)의 첨가로 급랭하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트:페트롤륨 에터(1:2)로 용리하는 실리카겔 컬럼 상에 정제하였다. 미가공 생성물(70 g)을 하기 조건하에 Prep-SFC로 정제하였다: 컬럼, 폐노메넥스 럭스(Phenomenex Lux) 5u 셀룰로스-4, 2.12*25.5 μm; 이동상, CO₂(85%), 에탄올(15%); 검출기, UV 254 nm. 이로써 벤질 N-[(2R)-4-하이드록시부탄-2-일]카바메이트(30 g, 31.5%)를 회백색 고체로서 수득하고 벤질 N-[(2S)-4-하이드록시부탄-2-일]카바메이트(30 g, 31.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

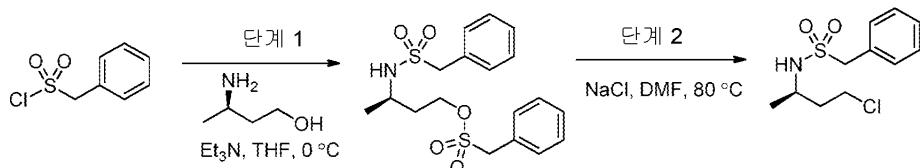
[0859] 단계 3: (3R)-3-아미노부탄-1-올 및 (3S)-3-아미노부탄-1-올

[0860] 1000-mL 둥근바닥 플라스크에 메탄올(500 mL) 및 팔라듐 탄소(3 g, 0.10 당량) 중의 벤질 N-[(2S)-4-하이드록

시부탄-2-일]카바메이트(30 g, 134.4 mmol, 1.00 당량)의 용액을 투입하였다. 생성된 용액을 25°C에서 12시간 동안 수소 대기하에 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과액을 진공하에 농축하여 (3S)-3-아미노부탄-1-올(11.7 g, 92%)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, DMSO, ppm): δ 4.48 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.96 (1H, s), 1.47–1.41 (2H, q), 1.02–0.99 (3H, d); LCMS (ESI), m/z, 90 [M+H] $^+$; 측정치 [α]D20.2 +11.65° (C=1.22g/100mL, EtOH 중), 문현치 [α]D20 +16.3° (c=4.5, EtOH 중) (문헌[J. Org. Chem. 1996, 61, 2293–2304]).

[0861] 상기 절차를 사용하여 (3R)-3-아미노부탄-1-올(12.0 g, 94%)을 오일로서 단리하였다. ^1H NMR (300MHz, DMSO, ppm): δ 4.48 (3H, s), 3.47 (2H, s), 2.96 (1H, s), 1.47–1.41 (2H, q), 1.02–0.99 (3H, d); LCMS (ESI), m/z, 90 [M+H] $^+$; 측정치 [α]D20.2 -11.1° (C = 0.32g/100mL, EtOH 중), 문현치 [α]D25 -25° (c=1.25, EtOH 중) (문헌[Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2213–2224]).

[0862] 제조예 3: (R)-N-(4-클로로부탄-2-일)-1-페닐메탄설폰아미드



[0863]

[0864] 단계 1: (R)-3-(페닐메틸설폰아미도)부틸 페닐메탄설포네이트

[0865] 0°C에서 테트라하이드로퓨란(37 mL) 중의 (3R)-3-아미노부탄-1-올(1.0 g, 11.2 mmol) 및 트라이에틸아민(3.3 mL, 23.6 mmol)의 용액에 페닐메탄설폰일 클로라이드(4.49 g, 23.6 mmol)를 서서히 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, MTBE(100 mL)를 첨가하고, Et₃N · HCl 염을 여과에 의해 제거하였다. 이어서, 여과액을 농축하여 미가공 (R)-3-(페닐메틸설폰아미도)부틸 페닐메탄설포네이트를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI), m/z, 398 [M+H] $^+$.

[0866] 단계 2: (R)-N-(4-클로로부탄-2-일)-1-페닐메탄설폰아미드

[0867] 미가공 (R)-3-(페닐메틸설폰아미도)부틸 페닐메탄설포네이트(23.6 mmol)에 염화 나트륨(984 mg, 16.8 mmol) 및 다이메틸폼아미드(37 mL)를 첨가하고, 반응 생성물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 EtOAc로 흐석하고 물(x2) 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0~50% 아세톤, 216 nM)로 정제하여 (R)-N-(4-클로로부탄-2-일)-1-페닐메탄설폰아미드(1.71 g, 6.53 mmol, 2개의 단계에 걸쳐 58% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI), m/z, 261 [M+H] $^+$.

[0868] 상기 절차를 사용하여 제조한 추가적 화합물을 하기 표 1에 제시한다.

표 1

	구조	명칭	LCMS (ESI), m/z, [M+ H] ⁺
4		(S)-N-(4-클로로부탄-2-일)-1-페닐메탄설�onium아미드	261
5		N-(4-클로로-2-메틸부탄-2-일)-1-페닐메탄설�onium아미드	275
6		N-(4-클로로부틸)-1-페닐메탄설�onium아미드	261

[0869]

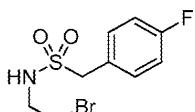
제조예 7: N-(2-브로모에틸)(페닐)메탄설�onium아미드



[0871]

[0872] K_2CO_3 (8.7 g, 62 mmol)를 0°C에서 DCM(100 mL) 중의 페닐메탄설플론일 클로라이드(6 g, 31 mmol) 및 2-브로모에탄아민 하이드로브로마이드(6.4 g, 31 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 밤새 방치하였다. 반응을 완료시킨자마자, 물(100 mL)을 첨가하고, DCM상을 분리하였다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하여 미가공물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 200 내지 300 매쉬, 페트를 런 애터 중 0 내지 50% EtOAc)로 분리하여 화합물 N-(2-브로모에틸)(페닐)메탄설플론아미드(7.0 g, 80%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.34-3.29 (m, 4H). LCMS (ESI), 300, 302 [M+Na]⁺, Br 패턴 관찰됨.

제조예 8: N-(2-브로모에틸)(4-플루오로페닐)메탄설플론아미드

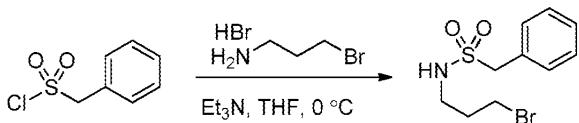


[0874]

[0875] 또한, 페닐메탄설플론일 클로라이드를 4-플루오로-페닐메탄설플론일 클로라이드로 대체하여 N-(2-브로모에틸)(4-플루오로페닐)메탄설플론아미드를 상기 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 4H).

[0876]

제조예 9: N-(3-브로모프로필)(페닐)메탄설플론아미드



[0877]

[0878] 페닐메탄설폰일 클로라이드(2.19 g, 10 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(50 mL) 중의 3-브로모프로판-1-아민 하이드로브로마이드(2.19 g, 10 mmol) 및 Et₃N(2.02 g, 20 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 고체를 흡인으로 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하여 화합물 N-(3-브로모프로필)(페닐)메탄설폰아미드(2.7 g, 정량적)를 연황색 고체로서 수득하고, 이를 추가적 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 5H), 4.48 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (q, 2H), 2.01 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z, 314 및 316 [M+Na]⁺, Br 패턴 관찰됨.

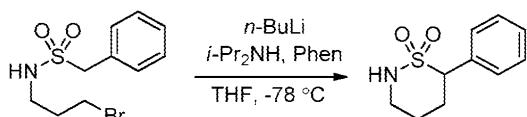
[0879] 제조예 10: N-(3-브로모프로필)(4-플루오로페닐)메탄설폰아미드



[0880]

[0881] 상기 절차를 사용하여 N-(3-브로모프로필)(4-플루오로페닐)메탄설폰아미드를 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H).

[0882] 제조예 11: 6-페닐-1,2-티아지난 1,1-다이옥사이드



[0883]

[0884] -78°C에서 테트라하이드로퓨란(26 mL) 중의 N-(3-브로모프로필)-1-페닐메탄설폰아미드(2.3 g, 7.9 mmol), 다이이소프로필아민(0.28 mL, 2.0 mmol) 및 1,10-페난트롤린(3.6 mg, 0.02 mmol)의 용액에 n-BuLi(6.8 mL, 헥산중 2.5 M)를 적가하고, 반응 생성물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 반응 생성물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵坦)로 정제하여 6-페닐-1,2-티아지난 1,1-다이옥사이드(1.3 g, 80% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40-7.35 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z, 234 [M+Na]⁺. (참고문헌: 문헌[D. Askin, et al. Org. Lett. 2003, 4175])

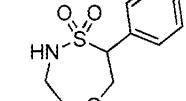
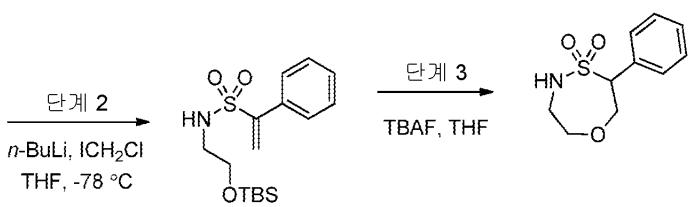
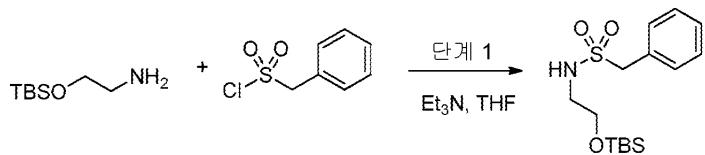
[0885] 상기 절차를 사용하여 제조한 추가적 화합물을 하기 표 2에 제시한다.

표 2

	구조	명칭	LCMS (ESI), m/z, [M+ H] ⁺
12		6-(4-플루오로페닐)-1,2-티아지난 1,1-다이옥사이드	230
13		5-페닐이소티아졸리딘 1,1- 다이옥사이드	198
14		5-(4- 플루오로페닐)이소티아졸리딘 1,1-다이옥사이드	216
15		(3 <i>R</i>)-3-메틸-6-페닐-1,2- 티아지난 1,1-다이옥사이드	226
16		(3 <i>S</i>)-3-메틸-6-페닐-1,2- 티아지난 1,1-다이옥사이드	226
17		3,3-다이메틸-6-페닐-1,2- 티아지난 1,1-다이옥사이드	240
18		7-페닐-1,2-티아제판 1,1- 다이옥사이드	226

[0886]

제조예 19: 3-페닐-1,4,5-옥타티아제판 4,4-다이옥사이드



[0888]

단계 1: N-(2-((t-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1-페닐메탄솔론아미드

[0889]

0°C에서 테트라하이드로퓨란(222 mL) 중의 2-((t-부틸다이메틸실릴)옥시)에탄아민(11.7 g, 66.6 mmol) 및 트라

이에틸아민(11.2 mL, 79.9 mmol)의 용액에 페닐메탄설폰일 클로라이드(12.7 g, 66.6 mmol)를 나누어 서서히 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, MTBE를 첨가하고, Et₃N · HCl 염을 여과에 의해 제거하였다. 이어서, 여과액을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0~30% 아세톤, 216 nM)로 정제하여 N-(2-((t-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1-페닐메탄설폰아미드(17.8 g, 81% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI), m/z, 330. [M+H]⁺.

[0891] 단계 2: N-(2-((t-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1-페닐메탄설폰아미드

-78°C에서 테트라하이드로퓨란(334 mL) 중의 N-[2-[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-1-페닐-메탄설폰아미드(33 g, 100.2 mmol)의 용액에 캐뉼라를 통해 n-BuLi(헥산중 2.5 M)(100 mL, 250 mmol)를 서서히 첨가하고, 반응 생성물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 클로로요오도메탄(8.3 mL, 110 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응 생성물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 실온으로 가온하고 16시간 동안 숙성시켰다. 이어서, 반응 생성물을 포화 NH₄Cl로 급랭하고 다이클로로메탄으로 추출하고 MgSO₄로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0~60% EtOAc)로 정제하여 N-[2-[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]-1-페닐-메탄설폰아미드(24 g, 70% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI), m/z, 342. [M+H]⁺.

[0893] 단계 3: 3-페닐-1,4,5-옥사티아제판 4,4-다이옥사이드

0°C에서 테트라하이드로퓨란(7 mL) 중의 N-(2-((t-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-1-페닐메탄설폰아미드(717 mg, 2.1 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1.0 M)(2.2 mL, 2.2 mmol)를 적가하고, 반응 생성물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 생성물을 다이클로로메탄(x2)으로 추출하고 MgSO₄로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0~100% EtOAc)로 정제하여 3-페닐-1,4,5-옥사티아제판 4,4-다이옥사이드(401 mg, 84% 수율)를 수득하였다. (24 g, 70% 수율). LCMS (ESI), m/z, 228. [M+H]⁺. (참고문헌: 무현[P. Hansen, et al. Org. Lett. 2008, 2951]).

[0895] 상기 절차를 사용하여 제조한 추가적 화합물을 하기 표 3에 제시한다.

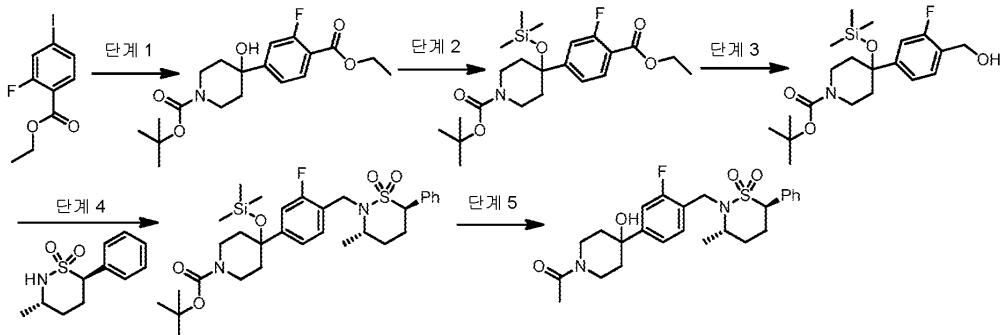
표 3

	구조	명칭	LCMS (ESI), m/z, [M+H] ⁺
20		(6R)-6-메틸-3-페닐-1,4,5-옥사티아제판 4,4-다이옥사이드	242
21		(6S)-6-메틸-3-페닐-1,4,5-옥사티아제판 4,4-다이옥사이드	242
22		(7S)-7-메틸-3-페닐-1,4,5-옥사티아제판 4,4-다이옥사이드	242
23		(7R)-7-메틸-3-페닐-1,4,5-옥사티아제판 4,4-다이옥사이드	242

[0896]

[0897] 실시예 1: 1-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]페닐}-4-하이드록시페리딘-1-일]에탄온

[0898] 단계 1: 4-(4-에톡시카본일-3-플루오로-페닐)-4-하이드록시-피페리딘-1-카복시산 t-부틸 에스터



[0899]

[0900] 에틸-2-플루오로-4-요오도벤조에이트(2.0 g, 6.8 mmol)를 무수 THF(20 mL)에 용해시키고 N₂하에 두고 -30℃로 냉각하였다(이소프로판올/드라이아이스). 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2 M, 4.1 mL, 8.2 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 반응 생성물을 -30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 4-옥소-피페리딘-1-카복시산-t-부틸 에스터(1.3 g, 6.8 mmol)를 무수 THF(5 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가하고, 이를 30분 동안 -30℃에서 교반하고 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 내용물을 EtOAc 및 물의 1:1 혼합물에 부었다. 수중을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 2-40% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오일(0.782 g, 32%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CHCl₃-d) : δ 7.92 (1H, t, J = 7.77 Hz), 7.30 (1 H, m), 7.26 (1H, m), 4.39 (2 H, q, J = 7.13 Hz), 4.08 (2H, m), 3.21 (2H, m), 1.98 (2H, m,), 1.66-1.70 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.14 Hz).

[0901] 단계 2: 4-(4-에톡시카본일-3-플루오로-페닐)-4-트라이메틸실란일옥시-피페리딘-1-카복시산 t-부틸 에스터

[0902] 단계 1의 생성물(0.782 g, 2.14 mmol)을 DMA(4 mL)에 용해시키고, 이미다졸(0.37 g, 5.4 mmol, 2.5 당량)을 첨가한 후에, TMSCl(0.52 mL, 4.3 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 수중을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 2 내지 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(0.66 g, 70%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CHCl₃-d): δ 7.92 (1H, t, J = 7.90 Hz), 7.26 (2H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.13 Hz), 3.99 (2H, br m), 3.20 (2H, br m), 1.78-1.91 (4 H, m), 1.47 (9H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.13 Hz), -0.06 (9 H, s).

[0903] 단계 3: 4-(3-플루오로-4-하이드록시메틸-페닐)-4-트라이메틸실란일옥시-피페리딘-1-카복시산 t-부틸 에스터

[0904] 단계 2의 생성물(1.05 g, 2.4 mmol)을 DCM(10 mL)에 용해시키고 0℃로 질소하에 냉각하였다. 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드(DCM 중 1 M, 6 mL)를 첨가하고, 반응 생성물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 MeOH(1 mL)로 급랭하고 나트륨 칼륨 타르트레이트(로셀(Rochelle) 염)의 포화 용액에 부었다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 빙냉된 0.5 M HCl 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 5 내지 40% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(0.529 g, 58%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.40 (1H, t, J = 7.85 Hz), 7.24 (1H, m), 7.11 (1H, m), (4.76 (2 H, br s), 3.97 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 12.33 Hz), 1.78-1.92 (4H, m), 1.83 (9H, s), -0.09 (9 H, s).

[0905] 단계 4: 4-[3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1람다*6*-1,2-티아지난-2-일메틸]-페닐}-4-트라이메틸실란일옥시-피페리딘-1-카복시산 t-부틸 에스터

[0906] 단계 3의 생성물(0.529 g, 1.4 mmol)을 무수 THF(10 mL)에 용해시키고, (3S,6R)-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드(0.306 g, 1.4 mmol)를 첨가한 후에, N,N,N',N'-테트라메틸아조다이카복스아미드(0.361 g,

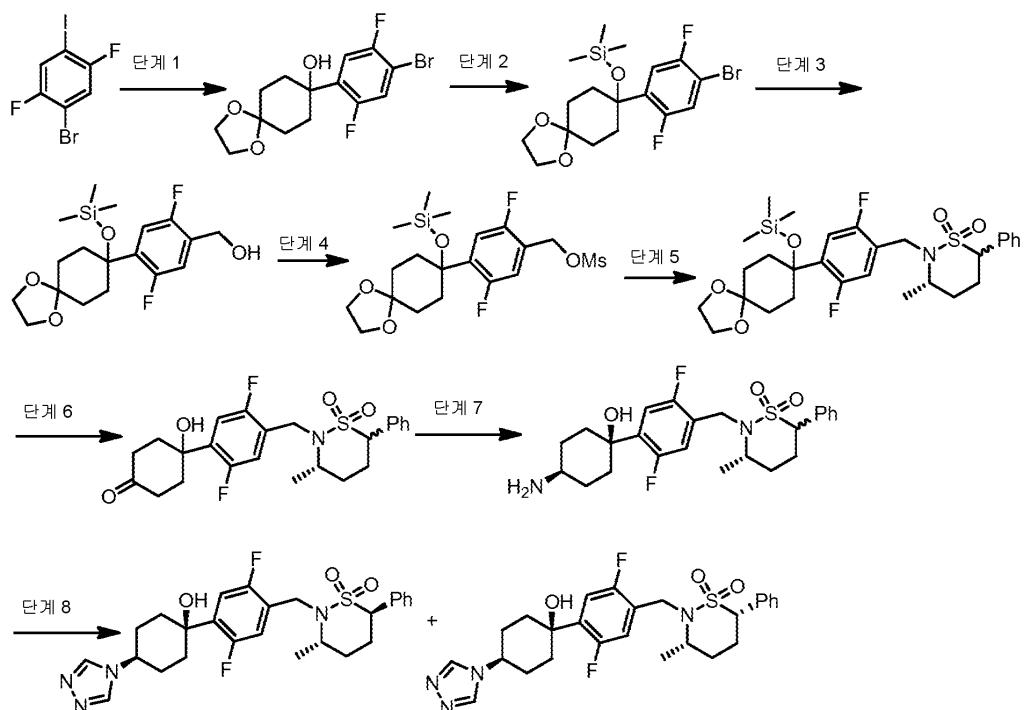
2.1 mmol, 1.5 당량) 및 n-부틸포스핀(0.7 mL, 2.8 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 내용물을 EtOAc 및 물의 혼합물에 부었다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 2-40% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오일(0.352 g, 42%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.65 (1H, t, J = 8.09 Hz), 7.31-7.50 (5H, m), 7.21 (1H, dd, J = 7.89, 1.60 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.98, 1.79 Hz), 4.49 (2H, dd, J = 39, 17 Hz), 4.23 (1H, m), 3.98 (2H, dd, J = 12.84, 3.79 Hz), 3.20 (2H, br s), 2.57-2.66 (1H, m), 2.22 (1H, dd, J = 14.12, 3.70 Hz), 1.79-1.87 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.92 Hz), -0.12 (9H, s). LCMS RT 5.30분, m/z 627 [M+23]⁺.

[0907] 단계 5: 1-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-하이드록시페리딘-1-일]에탄온

[0908] 단계 4의 생성물(0.225 g, 0.37 mmol)을 MeOH(10 mL) 중에 혼탁화하고, HCl(4 N 다이옥산, 4 mL)을 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔사를 DCM(5 mL)에 용해시키고 0°C로 질소하에 냉각하고, 트라이에틸아민(0.08 mL, 0.55 mmol)을 첨가한 후에, 아세틸 클로라이드(0.03 mL, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 후에, DCM(30 mL) 및 K₂CO₃(2 M, 10 mL)로 희석하였다. 내용물을 10분 동안 교반하고 상 분리기 카드리지에 투입하였다. 수층을 DCM으로 세척하고, 합한 유기층 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(DCM 중 0-6% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.114 g, 65%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.23-7.48 (8H, m), 5.22 (1H, s), 4.54 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.13 (1H, dd, J = 11.96, 6.88 Hz), 3.69 (1H, d, J = 13.22 Hz), 3.41 (1H, t, J = 12.83 Hz), 2.89 (1H, t, J = 12.46 Hz), 2.43 (2H, dd, J = 14.64, 13.17 Hz), 2.10 (2H, dd, J = 13.93, 3.80 Hz), 2.02 (3H, s), 1.52-1.95 (4H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.90 Hz). LCMS 4.16분, m/z 475 [M+1]⁺.

[0909] 실시예 2:

시스-1-(2,5-다이플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산올(5a)



[0910]

[0911] 단계 1: 8-(4-브로모-2,5-다이플루오로-페닐)-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데칸-8-올

[0912] 4-브로모-2,5-다이플루오로요오도벤젠(0.77 g, 2.4 mmol)을 무수 THF(6 mL)에 용해시키고 -40°C로 냉각하였다

(이소프로판올/드라이아이스). 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중 2 M, 1.4 mL, 2.87 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 -40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -60°C로 냉각한 후에, THF(2 mL)에 용해된 사이클로헥산다이온 모노케탈(0.374 g, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 -60°C에서 0.5시간 동안 교반하고 실온에서 추가적 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 NH₄Cl(포화) 및 EtOAc에 부었다. 수중을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 7-60% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.84 g, 44%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CHCl₃-d): δ 7.36 (1H, dd, J = 9.68, 6.87 Hz), 7.25 (1H, s), 3.98 (4H, s), 2.34 (2H, td, J = 13.60, 3.97 Hz), 2.04-2.07 (2H, m), 1.94 (2H, d, J = 3.22 Hz), 1.80 (2H, d, J = 13.71 Hz).

[0913]

단계 2: [8-(4-브로모-2,5-다이플루오로-페닐)-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데크-8-일옥시]-트라이메틸-실란

[0914]

단계 1의 생성물(0.32 g, 0.91 mmol)을 DCM(20 mL)에 용해시키고 0°C로 질소하에 냉각하였다. 루티딘(0.25 mL, 2.2 당량)을 첨가한 후에, 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(0.37 mL, 2.2 당량)를 첨가하였다. 반응 생성물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고 실온으로 가온하고, EtOAc:물(2:1)을 첨가하였다. 수중을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 2 내지 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하고, 이를 방치하여 결정화하였다(0.26 g, 68%). ¹H NMR (300MHz, CHCl₃-d): δ 7.12-7.26 (2 H, m), 3.96 (4 H, m), 2.15 (1 H, m), 2.04-2.08 (5 H, m), 1.65 (2 H, d, J = 8.94 Hz), -0.03 (9 H, s).

[0915]

단계 3: [2,5-다이플루오로-4-(8-트라이메틸실란일옥시-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데크-8-일)-페닐]-메탄올

[0916]

단계 2의 생성물(0.256 g, 0.6 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고 -78°C로 질소하에 냉각하였다. nBuLi(2.5 M 용액, 1.7 mL, 14.3 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. DMF(0.14 mL, 1.7 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 추가적 0.5시간 동안 교반한 후에, 실온으로 가온하였다. 내용물을 포화 NH₄Cl 용액에 붓고, 수중을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 MeOH(20 mL)에 용해시키고 0°C로 냉각하였다. 나트륨 보로하이드라이드(0.040 g, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 20분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물(50 mL)로 급랭하고, 수중을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 5 내지 60% EtOA)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(0.165 g, 55%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.04-7.15 (2 H, m), 4.73 (2 H, br s), 3.97 (4H, dd, J = 6.29, 3.82 Hz), 2.10-2.14 (6H, m), 1.65 (2H, m), -0.04 (9 H, s).

[0917]

단계 4: 메탄설휠산 2,5-다이플루오로-4-(8-트라이메틸실란일옥시-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데크-8-일)-벤질 에스터

[0918]

단계 3의 생성물(0.107 g, 0.29 mmol)을 DCM에 용해시키고 0°C로 냉각하고, 트라이에틸아민(0.06 mL, 0.43 mmol)을 첨가한 후에, 메탄설휠일 클로라이드(0.03 mL, 0.377 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하고, EtOAc 및 물에 부었다. 수중을 EtOAc로 추출한 후에, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 5-60% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오일(0.097 g, 74%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.07-7.19 (2H, m), 5.24 (2H, br s), 3.97 (4H, dd, J = 6.69, 3.93 Hz), 3.03 (3H, s), 2.00-2.19 (6H, m), 1.66 (2H, d, J = 8.03 Hz), -0.04 (9 H, s).

[0919]

단계 5: (3S,6R)-2-[2,5-다이플루오로-4-(8-트라이메틸실란일옥시-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데크-8-일)-벤질]-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드

[0920]

단계 4의 생성물(0.9 g, 2 mmol)을 DMA(15 mL)에 용해시키고 0°C로 질소하에 냉각하였다. (3S,6R)-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드(0.585 g, 2.6 mmol, 1.3 당량)를 첨가한 후에, 수소화 나트륨(오일 중 60% 분산액, 0.122 g, 3.0 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 생성물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후에, 빙욕을 제거하고 추가적 10분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 얼음/물(250 mL)에 붓고, 생성물을 EtOAc로 추출

하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc 및 사이클로헥산으로부터 재결정화하여 백색 고체를 수득하고, 이는 표제 화합물(대략 70:30의 설탐 이성질체의 혼합물) 및 (3S,6R)-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드(0.600 g)의 혼합물을 함유하였다. LCMS 표제 화합물 RT 5.03분, m/z 602 [M+23]⁺; (3S)-2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-메틸-6-페닐-티아지난 1,1-다이옥사이드 RT 3.24분, m/z 224 [M-1]. 여과액을 농축하고 1회 더 재결정화하여 추가적 혼합물(0.210 g)을 수득하였다.

[0921] 단계 6:
4-[2,5-다이플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1람다*6*-1[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-하이드록시-사이클로헥산온

[0922] 단계 5의 생성물(0.6 g)을 아세톤(12 mL) 및 1 M HCl(12 mL)에 용해시키고 50°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 아세톤을 증발시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 실리카 크로마토그래피(사이클로헥산 중 12-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(대략 70:30의 설탐 이성질체의 혼합물)을 고체(0.249 g, 52%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, $CHCl_3-d$): δ 7.42-7.44 (5H, m), 7.26 (2H, s), 4.45-4.47 (2H, m), 4.26-4.29 (1 H, m), 4.00 (1H, dd, J = 12.87, 3.55 Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 2.28-2.34 (8H, m), 1.76-1.79 (2H, m), 1.16 (2H, d, J = 6.90 Hz). LCMS RT 3.92분, m/z 486 [M+23]⁺, 400 [M-17]⁺.

[0923] 단계 7: 시스-4-아미노-1-[2,5-다이플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1람다*6*-1[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-사이클로헥산올

[0924] 단계 6의 생성물(0.200 g, 0.43 mmol)을 MeOH(4 mL) 및 DCM(2 mL) 중에 혼탁화하고, MeOH 중의 암모니아의 용액(2 M, 0.9 mL, 1.72 mmol, 4 당량)을 첨가한 후에, 티타늄 이소프로포사이드(0.24 mL, 0.86mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 16시간 동안 교반하고. 이어서, 반응 생성물을 -10°C로 냉각하고 나트륨보로하이드라이드(0.033 g, 0.86 mmol, 2 당량)를 첨가하고, 반응 생성물을 0.5시간 동안 교반하였다. 물(10 mL) 및 수산화 암모늄(10 mL)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 잔사를 SCX(양이온 교환) 상에 정제하여 표제 화합물(대략 70:30의 설탐 이성질체의 혼합물)을 오일(0.154 g, 53%)로서 수득하였다. LCMS RT 2.86분, m/z 488 [M+23]⁺, 447 [M-17]⁺.

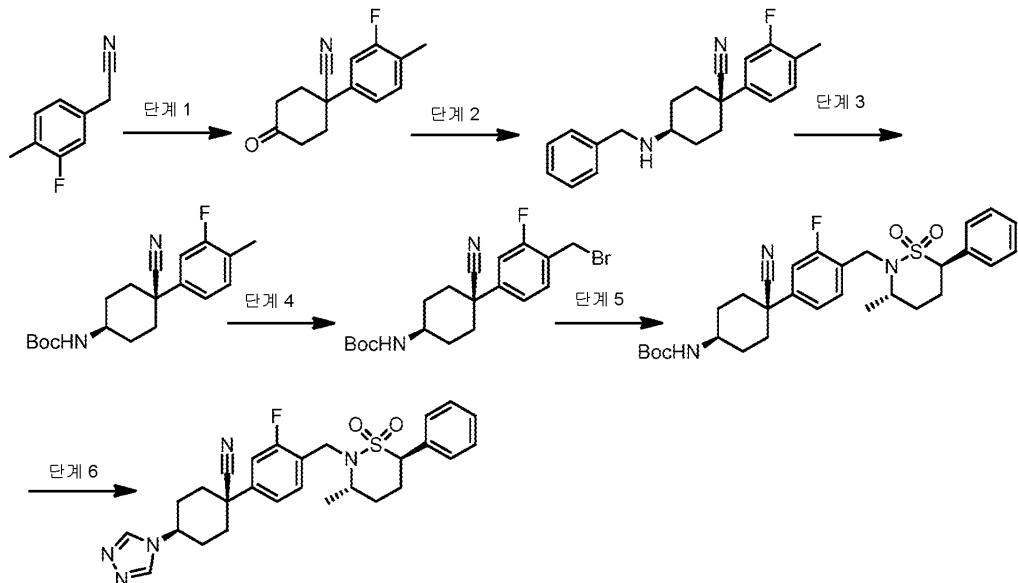
[0925] 단계 8: 시스-1-(2,5-다이플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산올 및 시스-1-(2,5-다이플루오로-4-{[(3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산올

[0926] 단계 6의 생성물(0.154 g, 0.33 mmol)을 톨루엔에 용해시키고, N,N'-비스(다이메틸아미노메틸렌)하이드라진(0.236 g, 1.66 mmol, 5 당량)을 p-톨루엔설폰산 일수화물(20 mg)과 함께 첨가하였다. 이어서, 내용물을 100°C로 질소하에 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔사를 10% MeOH/EtOAc로 희석하고 5% AcOH 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척한 후에, $MgSO_4$ 로 건조하고 증발시켰다. 실리카 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(대략 70:30의 이성질체의 혼합물)을 백색 고체 (0.070 g, 42%)로서 수득하였다. 개별적 이성질체를 키랄 SFC를 사용하는 정제에 의해 수득하였다. 시스-1-(2,5-다이플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산올: ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ δ): 8.63 (2H, s), 7.33-7.49 (6 H, m), 7.20 (1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz), 5.43 (1 H, s), 4.56 (1H, m), 4.43 (2H, dd, J = 15Hz), 4.30 (1H, br s), 4.12 (1H, m), 3.65 (1 H, t, J = 6.60 Hz), 2.44 (1 H, m), 2.10-2.18 (4H, m), 1.92 (2 H, s), 1.74-1.83 (2H, m), 1.66 (1H, m), 1.13 (3 H, d, J = 7.11 Hz). LCMS RT 4.14분, m/z 517 [M+1]⁺. 시스-1-(2,5-다이플루오로-4-{[(3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산올: ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$ δ): 8.63 (2 H, s), 7.42-7.44 (6 H, m), 7.22 (1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz), 5.46 (1 H, s), 4.50-4.52 (3 H, m), 4.32 (1 H, br s),

3.65 (1 H, t, $J = 6.60$ Hz), 2.74 (1 H, d, $J = 13.34$ Hz), 2.0-2.23 (5 H, t, $J = 9.11$ Hz), 1.93 (2 H, s), 1.77 (2 H, d, $J = 8.89$ Hz), 1.65 (1H, d, $J = 14.03$ Hz), 1.41 (3 H, d, $J = 7.11$ Hz). LCMS RT4.10분, m/z 517 [M+1]⁺.

[0927]

실시예 3: 시스-1-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카보니트릴



[0928]

단계 1: 1-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-4-옥소-사이클로헥산카보니트릴

[0930]

무수 THF(30 mL) 중의 (3-플루오로-4-메틸-페닐)-아세토니트릴(1.28 g, 8.58 mmol) 및 메틸 아크릴레이트(1.54 mL, 17.10 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 t-부톡사이드(1.68 g, 14.97 mmol)를 첨가하였다. 20분 후에, 물(150 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 희석한 후에, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고 물로 세척한 후에, 염수로 세척하고 최종적으로 건조하고 진공에서 증발시켜 연갈색 오일을 수득하였다. 이 물질을 사이클로헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물(0.55 g, 28%)을 연황색 고체로서 수득하였다. 모액을 증발시켜 추가적 배취(1.58 g)를 황색 갈색 결정으로서 수득하였다. LCMS: RT 3.75분, 분자 이온 없음.

[0931]

단계 2: 4-벤질아미노-1-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-사이클로헥산카보니트릴

[0932]

무수 DCM(80 mL) 중의 단계 1의 생성물(1.58 g, 6.83 mmol)의 교반된 용액에 벤질아민(0.85mL, 7.78 mmol)을 첨가한 후에, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(2.25 g, 10.60 mmol), 아세트산(0.61 mL, 10.60 mmol) 및 4 Å 분자체(2 g)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치한 후에, DCM으로 희석하고, 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(x2)로 세척하였다. 유기상을 분리하여 제거하고 건조상태로 증발시켜 미가공 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 실리카 크로마토그래피(60-100% EtOAC/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하고, 이를 방치하여 결정화하였다(0.84 g). ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.34 (4 H, d, $J = 4.19$ Hz), 7.11-7.35 (4 H, m), 3.87 (2 H, s), 2.60 (1H, s), 2.21 (8 H, d, $J = 27.76$ Hz), 1.69-1.79 (4 H, m). LCMS: RT 2.64분, m/z 323 = [M+1]⁺.

[0933]

단계 3: [4-시아노-4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-사이클로헥실]-카bam산 t-부틸 에스터

[0934]

단계 2의 생성물 (3.81 g, 11.81 mmol), 폼산 암모늄(2.17 g, 34.43 mmol), 수산화 팔라듐(탄소 상 20%, 0.82 g) 및 IMS(165 mL)를 환류에서 교반하면서 질소하에 20분 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각한 후에, 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 증발에 의해 농축한 후에, SCX 카트리지를 사용하여 정제하여 연황색 고체(2.79 g, 99%)를 수득하였다. 고체를 DCM(100 mL) 및 트라이에틸아민(3.86 mL, 27.72 mmol)에 용해시킨 후에, 다이-t-부틸다이카보네이트(4.54 g, 20.79 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 20시간 동안 방치하였다. 반응 생성물을 DCM으로 희석하고 포화 NaHCO₃로 세척한 후에, 물로 세척하였다. 유

기상을 분리하고 건조상태로 증발시켜 무색 오일을 수득하고, 이를 방치하여 결정화하였다. 이 물질을 사이클로헥산으로 마쇄한 후에, 고체를 여과에 의해 수집하고 사이클로헥산으로 세척하고 진공에서 40°C에서 건조하여 표제 화합물(2.57 g, 56%)을 백색 고체로 수득하였다. 모액을 증발시켜 회백색 결정질 고체(3.0 g)를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.14-7.16 (1 H, m), 2.12-2.23 (2 H, m), 4.51 (1H, br s), 2.26 (3H, s), 1.84-1.87 (4 H, m), 1.67-1.71 (4 H, m), 1.46 (9 H, s). LCMS: RT 4.42분, m/z 333 $[\text{M}+\text{1}]^+$.

[0935] 단계 4: [4-(4-브로모메틸-3-플루오로-페닐)-4-시아노-사이클로헥실]-카bam산 t-부틸 에스터

[0936] 클로로폼(250 mL) 중의 단계 3의 생성물(4.48 g, 13.48 mmol), N-브로모석신이미드(2.64 g, 14.82 mmol) 및 벤조일 페옥사이드(0.32 g, 1.35 mmol)를 환류에서 40분 동안 가열하였다. 추가적 N-브로모석신이미드(1.20 g, 6.75 mmol) 및 벤조일 페옥사이드(0.090 g, 0.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가적 40분 동안 재가열하여 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 생성된 부분적 용액을 건조상태로 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 생성된 용액을 포화 NaHCO_3 로 세척한 후에, MgSO_4 로 건조하고 증발시켜 연황색 오일(7.22 g)을 수득하였다. 실리카 크로마토그래피(5-30% EtOAC/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(1.34 g, 24%)로 수득하였다. 혼합된 분획을 재정제하여 표제 화합물의 제2배취(0.90 g, 16%)를 백색 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.43 (1H, t, J = 7.93 Hz), 7.19-7.21 (2 H, m), 4.49 (2 H, s), 3.53 (1H, br s), 2.19 (4H, d, J = 12.15 Hz), 1.83-1.88 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 1.44 (9 H, s).

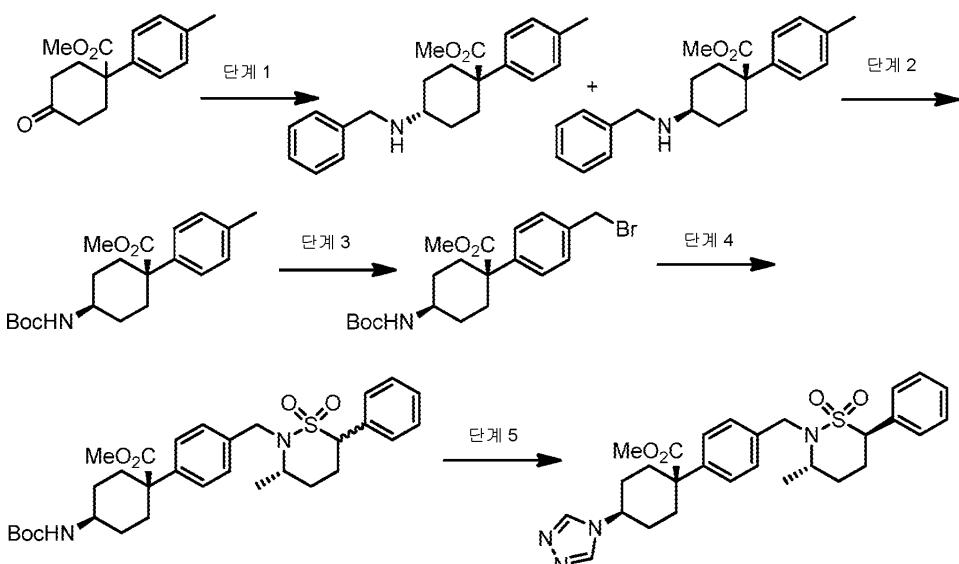
[0937] 단계 5: {4-시아노-4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1람다*6*-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-사이클로헥실}-카bam산 t-부틸 에스터

[0938] DMA(12 mL) 중의 단계 4의 생성물(1.58 g, 3.84 mmol) 및 (3S,6R)-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드(0.86 g, 3.84 mmol)의 교반된 용액에 탄산 세슘(1.87 g, 5.76 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후에, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수상을 분리하고 EtOAc로 재추출하였다. 유기상을 합하고 물 및 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조하고 건조하여 갈색 오일(3.78 g)을 수득하였다. 실리카 크로마토그래피(5-40% EtOAC/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(0.50 g, 23%)로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7.73 (1H, d, J = 8.11 Hz), 7.41-7.43 (5 H, m), 7.26 (1H, s), 7.13 (1 H, dd, J = 11.43, 1.95 Hz), 4.47-4.50 (2H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 4.00 (1H, dd, J = 12.86, 3.57 Hz), 3.53 (1H, br s), 2.61-2.68 (4H, m), 2.05-2.29 (4H, m), 1.6-1.94 (5H, m), 1.44 (9H, d, J = 8.65 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.90 Hz). LCMS: RT 4.59분, m/z 578 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0939] 단계 6: 시스-1-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카보니트릴

[0940] HC1(4 N 다이옥산, 10 mL) 중의 단계 5의 생성물(0.50 g, 0.90 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 DCM과 포화 수성 NaHCO_3 사이에 분배하였다. 수상을 분리하고 DCM으로 재추출하였다. 유기상을 합하고 소수성 프릿(상 분리기)에 통과시킨 후에, 증발시켜 연황색 고체(0.38 g)를 수득하였다. 이 물질을 N,N'-비스(다이메틸아미노메틸렌)하이드라진(0.59 g, 4.15 mmol), p-톨루엔설폰산 일수화물(0.017 g, 0.089 mmol) 및 건조 톨루엔(6 mL)과 합하고, 혼합물을 환류에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후에, EtOAc와 5% 수성 아세트산 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고 5% 수성 아세트산으로 세척하고 MgSO_4 로 건조하고 건조상태로 증발시켜 황색 갈색 결정질 고체를 수득하였다. 실리카 크로마토그래피(5-20% EtOAC/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.15 g, 36%)로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 8.27 (2 H, s), 7.76 (1 H, t, J = 8.07 Hz), 7.15-7.48 (7H, s), 4.49-4.51 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.00 (1H, m), 2.68 (3H, m), 2.30-2.36 (5 H, m), 2.01 (2H, d, J = 16.80 Hz), 1.77-1.79 (2H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.91 Hz). LCMS: RT 3.69분, m/z 508 = $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0941] 실시예 4: 메틸 시스-1-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카복시레이트



[0942]

[0943]

단계 1: 시스- 4-벤질아미노-1-p-톨릴-사이클로헥산카복시산 메틸 에스터 및 트랜스-4-벤질아미노-1-p-톨릴-사이클로헥산카복시산 메틸 에스터

[0944]

4-옥소-1-p-톨릴-사이클로헥산카복시산 메틸 에스터(문헌[J. Org. Chem., 2007, 7455]에 따라 제조됨; 1.42 g, 5.8 mmol), 벤질아민(0.720 mL, 6.6 mmol), 나트륨 트라이아세토부로하이드라이드(1.9 g, 9.0 mmol) 및 DCM(50 mL)의 교반된 혼합물에 빙초산(0.51 mL, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. DCM(100 mL)을 첨가하고, 유기층을 포화 NaHCO₃(140 mL)로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/사이클로헥산 2:1 - EtOAc)로 정제하여 덜 극성인 트랜스 이성질체를 백색 고체(1.5 g)로서 수득하고 보다 극성인 시스 이성질체를 백색 고체(0.40 g)로 수득하였다. (트랜스 이성질체): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.26–7.27 (m, 6 H); 7.16–7.18 (m, 3 H); 3.64 (s, 2 H); 3.51 (s, 3 H); 2.58 (t, J = 5.1 Hz, 1 H); 2.27 (m, 5 H); 1.93 (t, J = 10.7 Hz, 3 H); 1.59–1.64 (m, 2 H); 1.35 (br s, 2 H). LCMS RT 2.64분, m/z 338 [M+1]. (시스 이성질체): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) DMSO-d₆): δ 7.26–7.30 (m, 4 H); 7.19–7.20 (m, 3 H); 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 3.71 (s, 2 H); 3.59 (s, 3 H); 2.49–2.50 (m, 4 H); 2.39–2.44 (m, 3 H); 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 2 H); 1.52 (td, J = 13.2, 3.2 Hz, 2 H); 1.15 (q, J = 12.3 Hz, 2 H). LCMS RT 2.71분, m/z 338 [M+1].

[0945]

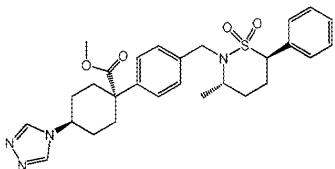
단계 2 내지 5: 메틸 시스-1-(4-([(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸)페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카복시레이트

[0946]

단계 1의 생성물을 사용하여, 실시예 3에서 시스-1-(3-플루오로-4-([(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸)페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카복시레이트를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (s, 2 H); 7.40–7.41 (m, 9 H); 4.29–4.31 (m, 5 H); 3.67 (s, 3 H); 2.64 (d, J = 9.2 Hz, 2 H); 2.44 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1 H); 2.10–2.17 (m, 3 H); 1.71–1.75 (m, 6 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS RT 4.30분, 523[M+1]⁺.

[0947]

실시예 5: 메틸 트랜스-1-(4-([(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸)페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카복시레이트

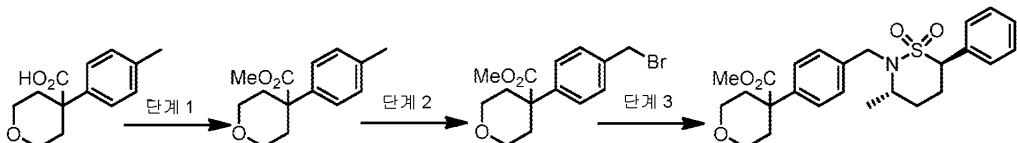


[0948]

상기에 기재된 바와 같이 제조된 트랜스-4-벤질아미노-1-p-톨릴-사이클로헥산카복시산 메틸 에스터를 사용하여, 실시예 13에서 시스-1-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카보니트릴에 대해 기재된 방법에 따라 메틸 트랜스-1-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카복시레이트를 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (s, 2 H); 7.41-7.43 (m, 9 H); 4.36-4.38 (m, 5 H); 3.54 (s, 3 H); 2.43 (m, 3 H); 2.09 (t, J = 13.2 Hz, 5 H); 1.66-1.79 (m, 4 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS RT 4.12분, 523[M+1]⁺.

[0950]

실시예 6: 메틸 4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복시레이트



[0951]

단계 1: 4-p-톨릴-테트라하이드로-페란-4-카복시산 메틸 에스터

[0952]

4-p-톨릴-테트라하이드로-페란-4-카복시산(0.250 g, 1.14 mmol) 및 MeOH(15 mL)의 혼합물에 티온일 클로라이드(0.5 mL)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류하고 건조상태로 증발시키고 클로로폼으로 재증발시켜 표제 화합물을 백색 약스질 고체(0.260 g)로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.25-7.26 (m, 2 H); 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 3.92 (dt, J = 12.0, 3.7 Hz, 2 H); 3.66 (s, 3 H); 3.55 (td, J = 11.5, 2.0 Hz, 2 H); 2.50 (d, J = 13.6 Hz, 2 H); 2.33 (s, 3 H); 1.97-1.99 (m, 2 H). LCMS: RT 3.80분. 분자 이온 없음

[0953]

단계 2: 4-(4-브로모메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-카복시산 메틸 에스터

[0954]

[4-(4-브로모메틸-3-플루오로-페닐)-4-시아노-사이클로헥실]-카밤산 t-부틸 에스터에 대해 상기에 기재된 바와 같이 4-(4-브로모메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-카복시산 메틸 에스터를 제조하였다. 후처리 후 수득된 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/ 사이클로헥산 1:5-1:3)로 정제하여 표제 화합물을 백색 약스질 고체(0.280 g)로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 4 H); 4.48 (s, 2 H); 3.93 (dt, J = 12.0, 3.6 Hz, 2 H); 3.68 (s, 3 H); 3.55 (td, J = 11.6, 2.0 Hz, 2 H); 2.48-2.52 (m, 2 H); 1.97 (ddd, J = 13.5, 11.2, 4.3 Hz, 2 H). LCMS: RT 3.87분. 분자 이온 없음

[0955]

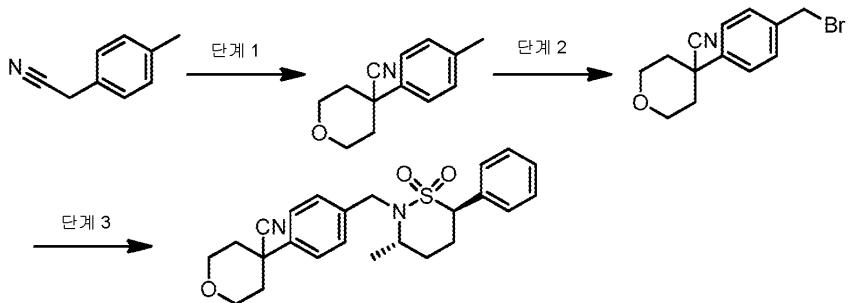
단계 3: 메틸 4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복시레이트

[0956]

실시예 12 단계 5에서 [4-(4-브로모메틸-3-플루오로-페닐)-4-시아노-사이클로헥실]-카밤산 t-부틸 에스터에 대하여 상기에 기재된 바와 같이 메틸 4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복시레이트를 제조하였다. 후처리 후 수득된 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/사이클로헥산 1:5-1:3)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.215 g)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.33-7.34 (m, 7 H); 4.42-4.44 (m, 2 H); 4.26-4.28 (m, 1 H); 4.06 (dd, J = 11.9, 6.8 Hz, 1 H); 3.78 (dt, J = 11.9, 3.7 Hz, 2 H); 3.58 (s, 3 H); 3.38 (t, J = 11.3 Hz, 2 H); 2.33-2.37 (m, 3 H); 2.06-2.08 (m, 1 H); 1.80-1.84 (m, 3 H); 1.62 (dd, J = 14.2, 3.1 Hz, 1 H); 1.03-1.04 (m, 3 H). LCMS: RT 4.90분, m/z 458 [M+1].

[0958]

실시예 7: 4-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴



[0959]

[0960]

단계 1: 4-p-톨릴-테트라하이드로-피란-4-카보니트릴

[0961]

p-톨릴-아세토니트릴(0.66 g, 5.0 mmol), 클로로-2-(2-클로로에톡시)에탄(0.586 mL, 5.0 mmol), 헥사데실트라이부틸포스포늄 브로마이드(0.130 g, 0.25 mmol) 및 50% 수성 NaOH(8 mL)의 혼합물을 활발히 교반하면서 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(20 mL)을 첨가하고, 생성물을 Et₂O(40 mL)로 추출하고 MgSO₄로 건조하고 건조상태로 증발시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/사이클로헥산 1:8 - 1:4)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(0.400 g)로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.36-7.37 (m, 2 H); 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2 H); 4.07-4.10 (m, 2 H); 3.90 (td, J = 11.8, 2.5 Hz, 2 H); 2.36 (s, 3 H); 2.07-2.09 (m, 4 H).

[0962]

단계 2: 4-(4-브로모메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카보니트릴

[0963]

실시예 12, 단계 4에서 [4-(4-브로모메틸-3-플루오로-페닐)-4-시아노-사이클로헥실]-카밤산 t-부틸 에스터에 대해 상기에 기재한 바와 같이 4-(4-브로모메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카보니트릴을 제조하였다. 후처리 후 수득된 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/ 사이클로헥산 1:4)로 정제하여 연황색 오일(0.270 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 4 H); 4.49 (s, 2 H); 4.09 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2 H); 3.91 (td, J = 11.9, 2.4 Hz, 2 H); 2.09-2.12 (m, 4 H).

[0964]

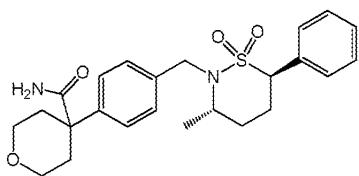
단계 3: 4-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴

[0965]

(3S,6R)-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드(0.191 g, 0.85 mmol), 단계 2의 생성물(0.252 g, 0.90 mmol), 탄산 세슘(0.417 g, 1.28 mmol) 및 DMA(3 mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc(70 mL)를 첨가하고, 유기층을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/사이클로헥산 1:3)로 정제하여 백색 고체를 수득하고, 이를 여과하여 제거하고 사이클로헥산으로 세척하여 표제 화합물(0.120 g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42-7.43 (m, 9 H); 4.52 (d, J = 17.1 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1 H); 4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1 H); 4.08 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.98 (dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 2 H); 3.63 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 2 H); 2.40 (td, J = 13.2, 3.7 Hz, 1 H); 2.03-2.07 (m, 5 H); 1.77-1.81 (m, 1 H); 1.62-1.66 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS: RT 4.79분, m/z 425[M+1].

[0966]

실시예 8: 4-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-카복스아미드



[0967]

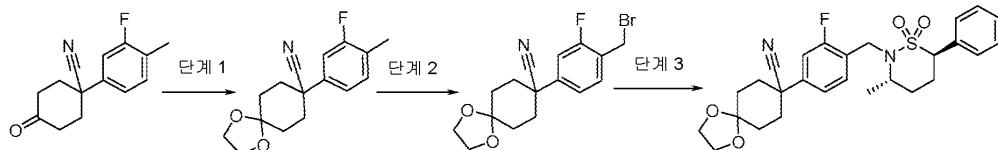
[0968]

4-[4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1-람다*6*-1,2-티아지난-2-일메틸}페닐]-테트라하이드로-피란-

4-카보니트릴(0.080 g, 0.19 mmol), 하이드리도(다이메틸인산-kP)[수소 비스(다이메틸포스파니토-kP)]백금(II)(4 mg), 에탄올(10 mL) 및 물(3 방울)의 혼합물을 가열하여 24시간 동안 환류하였다. 용매를 부분적으로 증발시키고, 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 건조하여 표제 화합물을 백색 고체(0.063 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40–7.42 (m, 5 H); 7.32 (s, 4H); 7.14 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 4.48 (d, J = 17.0 Hz, 1H); 4.39 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H); 4.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H); 4.06 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H); 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 2H); 3.44 (t, J = 11.0 Hz, 2H); 2.39–2.43 (m, 3H); 2.07 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 1H); 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 3H); 1.62 (d, J = 14.2 Hz, 1H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS RT 4.02분, m/z 443 [M+1].

[0969] 실시예 18: 8-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카보니트릴



[0970]

[0971] 단계 1: 8-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-카보니트릴

[0972] 1-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-4-옥소-사이클로헥산카보니트릴(1.16 g, 5.0 mmol), 에틸렌 글리콜(0.36 mL), p-TsOH(0.016 g) 및 툴루엔(10 mL)의 혼합물을 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 사용하여 가열하여 1.5시간 동안 환류하였다. EtOAc(10 mL)를 첨가하고, 유기층을 포화 NaHCO₃(30 mL)로 세척한 후에, MgSO₄로 건조하고, 대부분의 용매를 증발시켰다. 이어서, 헵탄을 첨가하고, 생성된 고체를 여과하여 제거하여 표제 화합물(1.0 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.16–7.18 (m, 3 H); 3.98–3.99 (m, 4 H); 2.27 (d, J = 1.9 Hz, 3H); 2.12 (m, 6H); 1.83–1.87 (m, 2H). LCMS RT 4.11분, 276 [M+1].

[0973]

[0973] 단계 2: 8-(4-브로모메틸-3-플루오로-페닐)-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-카보니트릴

[0974] 상기 단계 1의 생성물을 사용하여, 실시예 12 단계 4에 기재된 바와 같이 8-(4-브로모메틸-3-플루오로-페닐)-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-카보니트릴을 제조하였다. 후처리 후 수득된 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/사이클로헥산 1:5 – 1:3)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.25 g)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ 7.31 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H); 7.18–7.20 (m, 2 H); 4.50 (s, 2 H); 3.97–3.99 (m, 4 H); 2.13 (s, 6 H); 1.87 (d, J = 9.7 Hz, 2 H). LCMS RT 4.12분. 분자 이온 없음.

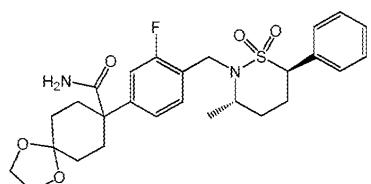
[0975]

[0975] 단계 3: 8-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카보니트릴

[0976] 상기 단계 2의 생성물을 사용하여, 실시예 15 단계 3에 기재된 바와 같이 8-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카보니트릴을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H); 7.37–7.39 (m, 7 H); 4.52–4.55 (m, 2 H); 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1H); 4.14 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1H); 3.92 (t, J = 2.5 Hz, 4 H); 2.43–2.45 (m, 1 H); 2.19 (d, J = 13.2 Hz, 2 H); 2.04–2.07 (m, 3 H); 1.82–1.88 (m, 5 H); 1.66 (d, J = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS RT 5.23분, m/z 499 [M+1].

[0977]

[0977] 실시예 9: 8-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-카복스아미드



[0978]

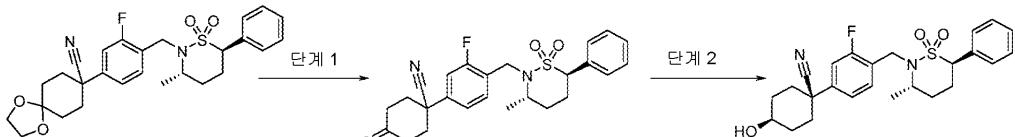
[0979]

8-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-1,4-다이옥사스페로[4.5]데칸-8-카보니트릴을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 8-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)-1,4-다이옥사스페로[4.5]데칸-8-카복스아미드를 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.37-7.39 (m, 7 H); 4.52-4.55 (m, 2 H); 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t, J = 2.5 Hz, 4 H); 2.43-2.45 (m, 1 H); 2.19 (d, J = 13.2 Hz, 2 H); 2.04-2.07 (m, 3 H); 1.82-1.88 (m, 5 H); 1.66 (d, J = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS RT 5.23분, m/z 499 [M+1].

[0980]

실시예 10: 1-{3-플루오로-4-{[(3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸}페닐}-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴



[0981]

단계 1: 1-[3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1-람다*6*-1,2-티아지난-2-일메틸}페닐]-4-옥소-사이클로헥산카보니트릴

[0982]

단계 1: 1-[3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]페닐}-1,4-다이옥사스페로[4.5]데칸-8-카보니트릴(실시예 18, 0.10 g, 0.20 mmol), 아세톤(5 mL) 및 1 N HCl 용액의 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 건조상태로 증발시키고, EtOAc(40 mL)를 첨가하고, 유기층을 물(20 mL)로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 잔사를 EtOAc/사이클로헥산(1:2 - 1:1)으로 용리하는 실리카 상에 정제한 후에, 사이클로헥산으로 마쇄하여 표제 화합물을 백색 고체(0.070 g)로서 수득하였다. LCMS RT 4.15분, m/z 477[M+Na]⁺.

[0983]

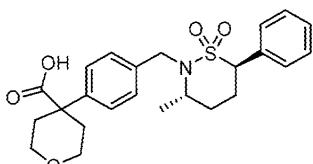
단계 2: 1-{3-플루오로-4-{[(3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸}페닐}-4-하이드록시사이클로헥산카보니트릴

[0984]

-78°C에서 건조 THF(5 mL) 중의 단계 1의 생성물(0.70 g, 0.15 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.010 g, 0.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 N HCl 용액(1 mL)을 첨가한 후에, 물(20 mL)을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(30 mL)로 추출하고 MgSO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 증발시키고 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 시스/트랜스 설탐의 혼합물(0.038 g)로서 수득하였다. LCMS RT 4.60분, 457 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54-7.56 (m, 1 H); 7.39-7.40 (m, 7 H); 4.81 (t, J = 4.1 Hz, 1 H); 4.51-4.53 (m, 2 H); 4.38 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.13 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 3.49-3.58 (m, 2 H); 2.38 (d, J = 42.0 Hz, 1 H); 2.10 (d, J = 13.3 Hz, 3 H); 1.94 (t, J = 12.0 Hz, 4 H); 1.57-1.62 (m, 3 H); 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 2 H).

[0985]

실시예 11: 4-{4-{[(3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸}페닐}테트라하이드로-2H-피란-4-카복시산

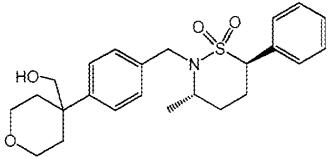


[0986]

메틸 4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]페닐}테트라하이드로-2H-피란-4-카복시레이트(0.070 g, 0.15 mmol), 1 N NaOH(3 mL) 및 MeOH(10 mL)의 혼합물을 가열하여 3시간 동안 환류하였다. 물(5 mL)을 첨가하고, 반응 생성물을 가열하여 추가적 16시간 동안 환류하였다. 용매를 부분적으로 증발시키고, 혼합물을 빙초산으로 산성화하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하여 제거하고 물로 세척하고 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 시스/트랜스 설탐 혼합물(0.050 g)로서 수득하였다. LCMS RT 4.35분,

m/z 444 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42–7.45 (m, 2 H); 7.34–7.36 (m, 7 H); 4.37–4.39 (m, 4 H); 3.76 (d, J = 11.5 Hz, 2 H); 3.43 (t, J = 11.9 Hz, 4 H); 2.31–2.37 (m, 2 H); 2.05–2.10 (m, 1 H); 1.67–1.73 (m, 4 H); 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 2 H).

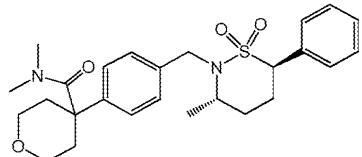
[0989] 실시예 12: [4-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]메탄올



[0990]

[0991] 건조 THF(10 mL) 중의 메틸 4-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복시레이트(0.100 g, 0.22 mmol)의 용액에 LiAlH₄(THF 중 2 M)(0.15 mL, 0.30 mmol)를 적가하였다. 반응 생성물을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 퍼징(fizzing)이 중단될 때까지 물을 적가하였다. 1 N NaOH(0.5 mL)를 첨가하고, 반응 생성물을 5분 동안 교반한 후에, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 5% MeOH/DCM으로 세척하였다. 여과액을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/사이클로헥산 2:1 – EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.025 g)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37–7.39 (m, 9 H); 4.60 (t, J = 5.4 Hz, 1 H); 4.51 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.28 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.06–4.10 (m, 1 H); 3.65–3.69 (m, 2 H); 3.35 (d, J = 6.3 Hz, 4 H); 2.42–2.44 (m, 1 H); 2.10 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 1 H); 1.84–1.89 (m, 5 H); 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS RT 4.27분, m/z 430 [M+1].

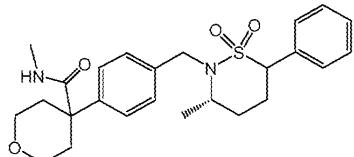
[0992] 실시예 13: N,N-다이메틸-4-(4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복스아미드



[0993]

[0994] DCM(15 mL) 중의 4-{4-[(3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸]페닐}테트라하이드로-2H-페란-4-카복시산(0.81 g, 0.18 mmol), 다이메틸아민 용액(THF 중 2 M)(0.30 mL, 0.60 mmol), HATU(0.081 g, 0.21 mmol), DIPEA(0.051 mL, 0.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. DCM(30 mL)을 첨가하고, 유기층을 포화 NaHCO₃로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/사이클로헥산 (2:1 – 5:1)으로 용리하는 실리카 상에 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.030 g)로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.46 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 5 H); 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 4.52 (d, J = 16.8 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.05–4.08 (m, 1 H); 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 2 H); 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2 H); 2.63 (br s, 6 H); 2.40–2.43 (m, 1 H); 2.10–2.14 (m, 3 H); 1.82–1.89 (m, 3 H); 1.63–1.67 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). LCMS RT 4.5분, m/z 471 [M+1].

[0995] 실시예 14: N-메틸-4-{4-[(3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸]페닐}테트라하이드로-2H-페란-4-카복스아미드



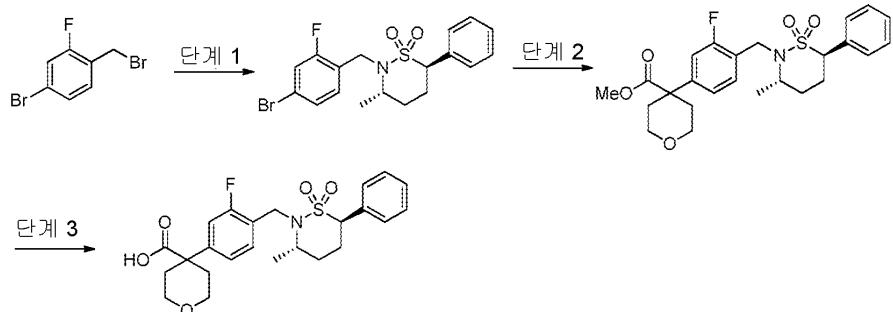
[0996]

[0997]

4-{4-[((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸]페닐}테트라하이드로-2H-페란-4-카복시산(0.081 g, 0.18 mmol), 메틸아민 용액(THF 중 2 M)(0.30 mL, 0.60 mmol), HATU(0.081 g, 0.21 mmol) 및 DIPEA(0.051 mL, 0.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 DCM(15 mL)에서 교반하였다. 추가적 HATU(0.081 g, 0.21 mmol) 및 메틸아민 용액(THF 중 2 M, 0.30 mL, 0.60 mmol)을 첨가하고, 반응 생성물을 추가적 24시간 동안 교반하였다. DCM(30 mL)을 첨가하고, 유기증을 포화 NaHCO₃(30 mL)로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 잔사를 실리카 상에(EtOAc/사이클로헥산 4:1 - EtOAc로 용리함) 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.032 g)로서 수득하였다. LCMS RT 4.16분, m/z 457 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36-7.37 (m, 9 H); 4.43-4.45 (m, 3 H); 4.28 (d, J = 17.0 Hz, 1 H); 4.07-4.12 (m, 1 H); 3.69-3.74 (m, 3 H); 3.42-3.47 (m, 3 H); 2.54-2.55 (m, 2 H); 2.40-2.43 (m, 2 H); 2.10 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1 H); 1.77-1.85 (m, 3 H); 1.36-1.40 (m, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

[0998]

실시예 15: 4-(3-플루오로-4-(((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복시산



[0999]

단계 1: (3S,6R)-2-(4-브로모-2-플루오로벤질)-3-메틸-6-페닐-1,2-티아지난 1,1-다이옥사이드

[1000]

0°C에서 N,N-다이메틸폼아미드(300 mL) 중의 (3S, 6R)-3-메틸-6-페닐-티아지난 1,1-다이옥사이드(22.9 g, 102 mmol) 및 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-플루오로-벤젠(28.6 g, 107 mmol)의 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%, 4.27 g, 107 mmol)을 소분획으로 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응 생성물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 실온으로 가온하고 그 온도에서 추가적 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(500 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공하에 3시간 동안 건조하여 미가공 물질을 수득하였다. 이러한 미가공 고체에 헵탄(750 mL)을 첨가하고, 혼탁액을 가열하여 환류하였다. 환류 조건하에, 발생한 물질의 용해를 완료할 때까지 EtOAc를 서서히 첨가하였다(약 250 mL의 EtOAc). 이어서, 용액을 고온여과하여 고체 불순물을 제거한 후에, 실온으로 냉각하고, 이어서 4°C에서 16시간 동안 저장하였다. 결정화가 발생하고, 결정을 여과에 의해 수집하여 (3S,6R)-2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-메틸-6-페닐-티아지난 1,1-다이옥사이드(34 g, 82.5 mmol, 81% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.55 - 7.31 (m, 8H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1002]

단계 2: 메틸 4-(3-플루오로-4-(((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-카복시레이트

[1003]

플라스크를 (3S,6R)-2-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]-3-메틸-6-페닐-티아지난 1,1-다이옥사이드(10.0 g, 24.3 mmol), 비스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(1.39 g, 2.43 mmol) 및 2-다이아이클로헥실포스피노-2',6'-다이-i-프로포시-1,1'-바이페닐(1.15 g, 2.43 mmol)로 충전하고 질소로 2분 동안 퍼징하였다. 이어서, 테트라하이드로퓨란(120 mL), 메틸 테트라하이드로페란-4-카복시레이트(B, 2.5 당량, 60.6 mmol, 100 mass%) 및 아연 클로로 2,2,6,6-테트라메틸페리디드 리튬 클로라이드(THF 중 0.65 M, 93 mL, 60.6 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 NH₄Cl의 포화 수성 용액(100 mL)으로 급랭하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 MgSO₄로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 메틸 4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복시레이트(6.5 g, 14 mmol, 56% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.33

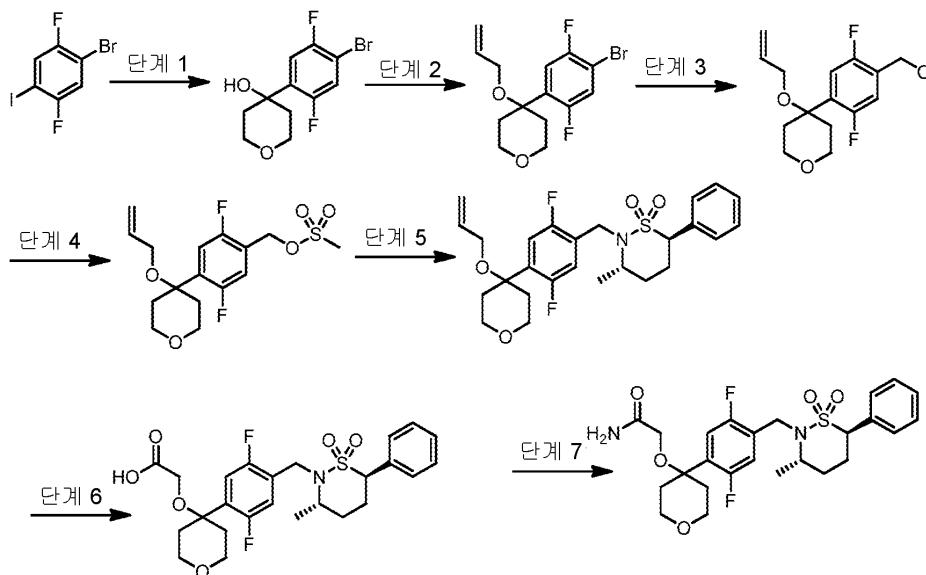
(m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.66 – 3.60 (s, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 2.47 – 2.31 (m, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.15 – 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[1004] 단계 3: 4-(3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-카복시산

[1005] 테트라하이드로퓨란(60 mL) 및 물(20 mL) 중의 메틸 4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]테트라하이드로피란-4-카복시레이트(5.67 g, 11.9 mmol)의 용액에 수산화 리튬 수화물(5.0 g, 119 mmol)을 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 물(50 mL)로 회석하고, pH를 1 N HCl을 사용하여 약 1로 조절하였다. 생성물을 EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하고 MgSO₄로 건조하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 4-[3-플루오로-4-[(3S, 6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]테트라하이드로피란-4-카복시산(4.0 g, 8.7 mmol, 73% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.15 – 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1006] 실시예 16:

2-{[4-(2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]페닐)페닐]테트라하이드로-2H-피란-4-일]옥시}아세트아미드



[1007]

[1008] 단계 1: 4-(4-브로모-2,5-다이플루오로-페닐)-테트라하이드로-피란-4-올

[1009] -30°C에서 THF(50 mL) 중의 2,5-다이플루오로-4-브로모요오도벤젠(5.0 g, 15.7 mmol)의 교반된 용액에 iPrMgCl(8.65 mL, 17.3 mmol, THF 중 2.0 M)을 첨가하였다. 1시간 후에 THF(20 mL) 중의 테트라하이드로피란-4-온(1.73 mL, 18.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 생성물을 0.5시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온하였다. 16시간 후에, 반응 생성물을 NH₄Cl(30 mL)로 급랭하고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0-80% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 주황색 오일(740 mg)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (2H, dt, J=7.0, 12.9 Hz), 3.90 (4H, ddd, J=5.0, 5.0, 3.4 Hz), 3.49 (1H, d, J=8.3 Hz), 2.36 (4H, qd, J=6.7, 11.5 Hz).

[1010] 단계 2: 4-알릴옥시-4-(4-브로모-2,5-다이플루오로-페닐)-테트라하이드로-피란

[1011] 0°C에서 DME(12 mL) 중의 단계 1의 생성물(1.16 g, 3.96 mmol)의 교반된 용액에 NaH(238 mg, 5.94 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 첨가하였다. 반응 생성물을 0.5시간 동안 교반한 후에, 알릴 브로마이드(0.51 mL, 5.94 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 염수(30 mL)로 급랭하

고 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0~80% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 오일(1.19 g)로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (1H, s), 7.21 (1H, dq, $J=6.0$, 16.5 Hz), 5.97 ~ 5.83 (1H, m), 5.31 (1H, ddd, $J=1.6$, 3.3, 17.1 Hz), 5.17 (1H, dd, $J=1.6$, 10.3 Hz), 3.95 ~ 3.77 (4H, m), 3.72 ~ 3.68 (2H, m), 2.23 ~ 2.00 (4H, m).

[1012] 단계 3: [4-(4-알릴옥시-테트라하이드로-페란-4-일)-2,5-다이플루오로-페닐]-메탄올

-78°C에서 THF(32 mL) 중의 단계 2의 생성물(1.19 g, 3.57 mmol)의 교반된 용액에 $n\text{BuLi}$ (2.14 mL, 5.36 mmol, 헥산 중 2.5M 용액)를 첨가하였다. 반응 생성물을 0.5시간 동안 교반한 후에, DMF(1.16 mL, 14.28 mmol)를 첨가하고, 0.5시간 후에 반응 생성물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 1시간 후에 반응 생성물을 NH_4Cl (30 mL)로 급랭하고 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 MeOH(20 mL)에 용해시키고 0°C로 냉각하고, NaBH_4 (542 mg, 14.28 mmol)를 나누어 첨가하였다. 1시간 후에 반응 생성물을 H_2O (20 mL)로 급랭하고 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0~80% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 오일(968 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 ~ 7.01 (2H, m), 5.98 ~ 5.84 (1H, m), 5.31 (1H, dd, $J=1.7$, 17.2 Hz), 5.18 ~ 5.13 (1H, m), 4.74 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 3.97 ~ 3.76 (4H, m), 3.69 (2H, dd, $J=1.5$, 3.8 Hz), 2.14 (4H, ddd, $J=7.3$, 18.5, 24.8 Hz).

[1014] 단계 4: 메탄설휴산 4-(4-알릴옥시-테트라하이드로-페란-4-일)-2,5-다이플루오로-벤질 에스터

0°C에서 DCM(34 mL) 중의 단계 3의 생성물(968 mg, 3.41 mmol)의 교반된 용액에 메탄설휴일 클로라이드(0.33 mL, 4.43 mmol)를 첨가한 후에, 트라이에틸아민(0.71 mL, 5.12 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 생성물을 진공에서 농축하고, 잔사를 상 분리기를 통해 여과하고 플래쉬 크로마토그래피(0~70% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 오일(1.05 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 ~ 7.10 (2H, m), 5.98 ~ 5.84 (1H, m), 5.36 ~ 5.15 (4H, m), 3.94 ~ 3.69 (6H, m), 3.06 (3H, s), 2.21 ~ 2.00 (4H, m);

[1016] 단계 5: (3S,6R)-2-[4-(4-알릴옥시-테트라하이드로-페란-4-일)-2,5-다이플루오로-벤질]-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아지난 1,1-다이옥사이드

DMA(6 mL) 중의 단계 4의 생성물(1.05 g, 2.90 mmol)의 교반된 용액에 (3S,6R)-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아진-1,1-다이옥사이드(587 mg, 2.61 mmol)를 첨가한 후에, Cs_2CO_3 (1.42 g, 4.35 mmol)을 첨가하고, 반응 생성물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 염수(20 mL)로 급랭하고 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0~80% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 포말(1.26 g)로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 ~ 7.34 (6H, m), 7.01 (1H, dd, $J=6.1$, 11.2 Hz), 5.98 ~ 5.84 (1H, m), 5.30 (1H, ddd, $J=1.7$, 3.4, 17.2 Hz), 5.15 (1H, dd, $J=1.7$, 10.3 Hz), 4.45 (2H, dd, $J=18.0$, 40.4 Hz), 4.04 ~ 3.76 (5H, m), 3.72 ~ 3.66 (2H, m), 2.74 ~ 2.57 (1H, m), 2.27 ~ 2.01 (6H, m), 1.83 ~ 1.73 (2H, m), 1.43 (3H, s).

[1018] 단계 6: {4-[2,5-다이플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1람다*6*-1[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-일옥시}-아세트산

EtOAc(3 mL), CH_3CN (3 mL) 및 H_2O (4.5 mL) 중의 단계 5의 생성물(0.3 g, 0.611 mmol)의 교반된 용액에 낫트륨 메타페요오레이트(915 mg, 4.28 mmol)를 첨가한 후에, $\text{RuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.7 mg, 0.012 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 1 N HCl (10 mL)로 급랭하고 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 낫트륨 메타바이설파이트(30 mL) 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS RT 3.79분, m/z 532[$\text{M}+\text{Na}$].

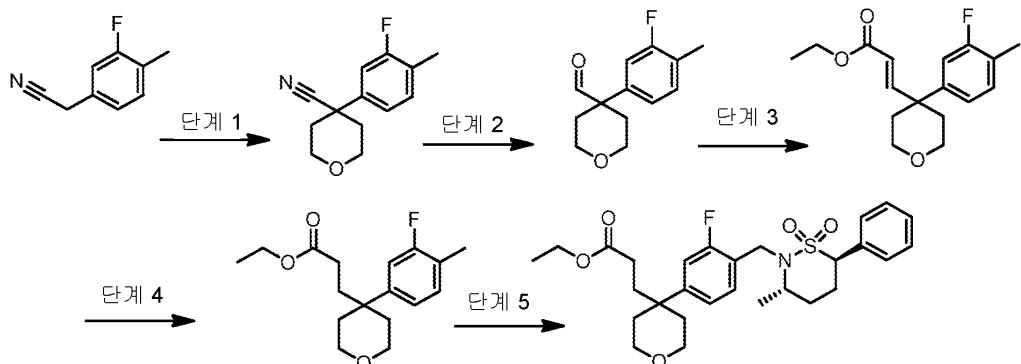
[1020] 단계 7: 2-{[4-(2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸)-페닐]-테트라하이드로-2H-페란-4-일]옥시}아세트아미드

DCM(10 mL) 중의 단계 6의 생성물(250 mg, 0.491 mmol)의 교반된 용액에 DMF(2 방울)를 첨가한 후에, 옥살릴 클로라이드(50 μL , 0.589 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 1시간 동안 교반하고 진공에서 농축하고, 잔사를 DCM(5 mL)에 취하고, 2 M NH_3/MeOH (5 mL)를 첨가하였다. 1.5시간 후에, 반응 생성물을 진공에서 농축하고 MDAP

로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(155 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 – 7.15 (7H, m), 4.58 – 4.48 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J=17.8$ Hz), 4.17 – 4.06 (1H, m), 3.80 – 3.63 (6H, m), 3.47 (2H, s), 2.46 – 2.37 (1H, m), 2.14 – 1.98 (6H, m), 1.85 – 1.73 (1H, m), 1.65 (1H, dd, $J=2.1, 14.1$ Hz), 1.11 (3H, d, $J=6.9$ Hz). LCMS RT 3.66분, m/z 531 [M+Na].

[1022]

실시예 18: 에틸 3-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]페닐}페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-일]프로파노에이트



[1023]

[1024]

단계 1: 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카보니트릴

[1025]

50% NaOH (w/w, 8mL) 중의 (3-플루오로-4-메틸페닐)아세토니트릴(745 mg, 5 mmol), 클로로-2-(2-클로로에톡시)에탄(586 μ L, 5.0 mmol) 및 혼사데실 트라이부틸포스포늄 브로마이드(130 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 생성물을 H_2O (30 mL)로 급랭하고 EtOAc로 추출하고 MgSO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(10–20% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(600 mg)로서 수득하였다. LCMS RT 3.78분, 분자 이온 없음.

[1026]

단계 2: 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카브알데하이드

[1027]

-78°C에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 단계 1의 생성물(929 mg, 4.2 mmol)의 교반된 용액에 3분 동안 DIBAL-H(4.4 mL, 4.4 mmol, CH_2Cl_2 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 2.5시간 후에, EtOH(5 방울)을 첨가한 후에, 1 N HCl(4 mL)을 첨가하고 0.5시간 동안 실온으로 가온하면서 반응 생성물을 교반하였다. 유기상 및 추출물을 MgSO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(20–33% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(650 mg)로서 수득하였다. LCMS RT 3.79분, m/z 223.2 [M+1].

[1028]

단계 3: (E)-3-[4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-일]-○ 아크릴산 에틸 에스터

[1029]

무수 THF(25 mL) 중의 단계 2의 생성물(650 mg, 2.9 mmol)의 용액에 디아이소프로필아민(4.5 mL, 26 mmol) 및 브롬화 리튬(750 mg, 8.67 mmol)을 첨가하고 20분 후에, 트라이에틸포스포노아세테이트(1.72 mL, 8.67 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 방치한 후에, 추가적 디아이소프로필아민(2 mL), 브롬화 리튬(300 mg) 및 트라이에틸포스포노아세테이트(0.6 mL, 8.67 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 24시간 동안 방치하였다. 반응 생성물을 1 N HCl/EtOAc 사이에 분배하고 1 N HCl 및 H_2O 로 세척한 후에, MgSO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0–25% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(750 mg)로 수득하였다. LCMS RT 4.19분, 분자 이온 없음.

[1030]

단계 4: 3-[4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-일]-프로피온산 에틸 에스터

[1031]

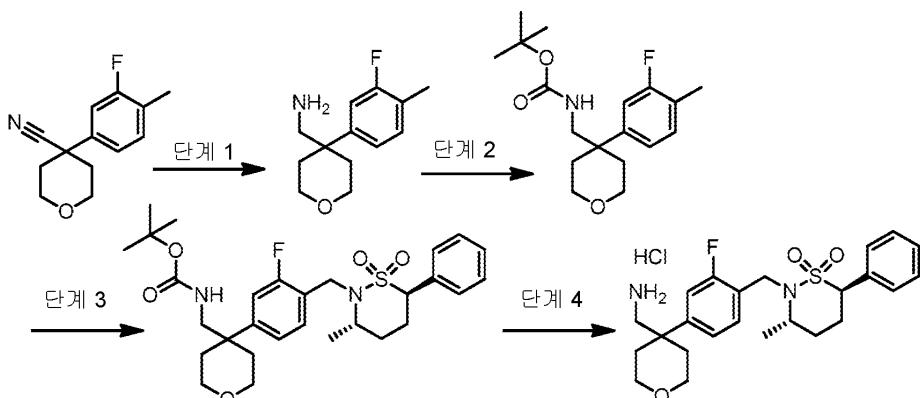
EtOH(40 mL) 중의 단계 3의 생성물(750 mg), 10% Pd-C(300 mg) 및 폼산 암모늄(1.6 g, 26 mmol)의 혼합물을 환류에서 10분 동안 가열하였다. 냉각된 반응 생성물을 하이플로(HyF10) 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 EtOAc/ H_2O 사이에 분배하고 MgSO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0–10% EtOAc/ CH_2Cl_2)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(550 mg)로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 4.06 – 3.99 (2H, m), 3.78 (2H, ddd, $J=3.9, 5.3, 11.7$ Hz), 3.58 – 3.48 (2H, m), 2.25 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 2.13 – 2.03 (2H, m), 2.04 (2H,

s), 1.99 – 1.89 (4H, m), 1.87 – 1.75 (2H, m), 1.19 (3H, t, $J=7.5$ Hz). LCMS RT 4.18분, 분자 이온 없음.

단계 5: 에틸 3-[4-(3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]페닐)페닐]테트라하이드로-2H-피란-4-일]프로파노에이트

단계 4의 생성물(550 mg, 1.87 mmol)을 실시예 9에 기재된 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체(220 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 – 7.33 (6H, m), 7.18 – 7.09 (2H, m), 4.52 – 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J =17.5 Hz), 4.14 – 4.04 (1H, m), 3.89 (2H, q, J =7.1 Hz), 3.64 – 3.62 (2H, m), 3.37 – 3.30 (2H, m), 2.45 – 2.35 (1H, m), 2.11 – 1.98 (2H, m), 1.85 – 1.70 (9H, m), 1.09 – 1.04 (6H, m). LCMS RT 5.27 분, m/z 518.1[M+1].

실시예 19: 1-[4-(3-플루오로-4-{{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지닌-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-일]메탄아민 염화 수소



단계1: C-[4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-일]-메틸아민

무수 THF(30 mL) 중의 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카보니트릴(700 mg, 3.2 mmol)의 용액에 LiAlH₄(2.5 mL, 5 mmol, THF 중 2 M 용액)를 적가하고, 반응 생성물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 주의하여 H₂O로 급랭하고 1 N NaOH(1 mL)와 함께 10분 동안 교반하고 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 오일(720 mg)로서 수득하였다.

단계 2: [4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-일메틸]-카밥산 t-부틸 에스터

단계 1의 생성물(720 mg, 3.2 mmol)을 DCM(50 mL) 및 트라이에틸아민(0.55 mL, 4 mmol)에 용해시킨 후에, 다이-*t*-부틸다이카보네이트(0.76 g, 3.5 mmol)에 용해시키고, 반응 생성물을 실온에서 1.5시간 동안 방치하였다. 반응 생성물을 진공에서 농축하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(0~25% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(600 mg)로서 수득하였다.

단계 3: {4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-1람다*6*- [1,2]티아지난-2-일 메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-일 메틸}-카박산 t-부틸 에스터

단계 2의 생성물(600 mg, 1.85 mmol)을 실시예 9에 기재된 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체(270 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 – 7.33 (6H, m), 7.16 – 7.03 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J =6.2, 6.2 Hz), 4.51 – 4.43 (2H, m), 4.33 (1H, d, J =17.4 Hz), 4.09 (1H, dd, J =6.8, 10.7 Hz), 3.69 – 3.65 (2H, m), 3.06 (2H, d, J =6.3 Hz), 2.46 – 2.36 (1H, m), 2.08 (1H, dd, J =3.2, 13.8 Hz), 1.94 (2H, d, J =13.7 Hz), 1.84 – 1.62 (4H, m), 1.25 (9H, s), 1.15 (1H, s), 1.06 (3H, d, J =6.8 Hz). LCMS RT 5.21 분, m/z 547.2[M+1].

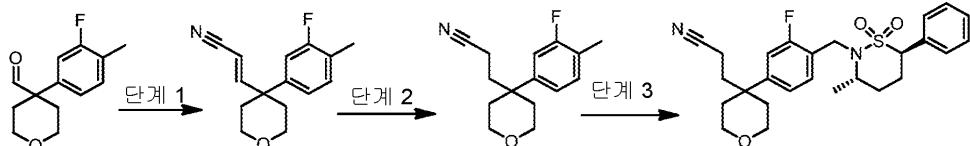
단계 4: 1-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]메탄아민 염화 수소

단계 3의 생성물(950 mg, 1.7 mmol)을 4 N HCl/다이옥산(10 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 방치하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 Et₂O로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체(750 mg)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 – 7.34 (6H, m), 7.18 – 7.06 (2H, m), 4.52 – 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.4 Hz),

4.14 - 4.06 (1H, m), 3.68 - 3.60 (2H, m), 3.38 - 3.32 (2H, m), 3.33 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 2.61 (2H, s), 2.46 - 2.36 (1H, m), 2.11 - 1.90 (3H, m), 1.82 - 1.71 (3H, m), 1.64 (1H, dd, $J=2.2, 14.2$ Hz), 1.27 - 1.27 (2H, m), 1.07 (3H, d, $J=6.9$ Hz). LCMS RT 3.23분, m/z 447.1[M+1].

[1044]

실시예 20: 3-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]프로판니트릴



[1045]

단계 1: 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-카브알데하이드

[1046]

PhCH₃(15 mL) 중의 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-카브알데하이드(700 mg, 3.15 mmol) 및 (트라이페닐포스포란일리덴)아세토니트릴(1.05 g, 3.5 mmol)의 용액을 90°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 진공에서 농축하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(20-33% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(580 mg)로서 수득하였다. LCMS RT 3.85분, m/z 246.2 [M+1].

[1047]

단계 2: (E)-3-[4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-일]-아크릴로니트릴

[1048]

EtOH(30 mL) 중의 단계 1의 생성물(580 mg, 2.4 mmol), 10% Pd-C(250 mg) 및 폼산 암모늄(1.5 g, 24 mmol)의 혼합물을 환류에서 5분 동안 가열하였다. 냉각된 반응을 하이플로 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(10-20% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(550 mg)로서 수득하였다. LCMS RT 3.75분, m/z 248.2 [M+1].

[1049]

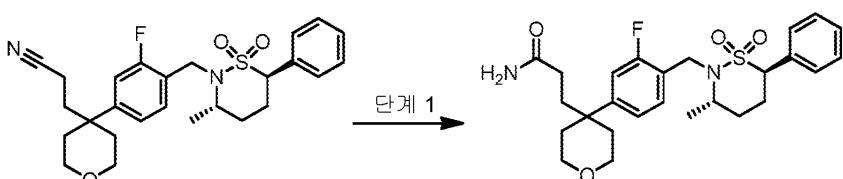
단계 3: 3-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]프로판니트릴

[1050]

단계 2의 생성물(550 mg, 2.23 mmol)을 실시예 9에 기재된 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체(350 mg)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 - 7.34 (6H, m), 7.20 - 7.12 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, $J=17.4$ Hz), 4.14 - 3.99 (1H, m), 3.69 - 3.63 (2H, m), 3.38 - 3.30 (2H, m), 2.45 - 2.30 (1H, m), 2.12 - 1.63 (12H, m). LCMS RT 4.87분, m/z 471.1[M+1].

[1051]

실시예 21: 3-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]프로판아미드



[1052]

단계 1: 3-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]프로판아미드

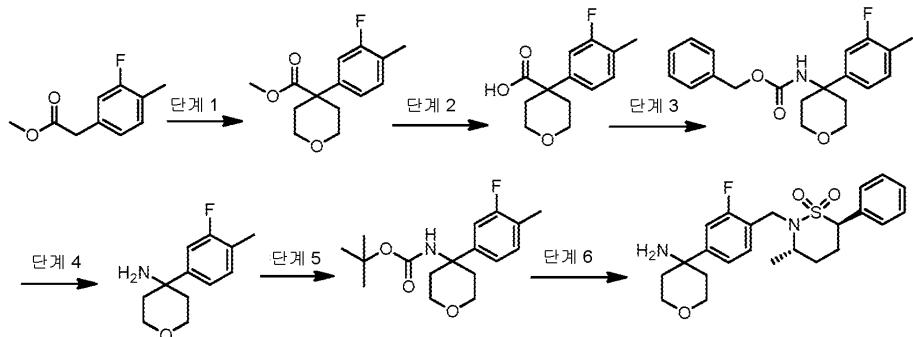
[1053]

EtOH(10 mL) 중의 3-[4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]프로판니트릴(80 mg, 0.169 mmol) 및 하이드리도(다이메틸인산-kP)[수소 비스(다이메틸포스피니토-kP)]백금(II)(4 mg)의 혼합물을 환류에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온에서 밤새 방치하고 가열하여 환류하고, H₂O(4 mL)을 첨가하고, EtOH를 증발시켰다. 냉각하여 형성된 백색 고체를 수집하여 표제 화합물(978 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.33 (6H, m), 7.18 - 7.07 (3H, m), 6.58 (1H, s), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, $J=17.4$ Hz), 4.15 - 4.04 (1H, m), 3.69 - 3.60 (2H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 2.45 - 2.36 (1H, m), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.98 (2H, dd, $J=3.0, 13.1$ Hz), 1.84 - 1.57 (8H, m), 1.07 (3H, d, $J=6.9$ Hz). LCMS RT 4.87분, m/z 489.1[M+1].

[1054]

실시예 22: 4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이

드로-2H-피란-4-아민



[1057]

[1058] 단계 1: 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카복시산 메틸 에스터

[1059]

0°C에서 NMP(100 mL) 중의 브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄(21.4 g, 92.2 mmol) 및 NaH(7.7 g, 192 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)의 혼합물을 25°C 미만으로 내부 온도를 유지하면서 NMP(50 mL) 중의 (3-플루오로-4-메틸-페닐)-아세트산 메틸 에스터(14 g, 76.8 mmol)의 용액으로 처리하였다. 첨가를 완료하자마자, 냉각을 제거하고, 교반을 18시간 동안 계속하였다. 반응 생성물을 EtOAc/H₂O 사이에 분배하고 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 H₂O 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0-20% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하고, 이를 방치하여 고체화하였다(11.35 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18 - 7.11 (1H, m), 7.05 - 7.00 (2H, m), 3.96 - 3.87 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.66 - 3.49 (2H, m), 2.48 (2H, dd, J=2.9, 13.6 Hz), 2.25 (3H, d, J=1.8 Hz), 1.99 - 1.90 (2H, m).

[1060]

단계 2: 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-카복시산

[1061]

MeOH(40 mL) 중의 단계 1의 생성물(4.69 g, 18.5 mmol)의 용액을 H₂O(10 mL) 중의 NaOH(2.23 g, 55.7 mmol)로 처리하고, 반응 생성물을 50°C로 2시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 생성물을 진공에서 증발시키고, 잔사를 H₂O에 용해시키고 Et₂O로 세척하였다. 수상을 2 N HCl로 산성화하고 CH₂Cl₂로 추출하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(4.05 g)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18 - 7.03 (3H, m), 3.96 - 3.87 (2H, m), 3.66 - 3.56 (2H, m), 2.47 (2H, d, J=13.3 Hz), 2.25 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.01 - 1.90 (2H, m).

[1062]

단계 3: [4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-일]-카밤산 벤질 에스터

[1063]

PhCH₃(40 mL) 단계 2의 생성물(4.05 g, 16.9 mmol), 다이페닐포스포릴 아지드(5.15 g, 18.6 mmol), n-부탄올(2.2 g, 20.3 mmol) 및 Et₃N(2.06 g, 20.3 mmol)의 용액을 90°C로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 생성물을 진공에서 증발시키고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고 0.5 M 시트르산으로 세척하였다. 유기상을 H₂O, NaHCO₃, H₂O 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(0-40% EtOAc/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 겹(5.8 g)으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.28 (6H, m), 7.19 - 6.98 (3H, m), 5.11 (1H, s), 5.01 (2H, s), 3.89 - 3.68 (4H, m), 2.24 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.21 - 2.05 (3H, m).

[1064]

단계 4: 4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-일아민

[1065]

IMS(60 mL) 중의 단계 2의 생성물(5.8 g, 16.8 mmol)의 용액에 10% Pd-C(600 mg)를 첨가하고, 플라스크를 비우고 별분으로부터의 수소로 페징하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 PTFE 필터를 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 점착성 고체(3.5 g)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.33 - 7.22 (3H, m), 3.90 - 3.78 (2H, m), 3.57 - 3.50 (2H, m), 2.21 (3H, d, J=1.8 Hz), 2.07 - 1.95 (2H, m), 1.61 (2H, d, J=13.3 Hz).

[1066]

단계 5: [4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-피란-4-일]-카밤산 t-부틸 에스터

[1067]

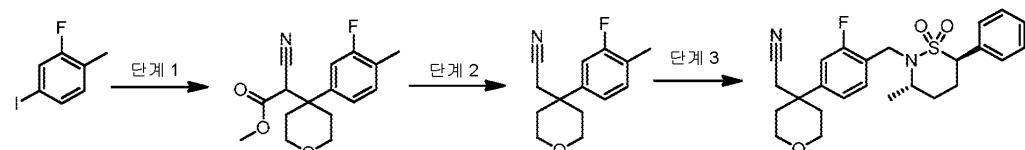
DCE(35 mL) 중의 단계 4의 생성물(3.5 g, 16.7 mmol), 다이-t-부틸다이카보네이트(4.02 g, 18.3 mmol) 및

Et_3N (2.54 g, 25 mmol)의 혼합물을 70°C 로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 생성물을 $\text{EtOAc}/0.5\text{ M}$ 시트르산 사이에 분배하고, 유기상을 NaHCO_3 , H_2O 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔사 를 플래쉬 크로마토그래피(0~40% $\text{EtOAc}/\text{사이클로헥산}$)로 정제하여 표제 화합물을 무색 검으로서 수득하고, 이를 방치하여 고체화하였다(4.53 g). ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) δ 7.18 ~ 7.00 (3H, m), 4.85 (1H, s), 3.90 ~ 3.70 (4H, m), 2.24 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 2.17 ~ 2.06 (4H, m), 1.44 ~ 1.27 (9H, m).

[1068] 단계 6: 4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-아민

[1069] 단계 5의 생성물(5.5 g, 14.5 mmol)을 실시예 9에 기재된 바와 같이 반응시킨 후에 실시예 4, 단계 4에 기재된 바와 같이 반응시키고, 이어서 SCX 컬럼으로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.68 g)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 7.66 (1H, dd, $J=8.1, 8.1\text{ Hz}$), 7.46 (2H, dd, $J=1.7, 7.7\text{ Hz}$), 7.40 ~ 7.35 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 6.1\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=1.8, 12.3\text{ Hz}$), 4.49 (2H, dd, $J=14.8, 51.3\text{ Hz}$), 4.30 ~ 4.22 (1H, m), 4.02 ~ 3.86 (3H, m), 3.81 ~ 3.74 (2H, m), 2.70 ~ 2.58 (1H, m), 2.26 ~ 2.08 (3H, m), 1.82 ~ 1.73 (2H, m), 1.61 (2H, dd, $J=1.2, 11.6\text{ Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$). LCMS RT 3.34분, m/z 416.1[M+1].

[1070] 실시예 23: [4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]아세토니트릴



[1071]

[1072] 단계 1: 시아노-[4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-일]-아세트산 메틸 에스터

[1073] THF(15 mL) 중의 2-플루오로-4-요오도톨루엔(1.6 g, 6.65 mmol)의 용액을 -30°C 로 아르곤 대기하에 냉각하였다. $i\text{PrMgCl}$ (THF 중 2 M, 3.6 mL, 7.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 -30°C 에서 1시간 동안 교반하고, 구리(I) 브로마이드 다이메틸 질파이드 치체(30 mg)를 첨가한 후에, THF(5 mL)에 용해된 시아노-(테트라하이드로-페란-4-일리덴)-아세트산 에틸 에스터(1.1 g, 5.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 0.25시간 동안 교반하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 $\text{EtOAc}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 사이에 분배하고, 유기상을 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다.

[1074] 단계 2: [4-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-테트라하이드로-페란-4-일]-아세토니트릴

[1075] 에틸렌 글리콜(10 mL) 중의 단계 1의 생성물 및 KOH의 혼합물(0.63 g)을 190°C 에서 0.5시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 생성물을 $\text{EtOAc}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 사이에 분배하고, 유기상을 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(10~60% $\text{EtOAc}/\text{사이클로헥산}$)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일(1.31 g)로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.06 ~ 6.96 (2H, m), 3.83 ~ 3.74 (2H, m), 3.62 ~ 3.52 (2H, m), 2.57 (2H, s), 2.27 (4H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 2.22 ~ 2.19 (1H, m), 2.05 ~ 1.91 (2H, m).

[1076] 단계 3: [4-(3-플루오로-4-{[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일]메틸}페닐)테트라하이드로-2H-페란-4-일]아세토니트릴

[1077] 단계 2의 생성물의 용액(162 mg, 0.52 mmol)을 실시예 9에 기재된 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 고체(125 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz , DMSO) δ 7.54 ~ 7.22 (8H, m), 4.54 ~ 4.48 (2H, m), 4.37 (1H, d, $J=17.5\text{ Hz}$), 4.15 ~ 4.07 (1H, m), 3.72 ~ 3.66 (2H, m), 3.66 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 2.91 (2H, s), 2.46 ~ 2.36 (1H, m), 2.13 ~ 2.05 (3H, m), 1.88 ~ 1.75 (3H, m), 1.64 (1H, dd, $J=2.2, 14.2\text{ Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$). LCMS RT 4.74분, m/z 457.1[M+1].

[1078] 상기 화합물 및 상기와 동일한 절차에 의해 제조된 추가적 화합물을 RORc에 대한 IC_{50} 값과 함께 하기 표 4에 제시한다.

표 4

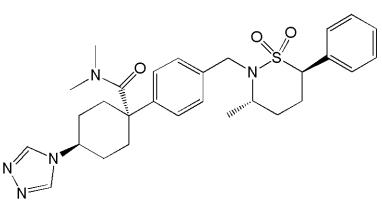
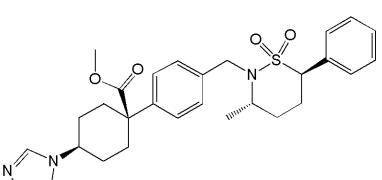
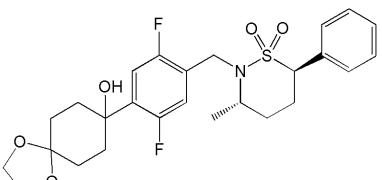
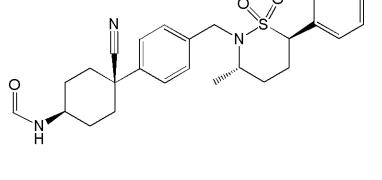
	구조	명칭	IC ₅₀
1		1-{4-하이드록시-4-[4-((S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-과페리딘-1-일}-에탄온	0.120
2		(3S,6R)-2-[2-플루오로-4-(4-메틸-테트라하이드로-페란-4-일메톡시)-벤질]-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아지난-1,1-다이옥사이드	0.067
3		{4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페녹시메틸]-테트라하이드로-페란-4-일}-메탄올	0.082
4		(3S,6R)-2-[2-플루오로-4-(4-메탄설휘닐메틸-테트라하이드로-페란-4-일메톡시)-벤질]-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아지난-1,1-다이옥사이드	0.046
5		(3S,6R)-2-[2-플루오로-4-(4-플루오로-테트라하이드로-페란-4-일메톡시)-벤질]-3-메틸-6-페닐-[1,2]티아지난-1,1-다이옥사이드	0.160

6		4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페녹시메틸]-테트라하이드로-피란-4-카보니트릴	0.220
7		1-{4-하이드록시-4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-페리딘-1-일}-에탄온	0.330
8		1-{4-플루오로-4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-페리딘-1-일}-에탄온	0.200
9		1-{4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-하이드록시-페페리딘-1-일}-에탄온	0.130
10		1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카보니트릴	0.150

[1080]

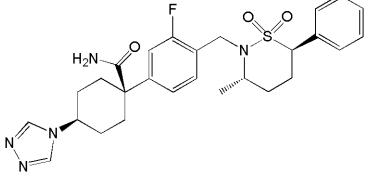
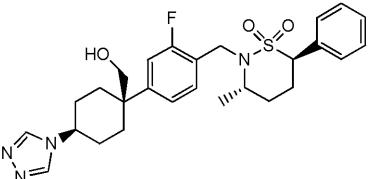
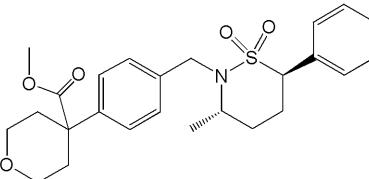
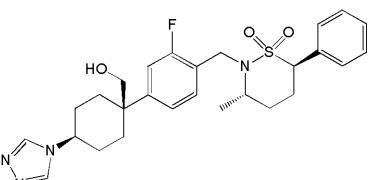
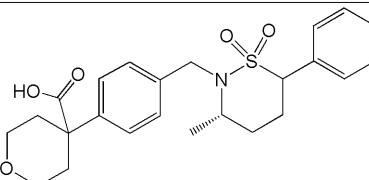
11		카bam산 1-아세틸-4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일 메틸)-페닐]-페리딘-4-일 에스터	0.410
12		1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일 메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산 메틸 에스터	0.630
13		1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일 메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산	2.700
14		{1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일 메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥실}-메탄올	1.800
15		1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일 메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산 메틸아미드	

[1081]

16		1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산 다이메틸아미드	2.400
17		1-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산 메틸 에스터	0.360
18		8-[2,5-다이플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데칸-8-올	0.120
19		N-{4-시아노-4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-사이클로헥실}-폼아미드	0.310

[1082]

20		1-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카보니트릴	0.110
21		8-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데칸-8-카보니트릴	0.035
22		8-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데칸-8-카복시산 아미드	0.030
23		1-[3-플루오로-4-((S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-하이드록시-사이클로헥산카보니트릴	0.260
24		8-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-1,4-다이옥사-스페로[4.5]데칸-8-올	0.180

25		1-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산 아미드	0.022
26		{1-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥실}-메탄올	0.032
27		4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-파란-4-카복시산 메틸 에스터	0.500
28		(3S,6R)-2-(2-플루오로-4-((1s,4R)-1-(하이드록시메틸)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥실)벤질)-3-메틸-6-페닐-1,2-티아지난-1,1-다이옥사이드	
29		4-[4-((S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-파란-4-카복시산	4.400

30		4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카보니트릴	0.680
31		4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산 아미드	0.420
32		{4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-일}-메탄올	0.310
33		N-{4-시아노-4-[3-플루오로-4-((3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-사이클로헥실}-아세트아미드	1.800
34		N-{4-시아노-4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-사이클로헥실}-아세트아미드	2.300

[1085]

35		4-[4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산 다이메틸아미드	0.820
36		1-[2,5-다이플루오로-4-((3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산올	0.013
37		1-[2,5-다이플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산올	0.020
38		4-[3-플루오로-4-((3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산 메틸 에스터	0.480
39		4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산 메틸 에스터	0.190

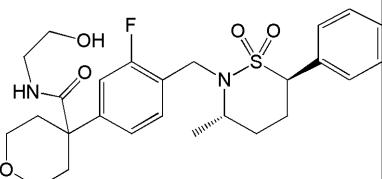
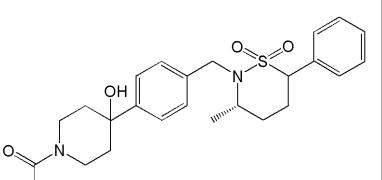
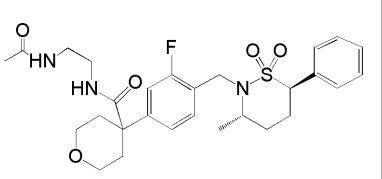
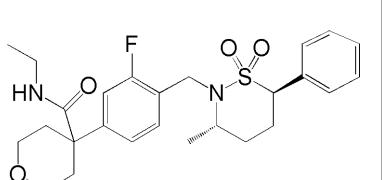
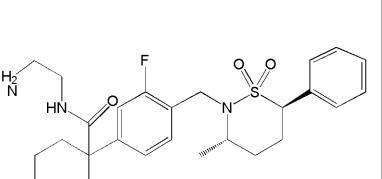
[1086]

40		4-[4-((S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산 메틸아미드	0.570
41		(3S,6S)-2-(2-플루오로-4-(4-하이드록시-1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)벤질)-3-메틸-6-페닐-1,2-티아지난-1,1-다이옥사이드	1.200
42		(3S,6R)-2-(2-플루오로-4-(4-하이드록시-1,1-다이옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)벤질)-3-메틸-6-페닐-1,2-티아지난-1,1-다이옥사이드	0.190
43		1-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-4-[1,2,4]트라이아졸-4-일-사이클로헥산카복시산 메틸아미드	0.096

[1087]

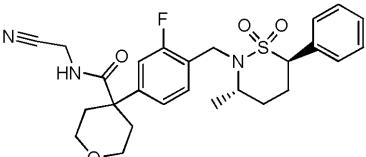
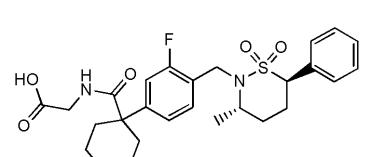
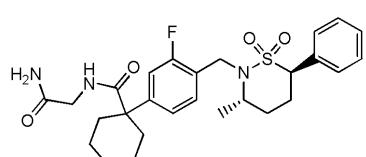
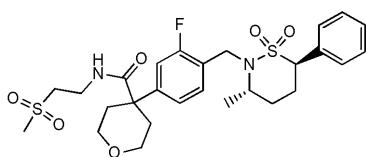
44		4-[3-플루오로-4-((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산	1.100
45		4-[3-플루오로-4-((3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-테트라하이드로-페란-4-카복시산	6.100
46		메틸 1-(3-플루오로-4-((3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸)페닐)-4-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)사이클로헥산카복시레이트	0.054
47		4-(3-플루오로-4-(((3S,6S)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)테트라하이드로-2H-페란-4-카복스아미드	0.991

[1088]

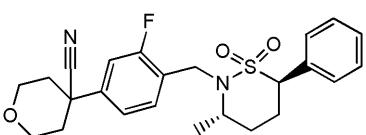
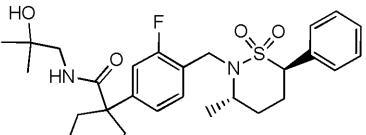
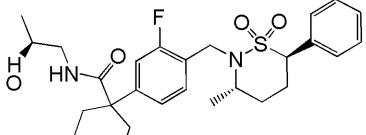
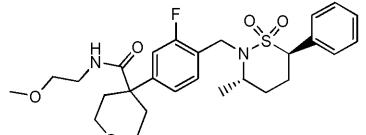
48		4-(3-플루오로-4-(((3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥시도-6-페닐-1,2-티아지난-2-일)메틸)페닐)-N-(2-하이드록시에틸)테트라하이드로-2H-페란-4-카복스아미드	0.337
49		1-{4-하이드록시-4-[4-((S)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-[1,2]티아지난-2-일메틸)-페닐]-피페리딘-1-일}-에탄온	0.120
50		N-(2-아세트아미도에틸)-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.25
51		N-에틸-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.147
52		N-(2-아민노에틸)-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.48

53		N-[2-(다이메틸아미노)에틸]-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.845
54		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-N-(3-하이드록시프로필)테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.079 8
55		N-(3-아미노프로필)-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.913
56		N-[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.403

[1090]

57		N-(시아노메틸)-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.080 2
58		2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카본일]아미노]아세트산	0.228
59		N-(2-아미노-2-옥소-에틸)-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.268
60		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-N-(2-메틸설휠일에틸)테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.111

[1091]

61		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카보니트릴	0.186
62		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.149
63		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-N-[(2S)-2-하이드록시프로필]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.036
64		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-N-(2-메톡시에틸)테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.089

[1092]

65		N-(2-시아노에틸)-4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.052	9
66		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-N-[(2R)-2-하이드록시프로필]테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.047	4
67		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-카복스아미드	0.018	
68		[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-일]페탄올	0.038	5
69		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-올	0.093	

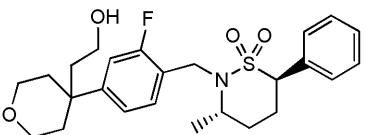
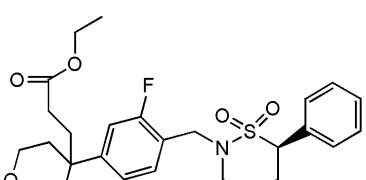
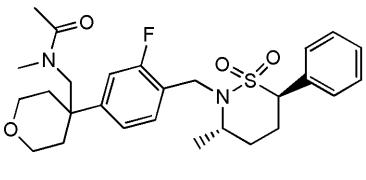
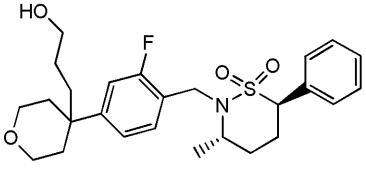
[1093]

70		N-[[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 파란-4-일]메틸]아세트아미드	0.148
71		N-[[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 파란-4- 일]메틸]메탄설폰아미드	0.076 7
72		(E)-3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 파란-4-일]프로프-2- 엔니트릴	0.008 7
73		메틸 N-[[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 파란-4-일]메틸]카바메이트	0.053 2

[1094]

74		tert-부틸 N-[[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]메틸]카바메이트	0.141
75		[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]메탄아민	0.639
76		2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]프로판-2-올	0.032
77		2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]아세토니트릴	0.031

[1095]

78		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]에탄올	0.013	7
79		에틸 3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]프로파노에이트	0.004	9
80		N-[[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]메틸]-N-메틸- 아세트아미드	0.104	
81		3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]프로판-1-올	0.006	2

[1096]

82		(3S,6R)-2-[[2-플루오로-4-[4-(2-메톡시에톡시메틸)테트라하이드로페란-4-일]페닐]메틸]-3-메틸-6-페닐-티아지난-1,1-다이옥사이드	0.070 5
83		2-[[4-[3-플루오로-4-[[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]메톡시]에탄올	0.046
84		3-[4-[3-플루오로-4-[[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]프로판산	0.049 2
85		3-[4-[3-플루오로-4-[[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]-N,N-다이메틸-프로판아미드	0.010 5

[1097]

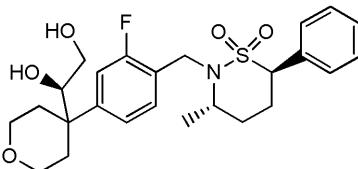
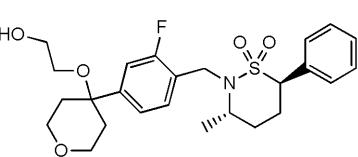
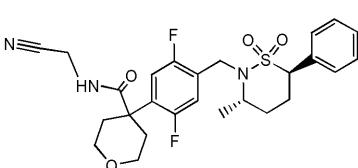
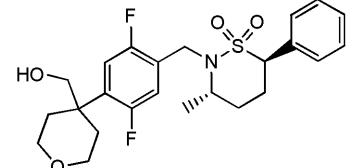
86		3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]프로판니트릴	0.007	8
87		3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]프로판아미드	0.008	8
88		3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]-N-메틸- 프로판아미드	0.014	8
89		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]아세트아미드	0.376	

[1098]

90		(3S,6R)-2-[[2-플루오로-4-[4-(메톡시메틸)테트라하이드로페란-4-일]페닐]메틸]-3-메틸-6-페닐-티아지난 1,1-다이옥사이드	0.067
91		(3S,6R)-2-[[2-플루오로-4-[4-(3-(메톡시프로포시메틸)테트라하이드로페란-4-일)페닐]메틸]-3-메틸-6-페닐-티아지난 1,1-다이옥사이드	0.103
92		3-[[4-[3-플루오로-4-[[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]테트라하이드로페란-4-일]메톡시]프로판-1-올	0.075 8
93		4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]-N'-하이드록시-테트라하이드로페란-4-카복스아미딘	0.037 8

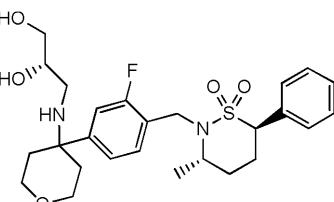
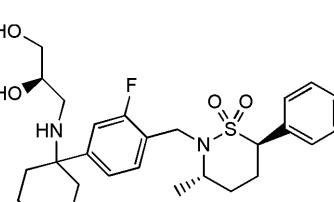
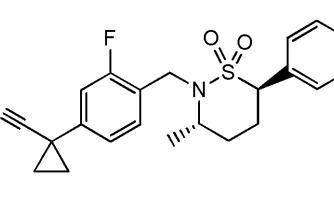
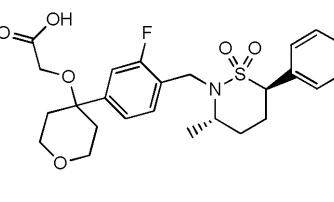
[1099]

94		N-[4-[3-플루오로-4- [[[(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]아세트아미드	0.093 2
95		N-[4-[3-플루오로-4- [[[(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]-2-하이드록시- 아세트아미드	0.122
96		4-[2,5-다이플루오로-4- [[[(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-카복시산	0.214
97		4-[3-플루오로-4-[[[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-아민	0.892

98		(1R)-1-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]에탄-1,2-다이올	0.063
99		2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]옥시에탄올	0.066
100		N-(시아노메틸)-4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-카복스아미드	0.031
101		[4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]메탄올	0.009
[1101]			

102		4-[2,5-다이]플루오로-4- [[^(3S,6R) -3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-카복스아미드	0.037	8
103		(1S)-1-[4-[3-플루오로-4- [[^(3S,6R) -3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]에탄-1,2-다이올	0.068	9
104		에틸 2-[4-[3-플루오로-4- [[^(3S,6R) -3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]메톡시]아세테이트	0.023	8
105		2-[3-[3-플루오로-4- [[^(3S,6R) -3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3- 일]아세토니트릴	0.074	9
106		2-[4-[3-플루오로-4- [[^(3S,6R) -3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]아미노]에탄올	0.137	

[1102]

107		(2S)-3-[[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]아미노]프로판-1,2-다이올	0.022 6
108		(2R)-3-[[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]아미노]프로판-1,2-다이올	0.050 4
109		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]사이클로프로판카보니트릴	0.116
110		2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]옥시아세트산	0.062 9

[1103]

111		N-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]-2,3- 다이하이드록시-프로판아미드	0.138
112		[1-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]사이클로프로필] 메탄올	0.206
113		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시아세트아미드	0.005 0
114		에틸 (E)-3-[1-[3-플루오로- 4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]사이클로프로필] 프로프-2-에노에이트	0.053 6

[1104]

115		에틸 (3S)-3-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]-3-하이드록시-프로파노에이트	0.039 5
116		에틸 (3R)-3-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]-3-하이드록시-프로파노에이트	0.012 2
117		(1S)-1-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]프로판-1,3-다이올	0.035 2
118		(1R)-1-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]프로판-1,3-다이올	0.016 6

[1105]

119		(2S)-3-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]태트라하이드로 피란-4-일]옥시프로판-1,2- 다이올	0.027 4
120		메틸 1-[2,5-다이플루오로- 4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4-옥소- 사이클로헥산카복시레이트	0.006 1
121		2-[(4-[(3S,6R)-3- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]태트라하이드로 피란-4- 일]메톡시]아세트아미드	0.016
122		4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]태트라하이드로 피란-4-카보니트릴	0.026 8

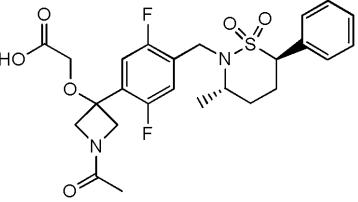
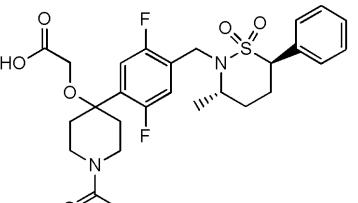
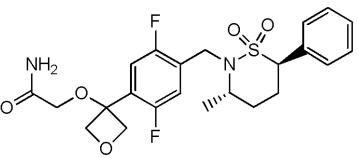
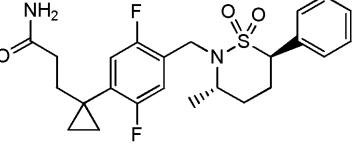
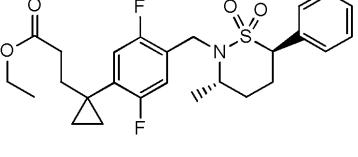
[1106]

123		1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]사이클로프로판 카보니트릴	0.022 7
124		메틸 1-아세틸-4-[3- 플루오로-4-[(3S,6R)-3- 메틸-1,1-다이옥소-6-페닐- 티아지난-2- 일]메틸]페닐]페리딘-4- 카복시레이트	0.013
125		1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]사이클로프로판 카복스아미드	0.346
126		[1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]사이클로프로필] 메탄올	0.049 9

127		2-[[1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]사이클로프로필] 메톡시]아세트아미드	0.020
128		N-(시아노메틸)-1-[2,5- 다이플루오로-4-[[[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]사이클로프로판 카복스아미드	0.39
129		4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4- (하이드록시메틸)사이클로헥산 올	0.008 1
130		4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4- (하이드록시메틸)사이클로헥산 올	0.034 7

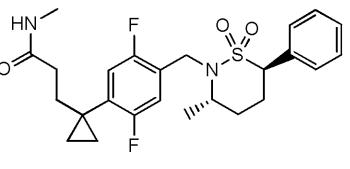
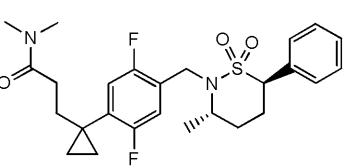
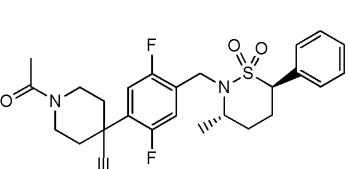
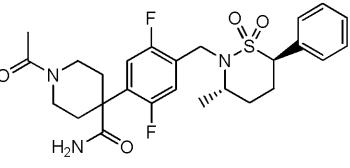
[1108]

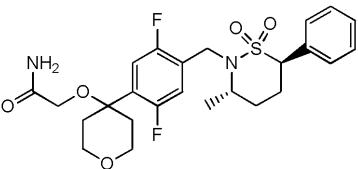
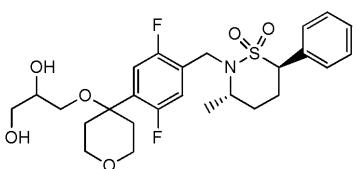
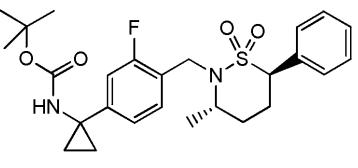
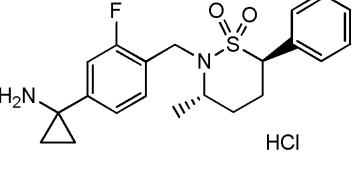
131		4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6S)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4- (하이드록시메틸)사이클로헥산 올	0.072 8
132		4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6S)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4- (하이드록시메틸)사이클로헥산 올	0.24
133		[1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4-(1,2,4- 트라이아졸-4- 일)사이클로헥실]메탄올	0.005 2
134		[1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4-(1,2,4- 트라이아졸-4- 일)사이클로헥실]메탄올	0.087 9
135		2-[3-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3- 일]옥시아세트산	0.027 2

136		2-[1-아세틸-3-[2,5- 다이플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]아제티딘-3- 일]옥시아세트산	0.017 2
137		2-[1-아세틸-4-[2,5- 다이플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]-4- 파페리딜]옥시]아세트산	0.017 9
138		2-[3-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세坦-3- 일]옥시아세트아미드	0.002 6
139		3-[1-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]사이클로프로필] 프로판아미드	0.023 7
140		에틸 3-[1-[2,5- 다이플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]사이클로프로필] 프로파노에이트	0.045 7

141		2-[1-아세틸-4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-4-페리딜]옥시]아세트아미드	0.026
142		3-[3-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]옥세탄-3-일]옥시프로판-1,2-다이올	0.020 6
143		1-[3-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-3-(2,3-다이하이드록시프로포록시)아제티딘-1-일]에탄온	0.029 8
144		1-[4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-4-(2,3-다이하이드록시프로포록시)-1-페리딜]에탄온	0.021 6
145		2-[4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로페란-4-일]옥시아세트산	0.014 3

[1111]

146		3-[1-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]사이클로프로필 -N-메틸-프로판아미드	0.032 7
147		3-[1-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]사이클로프로필 -N,N-다이메틸-프로판아미드	0.032 5
148		1-아세틸-4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]파페리딘-4-카보니트릴	0.014 5
149		1-아세틸-4-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]파페리딘-4-카복스아미드	0.011 4

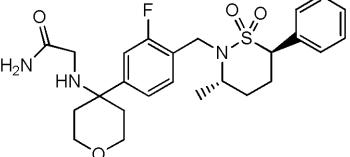
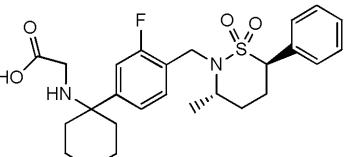
150		2-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 피란-4-일]옥시아세트아미드	0.006	1
151		3-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 피란-4-일]옥시프로판-1,2- 다이올	0.007	8
152		tert-부틸 N-[1-[3- 플루오로-4-[(3S,6R)-3- 메틸-1,1-다이옥소-6-페닐- 티아지난-2- 일]메틸]페닐]사이클로프로필] 카마메이트	0.227	
153		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]사이클로프로판 아민;하이드로클로라이드	0.572	

154		2-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시-N-메틸- 아세트아미드	0.005 7
155		2-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시-N,N- 다이메틸-아세트아미드	0.038 6
156		2-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시-N-(2- 하이드록시에틸)아세트아미드	0.015 2
157		2-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시-N-(2- 하이드록시에틸)-N-메틸- 아세트아미드	0.047 2

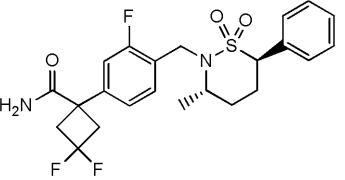
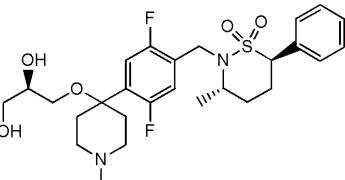
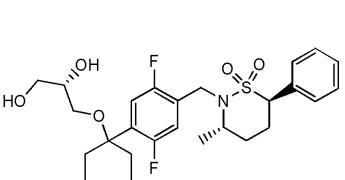
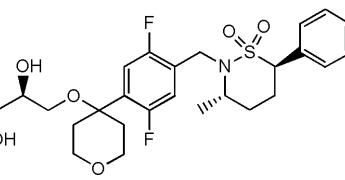
[1114]

158		2-[3-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3- 일]에탄올	0.060 3
159		3-[3-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3- 일]프로판니트릴	0.077 1
160		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]-3,3- 다이메톡시- 사이클로부탄카보니트릴	0.014 5
161		에틸 2-[[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 피란-4-일]아미노]아세테이트	0.029 5
162		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]-3-옥소- 사이클로부тан카보니트릴	0.063 9

[1115]

163		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4- 일]아미노]아세트아미드	0.003 2
164		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]아미노]아세트산	0.112
165		3,3-다이플루오로-1-[3- 플루오로-4-[(3S,6R)-3- 메틸-1,1-다이옥소-6-페닐- 티아지난-2- 일]메틸]페닐]사이클로부탄카 보니트릴	0.052 2
166		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]아미노]-N,N- 다이메틸-아세트아미드	0.027 6

[1116]

167		3,3-다이플루오로-1-[3- 플루오로-4-[(3S,6R)-3- 메틸-1,1-다이옥소-6-페닐- 티아지난-2- 일]메틸]페닐]사이클로부тан카 복스아미드	0.011 1
168		1-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4-[(2S)- 2,3- 다이하이드록시프로포시]-1- 파페리딜]에탄온	0.035 5
169		1-[4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-4-[(2R)- 2,3- 다이하이드록시프로포시]-1- 파페리딜]에탄온	0.020 8
170		(2S)-3-[4-[2,5- 다이플루오로-4-[(3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 파란-4-일]옥시프로판-1,2- 다이올	0.011 7

[1117]

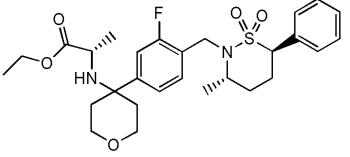
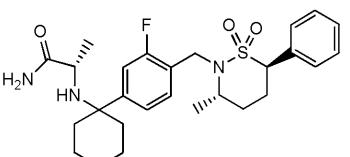
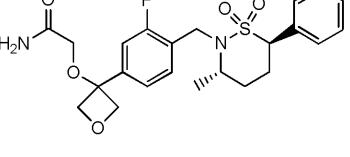
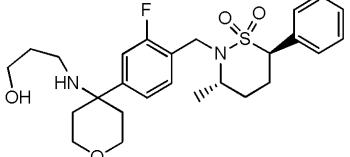
171		(2R)-3-[4-[2,5- 다이플루오로-4-[[3S,6R)- 3-메틸-1,1-다이옥소-6- 페닐-티아지난-2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시프로판-1,2- 다이올	0.011 6
172		에틸 (2R)-2-[4-[3- 플루오로-4-[[3S,6R)-3- 메틸-1,1-다이옥소-6-페닐- 티아지난-2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4- 일]아미노]프로파노에이트	0.12
173		2-[4-[3-플루오로-4- [[3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]아미노]-N-메틸- 아세트아미드	0.033 1
174		2-[4-[3-플루오로-4- [[3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]옥시프로판아미드	0.037 9

[1118]

175		2-[1-아세틸-3-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]아제티딘-3-일]옥시아세트아미드	0.004 9
176		2-[3-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]옥세탄-3-일]옥시-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드	0.002 5
177		2-[3-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]옥세탄-3-일]옥시-N-메틸-아세트아미드	0.004 35
178		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-3-하이드록시-사이클로부탄카보니트릴	0.044 1
179		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-3-하이드록시-사이클로부탄카보니트릴	0.159

180		(2R)-2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로파란-4-일]아미노]프로판아미드	0.006 7
181		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-3,3-다이메톡시-사이클로부탄카복스아미드	0.023 7
182		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-3-하이드록시-사이클로부탄카복스아미드	0.037 3
183		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]-3-하이드록시-사이클로부탄카복스아미드	0.055 2

[1120]

184		에틸 (2S)-2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-일]아미노]프로파노에이트	0.040 9
185		(2S)-2-[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-일]아미노]프로판아미드	0.102
186		2-[3-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]옥세탄-3-일]옥시아세트아미드	0.008
187		3-[[4-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]메틸]페닐]테트라하이드로피란-4-일]아미노]프로판-1-올	0.074

[1121]

188		2-[4-[3-플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2- 일]메틸]페닐]테트라하이드로 페란-4-일]-메틸- 아미노]아세트아미드	0.024
189		4-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]-N-(2,2- 다이메톡시에틸)테트라하이드 로페란-4-아민	0.071
190		3-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3- 아민	0.071 5
191		N-[3-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3- 일]-2-메틸-프로판-2- 설플린아미드	0.055 3
192		3-[2,5-다이플루오로-4- [(3S,6R)-3-메틸-1,1- 다이옥소-6-페닐-티아지난- 2-일]메틸]페닐]옥세탄-3-올	0.002 65

193		1-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]-3-옥소-사이클로부탄카복스아미드	0.008 07
194		1-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]-3,3-다이플루오로-사이클로부탄카복스아미드	0.003 05
195		2-[[3-[2,5-다이플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]-3-옥세坦-3-일]아미노]아세트아미드	0.035
196		1-[3-플루오로-4-[(3S,6R)-3-메틸-1,1-다이옥소-6-페닐-티아지난-2-일]페닐]사이클로프로판카복스아미드	1.08

[1123]

[1124] 상기 표 4의 선택된 화합물에 대한 양성자 NMR 값을 하기에 제공한다(화합물 번호는 표 4에서 번호 붙임에 상응함).

[1125] 화합물 2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 4.53 – 4.39 (m, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (s, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 3H), 1.39 – 1.26 (m, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 6H).

[1126] 화합물 4 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 3H), 3.71 – 3.62 (m, 4H), 3.56 – 3.48 (s, 2H), 3.04 – 2.96 (s, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.74 – 1.60 (m, 3H), 1.12 – 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[1127] 화합물 9 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.23–7.48 (8 H, m), 5.22 (1H, s), 4.54 (2 H, m), 4.34 (2H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 11.96$, 6.88 Hz), 3.69 (1H, d, $J = 13.22$ Hz), 3.41 (1H, t, $J = 12.83$ Hz), 2.89 (1H, t, $J = 12.46$ Hz), 2.43 (2H, dd, $J = 14.64$, 13.17 Hz), 2.10 (2H, dd, $J = 13.93$, 3.80 Hz), 2.02 (3H, s), 1.52–1.95 (4H, m), 1.09 (3H, d, $J = 6.90$ Hz)

[1128] 화합물 12 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (s, 2 H); 7.41–7.43 (m, 9 H); 4.36–4.38 (m, 5 H); 3.54 (s, 3 H); 2.43 (m, 3 H); 2.09 (t, $J = 13.2$ Hz, 5 H); 1.66–1.79 (m, 4 H); 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

[1129] 화합물 17 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (s, 2 H); 7.40–7.41 (m, 9 H); 4.29–4.31 (m, 5 H); 3.67 (s, 3 H); 2.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H); 2.44 (dd, $J = 13.2$, 3.5 Hz, 1 H); 2.10–2.17 (m, 3 H); 1.71–1.75

(m, 6 H); 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

[1130] 화합물 18 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35–7.36 (6 H, m), 7.10 (1 H, dd, J = 12.15, 6.11 Hz), 5.23 (1 H, s), 4.49–4.51 (1 H, m), 4.33–4.35 (2 H, m), 4.08 (1 H, dd, J = 11.95, 6.92 Hz), 3.83 (4 H, dd, J = 6.36, 3.80 Hz), 2.38–2.40 (1 H, m), 2.18 (2 H, t, J = 13.19 Hz), 2.05 (1 H, dd, J = 13.88, 3.86 Hz), 1.88 (2 H, t, J = 12.98 Hz), 1.72–1.77 (1 H, m), 1.51–1.58 (5 H, m), 1.07 (3 H, d, J = 6.88 Hz), -0.05 (1 H, s).

[1131] 화합물 20 ^1H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 8.27 (2 H, s), 7.76 (1 H, t, J = 8.07 Hz), 7.15–7.48 (7 H, s), 4.49–4.51 (2 H, m), 4.28 (1 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.00 (1 H, m), 2.68 (3 H, m), 2.30–2.36 (5 H, m), 2.01 (2 H, d, J = 16.80 Hz), 1.77–1.79 (2 H, m), 1.15 (3 H, d, J = 6.91 Hz)

[1132] 화합물 21 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.37–7.39 (m, 7 H); 4.52–4.55 (m, 2 H); 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t, J = 2.5 Hz, 4 H); 2.43–2.45 (m, 1 H); 2.19 (d, J = 13.2 Hz, 2 H); 2.04–2.07 (m, 3 H); 1.82–1.88 (m, 5 H); 1.66 (d, J = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

[1133] 화합물 22 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.37–7.39 (m, 7 H); 4.52–4.55 (m, 2 H); 4.39 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.14 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.92 (t, J = 2.5 Hz, 4 H); 2.43–2.45 (m, 1 H); 2.19 (d, J = 13.2 Hz, 2 H); 2.04–2.07 (m, 3 H); 1.82–1.88 (m, 5 H); 1.66 (d, J = 14.2 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

[1134] 화합물 23 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54–7.56 (m, 1 H); 7.39–7.40 (m, 7 H); 4.81 (t, J = 4.1 Hz, 1 H); 4.51–4.53 (m, 2 H); 4.38 (d, J = 17.7 Hz, 1 H); 4.13 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 3.49–3.58 (m, 2 H); 2.38 (d, J = 42.0 Hz, 1 H); 2.10 (d, J = 13.3 Hz, 3 H); 1.94 (t, J = 12.0 Hz, 4 H); 1.57–1.62 (m, 3 H); 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 2 H).

[1135] 화합물 25 ^1H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 8.20 (2 H, s), 7.68 (1 H, t, J = 8.15 Hz), 7.45–7.47 (2 H, m), 7.37–7.39 (3 H, m), 7.17 (1 H, dd, J = 8.20, 1.86 Hz), 7.06 (1 H, dd, J = 11.79, 1.86 Hz), 5.47 (1 H, br s), 5.30 (1 H, br s), 4.56 (1 H, d, J = 17.09 Hz), 4.41 (1 H, d, J = 17.06 Hz), 4.28–4.30 (1 H, m), 4.04–4.06 (2 H, m), 2.58–2.63 (3 H, m), 2.16–2.24 (5 H, m), 1.76–1.80 (4 H, m), 1.16 (3 H, d, J = 6.90 Hz).

[1136] 화합물 26 ^1H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 8.24 (2 H, s), 7.69 (1 H, t, J = 8.24 Hz), 7.45–7.46 (2 H, m), 7.37 (3 H, d, J = 6.76 Hz), 7.17 (1 H, dd, J = 8.24, 1.84 Hz), 7.03 (1 H, dd, J = 12.32, 1.84 Hz), 4.53 (1 H, d), 4.44 (1 H, d), 4.40, 4.26 (1 H, m), 4.09 (1 H, t, J = 4.32 Hz), 4.00 (1 H, dd, J = 12.88, 3.57 Hz), 3.77 (2 H, d, J = 6.17 Hz), 2.64 (1 H, m), 2.31 (1 H, s), 2.27 (1 H, s), 2.22–2.24 (1 H, m), 2.15 (1 H, d, J = 6.38 Hz), 2.12 (1 H, d, J = 4.77 Hz), 2.00 (2 H, d, J = 12.23 Hz), 1.79–1.83 (2 H, m), 1.77 (3 H, d, J = 6.97 Hz), 1.27–1.29 (2 H, m), 1.16 (3 H, d, J = 6.91 Hz).

[1137] 화합물 27 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.43 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.33–7.34 (m, 7 H); 4.42–4.44 (m, 2 H); 4.26–4.28 (m, 1 H); 4.06 (dd, J = 11.9, 6.8 Hz, 1 H); 3.78 (dt, J = 11.9, 3.7 Hz, 2 H); 3.58 (s, 3 H); 3.38 (t, J = 11.3 Hz, 2 H); 2.33–2.37 (m, 3 H); 2.06–2.08 (m, 1 H); 1.80–1.84 (m, 3 H); 1.62 (dd, J = 14.2, 3.1 Hz, 1 H); 1.03–1.04 (m, 3 H).

[1138] 화합물 29 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42–7.45 (m, 2 H); 7.34–7.36 (m, 7 H); 4.37–4.39 (m, 4 H); 3.76 (d, J = 11.5 Hz, 2 H); 3.43 (t, J = 11.9 Hz, 4 H); 2.31–2.37 (m, 2 H); 2.05–2.10 (m, 1 H); 1.67–1.73 (m, 4 H); 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 2 H).

[1139] 화합물 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42–7.43 (m, 9 H); 4.52 (d, J = 17.1 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1 H); 4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1 H); 4.08 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H); 3.98 (dd, J = 11.9,

3.5 Hz, 2 H); 3.63 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 2 H); 2.40 (td, J = 13.2, 3.7 Hz, 1 H); 2.03-2.07 (m, 5 H); 1.77-1.81 (m, 1 H); 1.62-1.66 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

[1140] 화합물 31 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40-7.42 (m, 5 H); 7.32 (s, 4H); 7.14 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 4.48 (d, J = 17.0 Hz, 1H); 4.39 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H); 4.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H); 4.06 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1 H); 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 2H); 3.44 (t, J = 11.0 Hz, 2H); 2.39-2.43 (m, 3H); 2.07 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 1 H); 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 3H); 1.62 (d, J = 14.2 Hz, 1H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

[1141] 화합물 32 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37-7.39 (m, 9 H); 4.60 (t, J = 5.4 Hz, 1 H); 4.51 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.28 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.06-4.10 (m, 1 H); 3.65-3.69 (m, 2 H); 3.35 (d, J = 6.3 Hz, 4 H); 2.42-2.44 (m, 1 H); 2.10 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 1 H); 1.84-1.89 (m, 5 H); 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

[1142] 화합물 35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.46 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H); 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 5 H); 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 4.52 (d, J = 16.8 Hz, 1 H); 4.41 (dd, J = 12.6, 3.6 Hz, 1 H); 4.29 (d, J = 16.9 Hz, 1 H); 4.05-4.08 (m, 1 H); 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 2 H); 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2 H); 2.63 (br s, 6 H); 2.40-2.43 (m, 1 H); 2.10-2.14 (m, 3 H); 1.82-1.89 (m, 3 H); 1.63-1.67 (m, 1 H); 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

[1143] 화합물 36 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (2 H, s), 7.42-7.44 (6 H, m), 7.22 (1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz), 5.46 (1 H, s), 4.50-4.52 (3 H, m), 4.32 (1 H, br s), 3.65 (1 H, t, J = 6.60 Hz), 2.74 (1 H, d, J = 13.34 Hz), 2.0-2.23 (5 H, t, J = 9.11 Hz), 1.93 (2 H, s), 1.77 (2 H, d, J = 8.89 Hz), 1.65 (1H, d, J = 14.03 Hz), 1.41 (3 H, d, J = 7.11 Hz).

[1144] 화합물 37 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (2 H, s), 7.33-7.49 (6 H, m), 7.20 (1H, dd, J = 11.92, 6.06 Hz), 5.43 (1 H, s), 4.56 (1H, m), 4.43 (2H, dd, J = 15Hz), 4.30 (1H, br s), 4.12 (1H, m), 3.65 (1 H, t, J = 6.60 Hz), 2.44 (1 H, m), 2.10-2.18 (4H, m), 1.92 (2 H, s), 1.74-1.83 (2H, m), 1.66 (1H, m), 1.13 (3 H, d, J = 7.11 Hz)

[1145] 화합물 40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36-7.37 (m, 9 H); 4.43-4.45 (m, 3 H); 4.28 (d, J = 17.0 Hz, 1 H); 4.07-4.12 (m, 1 H); 3.69-3.74 (m, 3 H); 3.42-3.47 (m, 3 H); 2.54-2.55 (m, 2 H); 2.40-2.43 (m, 2 H); 2.10 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1 H); 1.77-1.85 (m, 3 H); 1.36-1.40 (m, 1 H); 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

[1146] 화합물 41 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.30-7.49 (8H, m), 5.76 (1H, s), 4.47-4.49 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.58 (1H, d, J = 6.88 Hz), 3.35 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 13.47 Hz), 2.75 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.37 (1H, s), 2.17 (1H, m), 2.08 (1H, d, J = 3.38 Hz), 2.01 (1H, d, J = 14.53 Hz), 1.63 (1H, d, J = 14.04 Hz), 1.39 (3 H, d, J = 7.13 Hz).

[1147] 화합물 42 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.38-7.40 (8H, m), 5.73 (1H, s), 4.53 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 17.57 Hz), 4.37 (1H, d, J = 17.57 Hz) 4.15 (1H, s), 4.11 (1H, s), 3.33 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.90 Hz).

[1148] 화합물 79 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 7.49 - 7.33 (6H, m), 7.18 - 7.09 (2H, m), 4.52 - 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.5 Hz), 4.14 - 4.04 (1H, m), 3.89 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.66 - 3.61 (2H, m), 3.33 (2H, dd, J=9.6, 9.6 Hz), 2.45 - 2.35 (1H, m), 2.11 - 1.98 (3H, m), 1.85 - 1.70 (8H, m), 1.09 - 1.04 (6H, m)

[1149] 화합물 81 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 7.47 - 7.43 (3H, m), 7.40 - 7.33 (3H, m), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, m), 4.50 (3H, m), 4.35 (1H, d, J=17.7 Hz), 4.24 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.13 - 4.05 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.10-1.95 (4H, m), 1.86-1.60 (4H, m), 1.53 (3H, m), 1.07 (3H, d, J=6.7 Hz)

- [1150] 화합물 86 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 – 7.34 (6H, m), 7.20 – 7.12 (2H, m), 4.52 – 4.45 (2H, m), 4.35 (1H, d, J=17.4 Hz), 4.13 – 4.05 (2H, m), 3.67 – 3.63 (2H, m), 3.38 – 3.30 (2H, m), 2.44 – 2.37 (2H, m), 2.12 – 1.63 (9H, m), 1.06 (3H, d, J=6.8 Hz).
- [1151] 화합물 87 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (3H, m), 7.38 (3H, m), 7.13 (3H, m), 6.60 (1H, br s), 4.50 (2H, m), 4.37 (1H, d, J=17.0 Hz), 4.11 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.38 (2H, m), 2.43 (1H, dt, J=6.9, 16.1 Hz), 2.10 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.84–1.58 (8H, m), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz).
- [1152] 화합물 101 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 4.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 4.36 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
- [1153] 화합물 113 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.45 (2H, dd, J=1.5, 8.0 Hz), 7.42 – 7.34 (3H, m), 7.35 – 7.27 (4H, m), 4.55 – 4.49 (2H, m), 4.38 (1H, d, J=17.6 Hz), 4.16 – 4.06 (1H, m), 3.78 – 3.64 (4H, m), 3.36 (2H, s), 2.47 – 2.37 (1H, m), 2.13 – 1.78 (6H, m), 1.65 (1H, dd, J=2.1, 14.2 Hz), 1.09 (3H, d, J=6.9 Hz).
- [1154] 화합물 120 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 5H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
- [1155] 화합물 129 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.10 (ddd, J = 18.6, 12.7, 6.5 Hz, 2H), 4.61 – 4.40 (m, 4H), 4.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.63 – 3.50 (m, 3H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 4H), 1.56 – 1.44 (m, 4H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
- [1156] 화합물 133 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 4.64 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 4.36 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.07 (m, 2H), 3.87 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.85 – 1.65 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
- [1157] 화합물 135 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (1H, br. s), 7.46 – 7.33 (6H, m), 7.24 (1H, dd, J=6.1, 10.7 Hz), 4.88 (2H, d, J=7.7 Hz), 4.77 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.56 – 4.48 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=18.0 Hz), 4.15 – 4.07 (1H, m), 3.79 (2H, s), 2.45 – 2.39 (1H, m), 2.12 – 2.03 (1H, m), 1.85 – 1.72 (1H, m), 1.68 – 1.60 (1H, m), 1.09 (3H, d, J=6.5 Hz).
- [1158] 화합물 136 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (1H, s), 7.45 – 7.34 (6H, m), 7.25 (1H, dd, J=6.2, 10.9 Hz), 4.57 – 4.47 (3H, m), 4.41 – 4.33 (2H, m), 4.19 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.12 – 4.04 (2H, m), 3.79 (2H, d, J=5.7 Hz), 2.45 – 2.37 (1H, m), 2.12 – 2.03 (1H, m), 1.83 – 1.72 (4H, m), 1.68 – 1.60 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.2 Hz).
- [1159] 화합물 138 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.43 (2H, m), 7.41 – 7.32 (4H, m), 7.30 – 7.24 (2H, m), 7.18 (1H, s), 4.89 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.80 (2H, d, J=8.1 Hz), 4.58 – 4.50 (2H, m), 4.38 (1H, d, J=17.5 Hz), 4.15 – 4.10 (1H, m), 3.58 (2H, s), 2.45 – 2.36 (1H, m), 2.12 – 2.04 (1H, m), 1.85 – 1.73 (1H, m), 1.69 – 1.61 (1H, m), 1.10 (3H, d, J=7.1 Hz).
- [1160] 화합물 150 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 – 7.15 (7H, m), 4.58 – 4.48 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=17.8 Hz), 4.17 – 4.06 (1H, m), 3.80 – 3.63 (6H, m), 3.47 (2H, s), 2.46 – 2.37 (1H, m), 2.14 – 1.98 (6H, m), 1.85 – 1.73 (1H, m), 1.65 (1H, dd, J=2.1, 14.1 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.9 Hz).

- [1161] 화합물 151 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.45 – 7.25 (6H, m), 7.18 (1H, dd, $J=6.3$, 12.4 Hz), 4.67 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 4.57 – 4.41 (3H, m), 4.34 (1H, d, $J=17.7$ Hz), 4.23 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 4.12 – 4.05 (1H, m), 3.64 (1H, dd, $J=1.6$, 11.6 Hz), 3.57 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 3.14 – 2.96 (2H, m), 2.87 (1H, dd, $J=11.0$, 20.3 Hz), 2.44 – 2.35 (1H, m), 2.13 – 2.04 (3H, m), 1.98 (3H, s), 1.95 – 1.71 (3H, m), 1.68 – 1.61 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz)
- [1162] 화합물 154 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.65 (1H, q, $J=5.2$ Hz), 7.45 – 7.41 (2H, m), 7.40 – 7.32 (3H, m), 7.26 – 7.17 (2H, m), 4.56 – 4.46 (2H, m), 4.35 (1H, d, $J=17.9$ Hz), 4.15 – 4.05 (1H, m), 3.80 – 3.61 (4H, m), 3.49 (2H, s), 2.62 (3H, d, $J=4.7$ Hz), 2.45 – 2.37 (1H, m), 2.14 – 1.95 (5H, m), 1.84 – 1.71 (1H, m), 1.69 – 1.59 (1H, m), 1.09 (3H, d, $J=7.0$ Hz).
- [1163] 화합물 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.46 – 7.43 (2H, m), 7.41 – 7.24 (5H, m), 7.23 – 7.16 (2H, m), 4.56 – 4.47 (2H, m), 4.34 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 4.14 – 4.06 (1H, m), 3.63 (2H, s), 2.46 – 2.35 (1H, m), 2.12 – 2.04 (1H, m), 1.83 – 1.74 (1H, m), 1.68 – 1.62 (1H, m), 1.53 (6H, s), 1.10 (3H, d, $J=6.7$ Hz).
- [1164] 화합물 163 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.44 (3H, m), 7.40 – 7.33 (3H, m), 7.26 – 7.19 (3H, m), 7.01 – 6.96 (1H, m), 4.52 – 4.45 (2H, m), 4.34 (1H, d, $J=17.5$ Hz), 4.15 – 4.05 (1H, m), 3.85 – 3.77 (2H, m), 3.54 (2H, tt, $J=3.9$, 3.8 Hz), 2.62 – 2.56 (2H, m), 2.45 – 2.35 (1H, m), 2.11 – 2.04 (1H, m), 1.90 – 1.71 (6H, m), 1.63 (1H, dd, $J=2.0$, 14.1 Hz), 1.06 (3H, d, $J=6.7$ Hz).
- [1165] 화합물 175 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.47 – 7.16 (9H, m), 4.58 – 4.48 (3H, m), 4.45 – 4.35 (2H, m), 4.23 – 4.05 (3H, m), 3.56 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 2.45 – 2.37 (1H, m), 2.12 – 2.04 (1H, m), 1.83 – 1.73 (4H, m), 1.68 – 1.60 (1H, m), 1.10 (3H, d, $J=6.3$ Hz).
- [1166] 화합물 176 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.60 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.46 – 7.41 (2H, m), 7.41 – 7.34 (4H, m), 7.27 (1H, dd, $J=6.0$, 11.0 Hz), 4.90 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 4.81 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 4.66 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.58 – 4.49 (2H, m), 4.38 (1H, d, $J=17.8$ Hz), 4.15 – 4.05 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.35 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 3.09 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 2.44 – 2.36 (1H, m), 2.12 – 2.04 (1H, m), 1.83 – 1.72 (1H, m), 1.69 – 1.61 (1H, m), 1.10 (3H, d, $J=7.5$ Hz).
- [1167] 화합물 177 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.71 – 7.63 (1H, m), 7.46 – 7.32 (6H, m), 7.26 (1H, dd, $J=5.8$, 10.9 Hz), 4.89 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.80 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.58 – 4.48 (2H, m), 4.37 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 4.13 – 4.05 (1H, m), 3.61 (2H, s), 2.54 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.45 – 2.36 (1H, m), 2.12 – 2.04 (1H, m), 1.83 – 1.72 (1H, m), 1.68 – 1.61 (1H, m), 1.09 (3H, d, $J=7.3$ Hz).
- [1168] 화합물 180 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.47–7.43 (3H, m), 7.41–7.35 (4H, m), 7.28–7.20 (3H, m), 6.81 (1H, br d, $J=2.3$ Hz), 4.50 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 4.15–4.06 (1H, m), 3.87 – 3.78 (2H, m), 3.55 – 3.41 (3H, m), 2.66–2.55 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.86–1.60 (4H, m), 1.07 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 0.87 (3H, d, $J=6.4$ Hz)
- [1169] 화합물 186 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.56 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.46 – 7.43 (2H, m), 7.41 – 7.32 (7H, m), 4.82 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 4.72 (2H, dd, $J=2.0$, 7.5 Hz), 4.57 – 4.49 (2H, m), 4.38 (1H, d, $J=17.7$ Hz), 4.17 – 4.06 (1H, m), 3.56 (2H, s), 2.45 – 2.36 (1H, m), 2.10 – 2.06 (1H, m), 1.85 – 1.75 (1H, m), 1.68 – 1.60 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J=6.6$ Hz).
- [1170] 실시예 24: 시험관내 RORc 리간드 결합 분석
- [1171] 본 분석을, K_{app} , IC_{50} 또는 % 억제 값을 결정함으로써 RORc의 활성을 억제하는 화합물의 효능을 결정하는데 사용하였다. 본 실시예에 사용된 소비재를 하기 표 5에 제시한다.

표 5

[1172]	소비재	공급처 및 제품 코드
	GFB 유니필터(Unifilter) 플레이트	퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 6005177

3-[(3-콜아미드프로필)다이메틸암모니오]-1-프로판설포네이트(CHAPS)	시그마(Sigma) C5070
96-웰 폴리프로필렌 U-바닥 분석 플레이트	눈크(Nunc) 267245
HEPES 완충제, 1 M	시그마 H3375
마그네슘 클로라이드($MgCl_2$)	시그마 M8266
D,L-다이티오티레이톨(DTT)	시그마 D0632
염화 나트륨(NaCl)	시그마 71382
소 혈청 알부민(BSA)	시그마 A7030[동결건조된 분말, ≥98%(아가로스 젤 전기영동), 본질적으로 지방산 미합유, 본질적으로 글로불린 미합유]
25-하이드록시콜레스테롤	시그마 H1015
25-[26, 27- ³ H]하이드록시콜레스테롤	퍼킨 엘머 NET674250UC 아메리칸 라디오라벨드 케미칼즈(American Radiolabeled Chemicals) ART0766
RORc 리간드 결합 도메인	제넨텍(Genentech)(예를 들어 PUR 28048), 에스캐리키아 콜라이(<i>Escherichia coli</i>)에서 발현됨
플레이트 밀봉제	퍼킨 엘머 6005185
マイ크로シン트(Microscint) 0	퍼킨 엘머 6013611

[1173] 필터 플레이트 제조

[1174] 분석 당일, 100 μ L의 0.05% CHAPS(탈이온화된 H_2O 중)를 GFB 유니필터 플레이트의 모든 웰에 첨가하고, 1시간 동안 흡뻑 적시게 하였다. 50 mM HEPES(pH 7.4), 150 mM NaCl 및 5 mM $MgCl_2$ 의 세척 완충제를 제조하여 필터 플레이트를 세척하였다. 분석 완충제를 제조하기 위하여, BSA를 세척 완충제에 첨가하여 0.01%에 도달하도록 하고, DTT를 첨가하여 1 mM에 도달하도록 하였다.

[1175] 화합물

[1176] IC₅₀ 모드의 경우, 10 mM 화합물 저장액을 DMSO중에서 DMSO로 연속 희석하여 DMSO 중 요구되는 최종 농도의 20 배를 제공하였다(15 μ L 화합물 + 30 μ L DMSO). 20 x 화합물 저장액을 DMSO 중에서 4배 분석 완충제로 희석하여 25% DMSO 중 최종 시험 농도의 5배에 도달하도록 하였다(10 μ L 화합물 + 30 μ L 분석 완충제). 50 μ L 부피로 설정된 피펫을 사용하여 용액을 여러 회 흡입에 의해 혼합하였다. 분석을 위하여, 25% DMSO 중 5 x 화합물 저장 용액 10 μ L를 분석 플레이트에 이중으로 첨가하였다.

[1177] 2점 스크리닝을 위하여, 10 mM 저장 화합물 용액을 DMSO 중에서 희석하여 200 μ M(20 x 높은 시험 농도)을 수득한 후 추가로 10배 희석하여 20 μ M(20 x 낮은 시험 농도)에 도달하도록 하였다. 20 x 저장액을 분석 완충제로 4배 희석하여(10 μ L 화합물 + 30 μ L 분석 완충제) 5 x 시험 농도(50 μ M 및 5 μ M)에 도달하도록 하고, 10 μ L를 이중 웰에 대한 2개의 분석 플레이트에 첨가하였다. 2개의 플레이트에 대해 시험된 각각의 농도를 사용하면서, 80개 화합물의 각각의 세트는 4개의 분석 플레이트를 사용하였다(1 μ M 및 10 μ M, n = 2).

[1178] 비특이적 결합(NSB) 샘플, 총 결합(TB) 샘플 및 수용체 부재(No R) 샘플

[1179] 25-하이드록시콜레스테롤(1 μ M)을 사용하여 상기 화합물에 관하여 DMSO 중에서 제조된 NSB 신호의 수준을 측정한 후 분석 완충제 중에서 희석하여 5 μ M의 최종 농도를 제공하였다. 25% DMSO/75% 분석 완충제 중 25-하이드록시콜레스테롤의 경우, 10 μ L/웰을 NSB 샘플용으로 사용하였다. TB 및 No R 샘플 측정용 웰은 웰 당 10 μ L의 25% DMSO/75% 분석 완충제를 함유하였다.

[1180] 방사성 리간드(25-[³H]하이드록시콜레스테롤) 제조

[1181] 25-[³H]하이드록시콜레스테롤을 분석 완충제중에서 희석하여 15 nM을 수득하고 와동시켜 혼합하였다. 20 μ L를 모든 웰에 첨가하여 분석에서 6 nM 최종에 도달하도록 하였다.

[1182] 수용체 제조

[1183] RORc 수용체에 대한 최적 농도는 0.6 μ g/mL인 것으로 밝혀졌다. 저장 수용체 용액을 분석 완충제 중에서 희석하여 분석 완충제 중에서 1.5 μ g/mL를 수득하였다. 20 μ L를 모든 웰에 첨가하였다. No R 샘플의 경우, 20 μ L 분석 완충제를 수용체 용액 대신에 사용하였다.

[1184] 플레이트로의 샘플 첨가 및 항온처리

[1185] 분석 플레이트는 96-웰 폴리프로필렌 V-바닥 플레이트였다. 25% DMSO/75% 분석 완충제 중 5 x 화합물 10 μL 를 시험 웰에 첨가하였다. 10 μL 의 25% DMSO/75% 분석 완충제를 TB 또는 No R 웰에 첨가하였다. 25% DMSO/75% 분석 완충제 중 5 μM 25-하이드록시콜레스테롤 10 μL 를 NSB 웰에 첨가하였다. 분석 완충제 중에서 제조된 15 nM 25-[³H]하이드록시콜레스테롤 20 μL 를 모든 웰에 첨가하였다. 20 μL 의 1.5 $\mu\text{g/mL}$ RORc 수용체를 웰에 첨가하였다(또는 40 μL 분석 완충제를 No R 웰에 첨가하였다). 웰에 첨가한 후, 플레이트를 25°C에서 3시간동안 항온처리하였다.

[1186] 여과

[1187] 패커드 필터메이트 하베스터(Packard Filtermate Harvester)를 사용하여, 필터 플레이트를 항온처리된 샘플의 전달 후 4회 세척하였다. 플레이트를 완전히 건조-여과하였다(50°C에서 2시간 또는 실온에서 밤새). 50 μL 마이크로신트 0을 모든 웰에 첨가하고, 탑카운트 프로토콜 인버티드(Topcount protocol Inverted)상에서 판독하였다.

[1188] 최종 농도

[1189] 최종 농도는 다음과 같았다: 50 mM HEPES 완충제(pH 7.4); 150 mM NaCl; 1 mM DTT; 5 mM MgCl₂; 0.01% BSA; 5% DMSO; 0.6 $\mu\text{g/mL}$ RORc 수용체; 6 nM 25-[³H]하이드록시콜레스테롤. 또한, NSB 웰의 경우, 1 μM 25-하이드록시콜레스테롤이 존재하였다.

[1190] **실시예 25: RORc 공활성제 웹티드 결합 분석**

[1191] 분석을 16 μL 반응 부피로 블랙 384 플러스 애프 프록시플레이트(black 384 Plus F Proxiplate)(퍼킨 엘마 6008269)에서 수행하였다. 시험 리간드를 제외한 모든 분석 성분을 5 mM DTT를 함유하는 공조절제 완충제 D(인비트로겐(Invitrogen) PV4420)와 혼합하고 플레이트에 이들의 최종 농도의 2배에서 8 μL 의 부피로 첨가하였다. 이어서, 2x 최종 농도에서 시험 리간드를 웰에 5 mM DTT 및 4% DMSO를 함유하는 8 μL 의 공조절제 완충제 D 중에 첨가하였다. 최종 항온처리는 1x 공조절제 완충제 D, 5 mM DTT, 시험 리간드, 2% DMSO, 50 nM 바이오티닐-CPSSHSSLTERKHKILHRLQEGSPS(아메리칸 웹티드 캄파니(American Peptide Company); 미국 캘리포니아주 비스타소재), 2 nM 유로퓸 항-GST(시스바이오(Cisbio) 61GSTKLB), 12.5 nM 스트렙타비딘-D2(시스바이오 610SADAB), 50 mM KF, 및 N-말단 6xHis-GST-태그 및 어세션(Accession) NP_005051의 잔기 262-507을 함유하는 10 nM 박테리아-발현된 인간 RORc 리간드 결합 도메인 단백질을 함유하였다. 10개의 시험 리간드 농도를 이중으로 시험하였다. 반응 플레이트를 3시간 동안 어둠 속에서 실온에서(22 내지 23°C) 항온처리한 후에, 플레이트를 유로퓸/D2 HTRF 프로토콜(ex 320, em 615 및 665, 100 μs 지체 시간, 100 플래쉬, 500 μs 윈도우)에 따라 엔비젼 플레이트 판독기 상에 판독하였다. 665 nm에서 시간-분해 FRET 신호를 615 nm에서의 것으로 나누어 각각의 웰의 신호 비를 생성하였다. RORc 및 웹티드를 함유하나 시험 리간드는 함유하지 않는 웰의 신호 비를 평균내고 0% 효과로 설정하는 반면, 공활성제 웹티드를 함유하나 RORc는 함유하지 않는 블랭크 웰의 신호 비를 평균내고 -100% 효과로 설정하였다. RORc는 본 분석에서 기저(구성) 신호를 나타내고, 시험 리간드는 기저 신호 수준에 상대적인 신호 비를 증가시키거나 감소시킬 수 있다. RORc 작용제는 본 분석에서 신호 비를 증가시키고 양성 % 효과 값을 야기한다. 역작용제는 신호 비를 감소시키고 음성 % 효과 값을 야기한다. EC₅₀ 값은 반-최고 효과(증가하거나 감소한 분석 신호)를 제공하는 시험 화합물의 농도이고 진데이터 스크리너(Genedata Screener, 등록상표) 소프트웨어(진데이터(Genedata), 스위스 바젤 소재)에 의해 하기 수학식 1을 사용하여 계산한다:

[1192] [수학식 1]

$$\% \text{ 효과} = S_0 + \{(S_{\text{inf}} - S_0)/[1+(10^{\log EC_{50}}/10^c)^n]\}$$

[1194] 상기 식에서,

[1195] S₀는 시험 화합물의 0 농도에서 활성 수준이고,

[1196] S_{inf}는 시험 화합물의 무한한 농도에서 활성 수준이고,

[1197] EC₅₀은 최대 효과의 50%에 도달하는 농도이고,

[1198] c 는 용량-응답 곡선 플롯의 x-축 상의 값에 상응하는 대수 단위의 농도이고,

[1199] n 은 힐(Hill) 계수(EC_{50} 에서 곡선의 기울기)이다.

실시예 26: 관절염 마우스 모델

[1201] 8 내지 10주령 수컷 DBA/1(DBA/101aHsd, 할란 래보라토리즈(Harlan Laboratories)) 마우스를 특정 병원체 제거(SPF) 동물 시설에 수용하였다. 꼬리 기부에 2회 콜라겐 피하 주사하여 관절염을 유도하였다. 초기 주사(제0일)는 소 유형 II 콜라겐(2 mg/mL, 콘드렉스(Chondrex), 미국 위성턴주 레드몬드 소재)이 마이코박테리움 투베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)(4 mg/mL, 콘드렉스)를 함유하는 동일 부피의 CFA에 유화된 것을 사용한다. 제29일에 CII 부스터 주사를 불완전 프로인트 보조약(IFA)에 유화시킨다. 각각의 동물은 마우스 신체로부터 2 내지 3 cm의 꼬리에 피하/피내 주사로 유화액 0.1 mL를 투여받는다. 부스터 주사 부위는 초기 주사 부위와는 다르고 동물의 신체에 더 가까운 부근에 위치한다. OR-1050을 상기한 바와 같이 HRC-6에서 제형화한다. 평일에 동물은 2개 용량(오전 및 오후)의 HRC-6 또는 50 mg/kg의 OR-1050 p.o.(25 mL/kg)를 투여받는다. 주말에는 100 mg/kg의 단일 용량을 투여받는다(5 mL/kg).

[1202] 마우스를 다음 정성적 규모를 기준으로 CIA의 임상적 증상에 대해 매일 관찰한다. 각각의 손발을 개별적으로 검사하고 점수를 매겼다. 등급 0: 정상, 등급 1: 발목 또는 손목에 약간이지만 확실한 발적 및 종창이 있거나 발병된 손발가락의 수에 관계없이 개별적인 손발가락으로 제한되는 분명한 발적 및 종창이 있음, 등급 2: 발목 또는 손목에 보통의 발적 및 종창이 있음, 등급 3: 손발가락을 포함한 전체 손발에 심각한 발적 및 종창이 있음, 등급 4: 여러 관절을 포함하여 팔다리에 최대한 염증이 생김. 각각의 동물에 대해 누적 질병 중증도를 평가하기 위해 곡선 점수 아래의 면적을 제24일 내지 제48일에 매일 뒷발 측정치의 합을 합계내어 각 동물에 대해 산출하였다.

실시예 27: 근육 경화증 마우스 모델 I

[1204] 실험을 C57BL/6 계통에 속하는 17 내지 20 g의 4 내지 6주령의 암컷 마우스에 대하여 수행한다. 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE)은 95% 순수 합성 미엘린 회소돌기아교세포 당단백질 웨პ티드 35-55(MOG₃₅₋₅₅)(인비트로겐)를 사용하여 활동적으로 유도된다. 각각의 마우스를 마취시키고 100 uL의 인산염-완충된 염수 중에 유화된 200 ug의 MOG₃₅₋₅₅ 웨პ티드 및 15 ug의 쿠라야 피로부터의 사포닌 추출물을 투여한다. 25 uL 부피를 4개의 염구리 부위에 걸쳐 피하 주사한다. 또한, 마우스에 200 uL의 PBS 중의 200 ng의 백일해 독소를 복강내 주사한다. 48시간 후에 두번째의 백일해 독소의 동일한 주사를 수행한다.

[1205] 본 발명의 화합물을 선택된 용량에서 투여한다. 대조군 동물은 25 uL의 DMSO를 투여받는다. 1일 처리는 면역화 후 제26일에서 제36일로 연장한다. 면역화 후 제0일에서 제60일까지 임상적 점수를 매일 수득한다. 임상적 신호를 하기 프로토콜을 사용하여 점수 매긴다: 0, 검출가능한 신호없음; 0.5, 말단 꼬리 늘어짐, 구부린 외관 및 차분한 품행; 1, 완전히 기운없는 꼬리; 1.5, 기운없는 꼬리 및 뒷다리 힘없음(불안정한 걸음걸이 및 뒷다리의 양호하지 못한 접지력); 2, 한쪽 부분적 뒷다리 마비; 2.5, 양쪽 뒷다리 마비; 3, 완전한 양쪽 뒷다리 마비; 3.5, 완전한 뒷다리 마비 및 한쪽 앞다리 마비; 4, 뒷다리 및 앞다리의 전체 마비(문헌[Eugster et al., Eur J Immunol 2001, 31, 2302-2312]).

[1206] 염증 및 탈수초를 EAE 마우스의 CNS의 박편에 대한 조직학에 의해 평가할 수 있다. 마우스를 30 또는 60일 후에 희생시키고, 전체 척수를 제거하고 4°C에서 밤새 0.32 M 수크로스 용액에 둔다. 조직을 준비하고 박편화한다. 룩솔 패스트 블루(Luxol fast blue) 염색을 사용하여 탈수초의 부위를 관찰한다. 헤마톡실린 및 에오신 염색을 사용하여 단핵 세포의 핵을 어둡게 염색함으로써 염증의 부위를 강조한다. H&E로 염색된 면역 세포를 광학 현미경하에 맹검법으로 계수한다. 박편을 회색 및 백색 물질로 분리하고, 각각의 박편을 수동으로 계수한 후에, 합하여 박편에 대한 총합을 제공한다. T 세포를 항-CD3+ 단일클론 항체로 면역표지한다. 세척한 후에, 박편을 염소 항-래트 HRP 이차 항체와 함께 항온처리한다. 이어서, 박편을 세척하고 메틸 그린으로 대비염색한다. 면역화 후 제30일 및 제60일에 마우스로부터 단리된 지라 세포를 용해 완충제로 처리하여 적혈구 세포를 제거한다. 이어서, 세포를 PBS 중에 재현탁화하고 계수한다. 약 3×10^6 세포/mL의 밀도에서 세포를 밤새 20 ug/mL의 MOG 웨პ티드와 함께 항온처리한다. 자극된 세포로부터의 상청액을 적절한 마우스 IFN감마 면역분석 시스템을 사용하여 IFN감마 단백질 수준에 대해 분석한다.

실시예 28: 근육 경화증 마우스 모델 II

[1208] 본 모델에서, 암컷 설치류를 이소플루란으로 마취시키고 1 mg/mL 신경 항원(예를 들어, 미엘린 염기성 단백질, 미엘린 희소돌기아교세포 당단백질, 단백지질 단백질) 및 4 mg/mL 마이코박테리움 투베르콜로시스를 함유하는 프로인트 불완전 보조약을 등 위의 2개의 부위에 본 연구의 제0일에 주사한다. 이어서, 관심 화합물을 매일 피하, 복강내 또는 경구 방식으로 제0일에서 효과적인 용량에서의 연구의 마지막날까지 투여한다. 마비의 정도의 매일 관찰을 효능의 척도로서 사용한다.

실시예 29: 건선 마우스 모델 I

[1210] 심각한 결합된 면역결핍(SCID) 마우스 모델을 사용하여 인간에서 건선을 치료하기 위한 화합물의 효능을 평가할 수 있다(문헌[Boehncke, Ernst Schering Res Found Workshop 2005, 50, 213-34]; 및 [Bhagavathula et al., J Pharmacol Expt'l Therapeutics 2008, 324(3), 938-947]). 간략히, SCID 마우스를 조직 수용자로서 사용한다. 각각의 정상 또는 건선 지원자(인간)에 대한 하나의 생검을 수용자 마우스의 등쪽 표면 상에 이식한다. 처리를 이식 후 1 내지 2주에 개시한다. 인간 피부 이식받은 동물을 처리군으로 분류한다. 동물을 14일 동안 1일 2회 처리한다. 처리의 말에, 동물을 사진 찍은 후에 안락사시킨다. 이식된 인간 조직을 감싸는 마우스 피부와 함께 수술로 제거하고 혈액-관련 항원 Ki-67에 대한 항체 및 항-인간 CD3.sup.+ 단일클론 항체로 염색하여 이식된 조직에서 인간 T 림프구를 검출한다. 또한, 박편을 c-myc 및 베타-카테닌에 대한 항체로 조사한다. 처리에 대한 양성 응답은 건선성 피부 이식의 평균 외피 두께의 감소를 반영한다. 또한, 양성 응답은 케라틴 세포에서 Ki-67의 감소된 발현에 연관된다.

실시예 30: 건선 마우스 모델 II

[1211] 피부 염증의 이미퀴모드(Imiquimod) 모델을 사용하여(문헌[Fits et al., Journal of Immunology, 2009, 182: 5836-5845]), 10 내지 12주령 BALB/c, I117c+/+ 또는 I117c-/-, 또는 I117re+/+ 또는 I117re-/- 마우스에 50 mg 알다라(Aldara) 크림(5% 이미퀴모드, 그레이스웨이(Graceway), 3M)을 면도된 등 및 우측 귀에 매일 5일 동안 투여하였다. 임상적 점수 매김 및 두께 측정을 매일 수행하였다. 점수 매김은 건건성 증상의 징후, 예컨대 홍반, 스케일링 및 농후를 기반으로 하였다: 0, 질병 없음; 1, 매우 약한 홍반, 매우 약한 농후화 및 소면적이 관련된 스케일링; 2, 약한 홍반, 약한 농후화 및 소면적이 관련된 스케일링; 3, 중간 홍반, 중간 농후화 및 소면적(<25%)이 관련된 스케일링(불규칙하고 고르지 못함); 4, 심한 홍반, 뚜렷한 농후화 및 중간 면적(25 내지 50%)이 관련된 스케일링(불규칙하고 고르지 못함); 5, 심한 홍반, 뚜렷한 농후화 및 대면적(>50%)이 관련된 스케일링(불규칙하고 고르지 못함). 귀 및 등 조직을 조직학적 평가를 위해 제5일에 채취하였다. 화합물의 효능을 건선의 이미퀴모드(IMQ) 마우스 모델과 비교한다. Balb/c 마우스(10마리의 수컷/군)는 매일 IMQ(5% 크림)를 면도된 등 및 우측 귀에 5일 동안 상기에 기재된 바와 같이 국소 투여받았다. 동물은 대표적 화합물, DMF(45 또는 90 mg-eq MMF/kg 매일 2회) 또는 비히클을 제-5일에서 제+5일까지 투여받았다. 홍반 점수는 초기 결과 측정 값이다. 90 mg-eq MMF/kg BID의 경구 용량에서 10일 동안 수컷 Balb/C 마우스에서 시험된 홍반 점수 값을 하기 표 3에 지시한다. 데이터는 본 발명의 화합물이 DMF와 효력이 동등함을 보여준다.

실시예 31: 과민성 장 질병 마우스 모델 I

[1212] 염증성 장 질병의 치료에 있어서 유효성은 문헌[Jurjus et al., J Pharmaocol Toxicol Methods 2004, 50, 81-92]; [Villegas et al., Int'l Immunopharmacol 2003, 3, 1731-1741]; 및 [Murakami et al., Biochemical Pharmacol 2003, 66, 1253-1261]에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다. 간략히, 암컷 ICR 마우스를 물(대조군), 수돗물 중의 5% DSS(실험의 개시에서 제공되어 대장염을 유도함), 또는 다양한 농도의 시험 화합물을 제공 받은 처리군으로 분류한다. 시험 화합물을 1주일 동안 투여한 후에, 시험 화합물을 1주일 동안 제공받은 군에 수돗물 중의 5% DSS를 투여한다. 실험의 말에, 모든 마우스를 희생하고, 대장을 제거한다. 결장 점막 샘플을 수득하고 균질화한다. 전염증성 매개체(예를 들어 IL-1알파, IL-1베타, TNF알파, PGE2 및 PGF2알파) 및 단백질 농도를 정량화한다. 각각의 절단된 대장을 조직학적으로 실험하고 결장에 대한 손상을 점수 매긴다.

실시예 32: 만성 폐쇄성 폐 질병 마우스 모델

[1213] 문헌[Martorana et al., Am J Respir Crit Care Med 2005, 172, 848-855]; 및 [Cavarra et al., Am J Respir Crit Care Med 2001, 164, 886-890]의 담배 연기 모델을 기종 치료에서 효능을 평가하기 위해 사용할 수 있다. 간략히, 6주령의 C57B1/6J 암컷 마우스를 실내 공기 또는 5개의 담배에 20분 동안 노출시킨다. 급성 연구를 위해, 마우스를 각각 40마리의 동물의 3개의 군으로 분류한다. 이어서, 이들 군을 4개의 각각 10마리의 마우스의 아군으로 하기와 같이 분류한다: (1) 처리없음/공기-노출; (2) 처리없음/담배-노출; (3) 시험 화합물의 제1용량

+ 담배-노출; 및 (4) 시험 화합물의 제2용량. 제1군에서, 트롤록스 등가물 항산화제 수용력을 기관지 폐포 세척액에 노출의 말에 평가한다. 제2군에서, 사이토킨 및 케모킨을 기관지 폐포 세척액에서 상업적 사이토킨 패널을 사용하여 4시간에서 결정하고; 제3군에서 기관지 폐포 세포 세포 계수를 24시간에서 평가한다.

[1217] 만성 연구에서, 마우스를 실내 공기 또는 3개의 담배/일에 5일/주로 7개월 동안 노출시킨다. 동물의 5개의 군을 사용한다: (1) 처리없음/공기-노출; (2) 시험 화합물의 제1용량 + 공기-노출; (3) 처리없음/담배-노출; (4) 시험 화합물의 제2용량 + 담배-노출; 및 (5) 시험 화합물의 제1용량 + 담배-노출. 실내 공기 또는 담배 연기에 만성 노출 7개월 후, 각각의 군으로부터의 5 내지 12마리의 동물을 희생시키고, 폐를 포말린으로 기관내 고정한다. 폐 부피를 물 치환에 의해 측정한다. 폐를 염색한다. 기종의 평가는 평균 선형 인터셉트 및 내부 표면적을 포함한다. 면역조직화학적으로 항-마우스 Mac-3 단일클론 항체로 표시된 대식 세포의 부피 밀도를 점 계수로 결정한다. 신선한 폐를 균질화하고 처리하고 고압 액체 크로마토 그래피에 의해 분석하여 하나 이상의 중간 크기의 기관지/폐가 테스모신의 결정을 위한 양성 폐요오드산-쉬프(Schiff) 염색을 나타내는 경우 마우스는 배상 세포 화생을 갖는 것으로 간주된다.

실시예 33: 천식 마우스 모델

[1219] 단일 흡입된 알레르겐 시험은 일부 개인 및 동물 모델에서 기도 반응의 급성 증가를 유발할 수 있다. 그러나, 반복된 알레르겐 흡입은 기도 반응의 보다 확연하고 일관되고 장기적인 증가를 입증한다. 이러한 알레르겐의 장기 반복된 흡입의 마우스 모델은 폐에서 알레르기성 질병의 장기적인 효과를 연구하고 인간 폐의 기도 과민반응의 유도에 수반된 세포, 메커니즘, 분자 및 매개체를 기술하는데 사용되어 왔다.

[1220] 결정질 OVA는 피어스 캠 캄파니(Pierce Chem. Co., 미국 일리노이주 랍포드 소재)로부터 입수되고, 알루미늄 칼륨 설페이트(명반)는 시그마 캠 캄파니(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수되고, 발열원-미함유 중류수는 박스터 헬쓰케어 코포레이션(Baxter, Healthcare Corporation, 미국 일리노이주 디어필드 소재)으로부터 입수되고, 트랩솔(Trappsol, 상표) HPB-L100(수성 하이드록시프로필베타 사이클로덱스트린; 45 wt/vol% 수용액)은 사이클로덱스트린 테크놀로지스 디벨롭먼트 인코포레이티드(Cyclodextrin Technologies Development, Inc., 미국 플로리다주 제인즈빌 소재)로부터 입수된다. OVA(생리 식염수 중 500 ug/ml)를 같은 부피의 중류수 중의 10%(wt/vol) 명반과 혼합한다. 60분 동안 실온에서 항온처리한 후에 혼합물(10 N NaOH를 사용하여 pH 6.5)을 750 g에서 5분 동안 원심분리한다; 웰렛을 원래 부피로 중류수 중에 재현탁화하고 1시간 이내에 사용한다. 선택적 5-리폭시게나제 억제제인 질류톤(Zileuton)(N-[1-벤조[b]티엔-2-일에틸]-N-하이드록시우레아; 문헌[J. Pharmacol Exp Ther. 1991; 256: 929-937])을 트랩솔(상표)(히스타테크 인코포레이티드(Histatek, Inc.), 미국 위싱턴주 시애틀 소재)에 용해시켜 비만 세포 탈과립 억제제, f-Met-Leu-Phe-Phe("HK-X")를 제공한다.

[1221] 암컷 BALB/c 마우스(6 내지 8주령)는 0.2 ml(100 ug)의 OVA 및 명반을 상이한 프로토콜의 기준에 따라 복강내 투여받는다(문헌[J. Exp Med. 1996; 184: 1483-1494]). 마우스를 생리식염수 중의 0.2 ml의 케타민(0.44 mg/ml)/자일라진(6.3 mg/ml)으로 복강내로 마취시킨 후에, 개별적으로 상이한 날에, 0.05 ml 생리 식염수 중의 100 ug의 OVA의 용량을 비강내(i.n.) 제공하고 0.05 ml 생리 식염수 중의 50 ug의 OVA의 용량을 비강내 제공한다. 2개의 대조군을 사용한다: 제1군은 생리 식염수 및 명반을 복강내 제공받고 생리 식염수를 명반없이 비강내 제공받는다; 제2군은 OVA 및 명반을 복강내 제공받고 OVA를 명반없이 비강내 제공받고, 생리 식염수를 단독으로 제공받는다.

[1222] 기관 및 좌측 폐(우측 폐는 하기에 기재된 바와 같이 기관지 폐포 세척(BAL)을 위해 사용될 수 있음)를 수득하고 10% 천연 폼알데하이드 용액에서 실온에서 약 15시간 동안 고정한다. 파라핀에 끼워 넣은 후에, 조직을 5- μm 박편으로 절단하고 상이한 염색 또는 면역표시로 추가로 처리한다. 디스콤브(Discombe) 호산구 염색을 메틸렌 블루로 대비염색된 세포 수를 계수하기 위해 사용한다. 단위 기도 면적($2,200 \mu\text{m}^2$) 당 호산구 수를 형태 계측에 의해 결정한다(문헌[J. Pathol. 1992; 166: 395-404]; [Am Rev Respir Dis. 1993; 147:448-456]). 섬유증을 마손(Masson) 트라이크롬 염색으로 확인한다. 기도 점액을 하기 염색법에 의해 확인한다: 메틸렌 블루, 헤마토실린 및 에오신, 뮤시카르민, 알시안 블루 및 알시안 블루/폐요오드산 쉬프(PAS) 반응(문헌[Troyer, H., "Carbohydrates" in Principles and Techniques of Histochemistry, Little, Brown and Company, Boston, Mass., 1980: 89-121]; [Sheehan, D. C., et al., "Carbohydrates" in Theory and Practice of Histotechnology, Battle Press, Columbus, Ohio, 1980: 159-179]). 뮤신을 뮤시카르민 용액으로 염색하고; 메타닐 옐로우 대비염색을 사용한다. 산성 뮤신 및 황산화된 점액 물질을 알시안 블루(pH 2.5)로 염색하고; 뉴클리어 패스트 레드 대비염색을 사용한다. 중성 및 산성 점액 물질을 알시안 블루(pH 2.5) 및 PAS 반응에 의해 확인한다. 또한, 기관(직경: 0.5 내지 0.8 mm)의 점액 축적의 정도를 형태 계측에 의해 평가한다. 점액에 의

한 기관 직경의 폐색률을 0 내지 4+의 반정량적 규모로 분류한다. 조직학적 및 형태 계측정 분석을 프로토콜 설계를 모르는 개인에 의해 수행할 수 있다.

[1223] 제28일에, 생리 식염수 또는 OVA의 마지막 비강내 투여 후 24시간에, 메타콜린의 정맥내 주입에 대한 폐 역학을 마우스에서 생체내에서 문헌[10, 1958; 192: 364-368; J. Appl. Physiol. 1988; 64: 2318-2323; J. Exp. Med. 1996; 184: 1483-1494]에 기재된 체적 기록 방법에 의해 결정할 수 있다.

[1224] 주요 줄기 기관지에서 좌측 폐를 뚫은 후에, 우측 폐를 3회 0.4 ml의 생리 식염수로 세척할 수 있다. 0.05-ml의 풀링된 샘플의 분액으로부터의 기관지 폐포 세척(BAL) 유체 세포를 혈구 계산기를 사용하여 계수하고, 나머지 유체를 4°C에서 10분 동안 200 g에서 원심분리한다. 에이코사노이드 분석을 수행할 때까지 상청액을 70°C에서 저장할 수 있다. 세포 펠렛을 10% 소 혈청 알부민(BSA)을 함유하는 생리 식염수 중에 재현탁화한 후에, BAL 세포 도말을 유리 슬라이드 상에 제조한다. 호산구를 염색하기 위해, 건조된 슬라이드를 디스콤 희석액(증류수 중 0.05% 수성 에오신 및 5% 아세톤(vol/vol); 문헌[J. Exp. Med. 1970; 131: 1271-1287])으로 5 내지 8분 동안 염색하고 물로 0.5분 동안 헹구고 0.07% 메틸렌 블루로 2분 동안 대비염색한다.

[1225] 본 발명이 이의 구체적인 실시 양태를 참고하여 기술되었지만, 다양한 변화가 수행될 수 있고 등가물이 본 발명의 진정한 사상 및 범주를 벗어남이 없이 치환될 수 있음이 당업자에게 이해되어야 한다. 또한, 많은 변경이 수행되어 구체적인 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계를 본 발명의 객관적인 사상 및 범주에 맞출 수 있다. 이러한 모든 변경이 본원에 첨부된 특허청구범위의 범주에 속하는 것으로 의도된다.